

COMPLEMENT D'AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la surveillance du territoire continental français **au regard de la fièvre catarrhale ovine (FCO)**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le lundi 13 septembre 2010 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) d'une demande d'avis relatif à la surveillance du territoire continental français au regard de la fièvre catarrhale ovine (FCO).

CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE ET DU COMPLEMENT D'AVIS

Dans le cadre de la saisine du 13 septembre 2010, il était demandé à l'Anses :

- **« de déterminer les zones à risque du territoire continental français, à la date de la saisine. Ces zones doivent être entendues comme des zones dans lesquelles il existe un risque plus important que sur le reste du territoire continental, soit d'introduction d'un nouveau sérotype, soit de circulation virale des sérotypes déjà présents. Ce risque ne peut être mesuré précisément par le gestionnaire de risque ; aussi est-il demandé à l'Anses de proposer un maximum de trois cartes différentes proposant des zones à risque plus ou moins étendues en fonction du niveau de risque choisi, qui sera explicité (...) ;**
- **de préciser, au sein de ces zones à risque, le protocole de surveillance devant être mis en place : définition de la population cible, nombre de prélèvements, fréquence ».**

L'expertise collective a été réalisée par le Groupe d'expertise collective d'urgence « FCO II » (Gecu FCO) ; **un avis a été rendu par l'Anses le 28 février 2011 (n°2010-SA-0215).**

Dans cet avis, compte-tenu des données dont il a pu disposer, le Gecu FCO a estimé que pouvaient être considérées comme zones présentant un risque de circulation virale de sérotype 1 et/ou 8 plus important que le reste du territoire continental en 2011, les départements pour lesquels :

- le programme de surveillance active a été peu ou pas réalisé entre juin et décembre 2010, c'est-à-dire les départements pour lesquels la situation sanitaire est moins bien connue (taux de réalisation inférieur à 20% ou à 60%) ;
- la proportion de résultats non négatifs aux analyses de groupe viral était importante entre juin et décembre 2010 (égale ou supérieure à 1% ou à 3%) ;
- des résultats positifs aux analyses de typage ont été obtenus depuis juin 2010.

Par ailleurs, le Gecu a demandé à l'**unité d'épidémiologie du Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort (Anses)** de réaliser **une analyse statistique des données de surveillance FCO** fournies par la DGAI, afin de vérifier la pertinence des critères retenus par le Gecu pour l'établissement des zones à risque. Les résultats de cette analyse sont présentés dans ce complément d'avis.

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été conduite par l'unité d'épidémiologie du Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort (Anses), à la demande du Gecu FCO. Le compte-rendu de l'analyse statistique a été étudié par le Gecu, puis discuté lors de la réunion du Comité d'experts spécialisé « Santé animale » (CES SA) le 6 avril 2011.

L'expertise a été menée sur la base de la lettre de saisine de la DGAI en date du 13 septembre 2010, des données précisées au paragraphe « 2.1. Données disponibles » de la partie « Analyse et conclusions » et de la bibliographie citée en fin d'avis.

ANALYSE ET CONCLUSIONS DE L'UNITE D'EPIDEMIOLOGIE DU LABORATOIRE DE SANTE ANIMALE DE MAISONS-ALFORT (ANSES)

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est fondé sur l'exploitation quantitative des données de surveillance de la fièvre catarrhale ovine (FCO) réalisée par l'unité d'épidémiologie du Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort (Anses), dont la synthèse des travaux est présentée ci-dessous :

« 1. Introduction »

Une analyse statistique a été réalisée par l'unité d'épidémiologie du Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort (Anses) en complément de l'avis n°2010-SA-0215, pour contribuer à la détermination des zones à risque du territoire continental français au regard de la circulation virale en 2011 des sérotypes déjà présents (1 et 8). L'unité d'épidémiologie a cherché à analyser le lien entre le niveau de circulation virale dans un département au cours d'une année donnée et le niveau d'immunité naturelle ou vaccinale acquis l'année précédente, l'abondance de culicoïdes au cours de l'année précédente et les caractéristiques environnementales du département (occupation des sols).

2. Méthodologie

2.1. Données disponibles

L'unité d'épidémiologie a utilisé les données fournies par la DGAI ainsi que les données entomologiques issues de la surveillance de l'activité des culicoïdes mise en place à la demande de la DGAI par le CIRAD et ses partenaires (IPPTS, EID-Med)¹.

