

AVIS 07-2016

Objet:

**Contrôle de l'infection à lentivirus
dans les troupeaux ovins et caprins**

(SciCom 2015/13)

Avis scientifique approuvé par le Comité scientifique le 22 avril 2016

Mots-clés:

lentivirus, moutons, caprins, petits ruminants, Maedi-Visna, arthrite-encéphalite virale caprine

Key terms:

lentivirus, sheep, goats, small ruminants, Maedi-Visna, Caprine Arthritis-Encephalitis

Table des matières

Résumé.....	3
Executive summary	7
1. Termes de référence.....	10
1.1. Questions	10
1.2. Dispositions législatives et arbres de décision.....	11
1.3. Méthodologie.....	11
2. Abréviations.....	11
3. Introduction et objectif	12
3.1. Contexte.....	12
3.2. Objectif.....	12
4. Evaluation du risque	12
4.1. Les connaissances actuelles relatives à l'infection à lentivirus chez les ovins et les caprins. 12	
4.2. Réponse aux questions formulées dans les termes de référence	16
5. Conclusions.....	22
6. Recommandations.....	22
Références.....	24
Membres du Comité scientifique	26
Conflit d'intérêts.....	26
Remerciement	26
Composition du groupe de travail.....	26
Disclaimer	27

Résumé

Contrôle de l'infection à lentivirus dans les troupeaux ovins et caprins

Contexte & termes de référence

Le Maedi-Visna (MV) et l'arthrite-encéphalite caprine (CAE) sont des infections à lentivirus persistantes chez, respectivement, les ovins et les caprins, et qui sont, dès lors, regroupées comme les infections de lentivirus de petits ruminants (small ruminant lentiviruses, SRLVs). Les lentivirus comprennent divers géotypes qui franchissent régulièrement la barrière des espèces entre les moutons et les chèvres et qui présentent souvent une grande variabilité génétique. La plupart des moutons et des chèvres infectés par les lentivirus ne présentent pas de maladie clinique, mais restent infectés de façon persistante et peuvent transmettre le virus. Les premiers symptômes de la maladie sont insidieux et ont une progression lente. Les infections par les lentivirus de petits ruminants provoquent une infection systémique qui peut affecter différents organes cibles tels que les poumons, le système nerveux central, les mamelles et les articulations. Les syndromes respiratoires et neurologiques conduisent à la cachexie et la mort, soit en affectant la fonction respiratoire, soit le système nerveux. En raison de leur longue période d'incubation, les lentivirus peuvent largement se disséminer dans une exploitation ou une région avant que les cas cliniques ne se manifestent.

La lutte contre le Maedi-Visna chez les ovins et l'arthrite-encéphalite chez les caprins est en Belgique basée sur le contrôle volontaire, qui se compose principalement de la certification des troupeaux SRLV négatifs qui sont identifiées sérologiquement. La séroprévalence de l'infection à lentivirus chez les ovins et les caprins en Belgique n'est pas connue.

Afin de modifier et de simplifier la législation en vigueur concernant le contrôle du Maedi-Visna chez les ovins et l'arthrite-encéphalite chez les caprins, les questions suivantes sont posées au Comité scientifique:

1. Est-il possible d'utiliser un terme générique 'contrôle des lentivirus chez les ovins et les caprins' dans la nouvelle législation au lieu des termes individuels 'contrôle de l'infection de Maedi-Visna du mouton' et 'contrôle de l'arthrite-encéphalite caprine' comme dans la loi actuellement?
2. Est-il judicieux de faire la distinction entre les moutons et les chèvres dans la certification sanitaire pour les infections à lentivirus? Comment cette certification devrait-elle être appliquée dans les troupeaux mixtes?
3. Est-il nécessaire de fournir des définitions dans la nouvelle législation pour le Maedi-Visna et l'arthrite-encéphalite caprine?
4. L'attestation des troupeaux 'indemnes de MV CAE' est basée sur des tests sérologiques (première étape). Est-ce que la réponse humorale des ovins et caprins est influencée par la période d'agnelage (15 jours avant et après l'agnelage)? En d'autres termes, y-a-t'il un risque accru de résultats erronés dans l'interprétation des ELISA, au cours de cette période?
5. À l'heure actuelle, l'âge minimum pour le test sérologique est d'un an. A cet âge, on détecte rarement des animaux positifs. Quel est le risque de tests sérologiques faussement négatifs si l'âge minimal pour effectuer le test est fixé à 2 ans?
6. Une fois qu'un troupeau remplit les conditions pour le statut 'indemne de MV CAE', l'attestation peut être prolongée d'un an, à deux reprises. Des tests sérologiques ultérieurs avec

des intervalles de 2 ans sont nécessaires. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si cet intervalle est prolongé?

7. Les tests sérologiques pour le renouvellement de l'attestation "indemne de MV CAE" doivent être effectués sur 50 % des animaux dans une exploitation avec un minimum de 50 tests. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si moins de 50 % des animaux sont testés?

8. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si aucun test sérologique n'est réalisé à partir de nouveaux troupeaux constitués par des animaux d'une ou plusieurs troupeaux avec un statut indemne?

9. Est-ce que l'infection se transmet entre les moutons et les chèvres? Est-ce qu'un seul certificat (pour une espèce) suffit si les deux espèces sont ensemble dans la même exploitation?

10. Est-ce que le Comité scientifique a des commentaires sur l'arbre de décision utilisé pour le diagnostic?

11. Est-il possible de réduire le nombre de contrôles dans le cas d'un ELISA positif (ELISA + test d'immunodiffusion + test PCR) pour confirmer ou infirmer l'infection?

Méthodologie

Cette opinion est fondée sur les données de la littérature scientifique, des conseils d'experts et sur les résultats du programme de contrôle Maedi-Visna en Belgique, fournis par le CERVA.

Les réponses aux questions

Des études ont confirmé que les virus du CAE et du MV, qui ont été initialement considérées comme des pathogènes spécifiques affectant, respectivement, les chèvres et les moutons, peuvent traverser la barrière d'espèce et infecter un hôte nouveau, s'y multiplier et propager l'infection. Selon le Comité scientifique, il existe des preuves substantielles dans la littérature scientifique disponible pour affirmer que le virus Maedi-Visna chez le mouton et le virus de l'arthrite-encéphalite chez la chèvre appartiennent au même groupe des lentivirus de petits ruminants.

Le Comité scientifique recommande dès lors d'utiliser le terme «infections par les lentivirus de petits ruminants» dans la nouvelle législation, plutôt que de faire la distinction entre Maedi-Visna chez les ovins et l'arthrite-encéphalite chez les chèvres.

De même, le Comité scientifique recommande de ne pas faire de discrimination entre les moutons et les chèvres dans la nouvelle législation et dans la certification sanitaire comme les deux espèces peuvent être infectées par les mêmes lentivirus. Dans le cas des troupeaux mixtes, il est conseillé de tester les deux espèces avant que l'exploitation ne puisse être considérée comme «indemne de lentivirus» comme la prévalence, l'historique et la sensibilité à l'infection peuvent différer entre les deux espèces dans le même troupeau.

Les méthodes de diagnostic sérologique sont considérées comme les plus appropriées pour détecter les infections à lentivirus chez de petits ruminants. Cependant, la réponse immunitaire naturelle est lente et variable, et les concentrations d'anticorps peuvent fluctuer au fil du temps. Certains individus ne développeront pas de réponse humorale après l'infection. Ces constatations ainsi que les différences antigéniques existant entre les souches circulantes et les protéines virales utilisées

dans des tests de diagnostic, peuvent expliquer pourquoi les tests sérologiques ne peuvent pas toujours déterminer adéquatement le statut d'infection des ovins et caprins. Par contre, le Comité scientifique estime qu'il n'y a aucune preuve scientifique en relation avec les infections par des lentivirus chez les moutons et les chèvres montrant que le résultat des tests sérologiques soit influencé pendant la période péri-partum.

Le diagnostic précis de l'infection par les lentivirus de petits ruminants est d'une grande importance pour garantir l'efficacité d'un programme de contrôle. La plupart des animaux sont infectés à un jeune âge via le colostrum ou le lait contaminé. Le virus peut aussi se propager par les voies respiratoires via le contact étroit entre les animaux. La période d'incubation du Maedi est généralement de plus de deux ans. Les signes cliniques se développent généralement lorsque les animaux sont âgés de trois à quatre ans. La période d'incubation du Visna est généralement plus courte et les symptômes peuvent déjà se manifester chez les moutons de moins de deux ans. Par contre, la séroconversion se produit généralement plusieurs mois après l'infection.

À l'heure actuelle, l'âge minimum pour effectuer le test sérologique est d'un an. Le Comité scientifique recommande de ne pas reporter l'âge du test sérologique à 2 ans car cela va augmenter la probabilité de manquer la propagation des lentivirus dans des troupeaux de moutons et de chèvres.

