

# MODELISATION DE LA DYNAMIQUE DE L'INFECTION DANS LES TROUPEAUX FRANÇAIS ATTEINTS D'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE\*

B. Durand<sup>1</sup>, D. Calavas<sup>2</sup>, Sandrine Philippe<sup>2</sup> et C. Ducrot<sup>3</sup>

**RESUME :** La réglementation française en matière d'ESB prévoit l'abattage total des troupeaux atteints. A l'occasion de ces opérations d'abattage, l'encéphale de certains animaux cliniquement sains a été prélevé, afin de constituer une banque de prélèvements. Cette étude a pour objet d'estimer la probabilité que la recherche d'un marqueur de l'infection (la PrPres) au laboratoire permette de détecter parmi ces animaux des bovins en incubation. Une modélisation de l'évolution de l'ESB dans une cohorte d'animaux de même âge dont certains se sont contaminés à l'âge de un an est proposée. Les paramètres pris en compte sont la distribution de la durée de l'incubation, la pression de contamination et la capacité du test de diagnostic à détecter la présence de l'infection avant l'apparition des signes cliniques. Les résultats montrent que le paramètre clé du modèle est la pression de contamination. La probabilité de détecter un animal en incubation parmi les bovins prélevés n'est significative que lorsque la pression de contamination est moyenne (0,5) ou forte (0,9). En s'intéressant aux données britanniques, on peut avancer que cette pression de contamination a toujours été basse en France. Dans ce cas, les résultats montrent que la probabilité de détection est faible et n'est que peu augmentée par un allongement de la période de détectabilité ante-clinique.

**SUMMARY :** French regulation against BSE is based upon the stamping out of affected herds. During the slaughter operations, the brain was taken from several healthy animals, in order to build up a sample bank. The aim of this study is to quantify the probability to detect incubating animals among these samples, using laboratory diagnostic tests based upon the PrPres detection. A model of BSE dynamics in a cohort of animals of the same age is proposed, assuming that some of these animals were contaminated when they were one year old. The parameters taken into account in this model are the incubation distribution, the individual contamination probability, and the duration of the ante-clinical detectability period. Results show that the key parameter of the model is the individual contamination probability. The probability to detect an incubating animal is only significant when the individual contamination probability is medium (0,5) or high (0,9). Comparing with British data, it seems reasonable to think that this individual contamination probability has always been low in France. Therefore, results show that the detection probability is low, and is only slightly increased if the duration of the ante-clinical detectability period is improved.



## I - INTRODUCTION

Au 13 août 1999, le nombre de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) identifiés en France s'élevait à 66. En France, l'ESB fait actuellement l'objet d'une surveillance de type passif : dans chaque département, un vétérinaire sanitaire spécialisé a la charge de valider les suspicions cliniques d'ESB et, le

cas échéant, d'effectuer les prélèvements et de les faire parvenir au laboratoire de diagnostic agréé (AFSSA Lyon). Lorsque la suspicion clinique est confirmée au laboratoire, la réglementation française prévoit l'abattage de l'ensemble des bovins présents dans l'exploitation.

\* Texte de l'exposé présenté lors de l'atelier de méthodologie du 7 mai 1999

<sup>1</sup> AFSSA Alfort, 22, rue Pierre Curie, BP 67, F-94703 Maisons-Alfort Cedex, France (e-mail : b.durand@alfort.afssa.fr)

<sup>2</sup> AFSSA Lyon, 31, avenue Tony Garnier, BP 7033, F-69342 LYON Cedex, France (e-mail : d.calavas@lyon.afssa.fr)

<sup>3</sup> INRA Theix, F-63122 St Genès Champanelle, France (e-mail : ducrot@clermont.inra.fr)

A l'occasion de ces opérations d'abattage, l'AFSSA Lyon a prélevé, dans un certain nombre de cas, les encéphales d'une partie de ces animaux indemnes et abattus pour des raisons réglementaires, dans l'objectif de constituer une banque de prélèvements.

L'ESB est une maladie à incubation très longue et donc difficile à étudier expérimentalement. De ce fait, dès le début de l'épizootie en Grande Bretagne, la modélisation a été un outil important pour la compréhension de l'épidémiologie de cette maladie. Ainsi, la combinaison d'enquêtes épidémiologiques [Donnelly *et al.* 1997] et de travaux de modélisation menés par des britanniques a permis d'estimer des paramètres essentiels tels que la distribution de la durée d'incubation [Anderson *et al.* 1996; Ferguson *et al.* 1997], ainsi que la variation de la sensibilité des animaux selon l'âge [Ferguson *et al.* 1997]. Cette association entre épidémiologie de terrain et épidémiologie théorique a également permis de montrer que la grande majorité des animaux malades s'étaient contaminés par voie alimentaire, la transmission pseudo-verticale (démontrée par les données d'enquête) semblant plus rare [Wilesmith and Ryan 1997; Wilesmith *et al.* 1997; Donnelly 1998], et

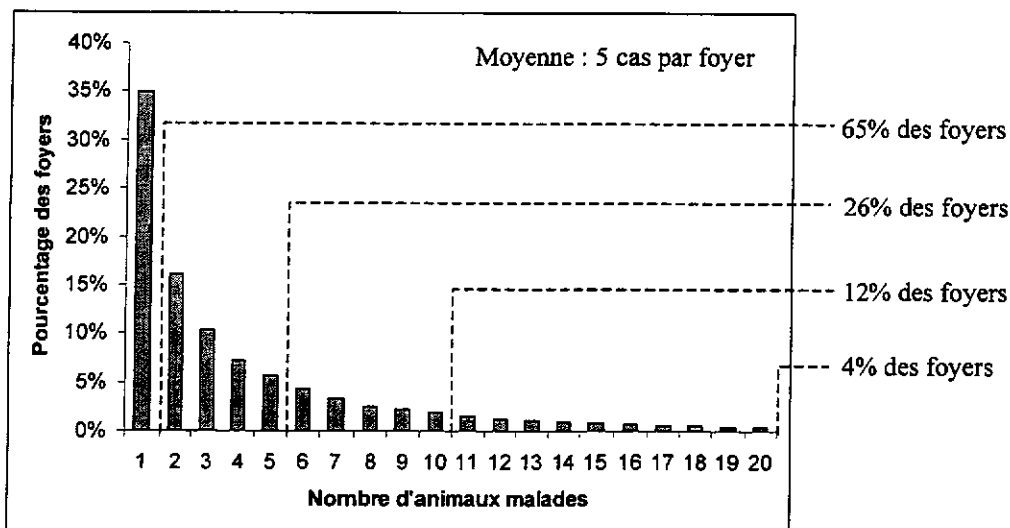
la transmission horizontale (dont l'existence n'a jamais été démontrée) négligeable [Ferguson *et al.* 1997].

