

# AMÉLIORATION DE LA DÉTECTION D'UNE MALADIE ÉMERGENTE : EXEMPLE DE L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE\*

**Claude Saegerman<sup>1</sup>, Niko Speybroeck<sup>2</sup>, Stefan Roels<sup>3</sup>,  
Emmanuel Vanopdenbosch<sup>3</sup>, Etienne Thiry<sup>4</sup> et Dirk Berkvens<sup>2</sup>**

**RÉSUMÉ :** L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) est une maladie émergente telle que définie lors de la 69<sup>ème</sup> Session générale du Comité international de l'Organisation mondiale de la santé animale. L'ESB est un exemple qui montre qu'un changement technologique dans la production des farines de viande et d'os a causé des répercussions dramatiques au Royaume-Uni et ailleurs dans le reste du monde, sur l'élevage, la santé humaine et l'économie dans son ensemble. L'amélioration de la détection de l'ESB repose sur la surveillance clinique (épidémiosurveillance dite passive) et/ou sur l'application de tests rapides de dépistage post-mortem (épidémiosurveillance dite active). Une approche méthodologique originale pour améliorer la détection clinique de l'ESB est présentée. Celle-ci est caractérisée par : (i) son aspect exploratoire et interactif, (ii) son indépendance par rapport à la taille de l'échantillon et à la prévalence de la maladie que l'on ne connaît d'ailleurs pas toujours avec précision et (iii) son universalité spatio-temporelle (adaptation possible aux modifications du profil clinique de l'ESB susceptibles d'être observées au cours du temps ou en fonction de la région considérée et adaptation possible à d'autres maladies). La mise en œuvre d'outils d'amélioration de la détection des maladies (ré)-émergentes est susceptible de rendre les réseaux actuels d'épidémiosurveillance plus performants. L'efficacité de tels réseaux ne peut être appréciée qu'à travers des évaluations régulières et/ou l'élaboration et le suivi en continu d'indicateurs de performance. Les épisodes récents de maladies humaines ou animales (ré)-émergentes ont mis également en lumière le rôle important des systèmes mondiaux d'informations sanitaires. Ces systèmes nécessitent des compétences, des ressources et des efforts coordonnés et synergiques entre les autorités réglementaires vétérinaires et médicales.

**SUMMARY :** Bovine spongiform encephalopathy (BSE) is an emergent disease as defined by the 69<sup>th</sup> General Session of the International Committee of World animal health organisation. BSE is an example of the dramatic repercussions of a change of technology in the production of meat-and-bone meal, not only in the United Kingdom, but also in the rest of the world, and not only on the animal industry, but also on public health and the economy in general. Improvement of the detection of BSE relies on clinical surveillance (i.e. passive epidemio-surveillance) and/or the application of the so-called rapid postmortem tests (i.e. active epidemio-surveillance). An original methodology for improved clinical detection of BSE is presented.

\* Communication présentée lors de la Journée de l'AEEMA-AESA, 22 mai 2003

<sup>1</sup> Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire, Direction générale politique de contrôle, Secrétariat du Comité scientifique, Word Trade Center III, Boulevard Simon Bolivar 30, B-1000 Bruxelles, Belgique ; e-mail : claude.saegerman@afsca.be

<sup>2</sup> Institut de médecine tropicale Prince Léopold, Département de santé animale, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, Belgique

<sup>3</sup> Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques, Groeselenberg 99, B-1180 Uccle, Belgique

<sup>4</sup> Faculté de médecine vétérinaire, département des maladies infectieuses et parasitaires, virologie, épidémiologie et pathologie des maladies virales, Boulevard de Colonster, 20 B43b, B-4000 Liège, Belgique

*The approach is characterised by (i) its exploratory and interactive aspects, (ii) its independence from sample size and disease prevalence, which is usually imperfectly known, and (iii) its spatio-temporal universality (adaptation is possible when the clinical profile of BSE changes in function of time or region and adaptation possible for other diseases). The use of tools to improve the detection of (re-)emergent diseases will lead to more effective epidemio-surveillance networks. The efficacy of these networks requires regular evaluations together with the elaboration and continuous follow-up of performance indicators. The recent episodes of both human and animal (re-)emergent diseases have also highlighted the important role of global health information systems. These systems necessitate abilities, resources, collaborative and coordinated actions of medical and veterinary regulatory authorities.*



## I - INTRODUCTION

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a été reconnue cliniquement et définie comme une nouvelle entité pathologique neurodégénérative au Royaume-Uni en 1986 [Wells *et al.*, 1987]. Des investigations épidémiologiques et l'examen de prélèvements historiques d'encéphales ont permis de déterminer une date présumée d'apparition de l'ESB en avril 1985 [Bradley et Wilesmith, 1991]. Par la suite, une augmentation significative du taux d'incidence de la maladie clinique a été constatée dans le Royaume-Uni et en dehors [Ducrot *et al.*, 2001 ; Gouello, 1991 ; Heim *et al.*, 2001 ; Hoag, 2003 ; Kimura *et al.*, 2002 ; Pastoret *et al.*, 2001 ; Vanopdenbosch *et al.*, 1998 ; Wilesmith, 1988 ; Wilesmith *et al.*, 1988]. L'évolution spatiale et temporelle de l'incidence de l'ESB a conduit à la qualifier de maladie émergente [Brown, 2001 ; Pattison, 1998 ; Toma et Thiry, 2003].

A ce jour, l'origine exacte de l'ESB n'est pas déterminée. La protéine prion PrPr<sup>res</sup> est le marqueur de l'anazootie [Prusiner, 1998]. L'exposition du cheptel bovin de Grande-Bretagne coïncide avec la réduction de l'usage de solvants organiques qui permettaient d'augmenter la production de suif dans la production des farines de viandes et d'os à la fin des années septante [Bradley, 1994 ; Bradley et Wilesmith, 1991 ; Wilesmith *et al.*, 1991 ; Wilesmith *et al.*, 1992 ; Wilesmith *et al.*, 1992]. Les premiers cas cliniques confirmés d'ESB sont nés au moment de cette modification de procédure [Department for environment, 2003], mais le lien de cause à effet n'est pas établi avec certitude car aucune procédure pour la fabrication de farines de viandes et d'os, ne permet d'inactiver complètement la protéine prion [Commission

Européenne, mars 1998 ; Commission Européenne, sept. 1998]. Ces cas résultent du recyclage de tissus bovins infectés, par le biais d'une exposition aux farines de viandes et d'os lors du jeune âge [Durand *et al.* 1999 ; Wilesmith *et al.*, 1991 ; Wilesmith *et al.*, 1992]. Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) a été identifié en 1996 au Royaume-Uni [Will *et al.*, 1996]. Par la suite, plusieurs investigations ont précisé le lien entre le vCJD et l'ESB [Bruce *et al.*, 1997 ; Hill *et al.*, 1997].

La détection d'une maladie émergente comme l'ESB peut être rendue difficile pour plusieurs raisons :

- La maladie clinique affecte les bovins adultes avec un temps d'incubation d'environ 4-5 ans [Ferguson *et al.*, 1997 ; Heim et Kihm, 1999 ; Patison, 1998 ; Wilesmith, 1998]. L'âge des animaux atteints cliniquement est variable (de 20 mois à environ 20 ans) [Department for environment, 2003]. Toutefois, l'ESB est rarement observée chez des animaux âgés de moins de 30 mois [Saegerman *et al.*, 2003].
- La durée des signes cliniques est d'environ 1 à 2 mois mais peut être inférieure à 2 semaines [Kimberlin, 1992 ; McElroy et Weavers, 2001 ; Saegerman *et al.*, 1999 ; Wilesmith *et al.*, 1988] et peut être supérieure à 2 ans [Bradley, 1994 ; Kimberlin, 1992].
- Des périodes de rémission clinique ont été décrites chez des bovins qui étaient atteints d'ESB [Lars, 2000].

