

INCIDENCE DE L'ARTÉRITE VIRALE ÉQUINE CHEZ LES ÉQUIDES REPRODUCTEURS EN FRANCE ET SENSIBILITÉ DE SA SURVEILLANCE : ESTIMATION PAR MÉTHODE DE CAPTURE-RECAPTURE *

Amat Jean-Philippe^{1,2}, Vergne Timothée³, Tapprest Jackie¹, Ferry Bénédicte⁴, Hans Aymeric⁵, Hendrikx Pascal⁶, Dufour Barbara⁷ et Leblond Agnès²



RÉSUMÉ

L'artérite virale équine (AVE) est une maladie pouvant avoir un impact sanitaire et économique potentiellement important en filière équine. Pour cette raison, elle est surveillée dans plusieurs pays, en particulier chez les équidés reproducteurs pour éviter sa diffusion au cours de la monte. En France, cette surveillance repose essentiellement sur des tests sérologiques annuels (test de neutralisation virale) mais l'interprétation de certaines séries de résultats s'avère complexe, rendant difficile l'estimation du nombre de foyers. Dans cette étude, nous proposons des règles d'identification de la séroconversion afin d'estimer le nombre de foyers d'AVE qui ont été détectés par le dispositif de surveillance des reproducteurs (DSR) en France entre 2006 et 2013. Ces règles ont été définies par un groupe d'experts réunissant des épidémiologistes et des spécialistes de la maladie et de son diagnostic. Ainsi, a été considéré comme séroconversion tout passage d'un résultat négatif à un titre en anticorps au moins égal à 32, et toute augmentation d'un facteur huit ou supérieur du taux d'anticorps (i.e. augmentation d'au moins trois titres en anticorps). Ces règles ont permis d'identifier 239 cas et 177 foyers d'AVE détectés par le DSR sur la période considérée. La sensibilité du DSR a ensuite été estimée par le ratio entre le nombre de foyers détectés (177) et le nombre total de foyers apparus chez les reproducteurs (incluant les foyers non détectés), estimé par méthode de capture-recapture uniliste. Le nombre total de foyers a été estimé par une approche bayésienne à 215 (intervalle de crédibilité à 95 % $ICr_{95\%} = [195-249]$) et la sensibilité de la surveillance à 82 % ($ICr_{95\%} = [71-91]$). Ces travaux confirment la présence de l'AVE chez les équidés reproducteurs français et certains résultats suggèrent que plusieurs cas correspondent à des réinfections. Les règles spécifiques proposées pour l'identification des séroconversions pourraient être utiles pour d'autres études épidémiologiques afin d'estimer l'incidence de l'AVE dans d'autres parties de la population équine française. La surveillance de l'AVE chez les reproducteurs présente une bonne sensibilité et joue un rôle pertinent pour la maîtrise du risque de transmission au cours de la reproduction.

Mots-clés : surveillance épidémiologique, incidence, artérite virale équine, séroconversion, capture-recapture, approche bayésienne.

.../

* Texte de la communication orale présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA, 25 mars 2016

¹ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Laboratoire de pathologie équine de Dozulé, Unité Épidémiologie et anatomie pathologique, RD 675, 14430 Goustranville, France

² Institut national de la recherche agronomique (INRA) Clermont-Ferrand - Theix, UR346 Épidémiologie animale, Route de Theix, 63122 Saint-Genès-Champanelle, France

³ Royal Veterinary College, Veterinary Epidemiology, Economics and Public Health Group, London, United Kingdom

⁴ Institut français du cheval et de l'équitation (IFCE), Paris, France

⁵ Anses, Laboratoire de pathologie équine de Dozulé, Unité Virologie, 14430 Goustranville, France

⁶ Anses, Unité de coordination et d'appui à la surveillance, Direction des laboratoires, Lyon, France

⁷ École nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA), Unité Épidémiologie des maladies animales infectieuses, EpiMAI USC Anses, Université Paris-Est, Maisons-Alfort, France

.../..

ABSTRACT

Equine viral arteritis (EVA) may have serious health and economic impact on equine industry. For this reason, it is monitored in many countries, especially in breeding stock, to avoid its spread during breeding activities. In France, surveillance is mainly based on serological tests (viral neutralization test) but difficulties in interpreting a lot of results may impair the estimation of the number of outbreaks. In this study, we propose *ad hoc* rules for identifying seroconversion in order to estimate the number of outbreaks that were detected by the breeding stock surveillance component (BSC) in France between 2006 and 2013. Seroconversion was defined by an expert panel as a change in antibody titre from negative to at least 32, or as an eight-fold or greater increase in antibody level. Using these rules, 239 cases and 177 detected outbreaks by the BSC were identified. Subsequently, we calculated the BSC's sensitivity as the ratio of the number of detected outbreaks to the total number of outbreaks that occurred in breeding stock (including unreported outbreaks) estimated using a unilist capture-recapture model. The total number of outbreaks was estimated at 215 (95% credible interval: CrI_{95%} 195-249) and the surveillance sensitivity at 82% (CrI_{95%} 71-91) using a Bayesian approach. Our results confirm EVA circulation in French breeding stock and suggest that certain horses have been re-infected. Using the proposed rules for identifying seroconversion in other surveillance studies would improve future incidence investigations regarding other horse populations in France. Monitoring the EVA in breeding has good sensitivity and plays a relevant role in controlling the risk of transmission through mating.

Keywords: Epidemiological Surveillance, Incidence, Equine Viral Arteritis, Seroconversion, Capture-recapture, Bayesian approach.



I - INTRODUCTION

L'artérite virale équine (AVE) est une maladie infectieuse des équidés pouvant causer des troubles respiratoires et reproductifs, en particulier des avortements. Elle est également une cause de mortalité néonatale des poulains [Pronost *et al.*, 2010]. L'agent étiologique est un virus de la famille *Arteriviridae*, ordre *Nidovirales*. C'est un virus enveloppé à ARN simple brin positif, identifié pour la première fois aux Etats-Unis en 1953 après l'apparition d'un foyer dans la ville de Bucyrus dans l'Ohio [Timoney et McCollum, 1993]. La transmission virale se fait principalement de manière horizontale par les aérosols et par voie vénérienne, y compris par la semence congelée. La transmission verticale *in utero* est toutefois possible, de même que la transmission indirecte par des matières contaminées. Après infection, le virus est généralement éliminé en quelques jours ou semaines, à l'exclusion de certains étalons (jusqu'à 70 %) qui présentent un portage asymptomatique dans l'appareil reproducteur et peuvent excréter le virus dans leur semence. Ces

étalons excréteurs jouent le rôle de réservoir et peuvent transmettre le virus aux juments lors de la monte [Balasuriya *et al.*, 2013].

En France, le système de surveillance de l'AVE comporte plusieurs dispositifs assurant une surveillance événementielle réglementaire ou volontaire (*via* le Réseau d'épidémiologie en pathologie équine, le RESPE, pour les formes abortives) ou une surveillance programmée ciblant les équidés destinés à l'export, aux ventes aux enchères ou à la reproduction (Amat *et al.*, 2015). Le dispositif de surveillance des reproducteurs (DSR) a pour objectif de détecter l'infection chez les étalons et juments de certaines races avant saillie et d'éviter ainsi la diffusion de l'AVE durant la monte. Le DSR détecte quelques étalons excréteurs chaque année [Hans et Marcé, 2012]. Un plus grand nombre de cas d'infection est identifié chez les juments, en se fondant sur des tests sérologiques annuels, mais le nombre exact de séroconversions n'est pas connu. En outre, tous les reproducteurs ne sont pas testés. Par

conséquent, le nombre total de foyers incidents d'AVE chez les équidés reproducteurs français et la sensibilité du DSR ne sont pas connus.

Un défaut de détection des unités épidémiologiques infectées est fréquemment observé chez les dispositifs de surveillance sanitaire du fait de limites techniques et financières et/ou de particularités biologiques des agents pathogènes surveillés (formes asymptomatiques, infection fugace, faible réponse immunitaire, etc.). Les méthodes de capture-recapture, initialement développées dans les domaines de la démographie et de l'écologie, sont devenues ces dernières années des outils intéressants pour estimer la prévalence ou l'incidence réelle dans un contexte de surveillance imparfaite [Hook et Regal, 1995 ; Vergne *et al.*, 2015]. Ces méthodes permettent d'estimer le

nombre total d'unités infectées, qu'elles soient détectées ou non, et ainsi d'estimer la sensibilité de la surveillance en faisant le rapport entre le nombre d'unités infectées détectées et le nombre total d'unités infectées estimé par la méthode de capture-recapture utilisée.

Les objectifs de cette étude étaient :

1. de définir des règles *ad hoc* d'identification des séroconversions pour estimer le nombre de cas et de foyers incidents d'AVE détectés chez les équidés reproducteurs français entre 2006 et 2013,
2. d'estimer la sensibilité du dispositif de surveillance des reproducteurs, en estimant le nombre total de foyers d'AVE apparus sur cette période par une méthode de capture-recapture.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. DISPOSITIF DE SURVEILLANCE DES REPRODUCTEURS (DSR)

Le DSR est géré par des acteurs publics, l'Institut français du cheval et de l'équitation (IFCE) et privés, les stud-books. La surveillance de l'AVE chez les reproducteurs n'est pas formellement obligatoire, mais certains stud-books conditionnent l'inscription du poulain à naître au registre généalogique de la race à la réalisation de tests pour l'AVE chez l'étalon et la jument [Anonyme, 2014 ; IFCE, 2015a]. L'objectif de cette surveillance est de prévenir la contamination des reproducteurs et la propagation de la maladie par la monte naturelle ou artificielle. Les tests doivent être réalisés pour chaque saison de monte avant toute saillie. La saison de monte s'étalant généralement de février à juin chaque année, les tests sont effectués pour plus de 80 % d'entre eux entre janvier et avril [Vinatier, communication personnelle]. Les juments testées sont celles produisant des poulains de course. Il s'agit de - quasiment- toutes les juments de race Pur-Sang (PS) et Autre-Que-Pur-Sang (AQPS) et d'une partie des juments de races Arabe (AR), Anglo-Arabe (AA) et Selle Français (SF) [IFCE, 2015a]. Une vingtaine de races d'étalons utilisés en monte naturelle sont aussi sous surveillance ainsi que tous les étalons utilisés pour l'insémination artificielle. Quelques demandes d'analyses volontaires sont également

effectuées pour des juments et étalons d'autres races.