Récemment, ces travaux ont abouti à des modèles globaux analysant les conditions permettant ou pas la persistance de la maladie dans un pays donné [Ferguson *et al.* 1999].

Si la voie alimentaire est le mode de contamination le plus fréquent pour l'agent de l'ESB, dans les troupeaux touchés, d'autres animaux que le malade ont pu être soumis au risque de contamination et on peut penser que certains animaux indemnes sont, en fait, en phase d'incubation de la maladie au moment où le premier cas clinique est observé. Un argument en faveur de cette hypothèse peut être trouvé dans l'analyse des données de l'épizootie britannique. En Grande Bretagne, dans les foyers d'ESB, seuls les animaux malades sont éliminés. Il est donc possible de s'intéresser à la distribution des foyers selon le nombre de malades (Figure 1) : sur l'ensemble de l'épizootie, le nombre moyen d'animaux malades par foyer est de cinq. Ce chiffre correspond à un cumul de l'incidence sur toute la durée de l'épizootie. Il plaide néanmoins en faveur du fait qu'à un instant donné coexistent dans les foyers des animaux malades et des animaux en incubation.

FIGURE 1

Distribution des foyers d'ESB en Grande Bretagne selon le nombre d'animaux malades (données cumulées jusqu'au 1<sup>er</sup> septembre 1998)



A la lumière de ces informations, il est apparu intéressant d'utiliser la banque de prélèvements constituée à l'AFSSA Lyon pour explorer la fréquence de l'infection dans les troupeaux atteints, dans le cas français, en s'intéressant aux animaux contemporains des bovins morts d'ESB, lorsque ces derniers ne sont pas des animaux importés (dans ce cas, en effet, on peut penser que l'animal s'est contaminé avant d'arriver dans l'élevage).

La grande majorité des cas d'ESB français concernant des animaux nés en France (un seul cas, récent, parmi les 66 connus au 13 août 1999 a été observé chez un animal importé), c'est donc l'essentiel de la banque de prélèvements qui peut être utilisée.

Cependant, la maladie ne peut être dépistée en cours d'incubation que lorsque l'accumulation de PrPres dans le cerveau est suffisamment importante pour être détectée par les techniques actuelles, c'est-à-dire

relativement peu de temps avant la survenue des signes cliniques : dans les foyers, seuls les animaux abattus alors qu'ils étaient en fin d'incubation sont donc *a priori* dépestables.

L'âge de l'animal malade est par ailleurs un paramètre important : s'il est infecté, plus un animal est âgé, plus son incubation est avancée, et plus le dépistage de l'ESB a de chances d'être possible. *A contrario* il est

évident que, du fait de la réforme des animaux, les animaux d'un âge avancé sont plus rares que les bovins plus jeunes.

L'objectif de ce travail est d'étudier par modélisation ces effets contradictoires sur la probabilité de dépister un animal en incubation parmi les bovins cliniquement sains, abattus dans un troupeau atteint d'ESB.

## II - DESCRIPTION DU MODELE

### 1. POPULATION MODELISEE

Le choix de la population modélisée découle d'une hypothèse de base portant sur le mode de contamination des animaux : la voie alimentaire. Par ailleurs, on suppose que la fenêtre temporelle d'exposition au risque alimentaire (des farines de viande contaminées) est suffisamment courte par rapport à la durée de l'incubation de la maladie pour pouvoir être considérée comme ponctuelle.

La plupart des cas d'ESB français sont survenus dans des élevages à vocation laitière. Dans ce type d'élevage, l'alimentation des animaux varie selon leur âge. On ne peut donc pas supposer qu'à un instant donné, tous les animaux d'un élevage sont exposés au même risque alimentaire. Par contre, cette hypothèse est valide si l'on restreint la population modélisée à un groupe d'animaux du même âge qui sont alimentés de la même façon (on parlera par la suite de « cohorte »).

Des travaux de modélisation [Ferguson *et al.* 1997] ont montré que la sensibilité des animaux est maximale autour de un an, avec un pic situé à cet âge, et une sensibilité environ dix fois moindre par la suite. On fait l'hypothèse que l'animal malade s'est contaminé à l'âge où la sensibilité est maximale. Ce faisant, on se place donc dans une situation qui maximise le nombre d'animaux infectés.

Pour finir, on se place dans les conditions actuelles d'application de la police sanitaire selon lesquelles le délai entre l'apparition des symptômes chez l'animal malade et l'abattage des animaux présents dans l'élevage est très court, et donc considéré comme négligeable.

- $S_I=Mal$  (l'animal tombe malade) : la probabilité correspondante est calculée en intégrant, pour tous les âges possibles de survenue de la maladie, le produit de la probabilité de tomber malade à cet âge par la probabilité de ne pas avoir été réformé avant cet âge (Eq.1).

$$(1) \quad P[S_I = Mal] = \int_2^{\infty} f_I[\alpha - 1] S[\alpha] d\alpha$$

- $S_I=Ref$  (l'individu est réformé avant d'avoir déclaré la maladie) : la probabilité correspondant à ce cas de figure est obtenue à partir de la précédente, par différence à un (Eq.2).

$$(2) \quad P[S_I = Ref] = 1 - P[S_I = Mal]$$

On définit donc la population modélisée comme une cohorte d'animaux (un ensemble de bovins du même âge), dont une partie s'est contaminée à l'âge d'un an. Dans la pratique, une telle cohorte correspond à un groupe de génisses de renouvellement de même âge.

Les cas d'ESB survenus chez des animaux de moins de deux ans sont exceptionnels. La population modélisée est donc suivie depuis l'âge de deux ans jusqu'à élimination du dernier animal.

Le modèle présenté ici a pour objectif d'estimer la probabilité de dépister au moins un animal en incubation parmi les animaux de la cohorte au moment de la survenue du premier cas d'ESB dans cette cohorte.