Le programme de certification belge montre qu'entre 2010 et 2014, 6,4 % des élevages de moutons «indemnes» et 8,3 % des élevages de chèvres «indemnes» ont perdu leur statut après un contrôle sérologique effectué à 24 mois. Cela suggère que, durant une période de 24 mois, la maladie peut se propager à d'autres animaux et éventuellement à d'autres troupeaux. Selon le Comité scientifique l'augmentation de l'intervalle entre les tests va augmenter la probabilité que plus d'animaux et que d'autres troupeaux soient exposés au virus par contact ou par l'achat d'animaux porteurs d'une infection latente.

Pour l'instant les tests sérologiques pour prolonger le statut 'indemne de MV-CAE' sont réalisés sur 50 % des animaux d'une exploitation, avec un minimum de 50 animaux. La réduction du taux d'échantillonnage diminuera la probabilité de détection des animaux séropositifs. Le Comité scientifique recommande d'appliquer un plan d'échantillonnage basé sur le risque et sur la taille d'échantillonnage actuel. Les animaux à risque sont des animaux nouvellement introduits dans le troupeau, qui ont été nourris avec du colostrum non traité et d'origine inconnue et des animaux avec des symptômes cliniques tels que le dépérissement, manque d'appétit, boiterie ou mammites chroniques.

Malgré le fait que les animaux soient achetés dans une ferme avec un statut indemne, le risque est qu'il y ait des animaux infectés par le SRLV dès le début des nouveaux troupeaux. Le Comité scientifique estime que les troupeaux nouvellement repeuplés devraient être en mesure d'obtenir un statut 'indemne' similaire à celui du troupeau d'origine, à condition qu'ils aient suivi le programme de contrôle complet depuis le début. Ce programme de contrôle est basé sur les résultats de contrôles sérologiques successifs comme stipulé dans l'arrêté royal du 24 mars 1993 (moutons) et dans l'arrêté royal du 27 novembre 1997 (chèvres).

Il a été démontré que la transmission des lentivirus entre les moutons et les chèvres peut se produire. Le Comité scientifique est d'avis que dans les troupeaux mixtes (ovins et caprins), le statut de l'exploitation devrait dépendre du statut de chacun des deux troupeaux individuels, ce qui signifie que les deux espèces devraient être échantillonnées pour obtenir un statut officiellement indemne ou pour le maintenir.

La certification des troupeaux est basée sur un plan d'échantillonnage et de testage séquentiel

logique décrit dans l'arbre de décision utilisé pour le diagnostic. L'addition d'une analyse par PCR représente une valeur ajoutée pour la détermination du statut de l'animal. Par conséquent, il est recommandé que l'arbre de décision pour le diagnostic soit basé sur de multiples tests séquentiels, y compris le PCR.

Conclusion

Les lentivirus de petits ruminants font partie d'un groupe très hétérogène de lentivirus qui peut donner lieu à divers syndromes à évolution lente selon les espèces, la virulence de la souche virale et les conditions d'élevage. Afin de contrôler ces infections, il est d'abord nécessaire d'identifier correctement les animaux et les troupeaux infectés au moyen de tests fiables effectués périodiquement. Le succès d'un programme de contrôle volontaire dépendra de la séroprévalence initiale dans le troupeau et dans la population ovine et caprine belge, de la stricte application des mesures de biosécurité dans les troupeaux individuels et du rapport coût / bénéfice du programme de contrôle pour les éleveurs ovins et caprins.

Executive summary

Control of lentivirus infection in sheep and goat flocks

Background & Terms of reference

Maedi-Visna (MV) and Caprine Arthritis-Encephalitis (CAE) are persistent lentivirus infections of respectively sheep and goats which are grouped together as the small ruminant lentiviruses (SRLVs). These lentiviruses include diverse genotypes that frequently cross the species barrier between sheep and goats and that display a great genetic variability. Most lentivirus infected sheep and goats do not exhibit clinical disease but remain persistently infected and are able to transmit the virus. Symptoms of the disease have an insidious onset and a slow progression. Small ruminant lentiviruses induce a systemic infection in sheep and goats that may affect different target organs, such as lungs, central nervous system, mammary gland and joints. The respiratory and neurologic syndromes lead to a cachectic stage and death, either by impairment of the respiratory function or by a general alteration of the nervous system. Due to the long incubation time lentiviruses can be widely spread in a flock or region before clinical cases are observed.

The control of Maedi-Visna in sheep and Caprine Arthritis-Encephalitis in goats in Belgium is based on a voluntary program mainly consisting of certification of SRLV negative flocks identified by serological testing. The true seroprevalence of lentivirus infection in sheep and goat flocks in Belgium is actually unknown.

In order to prepare a modification and a simplification of the existing legislation in regard with the control of Maedi-Visna in sheep and Caprine Arthritis-Encephalitis in goats the following questions are asked to the Scientific Committee:

1. Is it possible to use the general term 'control of lentivirus infections in sheep and goats' in the modified legislation instead of using separate terms for 'the control of Maedi-Visna infection in sheep' and 'the control of viral Caprine Arthritis-Encephalitis infection in goats' as is used in the actual legislation?
2. Does it make sense to distinguish between sheep and goats in the health certification for lentivirus infection? How to deal with mixed flocks?
3. Is it necessary to provide definitions for Maedi-Visna and Caprine Arthritis-Encephalitis in the new legislation?
4. The certification of flocks 'free from MV-CAE' is based on serological testing (first step). Is the humoral response of sheep and goats influenced by the parturition period (15 days before and after lambing)? In other words is there an increased chance of false results by applying an ELISA during that period?
5. Actually the minimum age for serological testing is 1 year. At that age positive animals are seldomly detected. What is the risk for false seronegative flock testing if the minimum age for testing is set at 2 years of age?
6. Once a flock has met the certification conditions for a 'free from MV-CAE' status the certificate can be prolonged twice with one year. Subsequent serological testing with 2 years interval is necessary. What is the risk for missing seropositive animals if this interval is prolonged?

7. The serological testing for prolongation of the flock's certificate 'free from MV-CAE' must be executed on 50 % of the animals in a flock with a minimum of 50 animals. What is the risk for missing seropositive animals if less than 50 % of the animals are tested?
8. What is the risk of missing seropositive animals if no serological testing is done at the start-up of new flocks with only animals from one or more flocks with a free status?
9. Is the infection transmissible between sheep and goats? Is one certificate (for one species) sufficient if both species are present on the same flock?
10. Has the Scientific Committee any remarks with regard to the diagnostic decision tree?
11. In case of a positive ELISA, is it possible to reduce the number of control tests (ELISA + immune-diffusion test + PCR) to confirm or refute the infection?

Methodology

This opinion is based on evidence from scientific literature, expert opinion and on the results of the Maedi-Visna control program in Belgium, obtained from CODA-CERVA.

Answers to the questions

Studies have confirmed that CAEV and VMV, originally established as specific pathogens in goats and sheep respectively, often cross the species barrier infecting the new host, persisting in it and spreading across the new host population. According to the Scientific Committee there is substantial evidence in scientific literature to consider that Maedi-Visna virus in sheep and Caprine Arthritis-Encephalitis virus of goats belong to the same group of small ruminant lentiviruses.

The Scientific Committee recommends using the term 'small ruminant lentivirus infections' as common name in the new legislation, instead of making a differentiation between Visna Maedi virus in sheep and Caprine Arthritis-Encephalitis virus in goats.

The Scientific Committee recommends not to make a distinction between sheep and goats in the new legislation and in the health certification as both species can be infected by the same lentiviruses. In case of mixed flocks it is recommended to test both species before declaring the flock 'lentivirus free' as prevalence, historical background and sensitivity to infection may be different between sheep and goat flocks.

Serological diagnostic methods are considered to be most convenient to detect small ruminant lentivirus infections. However, the natural immune response is slow and variable, antibody concentrations can fluctuate over time and some animals do not develop an antibody response after infection. This, together with antigenic differences between circulating strains and antigens used in the diagnostic tests, makes that serological tests do not always correctly determine the infection status of sheep and goats. Furthermore, the Scientific Committee is of the opinion that there is no scientific evidence related to lentivirus infection in sheep and goats showing that the result of serological testing is influenced during the peri-parturient period.

Accurate diagnosis of small ruminant lentivirus infection is of major importance in terms of the results of control programs. Most animals become infected early in life, after drinking infected colostrum or milk. The virus can also spread during close contact, probably by the respiratory route.

The incubation period for Maedi is usually more than two years; clinical signs typically develop when animals are three to four years old. The incubation period for Visna is somewhat shorter and symptoms can appear in sheep as young as two years. Seroconversion on the other hand generally occurs a few months after infection.

Actually the minimum age for serological testing is 1 year. The Scientific Committee recommends not to postpone the age of testing to 2 years because it will increase the probability of missing lentivirus spread in sheep and goat flocks.