La France comporte environ 40 000 élevages d'équidés, c'est-à-dire de structures professionnelles ou de particuliers détenant au moins une jument utilisée pour la reproduction, appelée ci-après jument reproductrice ou poulinière. Ces élevages regroupent environ 8 000 étalons et 80 000 poulinières en activité, toutes races confondues. Environ 7 000 de ces élevages détiennent les 13 000 équidés testés pour l'AVE chaque année, dont 10 000 juments. Ces juments sont réparties dans 6 000 élevages situés dans 2 000 communes. Plus de 40 % de ces communes sont en Basse-Normandie, Pays-de-la-Loire ou Bretagne, les trois plus grandes régions d'élevage du pays [Ferry, Dornier, Vinatier, communications personnelles].

La surveillance repose essentiellement sur la réalisation annuelle de tests sérologiques, le test de neutralisation virale (*viral neutralization test*, VNT), réalisé sur sérum. Le VNT, test de référence prescrit par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) pour l'AVE [OIE, 2013], détecte la présence d'anticorps neutralisants qui persistent plusieurs années après infection naturelle [Timoney et McCollum, 1993]. Il est le seul test utilisé chez les poulinières, étant donné qu'il n'existe pas de persistance virale chez les juments

[Balasuriya *et al.*, 2013] et qu'elles ne sont pas vaccinées. En effet, un vaccin à virus inactivé (Artervac® Zoétis Santé animale, Kalamazoo, Michigan, USA) est commercialisé en France et induit chez l'équidé vacciné une production d'anticorps neutralisants détectables par VNT, mais les juments ne sont pas vaccinées en France contrairement à une partie des étalons [Ferry, communication personnelle]. La surveillance des étalons repose en partie sur le VNT mais aussi sur la mise en œuvre de tests virologiques pour la détection du virus dans la semence, par isolement viral et test d'amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction* ou RT-PCR). En plus des étalons vaccinés, ces tests virologiques sont pratiqués, en cas de résultat positif en VNT, pour confirmer l'infection et pour vérifier si l'étalon excrète le virus dans sa semence.

Les données collectées par le DSR - dont la date des tests, les méthodes, les résultats, les laboratoires, les identifiants de l'équidé et sa localisation - sont enregistrées par l'IFCE dans la base de données SIRE (Système d'information relatif aux équidés).

2. DONNÉES UTILISÉES

Les données utilisées proviennent de la base SIRE. Les données relatives à tous les équidés reproducteurs avec au moins un résultat positif en VNT entre janvier 2006 et décembre 2013 ont été extraites. Pour chaque équidé, un identifiant unique, le sexe, la localisation, la date et les résultats des tests sérologiques de l'AVE (VNT) étaient disponibles. Les données relatives à 1 645 juments et 32 étalons ont ainsi été obtenues. Une partie des résultats d'analyse relatifs aux étalons n'étant pas interprétables, et compte tenu de leur faible nombre en regard des juments, seules les données portant sur les juments ont été analysées dans cette étude. Parmi les 8 934 résultats sérologiques de juments, seuls 28 ont été classés ininterprétables (0,3 %) et n'ont pas été utilisés. Pour la localisation de la jument, la commune de l'élevage enregistrée au début de chaque saison de monte (« lieu de stationnement habituel de la jument ») a été utilisée. Pour les juments identifiées comme des cas d'après les règles définies dans cette étude (voir *infra*), le nombre de juments testées pour l'AVE dans la même commune et au cours de la même année a également été extrait de la base SIRE.

3. DÉFINITION DU CAS

Le cas a été défini comme une jument présentant une séroconversion, détectée par l'interprétation d'au moins deux résultats sérologiques. L'objectif était de dénombrer les nouveaux cas détectés chaque année par le dispositif. Pour cette raison, et compte tenu de la persistance des anticorps pendant plusieurs années après infection, l'obtention d'un résultat positif isolé n'a donc pas conduit à conclure à un nouveau cas. L'analyse d'une série de résultats de VNT sur plusieurs années pour un même équidé s'est avérée complexe dans un grand nombre de cas. Par conséquent, un groupe d'experts a été constitué afin d'établir des règles d'identification de la séroconversion spécifiquement pour cette étude. Les quatre experts sollicités étaient des épidémiologistes et des spécialistes de la maladie et de son diagnostic de laboratoire.

4. DÉFINITION DU FOYER

Le foyer a été défini comme une commune dans laquelle au moins un cas d'AVE est apparu au cours d'une année, au sein des équidés reproducteurs. Il s'agit donc d'une « commune-année » infectée. Lorsque plusieurs cas d'infection apparaissaient dans une même commune au cours d'années différentes, ils furent comptabilisés séparément, chaque année étant prise en compte comme un foyer différent. Les communes ainsi considérées sont celles détenant au moins une jument testée pour l'AVE, c'est-à-dire utilisée pour produire un poulain de course.

La commune a été choisie car c'est le niveau d'information géographique le plus précis renseigné dans la base SIRE comme lieu de stationnement habituel des juments, l'adresse précise et la liste des élevages n'étant pas disponibles. La France comporte 36 552 communes, dont la superficie médiane est de 10,7 km² et les premier et troisième quartiles sont respectivement de 6,4 et 18,3 km² [INSEE, 2011]. A chaque nouvelle saison de monte au cours de laquelle une jument est testée pour l'AVE, une commune de stationnement est enregistrée dans la base SIRE pour cette jument. En cas de déménagement ou changement de détenteur, des communes différentes peuvent donc apparaître pour une même jument au cours du temps.

Les juments étant généralement testées chaque année et en début d'année, avant la monte, il a été

formulé comme hypothèse de travail qu'une séroconversion détectée une année a révélait une infection s'étant très probablement produite l'année $a-1$. Ainsi, le foyer a été considéré comme étant la commune de stationnement de l'année $a-1$. Si la commune de stationnement de l'année $a-1$ n'était pas enregistrée dans la base SIRE, l'année $a-2$ voire $a-3$ a été prise en compte.

Les juments produisant des poulains de course sont généralement mises à la reproduction -et donc testées- chaque année. Le corollaire est que l'identification d'une séroconversion nécessite en principe d'analyser les résultats de deux années successives, voire plus. La centralisation et consolidation des données étant assurée depuis une dizaine d'année, les résultats les plus anciens du jeu de données analysé sont ceux de 2006. Il en découle que des séroconversions ont pu être détectées à partir de 2007 et jusqu'en 2013 inclus. Du fait de l'hypothèse de travail précédente d'une infection se produisant l'année précédant la découverte de la séroconversion, la présente étude a donc permis d'identifier le nombre de cas d'infection s'étant produits de 2006 à 2012 inclus.

5. MÉTHODE DE CAPTURE-RECAPTURE, APPROCHE BAYESIENNE

Une fois le nombre de foyers détectés par le DSR et la distribution de ces foyers selon le nombre de cas détectés en leur sein connus, le nombre total de foyers N_{inf} peut être estimé par méthode de capture-recapture. Les méthodes de capture-recapture permettent d'estimer un nombre d'unités épidémiologiques infectées (individus, lots, élevages, communes, départements, etc.) en modélisant le nombre de détections multiples de chacune des unités infectées détectées. Selon le nombre de sources de données considérées, deux familles de méthodes de capture-recapture sont distinguées : les approches unilistes et multilistes [Vergne *et al.*, 2015]. Les approches multilistes sont applicables lorsque les unités infectées peuvent être détectées par plusieurs dispositifs ou systèmes de surveillance, tandis que les approches

unilistes modélisent les fréquences de détection des unités infectées détectées par une seule source (ou « une liste ») d'observations [Chao *et al.*, 2001 ; Del Rio Vilas et Böhning, 2008 ; Vergne *et al.*, 2012 ; Bronner *et al.*, 2013]. Dans le présent travail, une approche uniliste a été employée avec le DSR comme seule source de détection, et les unités épidémiologiques prises en compte ont été les foyers d'AVE. La fréquence de détection des foyers fut le nombre de cas d'AVE détectés par le DSR au sein de chaque foyer. Ainsi, un foyer a pu être soit détecté ou « capturé » une fois ou plus (si un ou plusieurs cas ont été détectés), soit non détecté si aucun cas du foyer n'a pu être détecté par le DSR.