¹ Ces activités sont coordonnées par Claire Garros, Thomas Balenghien (CIRAD), Marie-Laure Setier-Rio (EID-Med : Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen) et Jean-Claude Delécolle (IPPTS : Institut de parasitologie et pathologies tropicales de Strasbourg) ; les identifications étant réalisées par Ignace Rakotoarivony, Xavier Allène et Jonathan Lhoir au CIRAD, Marie-Laure Setier-Rio et Roger Venail à l'EID-Med et Jean-Claude Delécolle et Delphine Delécolle à l'IPPTS.

Données de la DGAL :

- résultats de la surveillance active par département entre juin 2009 et décembre 2010 (nombre de prélèvements prévisionnels, nombre de prélèvements réalisés, nombre de résultats négatifs aux analyses virologiques (PCR), nombre de résultats non négatifs) ;
- pour les animaux surveillés (bovins, ovins ou caprins) ayant présenté des résultats non négatifs : dates de mouvements et dates de vaccination vis-à-vis de la FCO de l'animal ou du cheptel ;
- modalités de surveillance active dans chaque département (cheptels sentinelles, prélèvements en abattoir, prélèvements aléatoires) et information sur le changement de modalité depuis juin 2009 (notamment d'après les lettres à diffusion limitée relatives à la surveillance active n°01382 du 10 juillet 2009 et n°1108 du 21 juin 2010) ;
- nombre de bovins, ovins et caprins vaccinés en 2008 et 2009 par département ;
- population bovine, ovine et caprine en 2008, 2009 et 2010 par département ;
- foyers FCO en 2008, 2009 et 2010 par département.

Données du CIRAD, IPPTS, EID-Med :

- comptages de culicoïdes (vecteurs du virus de la FCO) dans les départements pour lesquels au moins trois piégeages par piège ont été effectués entre mai et octobre pour les années 2009 et 2010 (dans la plupart des départements il y a deux pièges). Les comptages étaient exprimés en nombre d'individus du genre Culicoides, du sous-genre Culicoides, du groupe Obsoletus, du complexe Obsoletus, des espèces Culicoides chiopterus et Culicoides dewulfi.

Les données d'occupation des sols ont été extraites de la base de données européenne « Corine Land Cover » (CLC) fournie par l'Agence européenne de l'environnement.

2.2. Traitement des données

Pour éviter les biais induits par la vaccination sur les résultats de PCR (la possibilité d'obtenir des résultats non négatifs peu après l'injection d'un vaccin à virus inactivé a été rapportée par Steinrigl et al., 2010), n'ont été prises en compte que les données de surveillance active obtenues entre le 1^{er} juin 2009 et le 31 décembre 2009 et entre le 1^{er} juin 2010 et le 31 décembre 2010, étant donné que la vaccination est essentiellement réalisée durant l'hiver et le printemps. Par ailleurs, les périodes retenues sont celles où la détection de génome viral est la plus probable car le virus de la FCO circule majoritairement au cours de l'été et de l'automne en France continentale, du fait de la plus grande activité des vecteurs. Les animaux présentant des résultats non négatifs aux analyses virologiques, dont la vaccination FCO était intervenue dans les trois mois avant le prélèvement et/ou ayant changé de département dans l'une ou l'autre des périodes de temps considérées, n'ont pas été pris en compte : 128 animaux exclus sur un total de 546 animaux présentant des résultats non négatifs en 2009 et 38 sur un total de 236 en 2010. Des taux de résultats non négatifs pour 2009 et 2010 ont été calculés par département (cf. Figures 1 et 2).

Les départements dans lesquels il n'y a eu aucun prélèvement ou aucun résultat n'a été enregistré dans la base de données SIGAL pendant ces périodes (juin-décembre 2009 et 2010) n'ont pas été pris en compte dans l'analyse (départements 12, 13, 46, 52, 75, 84, 91, 92, 93, 94²).

Des données de comptage de culicoïdes n'étant pas disponibles pour le département du Tarn-et-Garonne (82), celui-ci n'a pas été inclus.

² Aveyron, Bouches-du-Rhône, Lot, Haute-Marne, Paris, Vaucluse, Essonne, Hauts-de-Seine, Seine-Saint-Denis, Val-de-Marne.