- Un examen clinique standardisé et une anamnèse détaillée restent indispensables en raison du fait qu'aucun signe clinique n'est pathognomonique de l'ESB [Saegerman *et al.*, 2003].
- L'ESB peut seulement être confirmée par des tests de référence validés, réalisés post-mortem sur du tissu de l'encéphale : un examen histopathologique, un examen immunohistochimique, un examen des fibrilles associées à la scrapie ou examen SAF (Scrapie Associated Fibrils) [Saegerman *et al.*, 2001 ; Vanopdenbosch *et al.*, 1998] et une analyse Western Blot [Schaller *et al.*, 1999]. L'examen immunohistochimique est aussi sensible dans la détection de la protéine PrP<sup>Res</sup> que le Western Blot [Schaller *et al.*, 1999] et l'examen histopathologique et/ou l'examen SAF s'avère(nt) être moins sensible(s) que les deux autres tests de référence.
- Les modifications histologiques qui sont observées sont typiques : lésions microscopiques dans le système nerveux central qui consiste en une spongiose symétrique, bilatérale et non inflammatoire du neuropile de la substance grise, une astrogliose et une vacuolisation des corps cellulaires des neurones [Botteron, 2002 ; Bradley et Wilesmith, 1991 ; Wells *et al.*, 1989]. Lorsque l'examen immunohistochimique est positif, des plages contenant des structures fibrillaires brunâtres sont observées.
- Les tests rapides permettent de réduire les manipulations et de dépasser la limite de temps inhérente aux délais d'obtention des résultats des examens conventionnels de confirmation. Toutefois, seule leur réalisation post-mortem est envisageable actuellement [Commission Européenne, 2001 ; Commission Européenne, 2003].

L'objectif de cet exposé est de présenter des moyens d'amélioration de la détection des maladies émergentes en prenant comme exemple l'ESB.

## II - AMÉLIORATION DE LA DÉTECTION DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE

Classiquement, plusieurs moyens peuvent être mis en œuvre pour améliorer la détection d'une maladie émergente. Le choix de l'un ou l'autre de ceux-ci doit tenir compte des connaissances biologiques et épidémiologiques de la maladie considérée. Dans le cas de l'ESB, les moyens principaux sont l'amélioration de la détection clinique (épidémiosurveillance dite passive) et l'amélioration du dépistage des cas d'ESB par le biais de la mise en œuvre des tests rapides de dépistage post-mortem (surveillance dite active).

### 1. AMÉLIORATION DE LA DÉTECTION CLINIQUE DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE

L'amélioration de la détection clinique de l'ESB repose sur la chaîne des éléments suivants :

- une amélioration des outils d'identification et de précocité de détection ;
- une amélioration de la déclaration des cas cliniques suspects observés ;

- la communication et la médiatisation des informations collectées (transparence) ;
- la recherche et la rapidité des réponses administratives qui en découlent (efficience).

#### 1.1. AMÉLIORATION DES OUTILS D'IDENTIFICATION ET DE PRÉCOCITÉ DE DÉTECTION CLINIQUE

##### 1.1.1. Acquérir une démarche clinique appropriée

La démarche clinique est essentielle dans l'identification et la détection des maladies émergentes et, en particulier, pour celles dont on dispose de peu de données biologiques et épidémiologiques et/ou d'aucun test de diagnostic de laboratoire. Elle doit viser à définir les limites entre la normalité et l'anormalité (tableau clinique que l'observateur compétent ne peut pas rattacher, selon sa propre expérience, à une maladie connue). Ces limites doivent inclure la notion de diversité biologique et de modification des

conditions physiologiques et environnementales. Dans tous les cas, la formation des différents acteurs des réseaux d'épidémiosurveillance ou d'épidémiologie à la démarche clinique (éleveurs, vétérinaires, personnel des abattoirs,...) est déterminante pour rencontrer un objectif de veille sanitaire [Commission Européenne, 2001]. Cette formation doit se baser sur une connaissance de la biologie et l'épidémiologie des maladies, sur l'utilisation d'une démarche clinique rigoureuse et standardisée [Braun *et al.*, 1997 ; Saegerman *et al.*, 2003 ; Schelcher *et al.*, 2001 ; Stöber, 1987] ainsi que sur la connaissance du diagnostic différentiel des maladies à expression nerveuse dans l'espèce bovine [Saegerman *et al.*, 2003].

### 1.1.2. Améliorer la surveillance sur des catégories de bovins à risque et dans les zones de survenue du danger

Lorsqu'une maladie émergente risque d'apparaître dans un pays ou une région donnée, il est utile de s'y préparer et, lorsqu'elle est identifiée, il est nécessaire d'évaluer sa fréquence et de prédire l'évolution de son incidence spatio-temporelle. Dans le cas de l'ESB, plusieurs moyens peuvent être préconisés (liste non exhaustive) :

- des enquêtes épidémiologiques rétrospectives d'incidence des troubles d'expression nerveuse ;
- une appréciation du risque géographique d'introduction de l'ESB ;
- une analyse de la distribution géographique de l'ESB ;
- le développement de réseaux sentinelles dédiés aux maladies à expression nerveuse.

Des enquêtes épidémiologiques rétrospectives d'incidence des troubles à expression nerveuse [Hill, 1994 ; Saegerman *et al.*, 1999] permettent d'évaluer l'existence éventuelle d'une maladie émergente avant sa première description et de mieux déterminer l'évolution de son incidence. Elles offrent l'avantage de sensibiliser concrètement les acteurs d'un réseau d'épidémiosurveillance. Des appréciations du risque géographique de l'ESB et des analyses de la distribution géographique de l'ESB [Commission Européenne, 2003 ; Doherr *et al.*, 2002 ; Heim et Kreysa, 2002 ; Kreysa, 2002 ; Vanopdenbosch *et al.*, 2000], permettent de mieux définir les pays ou régions où l'ESB a le plus de chance de

survenir et les catégories de bovins soumis à un risque particulier. Une surveillance mieux ciblée peut alors être organisée sur ces catégories de bovins et dans les régions de survenue du danger. Des réseaux sentinelles dédiés aux maladies à expression nerveuse [Calavas *et al.*, 2001 ; Xambeu *et al.*, 2003] permettent d'instaurer une vigilance accrue au sein des troupeaux suivis. En raison d'une grande motivation et du professionnalisme des acteurs de ce type de réseaux, l'identification d'une maladie émergente telle que l'ESB est hautement probable dans ces troupeaux.

### 1.2. AMÉLIORATION DE LA DÉCLARATION DES CAS CLINIQUES SUSPECTS OBSERVÉS

L'enregistrement de tous les cas cliniques suspects observés est crucial dans le cas de maladies émergentes et des phénomènes rares. Les résultats des observations seront transcrits sous une forme codifiée et standardisée, tant sur le plan de la nature que de la durée [Saegerman *et al.*, 2003]. Une fois enregistrées, les informations doivent être notifiées à l'autorité responsable de la sécurité de la chaîne alimentaire. Lors de confirmation d'un cas d'ESB, l'autorité responsable doit en assurer la déclaration auprès des acteurs du réseau d'épidémiosurveillance, des opérateurs, de la société civile et auprès des autorités supra-nationales compétentes (Commission Européenne, Organisation mondiale de la santé animale). Pour être utilisable, le recueil des données cliniques doit reposer sur les principes suivants :

- standardisation (fiche clinique) ;
- centralisation (prise en compte de la variabilité biologique) ;
- rapidité (fax, site internet) ;
- fiabilité (contrôle de qualité) ;
- sécurité (confiance) ;
- adaptabilité (la maladie peut évoluer).