Data from the Belgian certification program between 2010 and 2014 show that 6,4 % of the free sheep flocks and 8,3 % of the free goat flocks lose their free status after serological control at 24 months. This suggests that within a 24 month period, the disease can spread to other animals and potentially to other flocks. Prolonging the interval of testing will increase the probability that more animals and other flocks become exposed to the virus via contact or via purchase of latently infected carrier animals.

Actually the serological testing for the prolongation of the 'free from MV-CAE' flock certificate must be executed on 50 % of the animals in a flock with minimum of 50 animals. Applying decreasing sampling rates will diminish the probability of detecting seropositive animals. The Scientific Committee recommends to apply a risk-based sampling plan within the flock based on the actual sample sizes. Animals at risk are newly introduced animals, animals fed with untreated colostrum of unknown origin and animals with clinical symptoms such as unthriftiness, inappetence, lameness or chronic mastitis.

Despite the fact that animals are bought from a farm with a free status, the risk exists that SRLV infected animals are present from the start-up. The Scientific Committee is of the opinion that newly populated flocks should be able to get a similar free status of the herds of origin provided that they run the complete control program from the start. This control program is based on successive serological controls as described in the royal decree of 24th March 1993 (sheep) and in the royal decree of 27th November 1997 (goats).

Cross-species transmission of lentiviruses between sheep and goats has been shown to occur. The Scientific Committee is of the opinion that in mixed flocks (sheep and goats) the status of the flock should depend on the status of both flocks meaning that both species should be sampled to obtain or maintain an officially free status.

The certification of flocks is based on a logical sequential sampling and testing scheme described in the diagnostic decision tree. The addition of PCR analysis has an added value for determining the status of the animal. Hence it is recommended that the diagnostic decision tree is based on multiple/sequential testing including PCR.

Conclusion

Small ruminant lentiviruses are part of a very heterogeneous group of lentiviruses which can give rise to various slow-evolving syndromes depending on the species, the virulence of the viral strain and the production conditions. In order to control these infections, it is first necessary to correctly identify infected animals and herds by means of periodically executed reliable tests. The success of a voluntary control program will depend on the initial seroprevalence in the herd and in the Belgian sheep and goat population, on the strict implementation of individual flock biosecurity measures and on the cost/benefit balance of the control program for individual holders.

1. Termes de référence

1.1. Questions

Afin de préparer une modification de la législation en vigueur en ce qui concerne le contrôle de Maedi-Visna (MV) chez les ovins et de l'arthrite-encéphalite virale (CAE) chez les caprins et une simplification de la procédure de certification de troupeaux 'indemne de Maedi-Visna / arthrite-encéphalite chez les caprins' les questions suivantes sont posées au nom du Service public fédéral Santé publique, Sécurité alimentaire et Environnement :

1. Est-il possible d'utiliser un terme générique 'contrôle des lentivirus chez les ovins et les caprins' dans la nouvelle législation au lieu des termes individuels "contrôle de l'infection de Maedi-Visna du mouton» et «contrôle de l'arthrite-encéphalite caprine » comme dans la loi actuellement?
2. Est-il judicieux de faire la distinction entre les moutons et les chèvres dans la certification sanitaire pour les infections à lentivirus? Comment cette certification devrait-elle être appliquée dans les troupeaux mixtes?
3. Est-il nécessaire de fournir des définitions dans la nouvelle législation pour le Maedi-Visna et l'arthrite-encéphalite caprine?
4. L'attestation des troupeaux 'indemnes de MV CAE' est basée sur des tests sérologiques (première étape). Est-ce que la réponse humorale des ovins et caprins est influencée par la période d'agnelage (15 jours avant et après l'agnelage)? En d'autres termes, y-a-t'il un risque accru de résultats erronés dans l'interprétation des ELISA, au cours de cette période?
5. À l'heure actuelle, l'âge minimum pour le test sérologique est d'un an. A cet âge, on détecte rarement des animaux positifs. Quel est le risque de tests sérologiques faussement négatifs si l'âge minimal pour effectuer le test est fixé à 2 ans?
6. Une fois qu'un troupeau remplit les conditions pour le statut 'indemne de MV CAE', l'attestation peut être prolongée d'un an, à deux reprises. Des tests sérologiques ultérieurs avec des intervalles de 2 ans sont nécessaires. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si cet intervalle est prolongé?
7. Les tests sérologiques pour le renouvellement de l'attestation "indemne de MV CAE" doivent être effectués sur 50 % des animaux dans une exploitation avec un minimum de 50 tests. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si moins de 50 % des animaux sont testés?
8. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si aucun test sérologique n'est réalisé à partir de nouveaux troupeaux constitués par des animaux d'un ou plusieurs troupeaux avec un statut indemne?
9. Est-ce que l'infection se transmet entre les moutons et les chèvres? Est-ce qu'un seul certificat (pour une espèce) suffit si les deux espèces sont ensemble dans la même exploitation?
10. Est-ce que le Comité scientifique a des commentaires sur l'arbre de décision du diagnostic?
11. Est-il possible de réduire le nombre de contrôles dans le cas d'un ELISA positif (ELISA + test d'immunodiffusion + test PCR) pour confirmer ou infirmer l'infection?

1.2. Dispositions législatives et arbres de décision

À l'heure actuelle, le contrôle de l'infection par le Maedi-Visna chez les ovins et par l'arthrite encéphalite chez les chèvres est basé sur deux arrêtés royaux et ministériels distincts et deux arbres de décision:

- l'arrêté royal du 23 mars 1993 organisant la lutte contre le Maedi-Visna du mouton,
- l'arrêté royal du 27 novembre 1997 organisant la lutte contre l'arthrite encéphalite virale caprine,
- l'arrêté ministériel portant organisation du diagnostic du Maedi-Visna du mouton,
- l'arrêté ministériel portant organisation du diagnostic de l'arthrite encéphalite virale caprine,
- les arbres de décision pour la certification des troupeaux ovins et caprins "indemne de VM ou CAE".

1.3. Méthodologie

Le présent avis se fonde sur des éléments probants issus de la littérature scientifique, sur l'opinion d'experts et sur les résultats du programme de contrôle Maedi-Visna en Belgique, qui ont été communiqués par le CODA-CERVA.

2. Abréviations

MV	Maedi-Visna
MVV	Maedi-Visna virus
CAE	Caprine Arthritis-Encephalitis
CAEV	virus de Caprine Arthritis-Encephalitis
SRLV	Lentivirus de petits ruminants (Small Ruminant Lenti Virus)
CODA-CERVA	Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques
AFSCA	Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire
SPFSPSE	Service public fédérale Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement

Vu les discussions durant la réunion de groupe de travail du 19 octobre 2015 et lors de la séance plénière du Comité scientifique du 18 mars 2016 et du 22 avril 2016,

le Comité scientifique émet l'avis suivant:

3. Introduction et objectif

3.1. Contexte

Le contrôle du Maedi-Visna chez les ovins et de l'arthrite-encéphalite virale caprine chez les caprins en Belgique est basé sur un programme volontaire consistant principalement en la certification des troupeaux SRLV négatives, identifiées au moyen de tests sérologiques recourant à la méthode d'immunodiffusion en gélose (IDG) et au test ELISA. Tous les éleveurs d'ovins et de caprins sont libres de participer au programme. Dans la pratique, seuls les éleveurs d'animaux inscrits dans un livre généalogique participent effectivement au programme de contrôle. La certification des troupeaux SRLV négatifs fait la distinction entre les troupeaux d'ovins et ceux de caprins. Depuis 2013, de nouveaux arbres de décision sont utilisés pour le diagnostic : l'un pour les ovins et l'autre pour les caprins.

Le secteur des petits ruminants souhaite que la procédure de certification sanitaire des troupeaux d'ovins et de caprins soit davantage simplifiée, de même que les conditions permettant de conserver le statut indemne. Le secteur a émis un certain nombre de suggestions pratiques visant à simplifier les procédures actuelles. Le Service public fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement a reformulé ces suggestions en questions à poser au Comité scientifique afin de préparer une modification de la législation existante.

3.2. Objectif

L'objectif du présent avis est de faire le point de la situation sur le contrôle des infections à lentivirus chez les ovins et les caprins, et de fournir une réponse scientifiquement fondée aux différentes questions posées.

4. Evaluation du risque

4.1. Les connaissances actuelles relatives à l'infection à lentivirus chez les ovins et les caprins

4.1.1. Identification et caractérisation du danger

Le virus

Selon l'OIE (2008), le Maedi-Visna (MV) et l'arthrite-encéphalite caprine (CAE, Caprine Arthritis-Encephalitis) sont des infections virales persistantes dues à des lentivirus souvent regroupés sous le nom de « lentivirus de petits ruminants » (SRLV, small ruminant lentiviruses). Le virus Maedi-Visna a été découvert pour la première fois en 1960 chez des ovins souffrant d'une maladie chronique caractérisée par une respiration difficile (Maedi) et un dépérissement progressif (Visna). Le virus de l'arthrite/encéphalite caprine a été décrit plus tard, en 1974. Le MVV et le CAEV sont actuellement

qualifiés de « lentivirus de petits ruminants » en raison de la proximité phylogénétique et de la transmission naturelle inter-espèces entre ovins et caprins (Ramirez et al, 2013 ; Pisoni et al, 2005).