Figure 1. Taux de résultats non négatifs aux analyses virologiques réalisées dans le cadre de la surveillance active entre juin et décembre 2009 par département. Sont exclus de l'étude les départements sans données de surveillance active ou de comptage de culicoïdes (en pointillés).

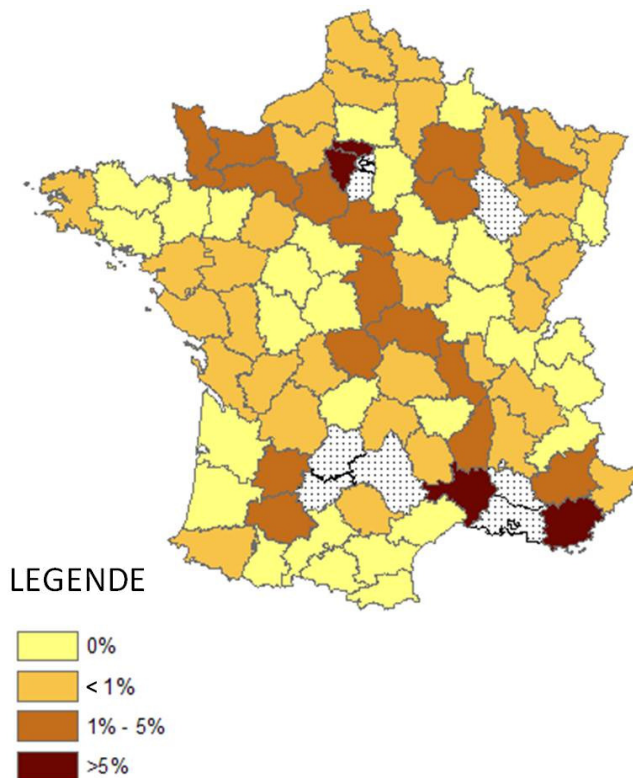
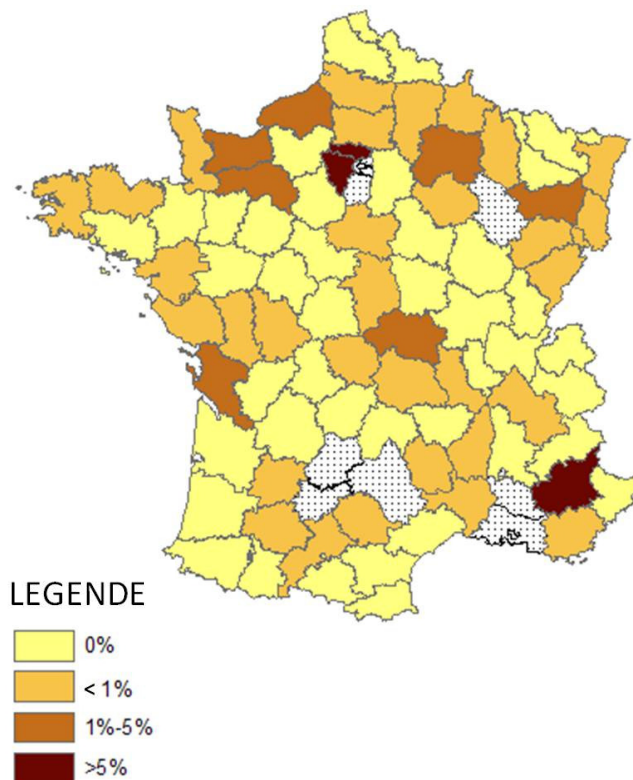


Figure 2. Taux de résultats non négatifs aux analyses virologiques réalisées dans le cadre de la surveillance active entre juin et décembre 2010 par département. Sont exclus de l'étude les départements sans données de surveillance active ou de comptage de culicoïdes (en pointillés).



L'information sur les modalités de surveillance n'était pas disponible pour 15 départements parmi les 84 retenus, et pour 23 départements ces modalités avaient changé depuis juin 2009. Cette variable n'a pas été retenue pour l'analyse.

Des taux de vaccination de l'ensemble des bovins, ovins et caprins ont été calculés pour 2009 (cf. Figure 3). Seuls les foyers FCO renseignés comme foyers cliniques d'après les données de la DGAI ont été retenus pour l'analyse (cf. Figure 4).

Figure 3. Taux de vaccination des bovins, ovins et caprins contre la FCO en 2009. Sont exclus de l'étude les départements sans données de surveillance active ou de comptage de culicoïdes (en pointillés).