Soit Y_i la variable dénombrant les cas (*i.e.* juments infectées) détectés dans le foyer i . L'hypothèse a été faite que Y_i suit une loi de distribution binomiale de paramètres t_i et π , avec t_i le nombre de juments testées dans le foyer i et π la probabilité qu'une jument testée soit identifiée comme un cas d'AVE. La variable Y_i peut donc prendre les valeurs de 0 à t_i , t_i étant le dénominateur binomial, correspondant au nombre maximal de cas pouvant être détectés dans le foyer i [Cameron et Trivedi, 2013 ; Hothorn et Everitt, 2014]. Pour chaque foyer détecté, le nombre de juments testées la même année au sein du foyer a été extrait de la base SIRE et variait de 1 à 109, avec une moyenne de 15,7 et une médiane de 7. Une jument testée est identifiée comme un cas si elle est infectée et si son infection est détectée (le VNT et les règles d'identification des cas proposées *infra* étant considérés parfaitement spécifiques). Ces deux conditions devant être simultanément remplies, la probabilité π a été décomposée en produit de Inc , le taux d'incidence intra-foyer, par SeR , la sensibilité des règles proposées pour l'identification des séroconversions (SeR incluant la sensibilité du test). Etant donné que le nombre de foyers avec aucun cas détecté (zéro détection, $y_i=0$) est inconnu, le nombre de cas observés par foyer est strictement positif et suit une distribution binomiale *tronquée en zéro* telle que :

$$P(Y_i = y_i | y_i > 0, t_i, Inc, SeR) = \frac{t_i!}{y_i!(t_i - y_i)!} \frac{(Inc * SeR)^{y_i} (1 - Inc * SeR)^{t_i - y_i}}{1 - (1 - Inc * SeR)^{t_i}}$$

avec y_i le nombre de juments infectées détectées dans le foyer i et t_i le nombre de juments testées pour l'AVE dans le foyer i .

Les paramètres Inc et SeR ont été estimés par approche bayésienne avec le logiciel WinBUGS [Spiegelhalter *et al.*, 2003]. La distribution

binomiale tronquée en zéro n'étant pas incluse dans WinBUGS, elle a été spécifiée à l'aide du « zero-trick » proposé à cet effet par Spiegelhalter *et al.* [2003]. Les distributions *a priori* des paramètres Inc et SeR ont été déterminées à dire d'experts en sollicitant les mêmes spécialistes que

pour la définition des règles d'identification de la séroconversion. Il a été demandé aux experts d'estimer individuellement la valeur la plus probable pour chaque paramètre ainsi qu'un intervalle de confiance à 90 %. La moyenne des valeurs les plus probables proposées et le plus petit 5^{ème} percentile ont été utilisés pour définir des distributions beta à l'aide du logiciel EpiTools^{®8}. Le choix du plus petit 5^{ème} percentile plutôt que d'une moyenne a été justifié par le souhait de ne pas fournir au modèle un *a priori* trop informatif compte tenu des incertitudes sur les valeurs des paramètres. Des distributions beta *a priori* de paramètres (4,6, 9,3) et (44,9, 11,3) ont respectivement été utilisées pour *Inc* et *SeR*. Les distributions *a posteriori* ont été déterminées en simulant trois chaînes de 10 000 itérations chacune. La convergence des chaînes a été vérifiée visuellement par le tracé de l'historique et le test de Brooks-Gelman-Rubin. Ce test compare les variances inter- et intra-chaînes et doit converger vers 1, ce qui s'est vérifié dans cette étude. Les 2 000 premières itérations de chaque chaîne ont été retirées de l'analyse pour ne conserver que les simulations après convergence.

Les distributions *a posteriori* de *Inc* et *SeR* et le nombre de juments testées dans chaque foyer

$$\Pr(Y_i = 0) = \sum_{C_i=1}^{t_i} \Pr(Y_i = 0 \cap C_i = c_i).$$

L'équation précédente peut être décomposée en utilisant le théorème de Bayes sous la forme suivante :

$$\Pr(Y_i = 0) = \sum_{C_i=1}^{t_i} \{\Pr(Y_i = 0 | C_i = c_i) * \Pr(C_i = c_i)\}.$$

En utilisant les formules des fonctions de masse des distributions binomiale pour Y_i et binomiale tronquée en zéro pour C_i , l'équation précédente devient :

$$\Pr(Y_i = 0) = \sum_{C_i=1}^{t_i} \{(1 - SeR)^{c_i} * \frac{t_i!}{c_i! * (t_i - c_i)!} * Inc^{c_i} * (1 - Inc)^{t_i - c_i} / (1 - (1 - Inc)^{t_i})\}.$$

La probabilité $\Pr(Y_i=0)$ de ne pas détecter le foyer a été calculée pour chaque foyer détecté i avec WinBUGS en utilisant les données extraites de la base SIRE pour t_i et les distributions *a posteriori* de *Inc* et *SeR*.

Considérant que les distributions du nombre de

$$\widehat{N}_{mf} = \sum_{i=1}^{N_{obs}} \frac{1}{1 - \Pr(Y_i=0)},$$

avec N_{obs} le nombre de foyers détectés ou « observés » par le DSR.

La sensibilité du DSR, *SeD*, a été définie comme la proportion de foyers détectés par le DSR parmi tous les foyers apparus chez les reproducteurs durant le même laps de temps. Cette sensibilité a

détecté (donnée extraite de la base SIRE) ont ensuite été utilisés pour estimer le nombre total de foyers N_{mf} et la sensibilité du DSR. Pour cela, il a été considéré que C_i , le nombre de cas (détectés ou non) parmi les juments testées dans un foyer i , suivait une distribution binomiale tronquée en zéro de paramètres t_i , le nombre de juments testées dans le foyer i , et *Inc*, le taux d'incidence intra-foyer. Cette distribution est tronquée en zéro car il est considéré que dans tout foyer il y a au moins un cas parmi les juments testées, toutes les juments reproductrices étant considérées testées.

Parmi les juments infectées testées C_i , seules certaines sont effectivement détectées comme des cas. Il a été considéré que Y_i , le nombre de cas détectés dans un foyer i , suivait une loi binomiale de paramètre C_i et *SeR*, la sensibilité des règles proposées pour l'identification des séroconversions. Ainsi pour chaque foyer détecté, la probabilité de ne pas l'avoir détecté a été calculée, c'est-à-dire la probabilité $\Pr(Y_i=0)$ qu'aucun cas n'ait été détecté. Pour chaque foyer i , cette probabilité a été obtenue en faisant la somme des probabilités que $Y_i=0$ pour toutes les valeurs possibles du nombre de cas C_i , comprises entre 1 et t_i , t_i étant le nombre de juments testées dans le foyer :

juments testées dans les foyers détectés et dans les foyers non détectés sont les mêmes, le nombre total de foyers d'AVE chez les reproducteurs a été estimé grâce à une extension de l'estimateur d'Horvitz-Thompson proposée par Van der Heijden *et al.* [2003] :

été estimée en faisant le rapport entre le nombre de foyers détectés N_{obs} et l'estimation du nombre total de foyers \widehat{N}_{mf} sur la période 2006-2012.

⁸ <http://epitools.ausvet.com.au/>

III - RÉSULTATS

1. RÈGLES PROPOSÉES POUR L'IDENTIFICATION DES SÉROCONVERSIONS

Il a été estimé par le groupe d'experts que les modifications du titre en anticorps chez une même jument pouvaient être dues à une infection ou une réinfection récente, ou bien à des raisons non infectieuses telles que des variations entre pratiques de laboratoires. Les juments n'étant pas vaccinées contre l'AVE en France, la vaccination n'a pas été retenue comme cause possible d'augmentation du titre en anticorps dans cette étude. Une infection récente semble se traduire par une augmentation du titre en anticorps bien plus forte que celle à laquelle on peut s'attendre du fait de variations entre laboratoires [Go *et al.*, 2012]. Toutefois, il n'existe pas de description précise de l'évolution du titre en anticorps durant les semaines, mois et/ou années qui suivent une infection naturelle et il est parfois difficile de distinguer une infection récente d'une variation pour d'autres raisons à la lecture d'une série de résultats de VNT.

Afin de proposer des règles spécifiques à cette étude permettant d'identifier les séroconversions avec un haut degré de certitude, le groupe d'experts a étudié une cinquantaine de séries de titres en anticorps différentes issues des données extraites de la base SIRE. Deux types de séries ont été distingués. Le premier type correspond aux juments dont le premier résultat de VNT disponible est négatif et chez lesquelles un ou des titres en anticorps positifs sont obtenus ensuite. Le second type correspond à des juments dont le premier résultat est positif et chez lesquelles une augmentation du titre est ensuite observée.

Pour le premier type de séries, plusieurs profils ont été observés dans les données extraites. Beaucoup de juments présentaient des résultats initiaux négatifs suivis de résultats positifs uniquement ; la séroconversion est relativement facile à détecter lorsque les titres demeurent élevés et stables (voir « jument 1 » sur la figure 1). Certains profils plus surprenants présentaient des résultats initialement

négatifs, puis positifs et à nouveau négatifs (éventuellement suivis de nouveaux résultats positifs). Pour une petite partie de ces cas, un résultat négatif unique apparaissait au milieu d'une série de plusieurs titres élevés (voir « jument 2 » sur la figure 1). Un tel résultat négatif est probablement erroné, par exemple du fait d'une erreur d'analyse ou de saisie. Mais pour la plus grande partie de ces séries alternant résultats positifs et négatifs, les titres en anticorps étaient très faibles, c'est-à-dire généralement égaux à quatre ou huit. Ce type de variation autour de valeurs faibles (voir « jument 3 » et « jument 4 » sur la figure 1) correspond vraisemblablement à des équidés infectés plusieurs années auparavant et non pas de manière récente.