### 2. PROBABILITE D'ATTEINTE POUR UN INDIVIDU

On note  $I$  la variable aléatoire « durée de l'incubation »,  $f_I$  sa densité de probabilité et  $F_I$  sa fonction de répartition (par la suite, on notera de la même façon  $f_X$  la densité de probabilité de la variable aléatoire  $X$ , et  $F_X$  sa fonction de répartition). La fonction de survie en fonction de l'âge est notée  $S$  :  $S[a]$  est la probabilité qu'un animal n'ait pas encore été réformé à l'âge  $a$  (sachant que cet animal était présent à deux ans, âge de début de suivi d'une cohorte).

Soit  $S_I$  la variable aléatoire discrète « statut d'un individu infecté ». Cette variable peut prendre deux valeurs correspondant aux deux devenir possibles d'un animal infecté :

Soit  $IM$  la variable aléatoire continue « âge auquel un individu infecté tombe malade ». La fonction de répartition de cette variable s'obtient de façon analogue à la probabilité qu'un animal infecté tombe malade (Eq.3).

$$(3) \quad F_{IM}[a] = \frac{1}{P[S_I = Mal]} \int_2^a f_I[\alpha - 1] S[\alpha] d\alpha$$

### 3. PROBABILITE D'ATTEINTE POUR UNE COHORTE

On note  $p$  la probabilité, pour un animal de la cohorte, de s'infecter (pour simplifier la lecture, on parlera par la suite indifféremment de « taux d'infection »), et  $n$  la taille de la cohorte (le nombre d'animaux présents dans la cohorte à deux ans).

La variable aléatoire  $n_{cont}$  « nombre d'animaux contaminés dans la cohorte lorsque les animaux ont deux ans » suit une loi binômiale de paramètres  $n$  et  $p$ .

Soit  $S_C$  la variable aléatoire discrète « statut d'une cohorte soumise à l'infection ». Cette variable peut prendre trois valeurs, correspondant aux trois scénarios possibles d'évolution de la cohorte :

- $S_C=Ind$  (pour « indemne ») : aucun animal ne s'infecte, la cohorte reste indemne. La probabilité correspondante est obtenue directement à partir de la densité de probabilité de  $n_{cont}$  (Eq.4).

$$(4) \quad P[S_C = Ind] = P[n_{cont} = 0] = (1 - p)^n$$

- $S_C=Sil$  (pour « silencieux ») : certains des animaux de la cohorte s'infectent mais tous sont réformés avant la fin de l'incubation. La probabilité correspondante est obtenue en sommant, pour tous les nombres d'infectés possibles, le produit de la densité de probabilités de  $n_{cont}$  par la probabilité conjointe que tous ces infectés soient réformés avant la fin de l'incubation (Eq.5).

$$(5) \quad P[S_C = Sil] = \sum_{x=1}^n P[n_{cont} = x] P[S_I = Ref]^x$$

- $S_C=Mal$  (pour « malade ») : certains des animaux de la cohorte s'infectent, et l'un d'entre eux (au moins) tombe malade. La probabilité correspondant à ce cas de figure est le complément à un des deux précédentes (Eq.6).

$$(6) \quad P[S_C = Mal] = 1 - P[S_C = Ind] - P[S_C = Sil]$$

Soit  $CM$  la variable aléatoire « âge auquel le premier animal d'une cohorte tombe malade ». La fonction de répartition de cette variable est obtenue en normalisant la différence entre la probabilité qu'au moins un animal soit infecté et la probabilité conjointe qu'aucun des infectés ne soit tombé malade (Eq.7).

$$(7) \quad F_{CM}[a] = \frac{1}{P[S_C = Mal]} \left[ P[n_{cont} > 0] - \sum_{x=1}^n P[n_{cont} = x] (1 - P[S_I = Mal] F_{IM}[a])^x \right]$$

La densité de probabilité de cette variable est obtenue en dérivant sa fonction de répartition (Eq.8).

$$(8) \quad f_{CM}[a] = \partial_a F_{CM}[a]$$

### 4. PROBABILITE DE DEPISTAGE

On ne s'intéresse plus ici qu'aux cohortes pour lesquelles un cas d'ESB a été observé. Dans ce cas, les animaux soumis au dépistage sont les animaux cliniquement sains encore présents lorsque le cas clinique a été observé.

Soit  $a$  l'âge auquel le cas d'ESB est observé. On note  $n[a]$  la variable aléatoire « nombre d'individus dans la cohorte à l'âge  $a$  ». Cette variable suit une loi binômiale de paramètres  $(n-1)$  et  $S[a]$ .

Soit  $\Delta$  l'intervalle de temps pendant lequel la maladie peut être dépistée au laboratoire, avant l'apparition des signes cliniques (on parlera par la suite de « précocité du test de diagnostic »).

On note  $p_D[a]$  la probabilité qu'un animal en incubation puisse être dépisté s'il est abattu à l'âge  $a$ . Cette probabilité correspond aux cas où l'incubation se termine entre  $a$  et  $a+\Delta$  (conditionnellement au fait que l'animal concerné n'ait pas encore déclaré cliniquement la maladie) (Eq.9).

$$(9) \quad p_D[a] = \frac{P[a-1 < I < a-1+\Delta]}{P[I > a-1]} = \frac{F_I[a-1+\Delta] - F_I[a-1]}{1 - F_I[a-1]}$$

Soit  $S_D$  la variable aléatoire discrète « statut d'une cohorte soumise au dépistage ». Cette variable peut prendre trois valeurs correspondant aux trois cas de figure possibles pour une cohorte abattue à l'âge  $\alpha$  :

- $S_C=Nul$  : le seul animal encore présent dans la cohorte est celui chez lequel la maladie a été observée, il ne reste donc plus aucun animal à tester. La probabilité correspondante est obtenue directement à partir de la densité de probabilités de  $n[\alpha]$  (Eq.10).

$$(10) \quad P[S_D = Nul \mid a = \alpha] = P[n[\alpha] = 0] = (1 - S[\alpha])^{n-1}$$

- $S_C=Neg$  (pour « négatif ») : parmi les animaux testés, aucun n'est trouvé positif au laboratoire. La probabilité correspondante est obtenue en multipliant, pour tous les effectifs possibles, la probabilité d'observer cet effectif par celle qu'aucun des animaux ne soit à la fois infecté et dépistable (Eq. 11).

$$(11) \quad P[S_D = Neg \mid a = \alpha] = \sum_{x=1}^{n-1} P[n[\alpha] = x] (1 - p_D[\alpha])^x$$