Les difficultés rencontrées résident dans le consensus sur une liste de signes cliniques et sur le vocabulaire à utiliser pour décrire des signes cliniques pertinents de l'ESB. L'échange d'expérience entre experts est susceptible de surmonter ces difficultés.

### 1.3. COMMUNICATION ET MÉDIATISATION DES INFORMATIONS COLLECTÉES

Lorsque qu'une nouvelle maladie apparaît, la diffusion d'informations au sein des régions ou

des pays affectés, des pays voisins et du reste du monde permet :

- de garantir la transparence de la situation des maladies animales dans le monde ;
- d'instaurer ou maintenir une sensibilisation appropriée des acteurs du réseau d'épidémiosurveillance ou d'épidémiologie des maladies émergentes.

La communication réalisée par toute instance responsable de la sécurité de la chaîne alimentaire dans un pays donné peut se définir comme la capacité qu'à cette instance à présenter une situation sanitaire à l'ensemble des acteurs des réseaux de surveillance, aux citoyens, aux institutions et aux différents opérateurs professionnels. L'information et la communication sont non seulement utiles et nécessaires mais stratégiques. Ces dernières années, les organisations et les institutions tant nationales qu'internationales ont pris conscience de cette nécessité, ont défini des objectifs et se sont dotés de moyens substantiels. L'application d'une telle politique suppose la présence au sein de ces instances de personnes qualifiées et compétentes capables de concevoir, de préparer et d'organiser la collecte, le traitement, le stockage, la distribution ou l'échange d'informations scientifiques et opérationnelles de qualité [Gregoire, 2001]. Le développement des technologies de l'information et de la communication offre des possibilités nouvelles pour rencontrer ces objectifs. Les épisodes récents de maladies humaines ou animales (ré)-émergentes ont mis également en lumière le rôle important des systèmes mondiaux d'informations sanitaires (liste non exhaustive) :

- site de l'Organisation mondiale de la santé animale (<http://www.oie.int>) ;
- site de l'Organisation mondiale de la santé (<http://www.who.int/csr>) ;
- site de la revue Emerging Infectious Diseases (<http://www.cdc.gov/ncidod/EID>) ;
- site de ProMED (<http://promedmail.org>) ;
- site d'Eurosurveillance de la Commission européenne (<http://www.eurosurveillance.org>).

Ces systèmes nécessitent des compétences, des ressources et des efforts coordonnés et synergiques entre les autorités réglementaires vétérinaires et médicales afin de faire face aux menaces multiples que constituent les

maladies émergentes [Deroin, 2003 ; Gregoire, 2001].

#### 1.4. RECHERCHE ET RAPIDITÉ DES RÉPONSES ADMINISTRATIVES

Transmettre, recevoir ou échanger des informations est certes utile, mais encore faut-il agir avec discernement. Ces informations doivent être traitées, mises en perspective et aboutir à des options de gestion qui permettront de prendre des décisions opérationnelles concertées.

## 2. AMÉLIORATION DE LA DÉTECTION DE L'ESB PAR L'APPLICATION DE TESTS RAPIDES DE DÉPISTAGE

En raison d'une origine parfois indéterminée, un test de dépistage peut ne pas être disponible lorsqu'une maladie émerge. Dans le cas de l'ESB, les premiers cas cliniques sont apparus en 1986 et des tests rapides de dépistage post-mortem ont été validés et mis à disposition en 1999 [Commission Européenne, 1999 ; Moynagh et Schimmel, 1999] et en 2003 [Commission Européenne, 2003]. Actuellement, cinq méthodes sont utilisables en tant que tests rapides post-mortem [Commission Européenne, 2003] :

- un test basé sur la technique du Western blot pour la détection de la fraction résistante aux protéases PrP<sup>Res</sup> (test Prionics-Check Western) ;
- un test ELISA en chimioluminescence faisant appel à une méthode d'extraction et à une technique ELISA utilisant un réactif chimioluminescent renforcé (test Enfer) ;
- un immunodosage de la PrP<sup>Res</sup> par la méthode immunométrique à deux sites, dite méthode « en sandwich », après dénaturation et concentration (test Bio-Rad TeSeE, précédemment appelé test Bio-Rad Platelia) ;
- un immunodosage sur microplaques (ELISA) pour la détection de la PrP<sup>Res</sup> résistant aux protéases avec anticorps monoclonaux (test Prionics Check LIA) ;
- un immunodosage automatisé dépendant de la conformation, qui compare la réactivité d'un anticorps de détection aux formes de PrP<sup>Sc</sup> sensibles et résistantes à la protéase (certaines fractions de la PrP<sup>Sc</sup> résistante à la protéase sont équivalentes

à la PrP<sup>Res</sup>) et à la PrP<sup>Sc</sup> (test InPro – CDI-5).

Ces tests rapides doivent être produits selon un système d'assurance qualité agréé par le laboratoire de référence communautaire afin d'en garantir leur efficacité constante. Les caractéristiques intrinsèques de ces tests sont semblables et ont été déterminées au départ d'un échantillon de bovins sains et d'un échantillon de bovins « cliniquement » atteints d'ESB. Un défaut de connaissances subsiste toutefois en ce qui concerne le potentiel de détection par ces tests d'animaux infectés sub-cliniques.

Lorsqu'une instance responsable de la sécurité de la chaîne alimentaire dans un pays donné souhaite améliorer la détection de l'ESB par l'application de test(s) rapide(s) de dépistage, plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

- le choix du ou des tests rapides à mettre en œuvre ;
- le choix des catégories et de l'âge des bovins éligibles pour le dépistage ;
- le choix du nombre de tests à réaliser tenant compte de la population cible ;

- le type de laboratoires agréés (accrédités) qui réaliseront les tests de dépistage ;
- le mode d'enregistrement, de stockage et de transmission des résultats ;
- le mode d'interprétation des résultats ;
- les options de gestion à appliquer faisant suite à l'obtention d'un résultat ;
- les mesures à prendre dans les troupeaux d'origine, intermédiaires et de provenance ;
- l'analyse périodique détaillée de l'ensemble des résultats permettant l'émission de recommandations en ce qui concerne la stratégie globale à adopter.

La mise en œuvre des tests rapides de dépistage de l'ESB a permis de débusquer des pays exposés au risque géographique d'introduction de l'agent de l'ESB qui ne déclaraient aucun cas clinique indigène [Pastoret *et al.*, 2001]. Ces tests rapides peuvent constituer un moyen de contrôler la qualité d'un réseau d'épidémiosurveillance passive [Doherr *et al.*, 1999 ; Pastoret *et al.*, 2001 ; Schaller *et al.*, 1999].

### III - EXEMPLE D'APPROCHE PRO-ACTIVE RECOMMANDABLE POUR AMÉLIORER LA DÉTECTION CLINIQUE DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE EN BELGIQUE

Pour améliorer la détection clinique de l'ESB, il est recommandé d'utiliser les différents secteurs de l'épidémiologie tels que définis par Toma *et al.* [Toma *et al.*, 2001] : épidémiologie descriptive, épidémiologie analytique, épidémiologie opérationnelle, épidémiologie évaluative et épidémiologie théorique qui permet de rendre plus efficaces les secteurs précédemment décrits.