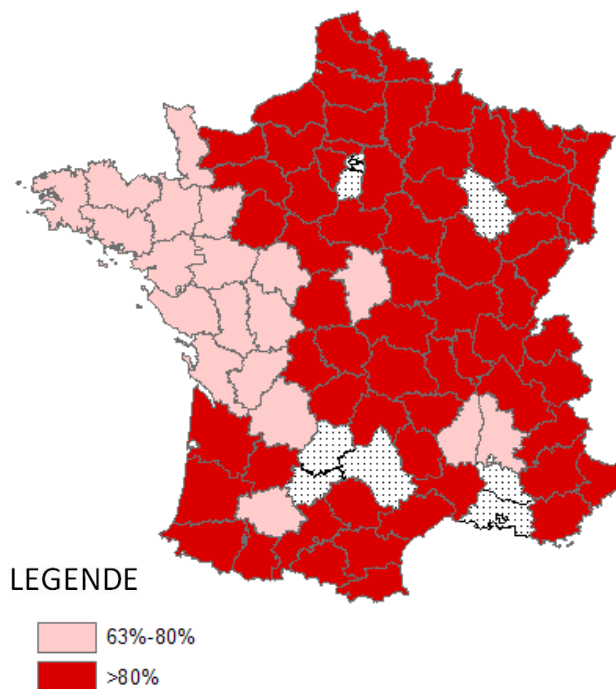
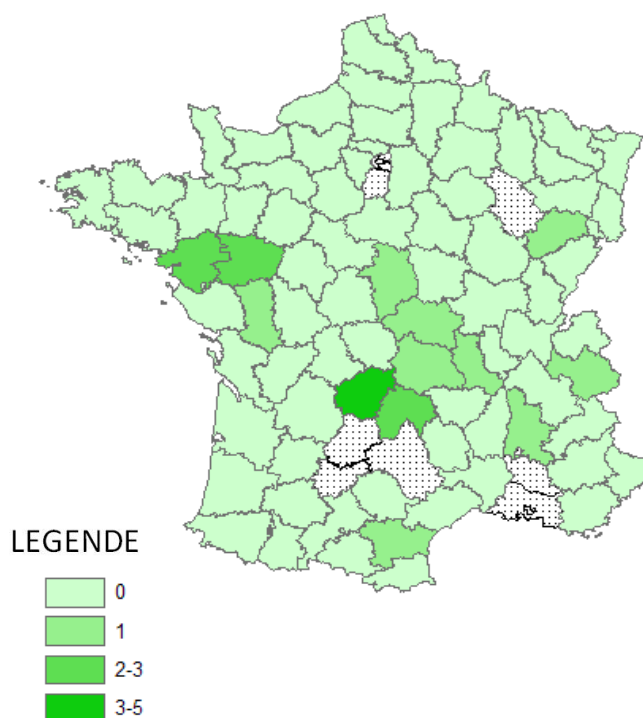
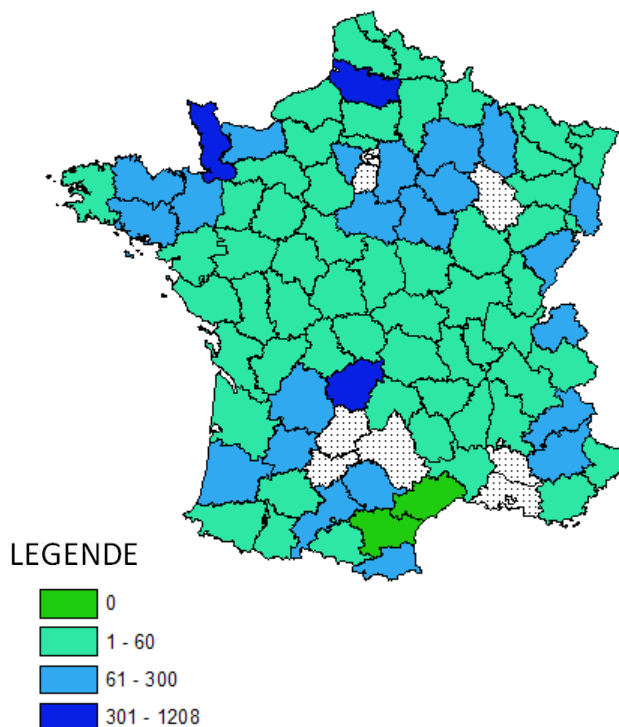


Figure 4. Nombre de foyers cliniques de FCO en 2009. Sont exclus de l'étude les départements sans données de surveillance active ou de comptage de culicoïdes (en pointillés).