Pour le second type de séries de titres en anticorps (avec un premier résultat de VNT positif), les experts ont tenté d'identifier les augmentations de titres suffisamment importantes pour pouvoir conclure qu'elles sont probablement la conséquence d'une réinfection [Balasuriya et MacLachlan, 2004]. Plusieurs profils ont également été observés. Chez certaines juments le titre en anticorps augmentait fortement, par exemple de 16 à 512, et durablement, s'avérant compatible avec une réinfection récente (voir « jument 5 » sur la figure 2). Mais dans la plupart des cas, le premier résultat positif était suivi de titres équivalents, inférieurs ou légèrement supérieurs (voir « jument 6 » sur la figure 2). Pour ces juments, l'infection par le virus de l'AVE remonte probablement à plusieurs mois/années, et le titre en anticorps peut décliner ou varier légèrement autour de valeurs basses (voir « jument 7 » sur la figure 2 ainsi que les juments 3 et 4 sur la figure 1) ou de valeurs plus hautes (voir « jument 6 »).

Il est par ailleurs intéressant de noter que les résultats de VNT étudiés ont montré une persistance des anticorps neutralisant le virus de l'AVE pendant au moins huit ans chez des juments naturellement infectées.

Figure 1

Exemple de séries de titres en anticorps neutralisant le virus de l'AVE chez quatre juments reproductrices testées chaque année durant huit ans avec un test de neutralisation virale (VNT) et présentant un premier résultat négatif

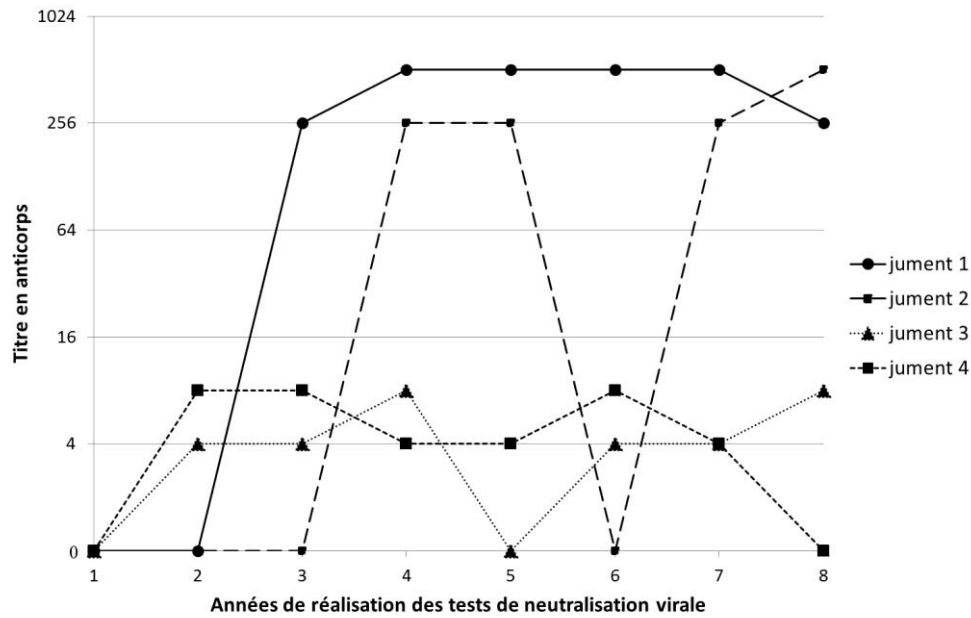
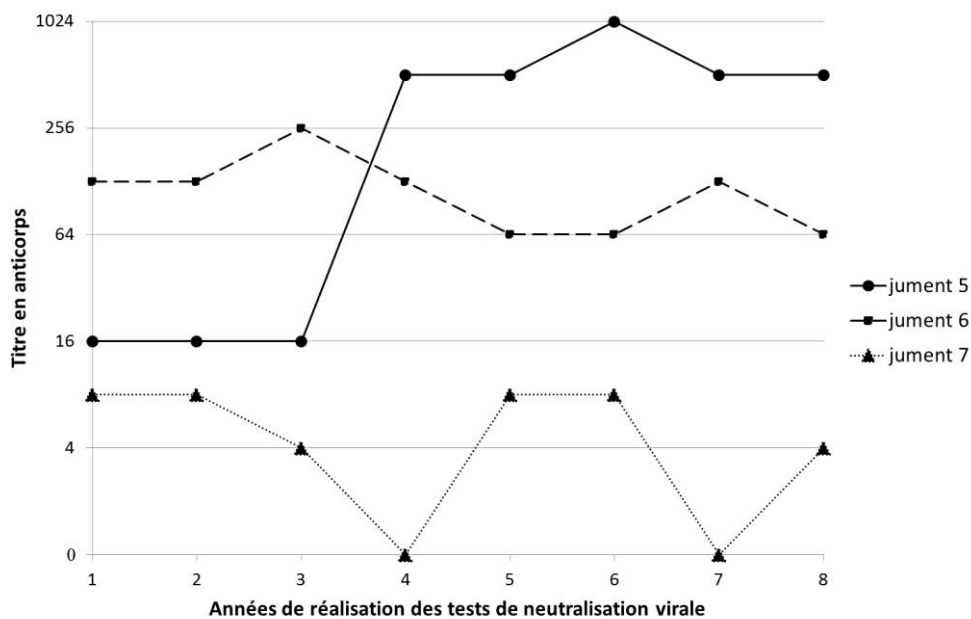


Figure 2

Exemple de séries de titres en anticorps neutralisant le virus de l'AVE chez trois juments reproductrices testées chaque année durant huit ans avec un test de neutralisation virale (VNT) et présentant un premier résultat positif



Le groupe d'experts a analysé les raisons possibles des variations de titres en anticorps autres qu'une infection/réinfection récente. D'après le Laboratoire national de référence (LNR) pour l'AVE, qui conduit régulièrement des essais inter-laboratoires d'aptitude avec le réseau d'une douzaine de laboratoires d'analyses agréés par le Ministère français chargé de l'Agriculture, le titre en anticorps peut rester stable ou varier légèrement chez un équidé infecté depuis plusieurs mois ou années et testé régulièrement. Cette variation est très généralement comprise entre un titre au-dessous et un titre au-dessus de la « vraie » valeur centrale. Ainsi, les titres en anticorps chez un équidé avec un taux d'anticorps « stable » peuvent varier du simple au quadruple (par exemple entre 64 et 256) ; dans le cas d'un taux en anticorps stable mais bas, une variation similaire peut être observée mais incluant des résultats négatifs (résultat négatif ou titre égal à quatre ou à huit). Les variations plus importantes semblent très peu probables.

Pour ce travail, le groupe d'experts a considéré comme étant une séroconversion :

1. le passage d'un résultat négatif à un titre au moins égal à 32, ou
2. une augmentation d'au moins trois titres en anticorps pour les juments ayant des résultats initiaux positifs (figure 3), c'est-à-dire une augmentation du taux d'anticorps d'au moins huit fois (par exemple, passage d'un titre 16 à 128 ou supérieur).

La séroconversion a été identifiée en comparant des résultats de VNT issus de deux années successives ou plus, étant donné que les juments reproductrices ne sont parfois pas testées pendant une année et que la détection d'une augmentation du titre en anticorps suite à une infection/réinfection peut quelquefois nécessiter deux années de tests. En effet, si la jument est prélevée très peu de temps après l'infection, la production d'anticorps peut être encore faible, ne permettant pas leur détection ou l'atteinte des seuils d'augmentation de titres définis précédemment pour identifier une séroconversion. Dans ce cas, celle-ci ne sera détectée que si des tests sérologiques sont effectués l'année suivante.

Afin d'analyser la sensibilité des règles proposées pour l'identification des séroconversions, une règle alternative a aussi été appliquée. Il s'agit de considérer également comme séroconversion le passage d'un résultat négatif à un titre égal à 16 - ou au titre intermédiaire 24. Cette règle alternative est plus sensible mais moins spécifique que celles définies précédemment. La sensibilité du DSR estimée avec les règles retenues a été comparée avec celle estimée en utilisant la règle alternative.

2. NOMBRE DE CAS ET DE FOYERS D'ARTÉRITE VIRALE ÉQUINE DÉTECTÉS PAR LE DSR

En appliquant les règles spécifiques proposées pour identifier les séroconversions, 239 cas d'AVE détectés entre 2006 et 2013 par le DSR chez les juments reproductrices ont été comptabilisés (figure 3). Pour trois cas, la commune de l'élevage n'était pas enregistrée dans la base SIRE et ils ont donc été retirés de la suite de l'analyse.

Les juments de race Pur-Sang représentent la plus grande partie des cas d'AVE détectés par le DSR, devant les Selle-Français (tableau 1). A l'exception d'une jument de selle de race non connue, tous les autres cas avec localisation connue appartiennent aux cinq races précédemment citées.

Les 236 cas d'AVE détectés dont la localisation était connue ont ensuite été comptabilisés par foyer (commune-année infectée). Dans 85 % des cas, la commune de l'élevage pour l'année $a-1$ était disponible et a été utilisée. Pour les autres juments, cette donnée n'était pas enregistrée dans la base SIRE et la commune pour l'année $a-2$ voire $a-3$ a été utilisée pour respectivement 14 % et moins de 2 % (quatre juments) des cas. Au bilan, 177 foyers ont été identifiés (tableau 2). La grande majorité des foyers ne comportait qu'un seul cas détecté et un maximum de 30 cas ont été détectés dans un même foyer.

En appliquant la règle alternative d'identification des séroconversions, le nombre de cas d'AVE détectés chez les juments reproductrices par le DSR entre 2006 et 2013 s'élève à 304, répartis dans 235 foyers.