Le fait qu'aucun animal ne soit trouvé positif peut être attribué à deux causes : soit il ne reste plus aucun animal infecté parmi les animaux testés ( $S_C=Neg1$ ) (Eq. 11a), soit aucun des animaux infectés n'est à un stade suffisamment avancé de l'incubation pour être dépistable ( $S_C=Neg2$ ) (Eq. 11b).

$$(11 a) \quad P[S_D = Neg1 \mid a = \alpha] = \sum_{x=1}^{n-1} P[n[\alpha] = x] (1 - p)^x$$

$$(11 b) \quad P[S_D = Neg2 \mid a = \alpha] = P[S_D = Neg \mid a = \alpha] - P[S_D = Neg1 \mid a = \alpha]$$

- $S_C=Pos$  (pour « positif ») : parmi les animaux testés, au moins un est trouvé positif au laboratoire. La probabilité correspondante est le complément à un des deux cas de figure complémentaires (Eq. 12).

$$(12) \quad P[S_D = Pos \mid a = \alpha] = 1 - P[S_D = Nul \mid a = \alpha] - P[S_D = Neg \mid a = \alpha]$$

Finalement, on obtient (Eq. 13) la probabilité moyenne qu'au moins un animal soit dépisté dans la cohorte (sachant qu'au moins l'un des animaux est tombé malade) en intégrant, pour tous les âges possibles, le produit de la probabilité que le cas clinique survienne à un âge donné (Eq.8) et de la probabilité qu'au moins un des animaux de la cohorte soit dépistable si les animaux sont abattus à cet âge (Eq.12).

$$(13) \quad p_{moy} = \int_2^{\infty} f_{CH}[\alpha] P[S_D = Pos \mid a = \alpha] d\alpha$$

### III - VALEUR DES PARAMETRES ET EXPLOITATION DU MODELE

#### 1. PARAMETRES DEMOGRAPHIQUES

##### 1.1. TAUX DE REFORME

La fonction de survie a été choisie de façon à refléter la démographie moyenne d'un élevage bovin laitier. Le taux de réforme annuel des animaux de plus de deux ans est fixé à 0,33 [Seegers *et al.* 1998] : chaque année, un tiers des adultes est réformé.

La probabilité  $S[a]$  qu'un animal n'ait pas encore été réformé à l'âge  $a$  (sachant que cet animal était présent à deux ans, âge de début de suivi d'une cohorte) est alors obtenue selon l'équation 14.

$$(14) \quad S[a] = e^{-0.33(a-2)}$$

##### 1.2. TAILLE DE LA COHORTE

La taille d'une cohorte (à deux ans) est fixée à 17 animaux. Cet effectif, calculé en se basant sur la fonction de survie, correspond à un élevage d'une cinquantaine de vaches laitières.

#### 2. PARAMETRES ETUDIÉS

##### 2.1. DISTRIBUTION DE LA DUREE D'INCUBATION

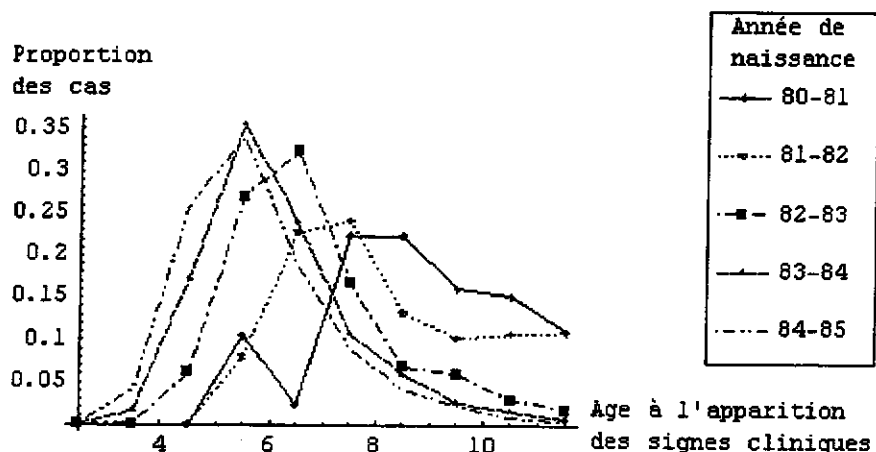
La distribution de la durée d'incubation est un paramètre important du modèle : plus l'incubation moyenne est longue, plus il est probable qu'un animal infecté soit réformé avant de déclarer la maladie. La principale source de données concernant la durée d'incubation provient de l'épizootie britannique.

Lorsque l'on s'intéresse à la distribution des cas cliniques selon l'âge des animaux et que l'on étudie son évolution selon l'année de naissance des animaux

atteints (Figure 2.), on constate que le mode et la variance de la distribution diminuent d'année en année.

FIGURE 2

Distribution des cas d'ESB selon l'âge des animaux au cours de l'épizootie britannique, pour différentes années de naissance



Ce constat peut s'expliquer d'une part par une baisse, au fil des années, de l'âge moyen à l'infection, et d'autre part par une diminution progressive de la durée moyenne d'incubation. Selon la première explication, la fréquence d'exposition (la probabilité qu'un animal quelconque soit mis en contact avec l'agent infectieux) a augmenté au fil du temps, les bovins se sont donc contaminés de plus en plus jeunes. Selon la seconde explication, le niveau d'exposition (le volume d'agent infectieux remis en circulation par le cycle de fabrication des farines de viande) a augmenté au fur et à mesure que l'épizootie se développait. En supposant l'existence d'une relation dose-effet en matière d'ESB, les animaux infectés auraient reçu, au fil des années, des doses croissantes d'agent infectieux, et l'incubation moyenne aurait de ce fait diminué. Il est délicat de trancher entre ces deux explications qui sont probablement toutes les deux valides.

La première d'entre elles ne peut pas être étudiée par notre modèle, puisque la population étudiée est par définition une cohorte d'animaux de même âge, soumise de façon ponctuelle à l'agent infectieux alors qu'ils étaient âgés d'un an.

La seconde hypothèse, par contre, peut être explorée ; elle a une importance toute particulière dans le cas de la France et, plus généralement, dans le cas de pays où

la prévalence de la maladie est faible : on peut en effet penser que les doses d'agent infectieux présentes dans les farines de viande distribuées en France n'ont jamais atteint le niveau connu en Grande Bretagne au moment du pic épizootique.