L'approche méthodologique présentée pour améliorer la détection d'une maladie émergente est subdivisée en plusieurs étapes (figure 1) :

- l'amélioration du diagnostic clinique de l'ESB ;
- la mise en œuvre d'une étude rétrospective de l'incidence des cas neurologiques rapportés et suspects d'ESB ;
- l'instruction d'une analyse du risque géographique d'introduction de l'ESB ;
- les éléments précédents peuvent concourir à améliorer la sensibilisation, l'information et la formation des acteurs du réseau d'épidémiosurveillance ;
- la mise au point d'outils de prédiction permet d'identifier des cas « hautement suspects » des cas suspects d'ESB ;
- la recherche et la rapidité de réponses administratives appropriées conduisent à des décisions opérationnelles concertées ;
- la communication et la médiatisation des concepts développés permettent leur acceptation ;
- enfin une évaluation régulière des réseaux d'épidémiosurveillance et le suivi en continu d'indicateurs de performance permettront de garantir leur efficacité.



#### 4. PRINCIPALES VARIABLES DE PRÉDICTION

La distribution de l'âge des animaux suspects d'ESB pour la période 1998-2000 est reprise à la figure 2. Les cas confirmés d'ESB étaient significativement plus nombreux chez les bovins âgés de 54 à 112 mois. La distribution des années de naissance des animaux suspects d'ESB pour la même période est reprise à la figure 3. Les cas confirmés étaient plus fréquemment observés chez des bovins nés entre 1990 et 1995.

#### 5. DONNÉES NEUROHISTOPATHOLOGIQUES

Les diagnostics neurohistologiques les plus fréquemment observés étaient la listériose, suivie des méningites et/ou encéphalites (tableau I). Pour les sections suivantes, quatre groupes neurohistologiques ont été considérés : l'ESB, la listériose, les méningites et/ou encéphalites et les lésions non spécifiques.

Figure 2

Distribution de l'âge des bovins cliniquement suspects d'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique (années 1998-2000)

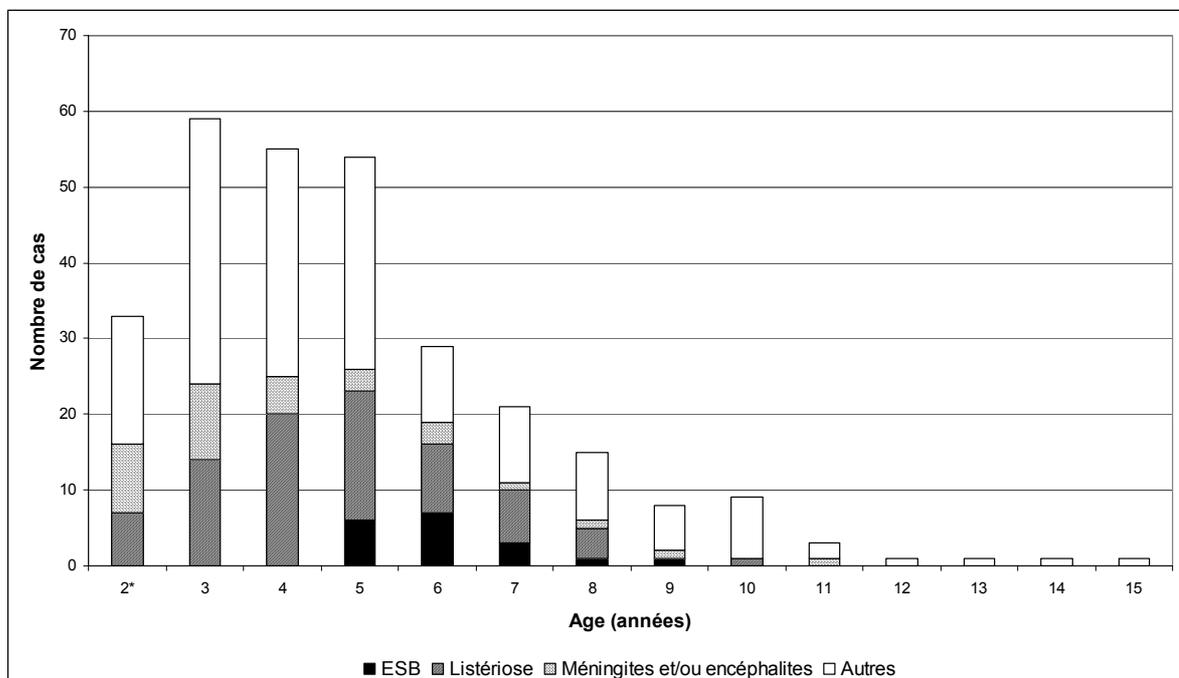


Figure 3

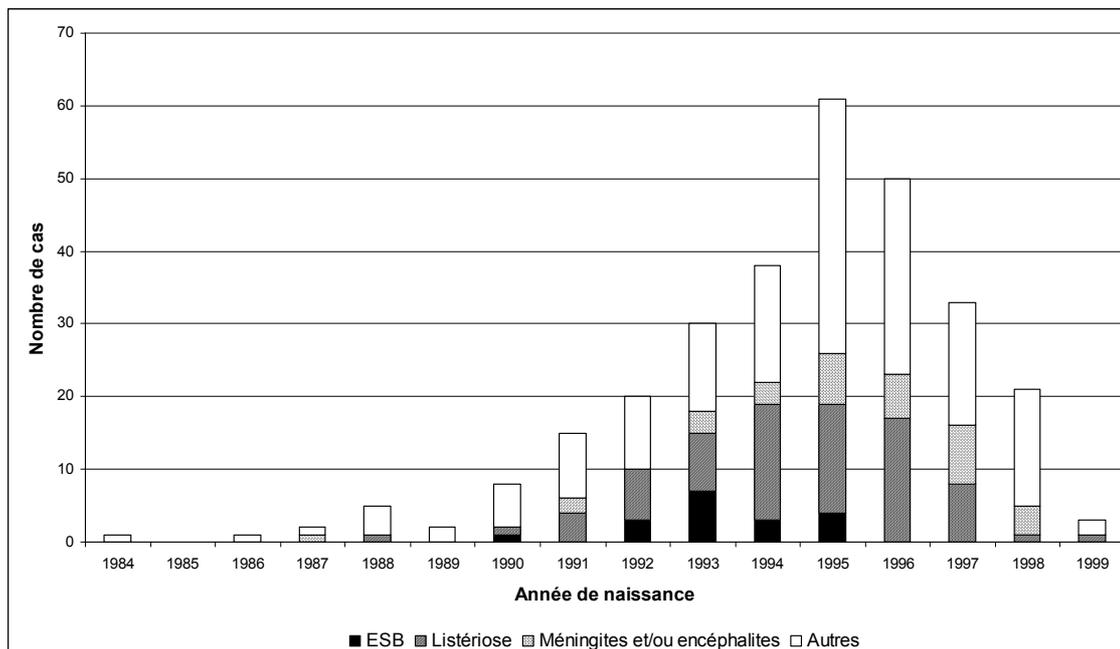
Distribution de l'année de naissance des bovins cliniquement suspects  
d'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique (années 1998-2000)

Tableau I

Fréquence des diagnostics histopathologiques rencontrés chez 290 cas cliniques suspects  
d'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique (années 1998-2000)

Diagnostic	Fréquence
Listériose	79
Encéphalites et/ou méningites suppuratives	21
Encéphalopathie spongiforme bovine	18
Encéphalites et/ou méningites non suppuratives	13
Encéphalite suppurative thrombo-embolique	2
Tumeurs	2
Putréfaction	2
Lésions histopathologiques non spécifiques	153
Total	290

## 6. DONNÉES CLINIQUES

En fonction des différents groupes neurohistopathologiques repris dans la précédente section, les cas suspects d'ESB confirmés et infirmés ont été comparés pour chaque signe clinique et pour l'ensemble des signes cliniques combinés.