Figure 3

Arbre de décision présentant les règles utilisées pour identifier les cas incidents d'artérite virale équine chez les juments reproductrices testées entre janvier 2006 et décembre 2013 en France au moyen du test de neutralisation virale (VNT)

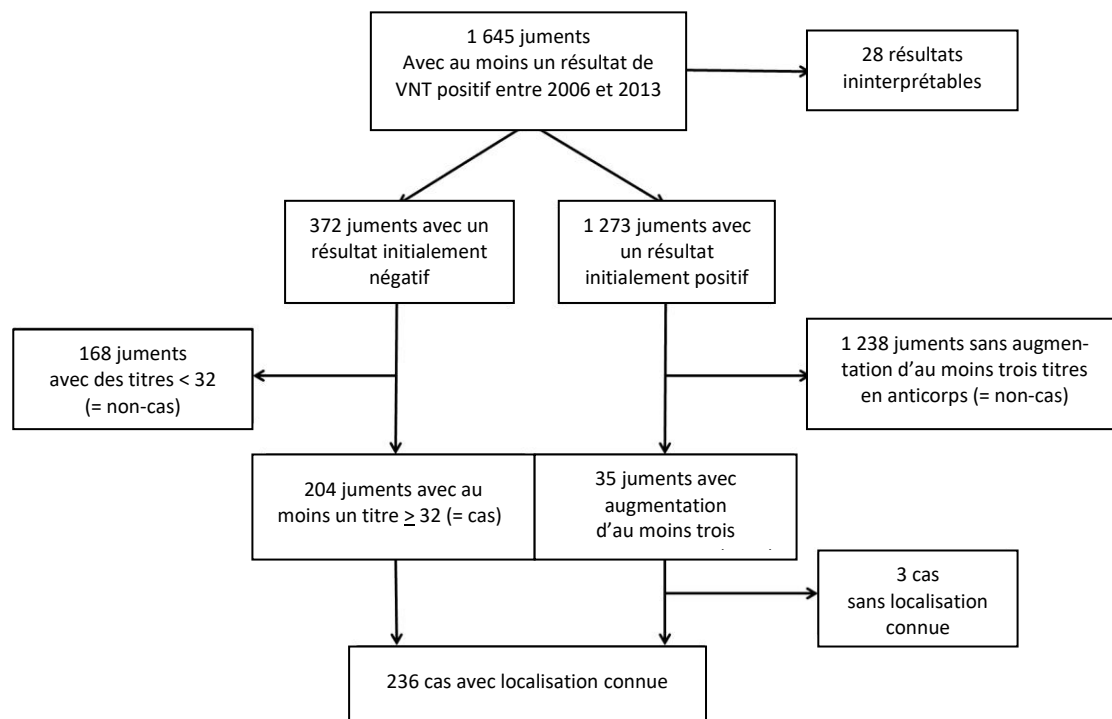


Tableau 1

Nombre de cas d'artérite virale équine (AVE) avec localisation connue, par race, détectés chez les juments reproductrices par le dispositif de surveillance des reproducteurs (DSR) entre 2006 et 2013

Race de la jument	Pur-Sang	Arabe	Anglo-Arabe	Autre-Que-Pur-Sang	Selle Français	Autre (race de selle)	Total
Nombre de cas d'AVE avec localisation connue détectés par le DSR	170	5	26	1	33	1	236

Tableau 2

Nombre de cas d'artérite virale équine (AVE) par foyer détectés chez les juments reproductrices par le dispositif de surveillance des reproducteurs (DSR) entre 2006 et 2013

Nombre de cas d'AVE détectés par foyer	0	1	2	3	4	7	8	30	Total
Nombre de foyers identifiés en utilisant les règles proposées par les experts pour l'identification des séroconversions	-	158	13	1	3	1	-	1	177
Nombre de foyers identifiés en utilisant la règle alternative pour l'identification des séroconversions	-	209	18	3	3	-	1	1	235

3. ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE FOYERS D'ARTÉRITE VIRALE ÉQUINE CHEZ LES REPRODUCTEURS ET DE LA SENSIBILITÉ DU DISPOSITIF DE SURVEILLANCE DES REPRODUCTEURS

Les distributions *a posteriori* de Inc , taux d'incidence intra-foyer, de SeR , sensibilité des règles proposées pour l'identification des séroconversions, de N_{inf} , nombre total de foyers et de SeD , sensibilité du DSR, sont présentées dans le tableau 3. Dans ce tableau apparaissent les médianes des distributions et les intervalles de crédibilité à 95 % (IC_{95%}), qui sont les intervalles

comportant 95 % des valeurs *a posteriori* estimées. Le nombre total de foyers d'AVE apparus chez les reproducteurs entre 2006 et 2012 (\widehat{N}_{mf}) a été estimé à 215 (IC_{95%} 195-249) par le modèle, soit une moyenne de 31 foyers par an (IC_{95%} 28-36).

Durant cette période de sept ans, 177 foyers ont été détectés par le DSR. Le rapport entre ce nombre et le nombre total estimé de foyers a permis au modèle d'estimer une sensibilité du DSR (\widehat{SeD}) de 82 % (IC_{95%} 71-91) pour la détection de foyers au sein des communes détenant au moins une jument produisant des poulains de course (tableau 3).

Tableau 3

Taux d'incidence d'artérite virale équine (AVE) intra-foyer, sensibilité des règles proposées pour l'identification des séroconversions, nombre total de foyers chez les reproducteurs et sensibilité du dispositif de surveillance des reproducteurs (DSR) estimés par le modèle pour la période 2006-2012

Paramètre estimé		Médiane	Intervalle de crédibilité à 95 %
\widehat{Inc}	Taux d'incidence intra-foyer (%)	4,9	3,8-6,4
\widehat{SeR}	Sensibilité des règles proposées pour l'identification des séroconversions (%)	79	66-88
\widehat{N}_{mf}	Nombre total de foyers d'AVE	215	195-249
\widehat{SeD}	Sensibilité du DSR (%)	82	71-91

En utilisant la règle alternative d'identification des séroconversions, le nombre total de foyers d'AVE est estimé à 287 (IC_{95%} 260-334) au cours de la même période. Toutefois, l'estimation de la sensibilité du DSR est quasiment identique à celle obtenue avec les règles proposées par les experts (médiane 82 %, IC_{95%} 70-90). En outre, l'utilisation

de cette règle alternative n'a pas entraîné de différence significative sur les distributions *a posteriori* du taux d'incidence intra-foyer (médiane 3,5 %, IC_{95%} 2,7-4,6), ni de la sensibilité des règles d'identification des séroconversions (médiane 79 %, IC_{95%} 66-88).

IV - DISCUSSION

1. RÈGLES D'IDENTIFICATION DES SÉROCONVERSIONS

Du fait de l'absence d'information précise dans la littérature scientifique sur l'évolution du taux d'anticorps chez les équidés infectés naturellement au cours des mois et années suivant l'infection, des règles spécifiques à cette étude ont été définies pour identifier les séroconversions. Il a été montré que les anticorps neutralisants sont détectés dès une à deux semaines après infection, avec un pic entre deux et quatre mois, et qu'ils peuvent

persister des années [Balasuriya et MacLachlan, 2004] mais sans description de la variation du titre en anticorps au cours des mois et années suivant l'infection. Il était donc difficile de fixer un seuil pour distinguer les nouveaux cas réels d'infection ou de réinfection des autres causes d'augmentation du titre en anticorps.

Les règles et seuils proposés dans cette étude sont probablement imparfaits mais il n'existe pas de test de référence pour vérifier leur pertinence. Le choix de ne pas considérer comme des

séroconversions les passages d'un résultat négatif à un titre de quatre, huit ou seize ainsi que les augmentations de seulement deux titres, peut paraître strict par rapport aux règles utilisées dans d'autres contextes. Ainsi, les études de prévalence réalisées dans différents pays considèrent généralement tout résultat sérologique positif comme un cas (s'agissant d'animaux non vaccinés), mais leur objectif n'est pas de mesurer un taux d'incidence [Chirnside, 1992 ; Newton *et al.*, 1999]. Des règles plus sensibles sont également appliquées, de manière légitime, pour les mouvements internationaux d'équidés en se fondant sur le Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE [OIE, 2015] et pour la gestion sanitaire des reproducteurs [Anonyme, 2014]. Dans ce dernier cas, tout passage d'un résultat sérologique négatif à positif et toute augmentation de deux titres en anticorps confère aux juments un statut « non conforme ». Ces juments sont alors écartées de la monte jusqu'à l'obtention d'un titre en anticorps stable ou déclinant sur un second prélèvement, réalisé après un intervalle d'au moins 14 jours. Même si l'application de ces règles sanitaires peut conduire à empêcher la monte pour des équidés non récemment infectés, il est prudent de considérer temporairement ces poulinières comme des possibles cas d'infection, présentant un risque potentiel de diffusion de la maladie devant être investigué et endigué. En outre, les mesures de restriction sont très généralement rapidement levées du fait de l'obtention d'un titre stable ou déclinant dans les semaines suivantes.

Les données disponibles tendent toutefois à montrer qu'une infection naturelle ou expérimentale induit généralement des titres élevés, c'est-à-dire égaux ou supérieurs à 64. Cette tendance se vérifie dans différentes études bien que le taux d'anticorps neutralisants puisse varier en fonction de la souche virale et que leur durée de persistance puisse différer selon qu'il s'agisse d'une infection naturelle, expérimentale ou d'une vaccination avec un virus vivant atténué [MacLachlan *et al.*, 1998 ; Timoney *et al.*, 2007 ; Summers-Lawyer *et al.*, 2011 ; Go *et al.*, 2012].