C'est pour cette raison qu'on s'intéresse ici à deux hypothèses différentes en matière de distribution de la durée d'incubation. La première hypothèse (désignée par la suite par « incubation courte ») reprend des résultats obtenus par modélisation [Anderson *et al.* 1996], qui font état d'une durée d'incubation distribuée selon une loi gamma de moyenne 5 ans et de variance 1,6 ans. Cette distribution ajuste bien la distribution des cas britanniques selon l'âge d'apparition des signes cliniques, pour les animaux nés en 1984-1985 (Figure 3).

L'hypothèse alternative (désignée par la suite par « incubation longue ») cherche à rendre compte d'une incubation moyenne plus longue, sous la forme d'une loi gamma de moyenne 6 ans et de variance 1,8 ans. Les paramètres de cette seconde distribution sont fixés de façon empirique, afin de correspondre à la distribution des cas britanniques d'ESB pour les animaux nés en 1982-1983 (Figure 4).

FIGURE 3

Comparaison de la distribution de la durée de l'incubation obtenue par modélisation [Anderson *et al.* 1996] avec la distribution des cas d'ESB selon l'âge des animaux au cours de l'épizootie britannique, pour les animaux nés en 1984-1985

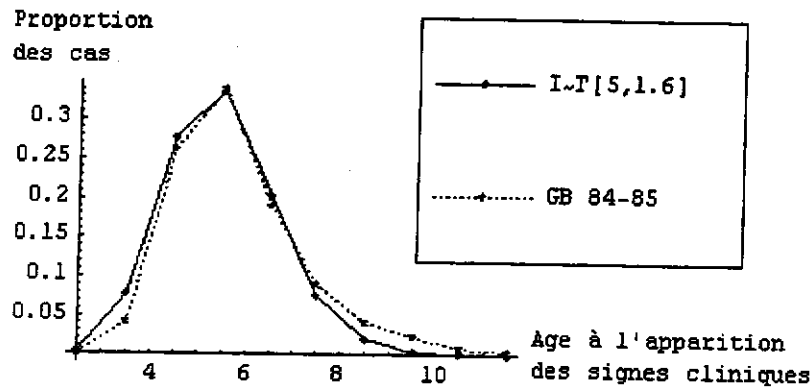
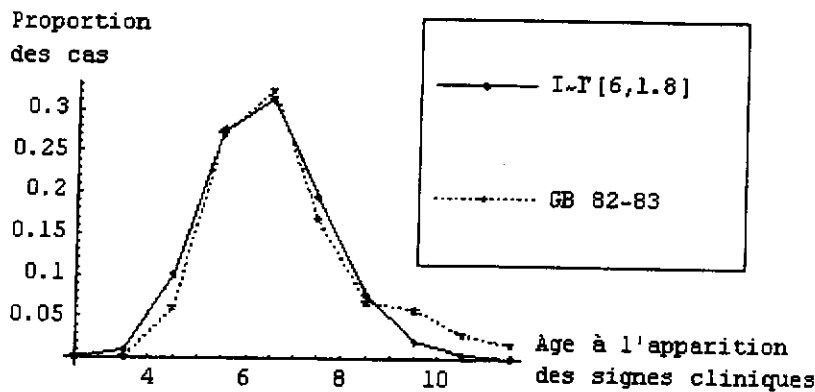


FIGURE 4

Hypothèse alternative sur la durée de l'incubation, comparée avec la distribution des cas d'ESB selon l'âge des animaux au cours de l'épizootie britannique, pour les animaux nés en 1982-1983



## 2.2. TAUX D'INFECTION

Outre la durée d'incubation, un second paramètre important du modèle est la probabilité de contamination d'un animal de la cohorte. On s'intéresse à trois hypothèses alternatives pour le paramètre  $p$  : 0,1, 0,5 et 0,9.

## 2.3. PRECOCITE DU TEST DE DEPISTAGE

Enfin, le dernier paramètre important porte sur la technique utilisée pour dépister parmi les animaux abattus ceux qui sont en incubation. La technique actuellement utilisée est le Western Blot qui permet la mise en évidence de PrPres dans l'encéphale. Cette technique ne permet, en l'état actuel des connaissances, de dépister que des animaux en fin d'incubation : le paramètre  $\Delta$  est fixé à quatre mois. On peut cependant espérer que les techniques de diagnostic de l'ESB vont à l'avenir gagner en précocité, en permettant de dépister des animaux à un stade moins avancé de

l'incubation. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à une hypothèse alternative, en fixant  $\Delta$  à 1 an.

## 3. EXPLOITATION DU MODELE

Le modèle est exploité à trois niveaux successifs : l'individu, la cohorte et le dépistage dans la cohorte. L'ensemble des calculs ont été effectués grâce au logiciel Mathematica™.

Au niveau individuel, on s'intéresse à la probabilité qu'un animal infecté tombe malade avant d'être réformé, selon les deux hypothèses portant sur la distribution de la durée d'incubation.

Au niveau de la cohorte, on quantifie les probabilités respectives des trois destinées possibles de la cohorte : aucun animal ne se contamine ; au moins un animal tombe malade ; ou bien certains animaux se

contaminent, mais aucun ne tombe malade. On s'intéresse par ailleurs à la distribution de l'âge auquel le premier animal de la cohorte tombe malade. En combinant les trois valeurs du taux d'infection ( $p$ ) et les deux valeurs de la distribution de la durée d'incubation ( $I$ ), ce sont donc six hypothèses qui sont étudiées.

Finalement, on s'intéresse au dépistage des animaux en incubation lors de l'abattage de la cohorte. On estime les probabilités associées aux trois cas de figure

pouvant être observés (aucun animal à tester, tous les animaux testés sont négatifs, au moins un animal testé est positif), ainsi que la probabilité moyenne qu'au moins un animal soit dépistable au moment de l'abattage. On combine cette fois les trois valeurs du taux d'infection ( $p$ ) avec les deux valeurs de la distribution d'incubation ( $I$ ), et les deux valeurs de la précocité du test de diagnostic ( $\Delta$ ). Ce sont donc douze hypothèses qui sont étudiées.

#### IV - RESULTATS

##### 1. PROBABILITE D'ATTEINTE POUR UN INDIVIDU

Dans l'hypothèse « incubation courte », la probabilité qu'un animal infecté tombe malade avant d'être réformé est de 0,29. Elle est légèrement inférieure dans l'hypothèse « incubation longue » : 0,21.