Les lentivirus qui touchent les ovins et les caprins appartiennent à la famille des *Retroviridae*, qui est subdivisée en 7 genres: Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Deltaretrovirus, Gammaretrovirus, Epsilonretrovirus, Spumaretrovirus et Lentivirus (Leroux et al., 2010). Le groupe des SRLV comprend le MVV (Maedi-Visna Virus), initialement isolé chez des ovins, et le CAEV (Caprine Arthritis-Encephalitis virus), initialement isolé chez des caprins.

Le MVV et le CAEV étaient autrefois considérés comme deux entités virales distinctes, selon l'espèce animale (ovins *versus* caprins) chez laquelle ils avaient été isolés. Ces 15 dernières années, des analyses de séquences génétiques et des reconstructions phylogénétiques basées sur des séquences complètes et partielles de SRLV ont clairement démontré qu'ils font en fait partie d'un continuum viral, des preuves attestant de la transmission inter-espèces. Comme d'autres virus à ARN, les SRLV sont des génomes qui évoluent rapidement (Leroux et al., 2010).

Selon Mungujon et al., (2015) les lentivirus de petits ruminants comprennent divers génotypes qui franchissent régulièrement la barrière entre les espèces ovine et caprine, et qui présentent une grande variabilité génétique. Les génotypes viraux des SRLV sont classifiés en 5 groupes (A, B, C, D, E), dont les groupes A, B et E sont subdivisés en plusieurs sous-types (Ramirez et al. 2013). Les ovins peuvent constituer une source de transmission de SRLV aux caprins, et inversement.

La maladie

Le Maedi-Visna est une maladie virale chronique affectant les ovins, causée par des lentivirus et caractérisée cliniquement par une pneumonie progressive chronique s'accompagnant de dyspnée et d'un dépérissement. L'arthrite/encéphalite caprine est une maladie virale chronique affectant les caprins, causée par des lentivirus et caractérisée cliniquement par une arthrite-polysynovite, une encéphalomyélite, une pneumonie interstitielle chronique, une mammite chronique et une perte de poids.

La plupart des ovins et caprins infectés par les lentivirus ne présentent pas de signes cliniques de maladie, mais restent infectés de façon permanente et peuvent transmettre le virus. Les symptômes de la maladie se caractérisent par un début insidieux et une évolution lente. La période d'incubation du Maedi est habituellement supérieure à deux ans; les signes cliniques se développent typiquement lorsque les animaux atteignent l'âge de trois ou quatre ans. La période d'incubation du Visna est un peu plus courte et les symptômes peuvent apparaître chez les ovins dès l'âge de deux ans. Le virus MV peut se répandre largement au sein d'un troupeau avant que des cas cliniques ne soient observés. L'encéphalite due au CAEV se manifeste principalement chez les chevreaux âgés de 2 à 6 mois (OIE, 2008). La longue période d'incubation est un facteur de risque de complication pour la propagation virale durant les efforts de surveillance, de diagnostic et de contrôle.

Selon Minguignon et al (2015), les lentivirus de petits ruminants entraînent, chez les ovins et les caprins, une infection systémique qui peut affecter différents organes cibles, tels que les poumons, le système nerveux central, les glandes mammaires et les articulations. L'infection clinique semble dépendre du tropisme de la souche virale, des espèces affectées et du contexte génétique de chaque race ou animal. En général, l'un des organes cibles est principalement atteint, mais il n'est pas rare que plusieurs organes soient atteints chez le même animal, à divers degrés de gravité. Tant chez les ovins que chez les caprins, les syndromes respiratoires et neurologiques suffisent, à eux seuls, à entraîner la cachexie et la mort de l'animal, soit en atteignant la fonction respiratoire, soit en altérant le système nerveux de manière générale. Les syndromes locomoteurs et mammaires, à eux seuls, n'entraînent généralement pas la cachexie ni la mort de l'animal. Ils peuvent toutefois causer des

difficultés locomotrices à des degrés divers (surtout chez les caprins) ou une diminution de la production de lait, entraînant ainsi la sous-alimentation des agneaux ou des chevreaux. Par conséquent, les animaux souffrant de syndromes locomoteurs ou mammaires sont éliminés prématurément en raison d'une production non optimale.

Les signes cliniques et subcliniques du MV et de la CAE sont caractérisés par l'installation progressive de lésions inflammatoires à cellules mononucléées dans les poumons, les articulations, les mamelles et le système nerveux central (OIE). Une mammite chronique est commune chez les deux espèces. Une respiration difficile associée à un amaigrissement causé par la pneumonie progressive sont les principales caractéristiques observées chez les ovins cliniquement atteints, alors que chez les caprins le signe clinique le plus observé est une polyarthrite. Cependant, la plupart des ovins et caprins infectés par les lentivirus sont en grande partie asymptomatiques, mais ils demeurent des porteurs permanents de virus, capables de transmettre l'infection par le colostrum, le lait ou leurs sécrétions respiratoires : l'existence de porteurs sains complique encore davantage la surveillance, le diagnostic et le contrôle.

Le diagnostic

En raison de leur longue période d'incubation, les lentivirus peuvent se répandre largement dans une exploitation ou une région avant que des cas cliniques ne soient constatés. Généralement, les premiers symptômes de la maladie apparaissent de manière insidieuse et progressent lentement. Étant donné que les principaux organes cibles des lentivirus de petits ruminants sont les articulations, les poumons, le système nerveux central et les glandes mammaires, ces sites de prédilection doivent être contrôlés attentivement durant l'examen clinique afin de déceler toute lésion éventuelle.

Les méthodes de diagnostic sérologique, qui détectent des anticorps spécifiques chez les animaux infectés, sont considérées comme les plus appropriées pour déceler les infections à lentivirus chez les petits ruminants (de Andrés et al., 2005). Les lentivirus de petits ruminants provoquent généralement des infections persistantes susceptibles d'entraîner des réponses immunitaires détectables au-delà des deux premières semaines suivant l'infection (Simard & Briscoe, 1990). Cependant, la réponse immunitaire naturelle est lente et variable, les concentrations d'anticorps peuvent fluctuer dans le temps et certains animaux ne développent pas de réponse anticorps suite à l'infection. Ces constatations, ainsi que les différences antigéniques existant entre les souches circulantes et les protéines virales utilisées dans les tests de diagnostic, peuvent expliquer pourquoi les tests sérologiques ne peuvent pas toujours déterminer correctement le statut d'infection des ovins et caprins (Ramirez et al., 2013).

Des résultats faussement positifs peuvent également être obtenus au cours de la vie d'un animal (Brinkhof & van Maanen, 2007), ainsi qu'une interférence diagnostique due à des anticorps acquis passivement via le colostrum chez les agneaux (Cutlip et al., 1988). La vaccination contre la fièvre catarrhale ovine à l'aide de vaccins inactivés mal purifiés a récemment entraîné, dans plusieurs pays européens, l'obtention de résultats faussement positifs avec la méthode ELISA (Valas et al., 2011).

Différentes techniques ont été utilisées pour détecter des anticorps contre les lentivirus de petits ruminants, mais aucune ne peut être considérée comme la « règle d'or » (de Andrés et al., 2005). L'immunodiffusion en gélose (IDG) et la méthode ELISA sont les tests prescrits pour le commerce international, tandis que le *western blot* (WB), le test radio-immunologique (*radioimmunoassay*, RIA) et la radio-immunoprécipitation (*radioimmunoprecipitation assay*, RIPA) sont plus complexes et ont uniquement été utilisés comme des tests de confirmation (de Andrés et al., 2005 ; Herrmann-Hoesing, 2010). L'IDG est considérée comme très spécifique, mais moins sensible que la méthode ELISA (Synge & Ritchie, 2010). C'est pourquoi, de nos jours, elle est presque exclusivement utilisée

pour confirmer les résultats ELISA. Les tests ELISA indirects sont principalement utilisés pour le diagnostic des lentivirus chez les petits ruminants.

Des tests ELISA à large spectre de réactivité sont intéressants à appliquer dans des programmes de contrôles des lentivirus de petits ruminants. En général, les tests ELISA se sont avérés plus sensibles que les techniques PCR, excepté pour ce qui est des jeunes animaux (Alvarez et al., 2006 ; Muz et al., 2012) et des infections récentes en général. Dans ces cas-là, bien que cela rende les tests plus onéreux, une combinaison des deux techniques permet de déceler tous les cas (y compris les infections précoces) et d'éviter le risque de laisser des individus infectés dans l'exploitation.