Il n'a pas pu être mis en évidence de différences significatives entre les groupes neurohistopathologiques en ce qui concerne

l'ensemble des signes cliniques combinés (corrélation des rangs de Spearman). Par contre, une comparaison de chaque signe clinique pris séparément a permis de mettre en évidence des différences significatives suite au calcul des odds ratio ajustés selon Grenier [Grenier, 1990] :

- Dix signes cliniques sont plus fréquemment rencontrés dans les cas confirmés d'ESB lorsque ces derniers sont

comparés à l'ensemble des autres cas suspects non confirmés (ordre décroissant) : la ruade en salle de traite, l'hypersensibilité au toucher et/ou au son, l'aspect farouche de la tête, les réactions de panique, la réticence à entrer dans une salle de traite, le port et les mouvements anormaux des oreilles, l'attention augmentée, la réduction de la production laitière, le grincement des dents et le changement de tempérament.

- Trois signes cliniques sont plus fréquemment rencontrés dans des cas de listériose lorsque ces derniers sont comparés aux cas confirmés d'ESB (ordre décroissant) : les mouvements en cercle,

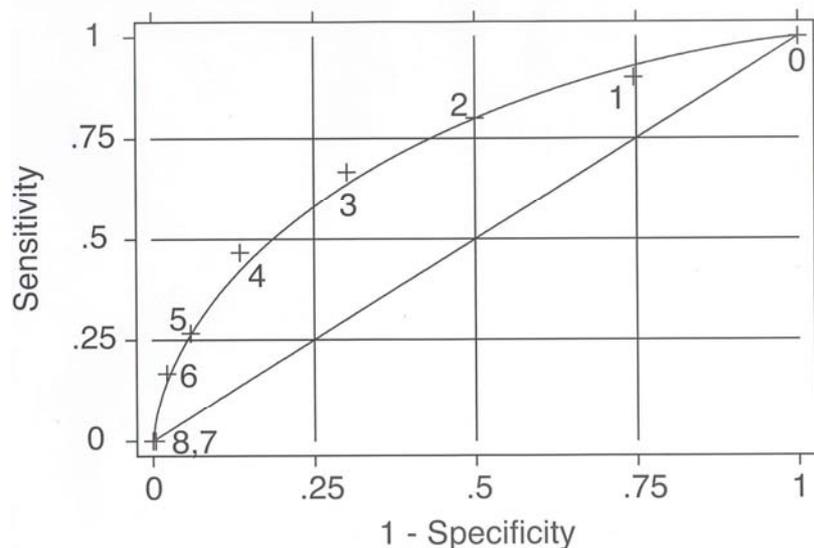
les frottements et pression de la tête et le port anormal de la tête.

- Deux signes cliniques sont plus fréquemment rencontrés dans des cas des encéphalites et/ou méningites lorsque ces derniers sont comparés aux cas confirmés d'ESB (ordre décroissant) : la cécité et la position couchée.

Une courbe d'efficacité (receiver operating characteristic, ROC) a été construite en tenant compte des 10 signes cliniques les plus fréquemment observés (score de 0 à 8) en cas d'ESB (figure 4). Le maximum d'efficacité est obtenu pour un score compris entre deux et quatre signes cliniques.

Figure 4

**Courbe d'efficacité du score des dix signes cliniques les plus fréquemment rencontrés dans les suspicions cliniques d'encéphalopathie spongiforme bovine (score de 0 à 8)**



## 7. CONSTRUCTION D'UN ARBRE DE DÉCISION

Différentes variables de prédiction ont été introduites dans un logiciel permettant d'établir des arbres de classification et de régression (Classification And Regression Trees - CART) [Breiman *et al.*, 1984]. Ces variables étaient les suivantes :

- l'âge des bovins en mois ;
- l'année de naissance des bovins ;
- les 25 signes cliniques pris individuellement qui sont susceptibles d'être rencontrés dans l'ESB et qui sont

enregistrés sur une fiche clinique standardisée ;

- les scores se rapportant respectivement aux 10 signes cliniques qui sont significativement les plus fréquents dans le cas de l'ESB, aux trois signes cliniques qui sont significativement les plus fréquents dans le cas de la listériose, aux deux signes cliniques qui sont significativement les plus fréquents dans le cas des méningites et/ou encéphalites et à la présence conjointe de l'hypersensibilité au toucher et/ou au son et de l'attention augmentée.

L'arbre de décision obtenu est repris à la figure 5. Lorsqu'un âge des bovins compris entre 54 et 112 mois est pris comme variable de prédiction, la sensibilité du modèle est de 100% (tous les cas cliniques d'ESB confirmés sont sélectionnés), mais la spécificité est de 61%. Lorsque l'ensemble des variables de prédiction reprises ci-dessus sont prises en compte, la sensibilité du modèle est toujours de 100% mais la spécificité augmente à 85%. Les cas cliniques confirmés d'ESB sont retrouvés dans trois nœuds terminaux de l'arbre de décision (ordre décroissant) :

- bovins âgés de 54 à 112 mois, extériorisant au moins quatre signes rencontrés significativement plus fréquemment dans le cas de l'ESB (n = 21) ;
- bovins âgés de 68 à 112 mois, nés après 1993, extériorisant moins de deux signes rencontrés significativement plus fréquemment dans le cas de la listériose (n = 7) ;
- bovins âgés de 54 à 57 mois, nés après 1993 (n = 2).