##### 2. PROBABILITE D'ATTEINTE POUR UNE COHORTE

La probabilité qu'aucun animal d'une cohorte ne se contamine n'est significativement différente de zéro que lorsque le taux d'infection ( $p$ ) est le plus bas (Tableau I). Lorsque ce taux est élevé (0,9) et moyen (0,5), la cohorte exprime la maladie dans la majorité des cas : la maladie n'évolue de façon silencieuse que dans 1% des cas avec l'hypothèse « incubation courte » et un taux d'infection élevé ; et dans 15% des cas avec l'hypothèse « incubation longue » et un taux d'infection moyen. Par contre, lorsque ce taux est

faible, l'évolution la plus probable de la maladie dans la cohorte est silencieuse, tous les animaux contaminés étant réformés avant la fin de l'incubation : dans plus de la moitié des cas avec l'hypothèse « incubation longue » et dans 44% des cas avec l'hypothèse « incubation courte ».

La distribution de l'âge d'apparition du premier cas clinique dans une cohorte (la densité de probabilité de la variable aléatoire CM) est représentée dans la figure 5 pour chacune des six hypothèses envisagées. On constate que ces distributions sont décalées vers la gauche dans le cas de l'hypothèse « incubation courte » : les modes des distributions se situent entre 4 et 5 ans dans l'hypothèse « incubation courte » et entre 5 et 6 ans dans l'hypothèse « incubation longue ». Pour chacune des deux hypothèses portant sur l'incubation, lorsque le taux d'infection diminue, le mode et la variance de la distribution augmentent.

TABLEAU I

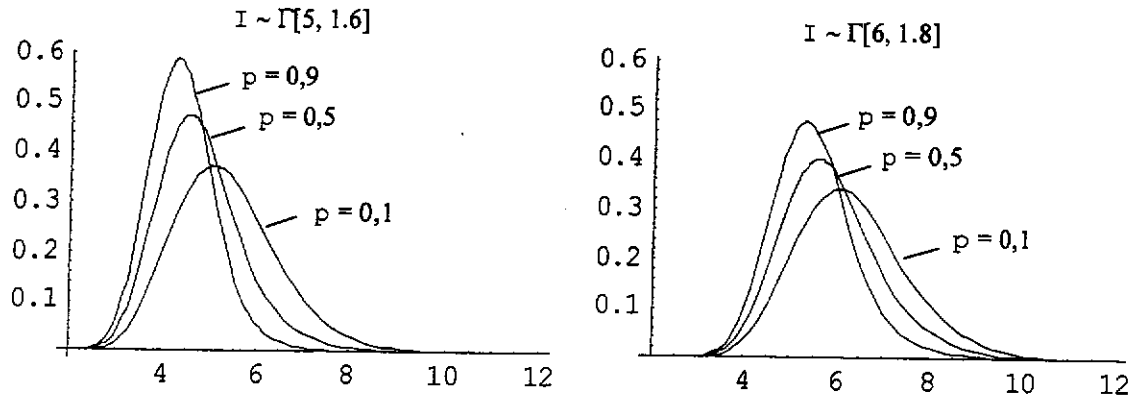
Probabilités qu'aucun animal d'une cohorte ne se contamine (« Indemne »), qu'un au moins tombe malade (« Malade ») et qu'aucun des animaux contaminés ne tombe malade (« Silence »), en fonction de la durée de l'incubation et de la probabilité qu'un animal se contamine

Cohorte	Incubation	$p = 0,1$	$p = 0,5$	$p = 0,9$
Indemne		0,17	0,00	0,00
Silence	$I \sim \Gamma [5, 1.6]$	0,44	0,07	0,01
	$I \sim \Gamma [6, 1.8]$	0,53	0,15	0,03
Malade	$I \sim \Gamma [5, 1.6]$	0,39	0,93	0,99
	$I \sim \Gamma [6, 1.8]$	0,30	0,85	0,97



FIGURE 5

Distribution de l'âge d'apparition du premier cas clinique dans une cohorte, selon la distribution de la durée d'incubation (I) et la probabilité de contamination (p)



### 3. PROBABILITE DE DEPISTAGE

La figure 6 montre, sous la forme de diagrammes en aires empilées, les probabilités associées aux quatre cas de figure qui peuvent se présenter après examen au laboratoire des encéphales des animaux restant dans la cohorte.

Sur chaque diagramme, on constate que chez les animaux jeunes (moins de quatre ans), le cas de figure prépondérant est celui où il y a des animaux infectés dans la cohorte, mais où aucun d'entre eux n'est suffisamment avancé dans l'incubation pour pouvoir être trouvé positif au laboratoire.

La zone correspondant aux cas où aucun des animaux testés n'est infecté est très réduite lorsque le taux d'infection est élevé. Elle devient par contre prépondérante lorsque ce taux est faible. Enfin, on constate que la zone qui nous intéresse plus particulièrement ici, et qui correspond aux cas de figure où un animal au moins est trouvé positif au laboratoire, est réduite lorsque le taux d'infection est faible. L'amélioration de la précocité du test de diagnostic n'améliore que peu la probabilité associée à ce cas de figure lorsque le taux d'infection est faible (le niveau

de la courbe reste dans tous les cas inférieur à 20% des cas).

Cette amélioration est par contre plus nette dès lors que ce taux dépasse 50% puisque dans tous les cas, avec un test de diagnostic doté d'une bonne précocité (1 an), la probabilité maximale de trouver au moins un animal infecté au laboratoire (le niveau supérieur de la courbe correspondante) dépasse 50%.

Ces résultats sont confirmés par le calcul des probabilités moyennes qu'un des animaux abattus (au moins) soit dépisté, obtenues en prenant en compte tous les âges possibles d'apparition de la maladie dans la cohorte (ainsi que les probabilités associées). A titre d'exemple, on a également estimé la probabilité de dépistage lorsque le cas d'ESB survient à cinq ans (Tableau II).

On constate que, dès lors que le taux d'infection est faible, la probabilité moyenne de dépister au moins un animal est basse (inférieure à 20%), et ce pour les quatre cas de figure envisagés en faisant varier incubation et précocité du test de diagnostic. Cette probabilité moyenne ne dépasse 0,5 que lorsque la précocité du test de diagnostic est importante, et qu'elle est associée à un taux d'infection moyen ou élevé.

FIGURE 6

Diagramme en aires empilées des probabilités associées aux cas de figures pouvant être rencontrés lors du dépistage, en fonction de l'âge d'abattage de la cohorte

Dans chaque diagramme, on trouve de bas en haut les aires correspondant aux cas où :

- un animal au moins est trouvé positif au laboratoire,
- aucun des animaux testés au laboratoire n'est infecté,
- l'un au moins des animaux testés est infecté, mais tous sont négatifs au laboratoire
- il ne reste plus aucun animal à tester au laboratoire.