Le Maedi-Visna peut être diagnostiqué à l'aide de techniques de détection des acides nucléiques, telles que la réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction, PCR), le Southern blotting et l'hybridation *in situ*. Les tests PCR sont utilisés dans certains laboratoires pour poser un diagnostic rapide. De Regge & Cay (2013) ont développé un test q(RT)-PCR permettant de déceler des souches de SRLV appartenant à des souches de génotype A en provenance de divers pays. Les tests PCR présentent l'avantage d'être capables de détecter des animaux infectés, que ce soit directement après l'infection ou tout au long de leur vie, mais leur sensibilité peut être entravée par la faible charge virale lorsque les infections sont latentes et par la forte variabilité génétique des souches de SRLV, ce qui rend impossible la détection de toutes les souches en circulation à l'aide d'un seul test.

La séroconversion survient généralement plusieurs mois après l'infection. En général, la sérologie est davantage intéressante pour le screening des troupeaux que pour le diagnostic des animaux individuels. Chez les ovins et caprins adultes, un résultat positif indique que l'animal est infecté de façon persistante par le MVV mais étant donné que la plupart des animaux infectés ne présentent pas de symptômes, la sérologie ne permet pas de confirmer que des signes cliniques observés soient causés par ce virus.

Chez les animaux séropositifs symptomatiques, un examen histologique peut confirmer le diagnostic dans des échantillons de biopsie ou d'autopsie. L'isolement du virus peut également être utile ; toutefois, les titres viraux sont variables et peuvent fluctuer dans le temps. Ces techniques sont plus laborieuses et moins appropriées pour les diagnostics de routine à grande échelle.

4.1.2. Appréciation du risque d'entrée

Il y a dans la littérature un consensus grandissant selon lequel **la transmission entre animaux** de lentivirus de petits ruminants s'effectue principalement via des voies horizontales (in)directes (ex. : inhalation de sécrétions respiratoires ou par voie oro-fécale) et que la transmission lactogénique verticale (colostrum, lait), autrefois considérée comme la principale voie de transmission, pourrait être une voie complémentaire qui ne revêt probablement une importance réelle qu'en tant que mécanisme de soutien, lorsque la voie horizontale est ralentie par des facteurs environnementaux ou des facteurs liés à la gestion de l'exploitation. Cela implique que les stratégies de contrôle doivent tenir compte à la fois de la transmission verticale et (principalement) horizontale, cette dernière étant probablement à l'origine de situations plus avancées, où les infections deviennent un problème clinique (Minguignon et al. ; 2015, OIE, 2008 ; CFSPH, 2015).

La transmission entre troupeaux (introduction) s'effectue souvent horizontalement durant le transport d'animaux vivants ou via l'introduction de nouveaux animaux dans un troupeau. Les contacts entre des troupeaux non atteints et des troupeaux non testés ou séropositifs représentent un risque. Mettre des ovins et des caprins ensemble ou nourrir une espèce au moyen de lait ou de colostrum de l'autre espèce peut entraîner la transmission inter-espèces du virus (CFSPH, 2015).

4.1.3. Appréciation du risque de l'exposition

Les contacts étroits entre animaux hébergés dans des étables surpeuplées sont susceptibles de favoriser la transmission. Les facteurs génétiques, y compris la race ovine, influencent le résultat de l'infection. Il a été suggéré que la sensibilité des ovins au Maedi-Visna pourrait être liée à la race (Brinkhof, 2009). La manière dont l'exploitation est gérée peut influencer la prévalence de l'infection et donc également la fréquence de la maladie (CFSPH, 2015).

4.1.4. Appréciation du risque des conséquences

Les contacts étroits entre ovins et caprins hébergés dans des étables surpeuplées constituent un facteur de risque pour la transmission inter-espèces de SRLV. La plupart des infections sont asymptomatiques, mais une fois que des signes cliniques apparaissent, la maladie est progressive et généralement fatale. Une mammite chronique s'accompagnant d'une diminution de la production de lait (milk drop) d'aspect normal, est observée dans les deux syndromes. Une diminution de la prise de poids est possible chez les agneaux. Les animaux montreront des signes de pneumonie, de mammite, d'encéphalite et de polyarthrite. Ces maladies entraînent des souffrances, un dépérissement lent et enfin la mort (OIE, 2008 ; CFSPH, 2015).

Lorsque le Maedi-Visna s'introduit dans une nouvelle zone, le taux de mortalité peut atteindre 20 à 30%. Le taux de mortalité est faible dans les régions où le Maedi-Visna est endémique ; les pertes annuelles excèdent rarement 5 % dans un troupeau, même lorsque celui-ci est infecté à presque 100%. Le traitement de soutien peut être utile chez les animaux individuels, mais il ne peut pas arrêter la progression de la maladie.

4.1.5. Estimation des risques

L'estimation des risques est développée dans les réponses aux différentes questions.

4.1.6. Incertitudes

Les principales incertitudes sont liées au manque de données sur la prévalence réelle des lentivirus dans les troupeaux ovins et caprins, ainsi qu'au manque de connaissances sur le génotype des lentivirus en circulation et les paramètres de transmission (taux d'attaque, R_0), les délais de séroconversion/d'incubation et l'effet de l'immunosuppression sur la transmission.

4.2. *Réponse aux questions formulées dans les termes de référence*

4.2.1. Est-il possible d'utiliser un terme générique 'contrôle des lentivirus chez les ovins et les caprins' dans la nouvelle législation au lieu des termes individuels 'contrôle de l'infection de Maedi-Visna du mouton' et 'contrôle de l'arthrite-encéphalite caprine' comme dans la loi actuellement?

Sur la base d'un nombre limité de séquences complètes, les SRLV ont initialement été décrits comme deux groupes génétiques distincts évoluant indépendamment chez les ovins ou les caprins, les souches ovines étant étroitement liées les unes aux autres et distinctes des souches caprines.

Toutefois, selon Leroux et al. (2010), la description de nombreuses séquences partielles ou complètes d'isolats d'origine caprine et ovine issus de diverses régions géographiques et de leurs

études phylogénétiques ont clairement montré, au cours des 2 dernières décennies, l'existence d'un continuum génétique avec des virus qui ne se regroupaient pas simplement selon l'espèce animale dont ils étaient isolés. Les relations génétiques sont plus complexes que celles suggérées initialement, les caprins et les ovins appartenant aux mêmes groupes génétiques.

L'analyse phylogénétique comparant des séquences de nucléotides des virus Maedi-Visna et CAE a démontré la relation étroite existant entre ces lentivirus (OIE, 2007). Les analyses phylogénétiques comparant des séquences nucléotidiques des virus MV et CAE donnent des indications claires de l'existence et de l'importance épidémiologique de la transmission inter-espèces entre ovins et caprins sans démontrer clairement que l'un des virus se soit développé à partir de l'autre (Leroux et al., 1997). Les résultats appuient l'existence d'une transmission inter-espèces de SRLV pouvant être fréquente chez les petits ruminants domestiques ou sauvages (Leroux et al., 2010).

Des études ont confirmé que le CAEV et le MVV, initialement considérés comme des pathogènes spécifiques affectant respectivement les caprins et ovins, franchissent souvent la barrière des espèces pour y infecter un hôte nouveau, y persister et se propager dans la nouvelle population hôte (Ramirez et al., 2013).

Selon le Comité scientifique, la littérature scientifique fournit des preuves substantielles permettant d'affirmer que le virus Maedi-Visna chez les ovins et le virus de l'arthrite/encéphalite caprine chez les caprins sont deux lentivirus étroitement liés qui peuvent être regroupés en tant que lentivirus de petits ruminants.

Le Comité scientifique recommande d'utiliser le terme « infections par les lentivirus chez de petits ruminants » dans la nouvelle législation, plutôt que de faire la distinction entre le virus Maedi-Visna chez les ovins et l'arthrite/encéphalite chez les caprins.

4.2.2. Est-il judicieux de faire la distinction entre les moutons et les chèvres dans la certification sanitaire pour les infections à lentivirus? Comment cette certification devrait-elle être appliquée dans les troupeaux mixtes ?

Le Comité scientifique recommande de ne pas faire de distinction entre les ovins et les caprins dans la nouvelle législation et dans la certification sanitaire puisque les deux espèces peuvent être infectées par les mêmes lentivirus.

Dans le cas des troupeaux mixtes, il est recommandé d'appliquer le protocole de diagnostic aux deux espèces avant de déclarer le troupeau 'indemne de lentivirus' étant donné que la prévalence, la période d'incubation, le contexte épidémiologique et la sensibilité à l'infection peuvent différer entre les troupeaux ovins et les troupeaux caprins.

4.2.3. Est-il nécessaire de fournir des définitions dans la nouvelle législation pour le Maedi-Visna et l'arthrite-encéphalite caprine?

Le Comité scientifique recommande de ne pas inclure de définitions du Maedi-Visna et de l'arthrite-encéphalite caprine dans la nouvelle législation, vu les nouvelles perspectives en matière de classification et de transmission inter-espèces des lentivirus de petits ruminants.

Il pourrait être utile de fournir une définition de "l'absence de maladie causée par une infection à lentivirus" aussi bien chez les ovins que chez les caprins en faisant référence au protocole de diagnostic.