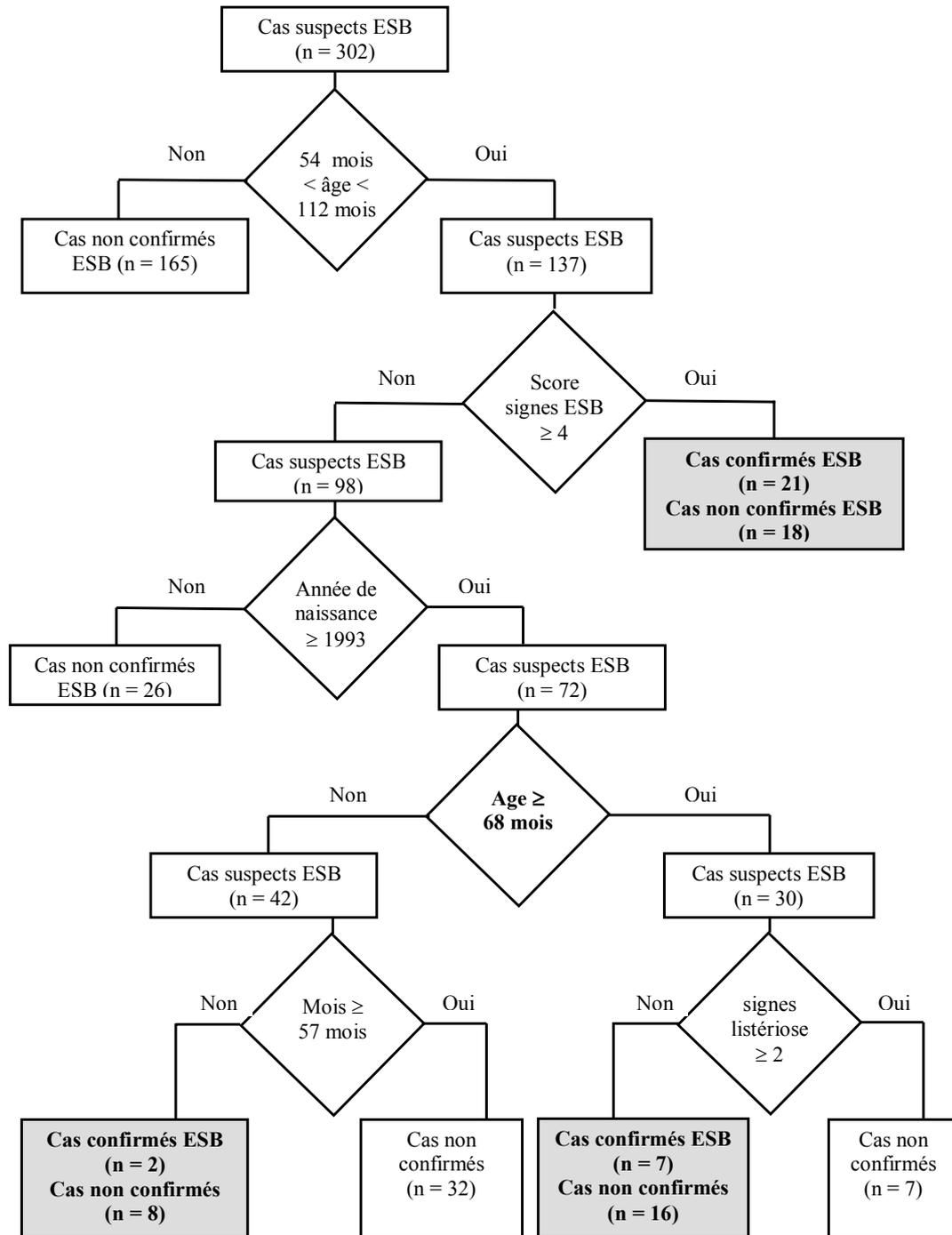
#### IV - DISCUSSION ET CONCLUSION

L'ESB est à la fois une maladie rare [Toma, 1998] et une maladie émergente telle que définie lors de la 69<sup>ème</sup> Session générale du Comité international de l'Organisation mondiale de la santé animale [Brown, 2001]. L'ESB est un exemple qui montre qu'un changement technologique dans la production des farines de viande et d'os a causé des répercussions dramatiques au Royaume-Uni et ailleurs dans le reste du monde, sur l'élevage, la santé humaine et l'économie dans son ensemble.

L'amélioration de la détection de l'ESB repose sur la surveillance clinique (épidémiosurveillance dite passive) et/ou sur l'application de tests rapides de dépistage post-mortem (épidémio-surveillance dite active). La précocité et l'amélioration de la détection clinique sont cruciales dans l'émergence d'un phénomène. En l'absence de la mise en œuvre systématique de tests de dépistage qui, par ailleurs, ne sont pas toujours disponibles en raison d'une origine parfois indéterminée de l'émergence, l'amélioration de la détection passera

essentiellement par la détection clinique. Dans ce cas, l'alerte sera le plus souvent donnée par des éleveurs et des vétérinaires praticiens expérimentés dont le champ d'activité est la chaîne alimentaire dans son ensemble, doués d'un grand sens de l'observation leur permettant d'identifier un tableau clinique « anormal » (tableau clinique que l'observateur compétent ne peut pas rattacher, selon sa propre expérience, à une maladie connue). La mise en place de réseaux de vétérinaires sentinelles permet d'instaurer une vigilance accrue au sein des troupeaux suivis [Calavas *et al.*, 2001 ; Zambou *et al.*, 2003]. Dès lors, l'identification et la détection d'une maladie émergente est plus probable dans de tels réseaux. Dans tous les cas, le développement de connaissances nouvelles nécessite de recourir à une démarche clinique rigoureuse et à l'enregistrement méthodique des signes cliniques observés. Dans ce cadre, la formation des acteurs des réseaux d'épidémiosurveillance est un investissement et ne doit en aucun cas être considéré comme une contrainte ou une perte de temps.

**Figure 5**  
**Arbre de décision établi pour les bovins cliniquement suspects d'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique (logiciel CART)**



L'approche méthodologique originale qui est présentée pour améliorer la détection clinique de l'ESB repose sur l'utilisation d'outils exploratoires et interactifs ne dépendant pas de la taille de l'échantillon observé, ni de la prévalence de la maladie considérée puisqu'elle repose en grande partie sur l'utilisation d'odds ratio. Le deuxième point est particulièrement indiqué pour l'étude des événements rares et des maladies émergentes pour lesquelles on ne dispose pas ou peu de données de prévalence. L'utilisation d'arbre de classification et de régression est un outil d'aide à la décision approprié. Un tel arbre peut être mis en œuvre dans d'autres pays, avec ou sans les tests rapides de dépistage de l'ESB. L'addition continue de nouvelles données cliniques permettra l'amélioration du modèle proposé, même si l'image clinique de la maladie devait se modifier au cours du temps. L'approche proposée est universelle. Elle pourrait être adaptée à n'importe quel pays pour une maladie donnée et à n'importe

quelle maladie (tremblante ovine, maladie du dépérissement chronique).

La mise en œuvre d'outils d'amélioration de la détection clinique des maladies émergentes est susceptible de rendre les réseaux actuels d'épidémiologie (épidémiologie) plus performants. L'efficacité et la pérennité de tels réseaux ne peuvent être appréciées qu'à travers des évaluations régulières et/ou l'élaboration et le suivi en continu d'indicateurs de performance [Dufour, 1994 ; Dufour, 1999]. Les épisodes récents de maladies humaines ou animales (ré)-émergentes ont mis également en lumière le rôle important des systèmes mondiaux de diffusion d'informations sanitaires [Smolinski *et al.*, 2003 ; Vallat, 2003]. Ces systèmes nécessitent des compétences, des ressources et des efforts coordonnés et synergiques entre les autorités réglementaires vétérinaires et médicales afin de faire face aux menaces multiples que constituent les maladies émergentes [Deroin, 2003 ; Gregoire, 2001].

## BIBLIOGRAPHIE

- Botteron C. - Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*, 2002, **144** (12), 639-644.
- Bradley R. - Les encéphalopathies spongiformes animales en Grande-Bretagne. *Bull. Soc. Vét. Prat. de France*, 1994, **78**, 339-385.
- Bradley R., Wilesmith J.W. - Epidémiologie des encéphalopathies spongiformes en Grande-Bretagne. *Epidémiol. et santé anim.*, 1991, **19**, 27-48.
- Braun U., Kihm U., Pusterla N., Schönmann M. - Procédure d'examen clinique en cas de suspicion d'encéphalopathie spongiforme bovine. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 1997, **139**, 35-41.
- Breiman L., Friedman J.H., Olshen R.A., Stone C.J. - Classification and regression trees, Wadsworth S., Pacific Grove, California, 1984.
- Brown C. - Importance des maladies émergentes pour la santé publique et animale et pour les échanges commerciaux. 69<sup>ème</sup> Session Générale du Comité International de l'Organisation mondiale de la santé animale, 27 mai au 1<sup>er</sup> juin 2001, Paris, document 69 SG/9 OIE, 6 pages.
- Bruce M.E., Will R.G., Leonside J.W., McConnell I., Drummond D., Suttie A., McCordle L., Chree A., Hope J., Birkett C., Cousens S., Fraser H., Bostock C.J. - Transmission to mice indicate that « new variant » CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 1997, **389**, 498-501.
- Calavas D., Desjouis G., Collin E., Schelcher F., Philippe S., Savey M. - Incidence et typologie des maladies des bovins adultes à expression nerveuse en France. *Epidémiol. et santé anim.*, 2001, **39**, 121-129.
- Cockcroft P.D. - Pattern-matching models for the differential diagnosis of bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 1999, **144**, 607-610.
- Commission Européenne, Scientific Steering Committee. - Opinion sur « The safety of meat and bone meal from mammalian animals naturally or experimentally susceptible to transmissible Spongiform Encephalopathy ». Adoptée les 26-27 mars 1998, 15 pages.
- Commission Européenne, Scientific Steering Committee. - Mise à jour du rapport