Des moyennes des résultats de piégeage ont été calculées par département pour les Culicoides, le sous-genre Culicoides, le groupe Obsoletus (cf. Figure 5) et le complexe Obsoletus/Scoticus.

Figure 5. Moyenne des résultats de piégeage (nombre de culicoides du groupe Obsoletus piégés) par département. Sont exclus de l'étude les départements sans données de surveillance active ou de comptage de culicoides (en pointillés).



Les 44 classes de la nomenclature CLC ont pour but de décrire des structures d'occupation du sol et sont organisées selon une hiérarchie à trois niveaux de spécialisation. Pour l'analyse, le premier niveau de la hiérarchie a été utilisé, à l'exception de la deuxième classe du premier niveau (zones agricoles) pour lequel le deuxième niveau de la nomenclature qui est plus détaillé a été employé. En outre, les thèmes en rapport à l'eau ont été séparés en deux classes : zones humides intérieures et zones humides maritimes. Ces modifications ont abouti à une nomenclature à huit classes (cf. Tableau 1). Pour chaque département la proportion de surface couverte par chaque classe a été calculée et pour chaque paire de classes la densité de frontières : la longueur de frontière entre les deux classes divisée par la surface du département (28 variables exprimées en 100m/ha) (EEA, 2007). La densité de classes (nombre de classes d'occupation des sols/ha) a été également prise en compte.

Tableau 1. Classes d'occupation du sol. Source : Corine Land Cover database, version 2006.

Id	Classes d'occupation du sol	Classes CLC¹
C ₁	Territoires artificialisés	111-142 ²
C ₂	Terres arables	211-213
C ₃	Cultures permanentes	221-223
C ₄	Prairies	231
C ₅	Zones agricoles hétérogènes	241-244
C ₆	Forêts et milieux semi-naturels	311-335
C ₇	Zones humides intérieures	411-412, 511-512
C ₈	Zones humides maritimes	421-423, 521-523

¹ Corine Land Cover.

² Rang des classes CLC. Chaque classe CLC est identifiée par trois chiffres.

Les données d'occupation des sols ont finalement été restreintes aux cinq classes représentées dans chacun des départements : C1, C2, C4, C5 et C6 (cf. Tableau 1).

2.3 Analyse

Une régression négative binomiale a été utilisée pour modéliser les données afin de tenir compte de la surdispersion. La variable dépendante était le taux de résultats non négatifs aux analyses virologiques réalisées dans le cadre de la surveillance active en 2010. Les variables indépendantes étaient :

- le taux de résultats non négatifs en 2009 ;
- le taux de vaccination en 2009 ;
- le nombre de foyers en 2009 ;
- les moyennes des résultats de piégeage pour les culicoïdes, le sous-genre Culicoides, le groupe Obsoletus et le complexe Obsoletus/Scoticus ;
- la densité de classes ;
- les densités de frontières.

Les variables associées à la variable indépendante ont été identifiées grâce à une analyse univariée en utilisant la régression négative binomiale. Les variables pour lesquelles la valeur de p était inférieure à 0,2 ont été retenues pour être testées ultérieurement dans le modèle multivarié. Pour éviter la colinéarité, l'unité d'épidémiologie a vérifié l'absence de corrélation entre les variables explicatives (au seuil de 0,80).

L'analyse multivariée a été conduite avec l'ensemble des variables ainsi retenues. L'adéquation du modèle (« goodness of fit ») a été évaluée au moyen du test χ^2 de déviance.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel R.

3. Résultats

Lors de l'analyse univariée, les variables suivantes ont été sélectionnées :

- le taux de vaccination en 2009 (variable qualitative à deux classes : supérieur et inférieur à 85% ; 85% correspondant à la médiane de la distribution de cette variable) ;
- le taux de résultats non négatifs aux analyses virologiques (PCR-FCO) en 2009 ;
- le nombre de foyers en 2009 ;
- le log de la moyenne des résultats de piégeage pour le groupe Obsoletus ;
- la densité de classe ;
- les densités de bordure pour les paires de classes suivantes : C₁-C₂, C₁-C₆, C₁-C₇, C₂-C₆, C₄-C₆, C₅-C₆.