4.2.4. L'attestation des troupeaux 'indemnes de MV-CAE' est basée sur des tests sérologiques (première étape). Est-ce que la réponse humorale des ovins et caprins est influencée par la période d'agnelage (15 jours avant et après l'agnelage) ? En d'autres termes, y a-t-il un risque accru de résultats erronés dans l'interprétation des ELISA, au cours de cette période ?

Theodorou et al (2007) ont montré qu'une immunosuppression générale modérée pouvait être observée chez 2 races ovines grecques sur 3 au cours de la période péri-partum. L'immunosuppression a été observée chez les 2 races présentant la plus grande production de lait. On ne sait pas si cette immunosuppression avant et après la parturition a une incidence sur l'infection lentivirale et sur le statut sérologique chez les ovins et les caprins. On ne sait pas non plus si la probabilité de faux résultats au test ELISA est plus élevée au cours de la période péri-partum.

Il n'a pas été prouvé scientifiquement que la période péri-partum avait une influence sur les résultats des tests sérologiques effectués dans le cadre des infections lentivirales chez les ovins et caprins.

Dans le modèle français, aucun échantillonnage n'est prévu 15 jours avant la parturition et 15 jours après (Cahier des charges technique du système national d'appellation de cheptel en matière de Maedi-Visna – 2004). Aucun fondement scientifique n'a été rapporté à propos de cette pratique.

4.2.5. À l'heure actuelle, l'âge minimum pour le test sérologique est d'un an. A cet âge, on détecte rarement des animaux positifs. Quel est le risque de tests sérologiques faussement négatifs si l'âge minimal pour effectuer le test est fixé à 2 ans?

Le diagnostic précis d'une infection par des lentivirus de petits ruminants est primordial pour garantir l'efficacité des programmes de contrôle. La plupart des animaux contractent l'infection dès leur tout jeune âge, via l'ingestion de lait ou de colostrum infecté. Le virus peut également se transmettre lors d'un contact rapproché, probablement par voie respiratoire. La période d'incubation pour le Maedi est habituellement supérieure à deux ans; les signes cliniques se développent typiquement lorsque les animaux atteignent l'âge de trois ou quatre ans. La période d'incubation pour le Visna est un peu plus courte et les symptômes peuvent apparaître chez les ovins dès l'âge de deux ans. La séroconversion survient généralement quelques mois après l'infection (et non après des années).

Selon Alvarez et al. (2005), la plupart des animaux produisent, 2 à 8 semaines après l'infection, des anticorps détectables à l'encontre du virus MV, bien que la réponse immunitaire ne parvienne pas à éliminer le virus et à arrêter complètement la réplication virale dans les organes cibles. Les auteurs ont montré que les ovins âgés de moins d'un an présentent aussi une séroconversion après la transmission horizontale du lentivirus. Reina et al. (2011) ont montré que les chevreaux (< 1 an) présentaient une séroconversion après une infection expérimentale par le SRLV génotype E.

Le Comité scientifique recommande de ne pas retarder l'âge du dépistage à 2 ans car il y aurait alors une probabilité accrue de ne pas détecter une propagation du lentivirus dans des troupeaux ovins et caprins. En retardant le dépistage à l'âge de 2 ans, nous passerions à côté du statut sérologique de toute une génération d'animaux juvéniles. La littérature scientifique montre que les animaux de moins d'un an qui se retrouvent infectés, présentent une séroconversion. La plus grande probabilité de séroconversion survient dans la première année de vie ou dans la première année qui suit l'introduction dans un troupeau positif.

4.2.6. Une fois qu'un troupeau remplit les conditions pour le statut 'indemne de MV CAE', l'attestation peut être prolongée d'un an, à deux reprises. Des tests sérologiques ultérieurs

avec des intervalles de 2 ans sont nécessaires. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si cet intervalle est prolongé?

Des données émanant du CODA-CERVA (S. Roelandt, communication personnelle) à propos des résultats de la certification en Belgique entre 2010 et 2014 montrent que 6,4 % des troupeaux ovins indemnes et 8,3 % des troupeaux caprins indemnes perdent leur statut indemne après le contrôle sérologique à 24 mois. Cela montre que, dans une période de 24 mois, la maladie peut se propager à d'autres animaux et potentiellement à d'autres troupeaux par le biais d'animaux infectés non détectés, ou que les troupeaux peuvent importer la maladie par contact avec des animaux infectés de manière latente qui étaient séronégatifs au moment de leur introduction, ou via l'achat de tels animaux. Le fait de prolonger l'intervalle des tests sérologiques augmenterait la probabilité qu'un nombre accru d'animaux et d'autres troupeaux se retrouvent exposés au virus via contact avec des animaux porteurs d'une infection latente ou via l'achat de tels animaux.

4.2.7. Les tests sérologiques pour le renouvellement de l'attestation "indemne de MV CAE" doivent être effectuées sur 50% des animaux dans un troupeau avec un minimum de 50 tests. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si moins de 50 % des animaux sont testés?

Le plan d'échantillonnage actuel est historiquement basé sur la Directive 91/68/CEE du Conseil du 28 janvier 1991 relative aux conditions de police sanitaire régissant les échanges intracommunautaires d'ovins et de caprins. Cette Directive établit les garanties exigées en matière de santé animale en vue des échanges commerciaux entre Etats membres. En plus de conditions de police sanitaire minimales, la Directive prévoit des contrôles additionnels pour certaines maladies, parmi lesquelles le Maedi-Visna, l'arthrite/encéphalite virale caprine, l'agalaxie contagieuse et la paratuberculose. L'annexe A, chapitre 1, titre 1 de la Directive 91/68/CEE du Conseil fixe les conditions pour l'octroi et le maintien du statut officiellement indemne de brucellose (*Brucella melitensis*). En Belgique, les échantillons sérologiques prélevés dans le cadre du programme volontaire de contrôle du VM-CAE sont également utilisés pour le contrôle de *Brucella melitensis* (maintien du statut officiellement indemne).

Le protocole d'échantillonnage actuel correspond aux tailles d'échantillons proposées par la FAO (1988) pour le dépistage d'une maladie dans de petites populations avec 95 % de certitude de détecter un animal séropositif.

Selon le document français 'Cahier des charges technique du système national d'appellation de cheptel en matière de Maedi-Visna – 2004', le plan d'échantillonnage du troupeau (dans les troupeaux de statut inconnu) devrait permettre d'identifier un animal séropositif avec une probabilité minimale de 95 % si la séroprévalence de troupeau est supérieure à 5 %.

La séroprévalence de l'infection à lentivirus dans les exploitations ovines et caprines en Belgique est actuellement inconnue. Un projet de recherche sur ce sujet est en cours au CODA-CERVA (SRLV-BEL).

Dans le cas de tests destinés à prolonger un statut indemne de VM-CAE, le Comité scientifique recommande d'appliquer au troupeau un plan d'échantillonnage basé sur le risque. Les animaux à risque sont les animaux nouvellement introduits dans le troupeau, les animaux nourris avec du colostrum non traité et ou d'origine inconnue, et les animaux présentant des symptômes cliniques tels que dépérissement, manque d'appétit et boiterie et/ou autres signes cliniques associés aux infections à lentivirus (mammite chronique). Shuaib et al. (2010) ont rapporté que les troupeaux de grande taille et la présence d'animaux boiteux étaient associés positivement et de manière significative au statut MVV positif des troupeaux. L'achat de plus de 50 nouveaux moutons au cours

des 5 dernières années et l'aspect de dépérissement étaient également associés positivement au statut MVV du troupeau, mais ne présentaient pas vraiment de signification statistique.

Les tailles d'échantillon permettant de détecter, dans les conditions belges, les animaux séropositifs dans un troupeau ont été calculées par S. Roelandt (CODA-CERVA, 2016) sur base des suppositions suivantes :

- prévalence intra-troupeau la plus probable : 15 % (0-20%) ;
- taille de troupeau la plus courante en Belgique pour les ovins et caprins : $N < 10$ jusque ≤ 150 (Sanitel, 2015) ;
- confiance sensibilité test imparfait : 99% ;
- spécificité test parfait : 100%.

Dans cette étude, Roelandt conclut que le protocole de test appliqué actuellement chez les troupeaux ovins et caprins (au moins 50 animaux par troupeau et au moins 50 % des animaux du troupeau) devrait de préférence être conservé tant que la prévalence réelle de l'infection à lentivirus dans le troupeau et l'exactitude du test ne sont pas connues.

Le Comité scientifique recommande de conserver le plan d'échantillonnage actuel mais propose de revoir la taille d'échantillon nécessaire pour dépister l'absence d'infection lentivirale dès que de nouvelles données seront délivrées par le projet de recherche SRLV-BEL du CODA-CERVA. Le fait d'appliquer d'ores et déjà des taux d'échantillonnage inférieurs à 50 % dans un troupeau aurait pour conséquence de diminuer la probabilité de détection des animaux séropositifs.