- scientifique sur « The safety of meat and bone meal derived from mammalian animals fed to non-ruminant food-producing farm animals ». Adoptée les 24-25 septembre 1998, 21 pages.
- Commission Européenne, Scientific Steering Committee - Rapport du 8 juillet 1999 sur « The evaluation of tests for the diagnosis of transmissible spongiform encephalopathy in bovines », 36 pages.
- Commission Européenne. - Règlement 999/2001/CE du 22 mai 2001 du Parlement européen et du Conseil fixant les règles pour la prévention, le contrôle et l'éradication de certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Journal officiel de l'Union européenne*, 2001, L **147**, 1-40.
- Commission Européenne, Scientific Steering Committee - Rapport du 27 mars 2003 sur « The evaluation of five rapid tests for the diagnosis of transmissible spongiform encephalopathy in bovines (2<sup>ND</sup> study) », 95 pages.
- Commission Européenne, Scientific Steering Committee - rapport sur « The assessment of the geographical risk of bovine spongiform encephalopathy carried out worldwide by the european commission's scientific steering committee », 2003, 41 pages.
- Commission Européenne. - Règlement 1053/2003/CE du 19 juin 2003 modifiant le règlement 999/2001/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les tests rapides. *Journal officiel de l'Union européenne*, 2003, L **152**, 8-9.
- Denny G.O., Hueston W.D. - Epidemiology of bovine spongiform encephalopathy in Northern Ireland 1988 to 1995. *Vet. Rec.*, 1997, **140**, 302-306.
- Department for environment, Food and rural affairs. - Bovine spongiform encephalopathy in Great Britain : Confirmed cases by year of birth. Document at 31 July 2003, London, United-Kingdom  
(<http://www.defra.gov.uk/animalh/bse/bse-statistics/bse/yrbirth.html>, consultation en date du 15 septembre 2003).
- Department for environment, Food and rural affairs. - Bovine spongiform encephalopathy in Great Britain : Youngest and oldest cases by year of onset (passive surveillance only). Document at 31 July 2003, London, United-Kingdom  
(<http://www.defra.gov.uk/animalh/bse/bse-statistics/bse/yng-old.html>, consultation en date du 15 septembre 2003).
- Deroin P. - Maladies émergentes : la réponse nécessaire. *Biofutur*, 2003, **236**, 6.
- Doherr M.G., Oesch B., Moser M., Vandeveld M., Heim D. - Targeted surveillance for bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Vet. Rec.*, 1999, **145**, 672.
- Doherr M.G., Heim D., Fatzer R., Cohen C.H., Vandeveld M., Zurbriggen A. - Targeted screening of high-risk cattle populations for BSE to augment mandatory reporting of clinical suspects. *Prev. Vet. Med.*, 2002, **51**, 3-16.
- Ducrot C., Calavas D., Morignat E., Vinard J.L., Coudert M., Savey M. - Surveillance et épidémiologie de l'ESB en France. Analyse de la situation en mai 2001. *Epidémiol. et santé anim.*, 2001, **40**, 15-22.
- Dufour B. - Proposition d'application de la méthode HACCP au fonctionnement des réseaux d'épidémiosurveillance. *Epidémiol. et santé anim.*, 1994, **26**, 77-86.
- Dufour B. - Méthode d'évaluation technico-économique de la qualité du fonctionnement des réseaux de surveillance épidémiologique des maladies infectieuses animales en vue de leur amélioration. *Epidémiol. et santé anim.*, 1999, **35**, 11-20.
- Durand B., Calavas D., Philippe S., Ducrot C. - Modélisation de la dynamique de l'infection dans les troupeaux français atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine. *Epidémiol. et santé anim.*, 1999, **35**, 111-122.
- Ferguson N.M., Donnelly C.A., Woolhouse M.E.I., Anderson R.M. - The epidemiology of BSE in cattle herds in Great Britain. II. Model construction and analysis of transmission dynamics. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 1997, **352**, 803-838.
- Gouello L. - Analyse épidémiologique du premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine en France. *Epidémiol. et santé anim.*, 1991, **19**, 63-70.
- Gregoire D. - Le rôle de la gestion de la communication dans l'assistance aux services vétérinaires. 69<sup>ème</sup> Session générale du Comité international de l'Organisation mondiale de la santé animale, 27 mai – 1<sup>er</sup> juin 2001, Paris, document 69 SG/10, 12 pages.