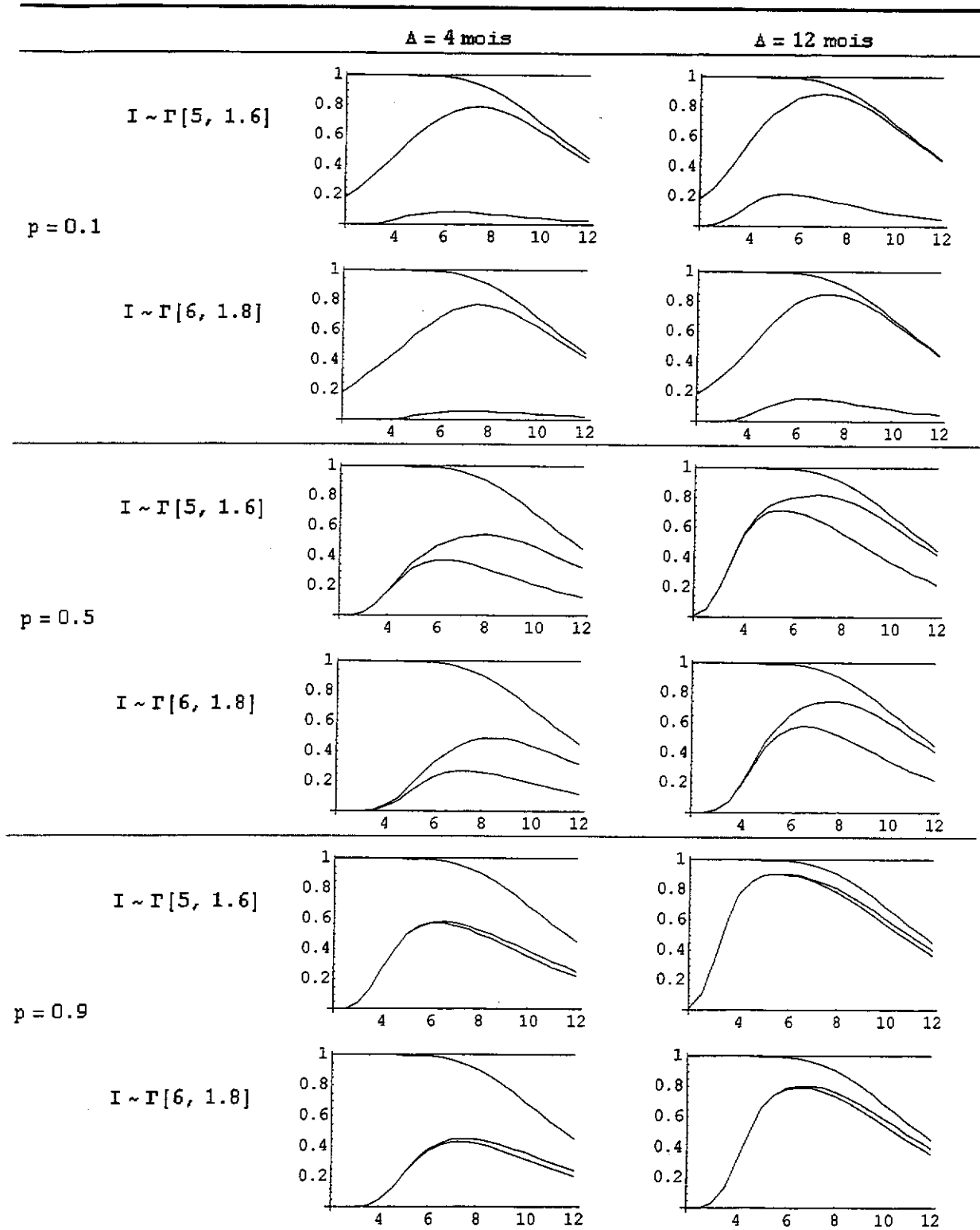


Tableau II

Probabilités moyennes et à cinq ans de dépister au moins un animal en incubation parmi les animaux abattus, selon la durée de l'incubation (I), la probabilité de contamination (p) et la précocité du dépistage ( $\Delta$ )

		Probabilités moyennes		Probabilités à cinq ans	
		$\Delta = 4$ mois	$\Delta = 12$ mois	$\Delta = 4$ mois	$\Delta = 12$ mois
p = 0.1	I ~ $\Gamma$ [5, 1.6]	0,06	0,19	0,07	0,21
	I ~ $\Gamma$ [6, 1.8]	0,05	0,13	0,03	0,11
p = 0.5	I ~ $\Gamma$ [5, 1.6]	0,26	0,63	0,32	0,71
	I ~ $\Gamma$ [6, 1.8]	0,19	0,50	0,13	0,46
p = 0.9	I ~ $\Gamma$ [5, 1.6]	0,35	0,80	0,50	0,90
	I ~ $\Gamma$ [6, 1.8]	0,28	0,68	0,22	0,66

## V - DISCUSSION

### 1. METHODE

Dans le contexte de la réglementation française en matière d'ESB, qui prévoit l'abattage de l'ensemble des animaux présents lors de la survenue d'un cas d'ESB dans un troupeau, on s'est intéressé à la probabilité de détecter la présence d'animaux en incubation parmi les bovins abattus alors qu'ils ne présentaient pas de signes cliniques d'ESB. On a modélisé les différentes évolutions possibles de la population étudiée en fonction de trois paramètres : la distribution de la durée d'incubation, la probabilité individuelle de contamination (le taux d'infection) et la précocité du test de diagnostic par rapport à l'apparition des signes cliniques.

On a fait l'hypothèse de base que les animaux malades se sont contaminés par la voie alimentaire. Afin de se placer dans le cas le plus simple d'une population homogène pour le risque d'infection, cette hypothèse nous amène à nous intéresser à des cohortes d'animaux qui, ayant le même âge, ont été élevés ensemble et ont donc reçu le même régime alimentaire.

Dans le modèle, l'exposition des animaux est représentée par un paramètre unique : la probabilité de contamination. On peut noter que les résultats obtenus restent valides pour d'autres modes d'exposition que le mode alimentaire, dès lors que la fenêtre temporelle d'exposition est réduite devant l'incubation de la maladie.