4.2.8. Quel est le risque de ne pas détecter des animaux séropositifs si aucun test sérologique n'est réalisé à partir de nouveaux troupeaux constitués par des animaux d'une ou plusieurs troupeaux avec un statut indemne?

Malgré le fait que les animaux soient achetés dans une exploitation de statut indemne, le risque existe que des animaux infectés par un SRLV soient présents dès le démarrage des nouveaux troupeaux.

Des données émanant du CODA-CERVA (S. Roelandt, communication personnelle) montrent qu'entre 2010 et 2014 en Belgique, 6,4 % des troupeaux ovins indemnes de VM et 8,3 % des troupeaux caprins "indemnes" de CAE ont perdu leur statut indemne après 24 mois. De plus, sur 21 nouveaux troupeaux ovins constitués exclusivement "d'animaux certifiés indemnes", 3 ont perdu leur statut indemne lors du premier test (= 14,3 %). Cela montre que le virus peut circuler dans des troupeaux certifiés 'indemnes', ce en raison de la présence d'animaux infectés mais séronégatifs, en raison du plan d'échantillonnage appliqué, des caractéristiques du test imparfait, de l'introduction d'animaux infectés par le SRLV, ou de la longue période d'incubation de la maladie.

La même argumentation vaut pour l'introduction d'animaux issus de troupeaux certifiés dans des pays étrangers, d'autant plus que la qualité des programmes de contrôle du VM/CAE dans ces pays est inconnue.

De plus, les lentivirus circulent dans les exploitations belges d'ovins et de caprins surtout en raison du fait qu'il n'existe pas de programme d'éradication officiel obligatoire des infections à lentivirus

Au cours du transport, les animaux issus de troupeaux indemnes sont en contact avec des animaux issus de troupeaux non indemnes et risquent ainsi de se retrouver contaminés.

Le Comité scientifique est d'avis que les troupeaux nouvellement repeuplés devraient être en mesure d'obtenir un statut indemne similaire à celui des troupeaux d'origine, à condition qu'elles aient suivi

le programme de contrôle complet depuis le début. Ce programme de contrôle est basé sur les résultats de contrôles sérologiques successifs, comme stipulé dans l'arrêté royal du 24 mars 1993 (ovins) et dans celui du 27 novembre 1997 (caprins). En d'autres termes, il n'est pas recommandé que les nouveaux troupeaux utilisent les données historiques relatives au statut des troupeaux d'origine pour alléger leur propre programme de contrôle (maintien du statut). À cet égard, le Comité scientifique renvoie également à l'article 16 §3 de l'arrêté royal du 24 mars 1993 organisant la lutte contre le Maedi-Visna du mouton, qui dispose : "S'il ressort ... que le mouton n'a jamais été contrôlé, celui-ci doit subir un contrôle sérologique dans les six mois ..."

Le Comité scientifique estime que ne pas réaliser de tests sérologiques sur les animaux de nouveaux troupeaux, peuplés exclusivement d'animaux issus de troupeaux avec un statut certifié indemne de VM/CAE, augmenterait le risque d'introduire dans le troupeau des animaux infectés par des SRLV.

4.2.9. Est-ce que l'infection se transmet entre les moutons et les chèvres? Est-ce qu'un seul certificat (pour une espèce) suffit si les deux espèces sont ensemble dans la même exploitation?

Il a été démontré que les lentivirus pouvaient se transmettre entre espèces ovines et caprines (Mungujon et al., 2015).

Le Comité scientifique est d'avis que dans les troupeaux mixtes (ovins et caprins), le statut de l'exploitation devrait dépendre du statut de chacun des deux troupeaux individuels, ce qui signifie que les deux espèces doivent être échantillonnées pour obtenir un statut officiellement indemne ou pour le maintenir.

4.2.10. Est-ce que le Comité scientifique a des commentaires sur l'arbre de décision utilisé pour le diagnostic?

Le Comité scientifique est d'avis que la certification se base sur une suite logique de tests décrite dans l'arbre de décision utilisé pour le diagnostic.

En 2011, le CODA-CERVA (N. De Regge – communication personnelle) a découvert que plusieurs troupeaux positifs au test ELISA étaient négatifs à l'immunodiffusion, mais positives à la PCR. Cela indique que l'analyse PCR réalisée au second échantillonnage présente une valeur ajoutée. En 2015, 3 animaux sur 33 ont été identifiés comme positifs à la PCR lors du second échantillonnage. Certains échantillons se sont avérés positifs au test d'immunodiffusion après le premier échantillonnage, confirmant ainsi immédiatement les résultats obtenus au test ELISA.

Ces observations indiquent que toutes les étapes et tous les tests prévus dans le plan actuel d'échantillonnage et d'analyse séquentiel présentent une valeur ajoutée lorsqu'il s'agit de déterminer le statut d'infection exact d'un animal.

4.2.11. Est-il possible de réduire le nombre de contrôles dans le cas d'un ELISA positif (ELISA + test d'immunodiffusion + test PCR) pour confirmer ou infirmer l'infection ?

La procédure de diagnostic actuelle est la suivante :

- 1^{er} échantillonnage : un ELISA est réalisé par DGZ/ARSIA. S'il s'avère positif, un test par immunodiffusion (ID) est réalisé par le CODA-CERVA. En cas de test ID positif, l'exploitation perd son statut indemne. En cas de test ID négatif, il est possible de réaliser un second échantillonnage.

- 2^e échantillonnage : un ELISA (par DGZ/ARSIA) est suivi d'une PCR par le CODA-CERVA. Une décision quant au statut de l'exploitation est prise en fonction de l'arbre de décision « diagnostic ».

Le test ELISA présente une sensibilité élevée, raison pour laquelle il est appliqué en premier lieu. En cas d'ELISA positif, une confirmation peut être réalisée au moyen d'un test par immunodiffusion ou de tests PCR détectant différents génotypes du virus. Une PCR négative doit être interprétée avec précaution. Elle peut être causée par une charge virale inférieure à la limite de détection de la PCR ou être due au fait que l'animal est infecté par une souche non reconnue par la PCR mise en œuvre. Cependant, si on utilise une PCR adaptée aux souches qui circulent au niveau local, elle s'avère être un test très sensible (N. De Regge – communication personnelle).

Selon Ramirez et al. (2013), la combinaison d'un test sérologique et d'une PCR pourrait s'avérer optimale en vue de détecter le statut infectieux d'un animal.

Dans le cadre du projet de recherche SRLV-BEL actuellement en cours au CODA-CERVA, il est évalué si la réalisation d'un 2^e ELISA (basé sur un autre antigène) serait utile en vue de prédire le statut infectieux exact d'une manière plus simple et directe qu'en appliquant l'immunodiffusion ou la PCR comme test de confirmation.

En raison du manque de données, le Comité scientifique ne peut pour l'instant pas fournir de réponse adéquate à la question posée. On peut toutefois s'attendre à ce qu'aucun test VM/CAE ne soit à lui seul suffisamment sensible pour détecter tous les cas de VM/CAE et, en même temps, suffisamment spécifique pour écarter tous les faux positifs. C'est pourquoi il est recommandé que l'arbre de décision pour le diagnostic soit basé sur des tests multiples/séquentiels, incluant la PCR.

5. Conclusions

Les lentivirus de petits ruminants font partie d'un groupe très hétérogène de lentivirus qui peuvent donner lieu à divers syndromes à évolution lente en fonction de l'espèce, de la virulence de la souche virale et des conditions d'élevage. Afin de contrôler ces infections, il est d'abord nécessaire d'identifier correctement les animaux et les troupeaux infectés au moyen de tests fiables effectués périodiquement. Le succès d'un programme de contrôle volontaire dépendra de la séroprévalence initiale dans le troupeau et dans la population ovine et caprine belge, de la stricte application des mesures de biosécurité dans les troupeaux individuels et du rapport coûts/bénéfices du programme de contrôle pour les éleveurs individuels.

6. Recommandations

Afin qu'un programme de contrôle des infections à lentivirus de petits ruminants soit une réussite, le Comité scientifique insiste sur le fait qu'en plus d'une certification des troupeaux séronégatifs au SRLV, il est crucial d'appliquer simultanément des mesures de biosécurité adéquates dans toutes les exploitations ovines et caprines, ainsi que lors des activités commerciales, lors du transport et de toute autre activité susceptible d'occasionner un contact direct ou indirect avec d'autres animaux.

Le Comité recommande au secteur et aux autorités de mener une communication envers les éleveurs/détenteurs d'ovins et de caprins afin que ceux-ci appliquent de façon conséquente des mesures de biosécurité adéquates. Il s'agit notamment d'éviter l'introduction d'animaux issus de troupeaux avec un statut inconnu ou positif à l'égard des lentivirus, d'éviter l'utilisation de colostrum issu de tout autre troupeau ou provenant d'une autre espèce, d'appliquer des mesures d'hygiène adéquates au sein même de l'exploitation (désinfection et quarantaine + tests), d'éviter la

réintroduction dans le troupeau d'animaux ayant participé à des marchés/ayant été transportés, et de mettre à mort les animaux séropositifs et confirmés comme étant infectés.