Il est important que l'historique des résultats soit conservé et accessible pour permettre l'interprétation correcte de tout nouveau résultat, aussi bien pour connaître le statut individuel et décider d'éventuelles mesures sanitaires (interdiction d'export, de monte, de vente, application de mesures de lutte, *etc.*) que pour réaliser une analyse des données à l'échelle d'une population. Une telle exploitation épidémiologique

nécessite la définition de règles *ad hoc* pour l'identification des séroconversions, règles qui peuvent varier selon le test utilisé, les pratiques de laboratoires ou la zone/pays considéré(e). De tels algorithmes d'interprétation de séries de titres en anticorps ont ainsi été définis pour d'autres maladies infectieuses [Premaratna *et al.*, 2012]. Les règles proposées dans la présente étude pourraient être utilisées pour l'exploitation des données collectées par les autres dispositifs surveillant l'AVE en France, voire pour la valorisation des données sanitaires dans les autres pays surveillant la maladie. Il faudrait bien sûr conserver les règles différentes évoquées précédemment et actuellement mises en œuvre pour la gestion de la reproduction et des mouvements internationaux, où l'interprétation des résultats doit se faire de manière plus prudente.

2. MODÈLE MATHÉMATIQUE UTILISÉ

Pour cette étude, les nombres observés de cas détectés par foyer ont été modélisés à l'aide d'une distribution binomiale tronquée en zéro, plutôt qu'une distribution de Poisson tronquée en zéro. La distribution de Poisson est considérée comme une approximation de la distribution binomiale lorsque le nombre d'essais (ou d'animaux testés) est grand et la probabilité de succès (ou probabilité qu'un animal testé soit détecté comme étant un cas ici) est petite. En revanche, lorsque les valeurs du numérateur et du dénominateur binomial sont proches, ce qui était souvent le cas ici pour chaque foyer, un modèle binomial est préférable [Hilbe, 2011]. Le modèle binomial est également recommandé lorsque le nombre de foyers avec plus d'un ou deux cas est faible, comme dans les données utilisées dans ce travail [Cameron et Trivedi, 2013].

L'utilisation d'un modèle binomial tronqué en zéro présuppose certaines hypothèses. En particulier, les observations sont présumées être indépendantes les unes des autres, c'est-à-dire que tous les équidés infectés doivent avoir la même probabilité d'être détectés [Dohoo *et al.*, 2010]. Comme c'est souvent le cas pour les animaux d'élevage, cette hypothèse est peut-être non respectée dans cette étude car les juments reproductrices sont fréquemment détenues en groupe et la probabilité de détection individuelle des cas peut varier d'un groupe à l'autre. La probabilité de détection peut également varier à l'échelle du groupe, c'est-à-dire de la commune (foyer) pour cette étude. Une commune

comportant un grand nombre de cas a en effet une plus grande probabilité d'être détectée comme étant infectée qu'une commune avec un seul cas. Le nombre de cas au sein d'une commune dépend de nombreux paramètres, dont le nombre d'équidés au sein de la commune, la pression d'infection, le temps écoulé entre l'introduction du virus et la réalisation des tests, le type d'utilisation des équidés et les pratiques d'élevage. Parmi ces pratiques, la fréquence des contacts intra- et inter-communes joue probablement un rôle important, car ils peuvent faciliter la diffusion du virus par voie aérienne et/ou vénérienne, à l'occasion de contacts au pâturage ou au box, d'introduction de nouveaux individus, de rassemblements ou des saillies. Le nombre de cas par foyer varie également en fonction de la proportion de juments possédant une immunité durable, acquise à la suite d'une infection naturelle. Plus cette proportion est grande, plus le nombre de cas possibles, et donc la probabilité de détection du foyer, diminuent. Ainsi, la probabilité de détection est plus faible pour les communes récemment infectées que pour celles dans lesquelles le virus n'a jamais été introduit. Cette étude comprenait probablement plusieurs communes comportant des juments avec une immunité acquise efficace, car plus de 1 400 juments séropositives, mais sans mise en évidence d'une séroconversion, ont été comptabilisées. Le faible taux d'incidence intra-foyer estimé pourrait s'expliquer par ce phénomène ainsi que, d'une part, par la présence possible de plusieurs élevages, dont certains non infectés, sur une même commune et, d'autre part, par la séparation des équidés dans des lots ou lieux distincts au sein d'un même élevage.

Les interactions entre tous les facteurs évoqués ont probablement conduit à une hétérogénéité importante de la probabilité de détection des cas et des foyers. Il aurait été utile de mesurer l'effet potentiel de ces paramètres et de les inclure le cas échéant comme covariables du modèle pour mieux prendre en compte l'hétérogénéité de détection, mais seul le nombre de juments testées par commune était disponible.

3. NOMBRE DE CAS ET DE FOYERS DÉTECTÉS PAR LE DSR

L'application des règles proposées pour l'identification des séroconversions a permis d'estimer que 239 cas et 177 foyers incidents d'AVE (infectés entre janvier 2006 et décembre 2012) ont été détectés par le DSR. Ces nombres ne

sont pas négligeables et confirment la circulation du virus de l'AVE chez les reproducteurs durant cette période. Ils justifient également la mise en place d'une surveillance dans le cadre de la monte, dans le but d'identifier les nouveaux cas d'infection et d'éviter la diffusion de la maladie *via* les activités de reproduction, en particulier au sein d'un cheptel généralement de haute valeur économique. Ces résultats peuvent aussi être utiles aux autorités sanitaires quant aux décisions qu'elles pourraient prendre vis-à-vis d'une extension de la surveillance programmée à d'autres races et/ou selon d'autres modalités, en complément des dispositifs existants de surveillance événementielle réglementaire ou volontaire (par le RESPE) et de surveillance programmée de la monte, des ventes et des exports [Amat *et al.*, 2015]. Sous réserve d'une étude de leur rapport coût-bénéfice, d'autres modalités pourraient en effet s'envisager, dont la surveillance à l'abattoir ou celle d'élevages sentinelles.

Parmi les 239 cas identifiés, 35 juments (15 %) ont présenté une augmentation d'au moins trois titres en anticorps après avoir présenté des résultats de VNT initialement positifs. Les juments reproductrices n'étant pas vaccinées, ces 35 poulinières ont probablement été réinfectées. Il est actuellement admis que l'infection naturelle induit une immunité durable et efficace contre la réinfection par la plupart sinon la totalité des souches du virus de l'AVE, mais la possibilité d'une réinfection a été proposée par certains auteurs [Balasuriya et MacLachlan, 2004].

La plupart des cas détectés sont de race Pur-Sang, suivis par les races Selle Français et Anglo-Arabe. Ces races sont, dans le même ordre décroissant, celles avec le plus grand nombre de juments testées dans le cadre de la monte chaque année. En 2012, elles représentaient respectivement 78 %, 11 % et 6 % des poulinières testées par le DSR. Pour chacune des cinq races étudiées, la proportion moyenne de cas parmi les juments testées était inférieure à 1 % entre 2006 et 2012. L'estimation du taux d'incidence par race n'a toutefois pas été réalisée car elle n'était pas un objectif de la présente étude et elle aurait nécessité des méthodes de calcul spécifiques, relatives à un échantillonnage à plusieurs degrés [Garin *et al.*, 2014a ; Garin *et al.*, 2014b]. Les données utilisées s'apparentent en effet à des données issues d'un échantillonnage à deux degrés, échantillonnage des communes puis des juments au sein des communes.

4. ESTIMATION DU TAUX D'INCIDENCE ANNUELLE DE L'AVE

Le taux d'incidence annuelle a été estimé en regroupant les données des différentes années (2006 à 2012) afin d'accroître la puissance statistique des résultats. Durant cette période, environ 6 000 élevages détenant des poulinières, répartis dans environ 2 000 communes, ont été testés chaque année dans le cadre du suivi sanitaire de la monte. L'estimation du taux d'incidence à l'échelle commune est de l'ordre de 1,6 % pour ces 2 000 communes, et de l'ordre 0,1 % en considérant l'ensemble des communes françaises, détenant ou non des poulinières suivies pour l'AVE.

Ces estimations semblent cohérentes mais il est toutefois difficile de les comparer avec les données disponibles pour d'autres régions du monde [Chirnside, 1992 ; Newton *et al.*, 1999 ; NAHMS, 2000 ; Chabchoub *et al.*, 2002 ; Braga *et al.*, 2012 ; Laabassi *et al.*, 2014 ; Amat *et al.*, 2016]. En effet, si de nombreuses études portant sur la situation sanitaire de l'AVE ont été publiées pour plusieurs pays, elles se sont focalisées sur la prévalence sérologique instantanée (en utilisant un seul résultat sérologique par animal) et non sur l'incidence, *a fortiori* annuelle. Compte tenu de la longue persistance des anticorps après infection, la prévalence sérologique instantanée estimée à partir de résultats sérologiques uniques est forcément supérieure à l'incidence annuelle, car tous les animaux avec un résultat sérologique positif sont comptabilisés comme cas, sans tenir compte de leur année d'infection. Deuxièmement, les modalités d'échantillonnage et les populations ciblées diffèrent selon les études. Certaines se fondent sur des enquêtes spécialement conçues pour estimer la prévalence [NAHMS, 2000 ; Chabchoub *et al.*, 2002 ; Braga *et al.*, 2012 ; Laabassi *et al.*, 2014], tandis que d'autres ont analysé des données collectées uniquement dans des sous-populations bien définies ou ont utilisé des résultats provenant d'équidés testés avant la monte, avant un échange international ou une vaccination, voire d'équidés suspectés d'être infectés par le virus de l'AVE [Chirnside, 1992 ; Newton *et al.*, 1999]. Selon les études, les races des équidés testés diffèrent. Or, les pratiques d'élevage varient beaucoup selon les races et l'utilisation des équidés, et celles-ci peuvent influencer le risque d'infection et le taux de prévalence. Enfin, la prévalence est très généralement mesurée à l'échelle individuelle et non collective telle que l'élevage ou la commune.