L'analyse multivariée a montré que seules trois variables étaient significativement liées au taux de résultats non négatifs en 2010 (dont une à la limite du seuil de significativité : cf. Tableau 2). Un effet protecteur était associé au taux de vaccination en 2009 et au nombre de foyers en 2009. De plus, le taux de résultats PCR-FCO non négatifs en 2009 était positivement associé au taux de résultats PCR-FCO non négatifs en 2010. Ni les variables d'occupation du sol, ni le log de la moyenne des résultats de piégeage du groupe Obsoletus en 2009 n'étaient associés au taux de résultats PCR-FCO non négatifs en 2010.

Tableau 2. Modèle de régression négative binomiale du taux de résultats PCR-FCO non négatifs en 2010.

Variable	Description	RTI ¹	Valeur de p
Vaccination en 2009	Taux de vaccination contre la FCO ≤ 85% en 2009	Réf.	
	Taux de vaccination contre la FCO > 85% en 2009	0,4	0,02
Taux de non négatifs en 2009	Taux de résultats PCR-FCO non négatifs en 2009	1,54 ²	< 0,0001

Foyers en 2009	Nombre de foyers cliniques de FCO signalés en 2009	0,51	0,05
Groupe Obsoletus	Log de la moyenne du comptage du groupe Obsoletus en 2009	NS ³	0,3
Densité de classes	Nombre de classes d'occupation des sols/ha	NS	0,49
C ₁ -C ₂	Densité de bordure entre les territoires artificialisés et les terres arables	NS	0,12
C ₁ - C ₆	Densité de bordure entre les territoires artificialisés et les forêts et milieux semi-naturels	NS	0,75
C ₁ - C ₇	Densité de bordure entre les territoires artificialisés et zones humides intérieures	NS	0,65
C ₂ -C ₆	Densité de bordure entre les terres arables et les forêts et milieux semi-naturels	NS	0,92
C ₄ -C ₆	Densité de bordure entre les prairies et les forêts et milieux semi-naturels	NS	0,18
C ₅ -C ₆	Densité de bordure entre les zones agricoles hétérogènes et les forêts et milieux semi-naturels	NS	0,19

¹ Ratio du taux d'incidence.

² Facteur d'augmentation du taux de résultats non négatifs en 2010 quand le taux de résultats non négatifs en 2009 est augmenté de 100.

³ Ratios non significatifs.

Le test χ^2 de déviance s'est avéré significatif ($\chi^2 = 6200$, ddl = 79, $p < 0,0001$) indiquant l'existence de divergence entre les valeurs prédites par le modèle et les valeurs observées.

4. Discussion

Deux variables traduisant l'état de protection immunitaire des animaux contre la FCO ont été identifiées en tant que facteurs de protection liés au taux de résultats PCR-FCO non négatifs en 2010. **Un taux de couverture vaccinale supérieur à 85% et un plus grand nombre d'animaux immunisés à la suite d'une infection naturelle l'année précédente seraient associés à une diminution du taux de résultats non négatifs** parmi les animaux surveillés dans un département l'année d'après. Inversement, **les départements avec des taux de résultats non négatifs plus importants l'année précédente risqueraient d'avoir les taux les plus élevés l'année d'après.**

Aucune des variables concernant l'abondance moyenne de culicoïdes n'a été identifiée en tant que facteur de risque. Il conviendrait cependant de vérifier ce résultat en incluant les mêmes variables une fois que les résultats pour 2009 auront été complétés pour tous les départements. Par ailleurs, il faut considérer que les données pour sept départements d'élevage étaient absentes, ce qui pourrait réduire la puissance du modèle.