Pour le Comité scientifique,
Le Président,

Prof. Dr. E. Thiry

Bruxelles, le 20/05/2016

Références

ACERSA 2004 - Cahier des charges technique du système national d'appellation de cheptel en matière de Maedi-Visna

ALVAREZ V., ARRANZ J., DALTAUIT-TEST M., LEGINAGOIKOA I., JUSTE R., AMORENA B., DE ANDRES D., LUJAN L. BADIOLA J., BERRIATUA E., 2005, Relative contribution of colostrum from Maedi-Visna virus (MVV) infected ewes to MVV-seroprevalence in lambs. *Res Vet Sc*, 78, 237-243.

BRINKHOF J. 2009. Detection and control of lentivirus infections in sheep and goats. PhD thesis, Utrecht University, The Netherlands

BRINKHOF, J.M., VAN MAANEN, C., WIGGER, R., PETERSON, K., HOUWERS, D.J., 2008. Specific detection of small ruminant lentiviral nucleic acid sequences located in the proviral long terminal repeat and leader-gag regions using real-time polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods* 147, 338–344.

CFSPH, 2015. Small ruminant Lentivirus: Maedi-Visna & Caprine Arthritis and Encephalitis. Technical Fact Sheet. The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, p 8. http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/maedi_visna_and_caprine_arthritis_encephalitis.pdf

CLEMENTS J. and ZINK M. 1996. Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clinical Microbiology Reviews* 9, 100-117.

Council Directive 91/68/EEC of 28 January 1991 on animal health conditions governing intra-Community trade in ovine and caprine animals.

CUTLIP, R.C., LEHMKUHL, H.D., SCHMERR, M.J.F., BROGDEN, K.A., 1988. Ovine progressive pneumonia (maedi/visna) in sheep. *Vet. Microbiol.* 17, 237–250.

DEANDRES D., KLEIN D., WATT N.J., BERRIATUA E., TORSTEINSDOTTIR S., BLACKLAWS B.A. & HARKISS G.D. 2005. Diagnostic tests for small ruminant lentiviruses. *Vet. Microbiol.*, 107, 49–62.

FAO 1988. Veterinary epidemiology and economics in Africa. A manual for use in the design and appraisal of livestock health policy. Chapter 4: The epidemiological approach to investigating disease problems. <http://www.fao.org/wairdocs/ilri/x5436e/x5436e06.htm>

HERMANN-HOESING, L.M., 2010. Diagnostic assays used to control small ruminant lentiviruses. *J. Vet. Diagn. Invest.* 22, 843–855.

LEROUX C., CHASTANG J., GREENLAND T. & MORNEX J.F. 1997. Genomic heterogeneity of small ruminant lentiviruses: existence of heterogeneous populations in sheep and of the same lentiviral genotypes in sheep and goats. *Arch. Virol.*, 142, 1125–1137.

LEROUX C., CRUZ J. C. M., MORNEX J.-F. 2010. SRLVs: a genetic continuum of Lentiviral species in sheep and goats with cumulative evidence of cross species transmission. *Current HIV Research*, 8, 94-100.

MUZ, D., OGUZOGLU, T.C., ROSATI, S., REINA, R., BERTOLOTTI, L., BURGU, I., 2012. First molecular characterization of visna/maedi viruses from naturally infected sheep in Turkey. *Arch. Virol.* 158, 559–570.

OIE (2008). Chapter 2.7.3/4. Caprine Arthritis-Encephalitis & Maedi-Visna. In : OIE Terrestrial Manual. pp.9. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.07.03-04_CAIE_MV.pdf

PISONI G., QUASSO A., MORONI P. 2005. Phylogenetic analysis of small-ruminant lentivirus subtype B1 in mixed flocks: Evidence for natural transmission from goats to sheep. *Virology*, 339, 2, 147-152.

RAMIREZ H., REINA R., AMORENA B., de ANDRES D., MARTINEZ H. 2013. Small ruminant lentiviruses: genetic variability, tropism and diagnosis. *Viruses*, 5, 1175-1207.

ROELANDTS S . 2016. Sample size berekening Visna-Maedi en CAE. ERASURV. CODA. (Unpublished).

SHUAIB M., GREEN C., MAMOON R., DUIZER G., WHITING T. 2010. Herd risk factors associated with seroprevalence of Maedi-Visna in the Manitoba sheep population. *Can. Vet. J.*, 51, 385-390.

SIMARD C.L. & BRISCOE M.R. (1990). An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to maedi-visna virus in sheep. A simple technique for production of antigen using sodium dodecyl sulfate treatment. *Can. J. Vet. Res.*, **54**, 446–450.

SYNGE, B.A., RITCHIE, C.M., 2010. Elimination of small ruminant lentivirus infection from sheep flocks and goat herds aided by health schemes in Great Britain. *Vet. Rec.* 167, 739–743.

THEODORU G., FRAGOU S., CHRONOPOULOU R., KOMINAKIS A., ROGDAKIS E., POLITIS I. 2007. Study of immune parameters in three Greek dairy sheep breeds during the periparturient period. *J. Dairy. Sci.*, 90, 5567-5571.

VALAS, S., LE VEN, A., CROISE, B., MAQUIQNEAU, M., PERRIN, C., 2011. Interference of bluetongue serotypes 1/8 vaccination with serological diagnosis of small ruminant lentivirus infection. *Clin. Vaccine Immunol.* 18, 513–517.

Présentation du Comité scientifique de l'AFSCA

Le Comité scientifique est un organe consultatif de l'Agence fédérale belge pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire (AFSCA) qui rend des **avis scientifiques indépendants** en ce qui concerne l'évaluation et la gestion des risques dans la chaîne alimentaire, et ce sur demande de l'administrateur délégué de l'AFSCA, du ministre compétent pour la sécurité alimentaire ou de sa propre initiative. Le Comité scientifique est soutenu administrativement et scientifiquement par la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques de l'Agence alimentaire.

Le Comité scientifique est composé de 22 membres, nommés par arrêté royal sur base de leur expertise scientifique dans les domaines liés à la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de la préparation d'un avis, le Comité scientifique peut faire appel à des experts externes qui ne sont pas membres du Comité scientifique. Tout comme les membres du Comité scientifique, ceux-ci doivent être en mesure de travailler indépendamment et impartialement. Afin de garantir l'indépendance des avis, les conflits d'intérêts potentiels sont gérés en toute transparence.

Les avis sont basés sur une évaluation scientifique de la question. Ils expriment le point de vue du Comité scientifique qui est pris en consensus sur la base de l'évaluation des risques et des connaissances existantes sur le sujet.

Les avis du Comité scientifique peuvent contenir des **recommandations** pour la politique de contrôle de la chaîne alimentaire ou pour les parties concernées. Le suivi des recommandations pour la politique est la responsabilité des gestionnaires de risques.

Les questions relatives à un avis peuvent être adressées au secrétariat du Comité scientifique: Secretariat.SciCom@afsca.be

Membres du Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé des membres suivants :

D. Berkvens, A. Clinquart, G. Daube, P. Delahaut, B. De Meulenaer, S. De Saeger, L. De Zutter, J. Dewulf, P. Gustin, L. Herman, P. Hoet, H. Imberechts, A. Legrève, C. Matthys, C. Saegerman, M.-L. Scippo, M. Sindic, N. Speybroeck, W. Steurbaut, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg

Conflit d'intérêts

En raison d'un conflit d'intérêts, T. van den Berg (CODA-CERVA) et N. De Regge (CODA-CERVA) ont participé aux activités du groupe de travail comme 'expert entendu invité'.

Remerciement

Le Comité scientifique remercie la Direction d'encadrement pour l'évaluation des risques et les membres du groupe de travail pour la préparation du projet d'avis.

Composition du groupe de travail

Le groupe de travail était composé de:

Membres du Comité scientifique: E. Thiry (rapporteur), C. Saegerman, D. Berkvens

Experts externes: P. Deprez (UGent), S. Roelandt (CODA-CERVA)

Experts entendus: T. van den Berg (CODA-CERVA), N. De Regge (CODA-CERVA)
Gestionnaire du dossier: X. Van Huffel (AFSCA)

Les activités du groupe de travail ont été suivies par les membres de l'administration suivants: L. Derolez (SPF Santé publique, Sécurité alimentaire et Environnement) et L. Vanholme (AFSCA).

Cadre juridique

Loi du 4 février 2000 relative à la création de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, notamment l'article 8 ;

Arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire;

Règlement d'ordre intérieur visé à l'article 3 de l'arrêté royal du 19 mai 2000 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité scientifique institué auprès de l'Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, approuvé par le Ministre le 9 juin 2011.

Disclaimer

Le Comité scientifique conserve à tout moment le droit de modifier cet avis si de nouvelles informations et données deviennent disponibles après la publication de cette version.