5. ESTIMATION DE LA SENSIBILITÉ DU DSR

La sensibilité du DSR apparaît relativement élevée. Les raisons d'un défaut modéré de sensibilité peuvent toutefois être recherchées et discutées, en particulier en ce qui concerne la population cible de la surveillance. En effet, seule une partie des équidés reproducteurs est testée annuellement. Les nombres et races d'équidés testés dépendent essentiellement des exigences des stud-books, bien qu'un dépistage volontaire puisse être demandé pour tout étalon ou poulinière. Cette hétérogénéité de la pression de surveillance selon les races a été prise en compte en sélectionnant pour l'analyse les cinq races de juments les plus fréquemment testées. Au total pour ces cinq races, seulement la moitié des juments reproductrices sont effectivement testées chaque année, car celles produisant des poulains non destinés à la course n'ont pas d'obligation de dépistage. Toutefois, la quasi-totalité des poulinières PS et AQPS sont ainsi testées et, pour les trois autres races, les élevages détenant des poulinières produisant des poulains de course ne détiennent généralement pas de juments produisant d'autres types de poulain. Il peut donc être considéré que dans les élevages produisant des poulains de course, la très grande majorité des juments reproductrices présentes sont testées chaque année.

Un défaut de sensibilité dû au test (VNT) et/ou à la gestion des données peut aussi être suspecté. Le VNT est la méthode de référence pour le dépistage de l'AVE et il n'existe pas d'autre méthode reconnue permettant de « certifier » la présence ou l'absence d'anticorps anti-AVE chez les équidés. D'après la littérature scientifique disponible, il n'existe toutefois pas d'évaluation précise de sa sensibilité ni de sa spécificité. Cependant, la sensibilité et la spécificité des autres tests sérologiques développés récemment (ELISA et *microsphere immunoassay* notamment) sont estimées en prenant le VNT comme référence ou « gold standard » [Cho *et al.*, 2000 ; Yun *et al.*, 2008 ; Chung *et al.*, 2013a ; Chung *et al.*, 2013b]. Concernant la fiabilité des résultats de laboratoires, la qualité des échantillons, des procédures de déclaration et de la saisie des données, elles ont toutes été évaluées comme étant satisfaisantes [Amat *et al.*, 2015] et ne semblent donc pas être la cause d'un défaut de sensibilité générale du DSR.

Le choix des règles d'identification des séroconversions influence inévitablement les résultats. Une analyse de sensibilité des résultats

obtenus aux variations de ces règles a été réalisée en utilisant une règle alternative plus sensible et moins spécifique. L'utilisation de cette règle alternative n'a pas entraîné de différence significative sur la sensibilité estimée du DSR, renforçant la confiance dans les règles retenues. En outre, des règles plus extrêmes semblaient peu appropriées, qu'il s'agisse de considérer comme séroconversion des augmentations plus faibles du titre en anticorps (au vu des causes possibles de légères variations évoquées précédemment) ou de se limiter aux augmentations plus fortes, option qui risquait d'exclure à tort bon nombre de cas réels sans vraiment éliminer de nouveaux « faux positifs ».

Bien que la sensibilité du DSR à l'échelle de la commune ait été estimée relativement élevée, elle est probablement aussi bonne, si ce n'est encore meilleure, à l'échelle élevage. Cette affirmation peut sembler contre-intuitive, la sensibilité s'améliorant généralement avec le passage à une unité épidémiologique plus large. Mais dans le cas présent elle s'explique par la situation et les caractéristiques épidémiologiques de l'AVE, la répartition des élevages au sein des communes et les liens épidémiologiques entre élevages. En effet, la sensibilité du DSR a été calculée en faisant le rapport du nombre de foyers détectés par le DSR par le nombre total de foyers estimés par le modèle. Celui-ci est inversement proportionnel à la probabilité π qu'une jument testée soit identifiée comme un cas d'AVE. La probabilité π dépend directement du nombre de cas détectés (numérateur binomial) et du nombre de juments testées par commune (dénominateur binomial). Or, chaque commune détenant des juments testées pour la monte comporte en moyenne trois élevages. Ainsi, l'utilisation de l'échelle commune a potentiellement conduit à comptabiliser ensemble des cas issus d'élevages différents, induisant un accroissement du numérateur binomial comparativement à l'échelle élevage. Une augmentation du nombre d'animaux testés et donc du dénominateur est également attendue et elle est probablement plus importante que celle du numérateur. En effet, le fait qu'un élevage soit infecté ne semble pas augmenter fortement le risque d'infection pour les élevages de la même commune comparativement à des élevages situés sur d'autres communes, étant donné que la maladie n'est contagieuse que par contact étroit (vénérien/aérien) et que les contacts des reproducteurs avec d'autres équidés sont généralement limités sur leurs lieux de détention, réduisant le risque de contamination par voisinage.

En revanche, le risque d'infection par voie vénérienne est bien réel pour les reproducteurs et il se présente généralement pour des équidés d'autres communes lors des déplacements pour la monte. La présence simultanée de plusieurs élevages infectés au sein d'une même commune semble ainsi peu fréquente et cette hypothèse est étayée par la très faible proportion de communes infectées avec plus d'un cas détecté (19/177) et la faible incidence estimée de l'AVE chez les reproducteurs en France. Parallèlement, le dénominateur augmente nécessairement lorsque les juments testées de plusieurs élevages sont comptabilisées plutôt que celles d'un seul élevage, en particulier dans les grandes régions d'élevage (Nord-Ouest de la France) où le nombre d'élevages par commune peut être élevé. L'hypothèse d'une probable surestimation du dénominateur est renforcée par le fait que le nombre moyen de juments testées par commune (4,7) est environ trois fois plus grand que le nombre moyen de juments au sein d'un élevage de reproducteurs (1,7) [IFCE, 2015b]. De plus, même au sein d'un même élevage, les juments sont parfois détenues dans des bâtiments ou lieux différents sans être mises en contact, réduisant le risque de transmission virale entre lots. Enfin, parmi les juments testées dans certaines communes, certaines sont probablement immunisées car anciennement infectées. Leur inclusion dans le dénominateur a certainement conduit à une augmentation artificielle du nombre de juments réceptives et donc à une diminution de π , une augmentation du nombre de foyers estimés et finalement une diminution de la sensibilité du DSR à l'échelle commune comparativement à l'échelle élevage.

Le recours à un modèle binomial tronqué en zéro a permis de prendre en compte en partie l'hétérogénéité de la probabilité de détection, en utilisant non seulement le nombre de cas détectés par le DSR et leur regroupement par commune, mais aussi le nombre de juments testées par commune. La connaissance de l'adresse des élevages aurait permis d'utiliser l'élevage et non la commune comme unité épidémiologique, tandis que l'inclusion de co-variables telles que le nombre d'équidés non testés au sein du foyer, le type d'élevage ou le nombre de contacts à risque par équidé ou par élevage aurait certainement permis de mieux modéliser l'hétérogénéité de détection et d'en discuter les raisons. Cependant, ces informations n'étaient pas disponibles. Par ailleurs, le relatif faible nombre de cas aurait peut-être empêché d'analyser l'effet de ces co-variables. S'il

serait utile de développer un modèle prenant mieux en compte l'hétérogénéité de détection, cet objectif est difficilement atteignable à l'heure actuelle. Dans l'attente de données plus précises et plus nombreuses, une perspective serait l'utilisation d'un modèle binomial négatif tronqué

en zéro [Hilbe, 2011] ou de modèles non-paramétriques permettant de prendre en compte l'hétérogénéité de manière vague ou implicite [Chao, 1987 ; Zelterman, 1988 ; Del Rio Vilas et Böhning, 2008].

V - CONCLUSION

Ces travaux ont montré que le nombre de cas et de foyers d'AVE n'est pas négligeable au sein du cheptel équin reproducteur français. Ils suggèrent également que plusieurs cas d'infection chez des juments correspondent à des réinfections, une situation non encore documentée à ce jour. La sensibilité du dispositif de surveillance des reproducteurs entre 2006 et 2012 apparaît relativement élevée, de l'ordre de 82 %

(IC_{95%} = [71-91]). Cette sensibilité pourrait toutefois être mieux estimée à l'échelle des élevages si leur localisation précise était enregistrée. Les règles spécifiques proposées pour l'identification des séroconversions pourraient être utilisées pour estimer l'incidence globale de l'AVE en France à condition de réunir les données collectées par les différents dispositifs de surveillance existants.