Malgré le choix d'un modèle de régression négative binomiale qui permettait de prendre en compte la surdispersion, et malgré les transformations des variables explicatives, l'adéquation du modèle final aux données observées n'est pas bonne. Ce manque d'adéquation indique que d'autres facteurs devraient être inclus dans le modèle ou que la précision des données est insuffisante. L'absence de données pour certains départements a pu également jouer un rôle. On peut par ailleurs penser que les grains spatial (département) et temporel (année) utilisés ici sont probablement trop grossiers pour permettre la mise au point d'un modèle ayant des capacités prédictives. Des grains plus fins (commune et mois) seraient sans doute nécessaires ; mais les données pertinentes n'étaient pas disponibles à ce niveau de précision. En conséquence, **ce modèle ne peut pas être utilisé pour la prédiction, ce qui n'invalide pas le fait qu'il a permis de détecter des facteurs de risque/protection associés au taux de résultats PCR-FCO non négatifs en 2010 par département. Les résultats de cette analyse viennent confirmer les conclusions de l'avis de l'Anses relatif à la surveillance du territoire continental français au regard de la FCO (n°2010-SA-0215) en ce qui concerne les facteurs de risque/protection. En**

effet, dans cet avis sont considérées comme des zones à risque notamment les zones où la proportion de résultats non négatifs aux analyses de groupe viral était importante entre juin 2010 et décembre 2010. Dans le modèle multivarié, un taux de couverture vaccinale supérieur à 85% et le nombre de foyers en 2009 apparaissent comme facteurs protecteurs. Une protection immunitaire élevée a été atteinte en 2010 du fait de la vaccination et d'un nombre important d'animaux immunisés naturellement par les infections survenues au cours des années précédentes. Si ce taux élevé de vaccination n'est pas maintenu dans les années à venir, on peut craindre une augmentation du taux de résultats PCR-FCO non négatifs et l'apparition de cas cliniques. »

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Comme indiqué dans l'avis n°2010-SA-0215 du 28 février 2011, l'Anses n'est pas en mesure à ce jour de déterminer des zones à risque du territoire continental français au regard d'un sérotype exotique. L'analyse statistique réalisée par l'unité d'épidémiologie du Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort n'a porté que sur les sérotypes présents en France continentale (1 et 8) en 2009 et 2010. Les conclusions de cette analyse mettent en évidence :

- qu'un taux de couverture vaccinale supérieur à 85% et un plus grand nombre d'animaux immunisés naturellement l'année précédente seraient associés à une diminution du taux de résultats non négatifs aux analyses virologiques FCO parmi les animaux surveillés dans un département l'année suivante ;
- que les départements avec des taux de résultats non négatifs aux analyses virologiques FCO plus importants l'année précédente risqueraient d'avoir les taux les plus élevés l'année suivante.

Le modèle développé n'a toutefois pas pu être utilisé pour la prédiction de la circulation virale en 2011, compte-tenu notamment de données de surveillance incomplètes ou pas assez précises et de l'impossibilité de recourir à des grains spatial et temporel suffisamment fins.

Les résultats obtenus par l'analyse statistique confortent les conclusions de l'avis de l'Anses n°2010-SA-0215 du 28 février 2011, qui indiquait que pouvaient être considérées comme zones présentant un risque de circulation virale de sérotype 1 et/ou 8, plus important que le reste du territoire continental en 2011, les départements pour lesquels :

- la situation sanitaire est moins bien connue (taux de réalisation du programme de surveillance active inférieur à 20% ou à 60% entre juin et décembre 2010) ;
- la proportion de résultats non négatifs aux analyses de groupe viral était importante entre juin et décembre 2010 (égale ou supérieure à 1% ou à 3%) ;
- des résultats positifs aux analyses de typage ont été obtenus depuis juin 2010.

L'Anses rappelle que les taux de réalisation de la surveillance active (ou d'enregistrement dans SIGAL des résultats d'analyses virologiques) sont très faibles voire nuls dans certains départements en 2009 et 2010. L'incertitude sur le statut vaccinal des animaux ayant fait l'objet d'analyses virologiques rend difficile l'interprétation des résultats non négatifs à ces analyses. L'augmentation du nombre de données disponibles et l'amélioration de leur qualité permettrait probablement de mieux évaluer la situation épidémiologique et d'accroître la robustesse de l'analyse statistique, voire sa valeur prédictive.

Le Directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Mots clés : Fièvre catarrhale ovine, surveillance sanitaire, zones à risques, analyse statistique.

BIBLIOGRAPHIE

EEA (European Environment Agency) (2007) Corine Land Cover 2006 Technical guidelines. Copenhagen.

Steinrigl A, Revilla-Fernández S, Eichinger M, Koefera J, Petra Winter P (2010) Bluetongue virus RNA detection by RT-qPCR in blood samples of sheep vaccinated with a commercially available inactivated BTV-8 vaccine. *Vaccine*, **28**, 5573–5581.