On s'est intéressé aux cas où l'exposition des animaux a lieu au moment où leur sensibilité est maximale, autour d'un an. Des travaux britanniques [Ferguson *et al.* 1997] ont montré que cette sensibilité augmentait rapidement jusqu'à un an pour baisser ensuite brutalement d'un facteur 10. Les résultats obtenus doivent donc être considérés comme des valeurs maximales, qui seraient équivalentes ou inférieures si

on s'intéressait à des animaux contaminés plus jeunes, et bien plus faibles si on s'intéressait à des animaux contaminés plus tard dans leur vie.

Enfin, on a modélisé la dynamique de l'ESB dans une cohorte de 17 animaux à deux ans, qui correspond à un élevage laitier d'une cinquantaine de vaches. Les probabilités de dépistage seraient moindres dans un élevage de plus petite taille, et plus élevées avec un effectif plus important.

### 2. RESULTATS

Au niveau individuel, les résultats montrent que l'évolution silencieuse de la maladie chez les animaux infectés est fréquente, les animaux étant dans la plupart des cas réformés avant l'apparition des signes cliniques : la probabilité, pour un animal infecté, de tomber malade, ne dépasse pas 0,3.

Au niveau de la cohorte, une telle évolution silencieuse (où certains animaux sont contaminés, mais tous sont réformés avant l'apparition des symptômes) ne prédomine que lorsque le taux d'infection est faible. Il est à noter que, dans ce cas, le nombre d'animaux contaminés dans une cohorte est nul dans un peu plus d'un cas sur six.

Enfin, en ce qui concerne le dépistage de la maladie au laboratoire parmi les animaux abattus, les résultats montrent que la probabilité de trouver un animal en incubation n'excède pas 0,2 lorsque le taux d'infection est faible.

### 3. IMPORTANCES RESPECTIVES DES PARAMETRES

En comparant les effets respectifs des trois paramètres étudiés sur l'ensemble des résultats, on observe que les

deux distributions de durée d'incubation envisagées donnent des résultats relativement proches. Par contre, le taux d'infection influe beaucoup sur les valeurs calculées, particulièrement lorsque cette probabilité est faible. L'amélioration de la précocité du test de dépistage n'a d'effet vraiment sensible que lorsque le taux d'infection est moyen ou élevé ; lorsqu'il est faible, une telle amélioration n'augmente que peu la probabilité de détecter un animal en incubation au laboratoire.

Les valeurs envisagées pour ce paramètre clef qu'est le taux d'infection sont purement spéculatives, et il est délicat de proposer une valeur qui soit plausible, dans les conditions de terrain. Les données britanniques font état d'un taux d'incidence de la maladie clinique de l'ordre de 1,5%, pour la cohorte de naissance la plus atteinte (celle qui regroupe les animaux nés en 1987-1988), et dans des élevages d'une cinquantaine de vaches adultes [Donnelly *et al.* 1997]. En se fondant sur ce taux d'incidence, en reprenant le résultat obtenu en matière de probabilité qu'un animal contaminé déclare la maladie avant d'être abattu, on peut calculer

un taux d'infection de la cohorte qui aboutirait, selon notre modèle à un tel taux d'incidence de la maladie. On aboutit ainsi à un taux d'infection de 15% (on

suppose que les hypothèses effectuées ici restent valides pour une cohorte britannique moyenne née en 1987-1988 ans un élevage d'une cinquantaine de reproductrices). Or, il semble raisonnable de penser que les cohortes françaises dans lesquelles les cas d'ESB ont été trouvés n'ont pas été soumises à une pression de contamination comparable à celle qu'ont connue leurs homologues britanniques nées en 1987-1988, qui ont formé le gros des cas observés lors du pic de l'épizootie cinq ans plus tard, en 1992 et 1993.

Ainsi, on voit que dans le cas français, la valeur la plus plausible pour le taux d'infection serait de l'ordre de 10%, plutôt que 50% ou 90%. On peut donc conclure, en reprenant les résultats obtenus dans ce cas, que la probabilité de trouver un animal en incubation parmi les bovins abattus lors de foyers d'ESB est, en l'état actuel des techniques de diagnostic, faible. De plus, une amélioration de ces techniques qui en triplerait la précocité n'améliore que peu cette probabilité de dépistage. Cette situation est à imputer au fait qu'avec ce faible niveau de contamination individuel, il ne reste, en moyenne, rapidement plus aucun animal infecté dans la cohorte, en raison de la réforme des animaux.

## VI - BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON R. M., DONNELLY C. A., FERGUSON N. M., WOOLHOUSE M. E. J., WATT C. J., UDY H. J., MAWHINNEY S., DUNSTAN S. P., SOUTHWOOD T. R. E., WILESMITH J. W., RYAN J. B. M., HOINVILLE L. J., HILLERTON J. E., AUSTIN A. R. and WELLS H. G. ~ Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 1996, 382(29/08/96): 779-788.
- DONNELLY C. A. ~ Maternal transmission of BSE: interpretation of the data on the offspring of BSE-affected pedigree suckler cows. *The Veterinary Record*, 1998, 142(21): 579-580.
- DONNELLY C. A., FERGUSON N. M., GHANI A. C., WOOLHOUSE M. E. J., WATT C. J. and ANDERSON R. M. ~ The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. I. Epidemiological processes, demography of cattle and approaches to control by culling. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 1997, 352: 781-801.
- FERGUSON N. M., DONNELLY C. A., WOOLHOUSE M. E. J. and ANDERSON R. M. ~ The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 1997, 352: 803-838.
- FERGUSON N. M., DONNELLY C. A., WOOLHOUSE M. E. J. and ANDERSON R. M. ~ Estimation of the basic reproduction number of BSE : the intensity of transmission in British cattle. *Proceedings of the Royal Society of London - Series B : Biological Sciences*, 1999, 266: 23-32.
- SEEGERS BEAUDEAU H., F., FOURICHON C. and BAREILLE N. ~ Reasons for culling in French Holstein cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 1998, 36: 257-271.
- WILESMITH J. W. and RYAN J. B. M. ~ Absence of BSE in the offspring of pedigree suckler cows affected by BSE in Great Britain. *The Veterinary Record*, 1997, 141: 250-251.
- WILESMITH J. W., WELLS A. H., RYAN J. B. M., GAVIER-WIDEN D. and SIMMONS M. M. ~ A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *The Veterinary Record*, 1997, 141(10): 239-243.