BIBLIOGRAPHIE

- Amat J.P., Hendrikx P., Tapprest J., Leblond A. et Dufour B. - Comparative evaluation of three surveillance systems for infectious equine diseases in France and implications for future synergies. *Epidemiol. Infect.*, 2015, **143**(14), 3122-3133.
- Amat J.P., Vergne T., Tapprest J., Ferry B., Hans A., Hendrikx P., Dufour B. et Leblond A. - Estimating the incidence of equine viral arteritis and the sensitivity of its surveillance in the French breeding stock. *Vet. Microbiol.*, 2016, **192**, 34-42.
- Anonyme - Arrêté du 30 janvier 2014 modifiant l'arrêté du 8 décembre 2003 portant approbation du règlement du stud-book français du cheval de pur sang, 2014.
- Balasureya U.B.R., Go Y.Y. et MacLachlan N.J. - Equine arteritis virus. *Vet. Microbiol.*, 2013, **167**(1-2), 93-122.
- Balasureya U.B.R. et MacLachlan N.J. - The immune response to equine arteritis virus: Potential lessons for other arteriviruses. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2004, **102**(3), 107-129.
- Braga P.R.C., De Souza Hunold Lara M.D.C.C., Dias A., Cunha E.M.S., Villalobos E.M.C., Ribeiro M.G. et Borges A.S. - Seroprevalence of equine viral arteritis in paulista mesoregions between 2007 and 2008. *Semina: Ciências Agrárias*, 2012, **33**(4), 1501-1506.
- Bronner A., Hénaux V., Vergne T., Vinard J.L., Morignat E., Hendrikx P., Calavas D. et Gay E. - Assessing the mandatory bovine abortion notification system in France using unilist capture-recapture approach. *PLoS ONE*, 2013, **8**(5), doi:10.1371/journal.pone.0063246.
- Cameron A. et Trivedi P. - Regression analysis of count data, second edition, Econometric Society Monographs, Cambridge University Press, 2013, 566 pages.
- Chabchoub A., Landolsi F., Mkaouer L., Lasfar F., Ghorbel A. et Ghram A. - Seroepidemiological survey on equine viral arteritis in two regions in Tunisia. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 2002, **55**, 93-97.
- Chao A. - Estimating the population size for capture - recapture data with unequal catchability. *Biometrics*, 1987, **43**(4), 783-791.
- Chao A., Tsay P.K., Lin S.H., Shau W.Y. et Chao D.Y. - The applications of capture-recapture models

- to epidemiological data. *Statist. Med.*, 2001, **20**(20), 3123-3157.
- Chirnside E.D. - Equine arteritis virus: an overview. *Brit. Vet. J.*, 1992, **148**, 181-197.
- Cho H.J., Entz S.C., Deregt D., Jordan L.T., Timoney P.J. et McCollum W.H. - Detection of antibodies to equine arteritis virus by a monoclonal antibody-based blocking ELISA. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2000, **64**(1), 38-52.
- Chung C., Wilson C., Timoney P., Adams E., Adams D.S., Chung J.S., Evermann J.F., Shuck K., Lee S.S. et McGuire T.C. - Comparison of an improved competitive enzyme-linked immunosorbent assay with the World Organization for Animal Health-prescribed serum neutralization assay for detection of antibody to Equine arteritis virus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2013a, **25**(2), 182-188.
- Chung C., Wilson C., Timoney P., Balasuriya U., Adams E., Adams D.S., Evermann J.F., Clavijo A., Shuck K., Rodgers S., Lee S.S. et McGuire T.C. - Validation of an improved competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect Equine arteritis virus antibody. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2013b, **25**(6), 727-735.
- Del Rio Vilas V.J. et Böhning D. - Application of one-list capture-recapture models to scrapie surveillance data in Great Britain. *Prev. Vet. Med.*, 2008, **85**(3-4), 253-266.
- Dohoo I., Martin W. et Stryhn H. - Veterinary epidemiologic research, second edition, VER inc., Charlottetown, Prince Edward Island, Canada, 2010, 865 pages.
- Garin E., Hendriks P., Ribière-Chabert M. et Chauzat M.P. - Epilobee : un programme Européen de surveillance de la mortalité des colonies d'abeilles. *Épidémiologie et santé animale*, 2014a, **66**, 43-50.
- Garin E., Ribière-Chabert M., Laurent M., Hendriks P. et Chauzat M.P. - When epidemiology meets apidology : a pan European surveillance program on honeybee colony losses (*Apis mellifera*). *Proceedings of the Society for veterinary epidemiology and preventive medicine conference. Dublin, Ireland. 26-28 March 2014*, 2014b, 247-270.
- Go Y.Y., Cook R.F., Fulgêncio J.Q., Campos J.R., Henney P., Timoney P.J., Horohov D.W. et Balasuriya U.B.R. - Assessment of correlation between in vitro CD3 + T cell susceptibility to EAV infection and clinical outcome following experimental infection. *Vet. Microbiol.*, 2012, **157**(1-2), 220-225.
- Hans A. et Marcé C. - Etat des lieux de l'artérite virale équine (AVE) en France en 2011. *Bulletin Épidémiologique, Santé Animale et Alimentation*, 2012, **54**, 62-63.
- Hilbe J.M. - Negative Binomial Regression, Cambridge University Press, New York, 2011, 570 pages.
- Hook E.B. et Regal R.R. - Capture-recapture methods in epidemiology: Methods and limitations. *Epidemiol. Rev.*, 1995, **17**(2), 243-264.
- Hothorn T. et Everitt B.S. - A handbook of statistical analyses using R, Third Edition, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton FL, 2014, 456 pages.
- IFCE - Monte 2016 : Dépistages et vaccinations sur les étalons et juments selon les règlements des stud-books. http://www.ifce.fr/wp-content/uploads/2015/08/SIRE-depistages_vaccinations_etalons_juments_MONTE_2016.pdf, 2015a, 2 pages.
- IFCE - Stats & cartes, 2015b, http://statscheval.haras-nationaux.fr/core/zone_menus.php?zone=229&r=1316.
- INSEE - Recensement de la population, 2011, http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=14&ref_id=popop023.
- Laabassi F., Amelot G., Laugier C., Zientara S., Nasri A.M. et Hans A. - Prevalence of equine viral arteritis in Algeria. *OIE Rev. Sci. Tech.*, 2014, **33**(3), 967-974.
- MacLachlan N.J., Balasuriya U.B.R., Hedges J.F., Schweidler T.M., McCollum W.H., Timoney P.J., Hullinger P.J. et Patton J.F. - Serologic response of horses to the structural proteins of equine arteritis virus. *J. Vet. Diagn. Investig.*, 1998, **10**(3), 229-236.
- NAHMS - Equine Viral Arteritis (EVA) and the U.S. Horse Industry. USDA:APHIS:VS, CEAH, National Animal Health Monitoring System, Fort Collins, CO, 2000, 40 pages.
- Newton J.R., Wood J.L.N., Castillo-Olivares F.J. et Mumford J.A. - Serological surveillance of equine viral arteritis in the United Kingdom since the outbreak in 1993. *Vet. Rec.*, 1999, **145**(18), 511-516.

- OIE - 2.5.10. Equine viral arteritis. *In*: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (Mammals, birds and bees). OIE (Ed.), 2013, 16 pages.
- OIE - Terrestrial Animal Health Code, Chapter 12.9. Infection with equine arteritis virus, 2015.
- Premaratna R., Weerasinghe S., Ranaweera A., Chandrasena T.N., Bandara N.W., Dasch G.A. et De Silva H.J. - Clinically helpful rickettsial disease diagnostic IgG titers in relation to duration of illness in an endemic setting in Sri Lanka. *BMC Res. Notes*, 2012, 5, DOI: 10.1186/1756-0500-1185-1662.
- Pronost S., Pitel P.H., Miszczak F., Legrand L., Marcillaud-Pitel C., Hamon M., Tapprest J., Balasuriya U.B., Freymuth F. et Fortier G. - Description of the first recorded major occurrence of equine viral arteritis in France. *Equine Vet. J.*, 2010, 42(8), 713-720.
- Spiegelhalter D., Thomas A., Best N. et Lunn D. - WinBUGS User Manual Version 1.4. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/wp-content/uploads/manual14.pdf>, 2003.
- Stärk K.D.C. et Häsler B. - The value of information: Current challenges in surveillance implementation. *Preventive Veterinary Medicine*, 2015, 122(1-2), 229-234.
- Summers-Lawyer K.A., Go Y.Y., Lu Z., Timoney P.J., McCue P.M., Zhang J., Shuck K.M. et Bruemmer J. - Response of stallions to primary immunization with a modified live equine viral arteritis vaccine. *J. Equine Vet. Sci.*, 2011, 31(3), 129-138.
- Timoney P.J., Fallon L., Shuck K., McCollum W., Zhang J. et Williams N. - The outcome of vaccinating five pregnant mares with a commercial equine viral arteritis vaccine. *Equine Vet. Educ.*, 2007, 19(11), 606-611.
- Timoney P.J. et McCollum W.H. - Equine viral arteritis. *Vet. Clin. N. Am.: Equine pract.*, 1993, 9(2), 295-309.
- Van der Heijden P.G.M., Cruyff M. et Van Houwelingen H.C. - Estimating the size of a criminal population from police records using the truncated Poisson regression model. *Stat. Neerl.*, 2003, 57(3), 289-304.
- Vergne T., Calavas D., Cazeau G., Durand B., Dufour B. et Grosbois V. - A Bayesian zero-truncated approach for analysing capture-recapture count data from classical scrapie surveillance in France. *Prev. Vet. Med.*, 2012, 105(1-2), 127-135.
- Vergne T., Del Rio Vilas V.J., Cameron A., Dufour B. et Grosbois V. - Capture-recapture approaches and the surveillance of livestock diseases: A review. *Prev. Vet. Med.*, 2015, 120(3-4), 253-264.
- Yun Y.G., Wong S.J., Branscum A.J., Demarest V.L., Shuck K.M., Vickers M.L., Zhang J., McCollum W.H., Timoney P.J. et Balasuriya U.B.R. - Development of a fluorescent-microsphere immunoassay for detection of antibodies specific to equine arteritis virus and comparison with the virus neutralization test. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2008, 15(1), 76-87.
- Zelterman D. - Robust estimation in truncated discrete distributions with application to capture-recapture experiments. *J. Statist. Plan. Inference*, 1988, 18(2), 225-237.



Les auteurs remercient Benoît Durand (Anses, Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort, Unité Épidémiologie) pour ses conseils méthodologiques, Xavier Dornier (IFCE, Observatoire économique et social, Pompadour) pour son expertise sur la démographie équine et Sandrine Vinatier (IFCE, Service SIRE, Pompadour) pour son appui technique.