- Grenier B. - Utilisation des ODDS dans les tests associés ou séquentiels. *In* Décision médicale. Analyse et stratégie de la décision dans la pratique médicale. Edition Masson, 1990, 102-106.
- Heim D., Kihm U. - Bovine spongiform encephalopathy in Switzerland – the past and the present. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 1999, **18**, 135-144.
- Heim D., Detwiler L., Williams E., Kihm U. - Mise à jour sur l'encéphalopathie spongiforme bovine, la tremblante du mouton et la cachexie chronique. *In* 69<sup>ème</sup> Session générale du Comité international de l'Office international des épizooties (OIE), 27 mai – 1 juin 2001, Paris. Document 69/SG/12/CS3 C, OIE, Paris, 16 pages.
- Heim D., Kreysa J. - Risk assessment as an indicator for the distribution of BSE in the world. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*, 2002, **144**(12), 710-715.
- Hill F. - Neurological disease of cattle where BSE has been included in the differential diagnosis. *Surveillance*, 1994, **21**(1), 25.
- Hill A.F., Desbruslasis M., Joiner S., Sidle K.C.L., Gowland J., Collinge L., Doey L.J., Lantos P. - The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature*, 1997, **389**, 448-450.
- Hoag H. - BSE case rattles Canadian officials. *Nature*, 2003, **423**, 467.
- Hörlmann B., Braun U. - Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Clinical signs in Swiss BSE cases. *In* R. Bradley and B. Marchant (ed.), Transmissible spongiform encephalopathy. Proceedings of a Consultation on BSE with the Scientific Veterinary Committee of the Commission of the European Communities, Brussels, 14 to 15 septembre 1993, 288-299.
- Kimberlin R.H. - Bovine spongiform encephalopathy. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 1992, **11**, 347-390.
- Kimura K.M., Haritani M., Kubo M., Hayasaka S., Ikeda A. - Histopathological and immunohistochemical evaluation of the first case of BSE in Japan. *Vet. Rec.*, 2002, **151**, 328-330.
- Kreysa J. - Geographical BSE risk (GBR). *In* Comment maîtriser le risque en santé publique vétérinaire? Symposium de l'Association d'épidémiologie et de santé animale du 24 mai 2002, Université de Liège, Belgique, 28-43.
- Lars F. - Un cas d'ESB a présenté une phase de rémission clinique. *Hebdo Vet.*, 2000, **21**, 8-10.
- McElroy M.C., Weavers E.D. - Clinical presentation of bovine spongiform encephalopathy in the Republic of Ireland. *Vet. Rec.*, 2001, **149**, 747-748.
- Moynagh J., Schimmel H. - Test for BSE evaluated. *Nature*, 1999, **400**, 105.
- Pastoret P.-P., Gouffaux M., Saegerman C., Roels S., Dechamps P., Thiry E., Vanopdenbosch E. - Le diagnostic immunologique rapide des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Ann. Méd. Vét.*, 2001, **145**, 164-173.
- Pattison J. - The emergence of bovine spongiform encephalopathy and related diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1998, **4**(3), 390-394.
- Prusinier S.B. - Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**, 13363-13383.
- Saegerman C., Dechamps P., Roels S., Petroff K., Geeroms R., Torck G., Duffey J., Fourez R., Hamelryckx M., Cormann A., Viatour P., De Coninck V., Lomba F., Vermeersch J.P., Hallet L., Lhost O., Leemans M., Vandersanden A., Peherpe D., Brochier B., Costy F., Pastoret P.P., Thiry E., Vanopdenbosch E. - Epidémiosurveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique : bilan de l'année 1998. *Ann. Méd. Vét.*, 1999, **143**, 423-436.
- Saegerman C., Claes L., Vanopdenbosch E., Biront P., Deluyker H., Thiry E. - Etude retrospective de l'incidence des troubles neurologiques rapportés et suspects d'encéphalopathie spongiforme transmissibles chez les bovines en Belgique. *Epidémiol. et santé anim.*, 1999, **35**, 31-42.
- Saegerman C., Dechamps P., Roels S., Petroff K., Geeroms R., Torck G., Duffey J., Fourez R., Hamelryckx M., Cormann A., Viatour P., De Coninck V., Lomba F., Vermeersch J.P., Hallet L., Lhost O., Leemans M., Vandersanden A., Peherpe D., Brochier B., Costy F., Pastoret P.P., Thiry E., Vanopdenbosch E. - Epidémiosurveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique : bilan de l'année 1999. *Ann. Méd. Vét.*, 2001, **145**, 47-58.
- Saegerman C., Claes L., Dewaele A., Desmecht D., Rollin F., Hamoir J., Gustin

- P., Czaplicki G., Bughin J., Wullepit J., Laurey J., Roels S., Berkvens D., Vanopdenbosch E., Thiry E. - Diagnostic différentiel des troubles à expression nerveuse dans l'espèce bovine en Europe occidentale. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 2003, **22**, 61-82.
- Saegerman C., Speybroeck N., Roels S., Vanopdenbosch E., Thiry E., Berkvens D. - Decision support tools in clinical diagnosis in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, accepté.
- Schaller O., Fatzer R., Stack M., Clark J., Cooley W., Boffoger K., Egli S., Doherr M., Vandeveld M., Heim D., Oesch B., Moser M. - Validation of a Western immunoblotting procedure for bovine PrPSc detection and its use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Acta Neuropathol.*, 1999, **98**, 437-443.
- Schelcher F., Andreoletti O., Cabanie P., Tabouret G. - Démarche diagnostique dans les maladies nerveuses des bovins. *In Proceedings de la Société Française de Buiâtrie*, Paris, 28-30 novembre 2001, 229-240.
- Smolinski M.S., Hanburg M.A., Lederberg J. - Microbial threats to health: emergence, detection and response. National Academies Press, 2003, 398 pages.
- Stöber M. - Symptomatologie différentielle de quelques affectgions du système nerveux des bovins. *Ann. Méd. Vét.*, 1987, **131**, 401-410.
- Toma B. - Surveillance des événements rares en santé publique vétérinaire. *Epidémiol. et santé anim.*, 1998, **34**, 1-8.
- Toma B., Dufour B., Sanaa M., Bénét J.J., Shaw A., Moutou F., Louza A. - Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures. Edité par l'Association pour l'Etude de l'Epidémiologie des maladies Animales, Maisons-Alfort, Paris, 2001, 696 pages.
- Toma B., Thiry E. - Qu'est-ce qu'une maladie émergente? *Epidémiol. et santé anim.*, 1999, 43, ce numéro.
- Vallat B. - Biosécurité et prévention des maladies. Editorial du Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé disponible sur le site internet de l'Office international des Epizooties (<http://oie.int>), consultation du 1<sup>er</sup> septembre 2003.
- Vanopdenbosch E., Dechamps P., Saegerman C., Dufey J., Roels S., Mullirt P., Hallet L., Brochier B., Costy F., Charlier G., Fourez R., Pastoret P.-P. - Le premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine diagnostiqué en Belgique. *Ann. Méd. vét.*, 1998, **142**, 111-118.
- Vanopdenbosch E., Roels S., Saegerman C. - Animal TSE epidemiosurveillance and diagnosis in Belgium and BSE risk assessment. In Proceedings of the First Scientific Day on Transmissible Spongiform Encephalopathies : Creutzfeldt-Jakob Disease and Bovine Spongiform Encephalopathy. 18<sup>th</sup> November 2000, Scientific Institute of Public Health, Brussel, Belgium, 29-30.
- Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T., Gunning R.F., Hancock R.D., Jeffrey M., Dawson M., Bradley R. - A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.*, 1987, **121**, 419-420.
- Wells G.A.H., Hancock R.D., Cooley W.A., Richards M.S., Higgins R.J., David G.P. - Bovine spongiform encephalopathy : diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of the medulla oblongata. *Vet. Rec.*, 1989, **125**, 521-524.
- Wilesmith J.W. - Manual on bovine spongiform encephalopathy. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 1998, Rome, 51 pages.
- Wilesmith J.W., Wells G.A., Cranwell M.P., Ryan J.B. - Bovine spongiform encephalopathy : epidemiological studies. *Vet. Rec.*, 1988, **123**, 638-644.
- Wilesmith J.W., Ryan J.B.M., Atkinson M.J. - Bovine spongiform encephalopathy : epidemiological studies on the origin. *Vet. Rec.*, 1991, **128**, 199-203.
- Wilesmith J.W., Ryan J.B.M., Hueston W.D. - Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bone meal inclusion in proprietary concentrates. *Res. Vet. Sci.*, 1992, **52**, 325-331.
- Wilesmith J.W., Hoinville L.J., Ryan J.B.M., Sayers A.R. - Bovine spongiform encephalopathy : aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986-1990. *Vet. Rec.*, 1992, **130**, 90-94.
- Wilesmith J.W., Ryan J.B.M., Huston W.D., Hoinville L.J. - Bovine spongiform

encephalopathy : epidemiological features  
1985 to 1990. *Vet. Rec.*, 1992, **130**, 90-94.

Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens  
S.N., Estibeiro K., Alperovitch A., Poser S.,  
Pocchiari M., Hofman A., Smith P.G. - A  
new variant of Creutzfeldt-Jakob disease  
in the UK. *Lancet*, 1996, **347**, 921-925.

Winter M.H., Aldridge B.M., Scott P.R., Clarke  
M. - Occurrence of 14 cases of bovine  
spongiform encephalopathy in a closed

dairy herd. *Brit. Vet. J.*, 1989, **145**, 191-  
194.

Xambeu L., Saegerman C., Penders J., Thiry  
E. - Mise en place d'un réseau sentinelle  
de surveillance des troubles d'expression  
nerveuse chez les bovines en Belgique.  
Poster présenté lors de la 8<sup>ème</sup> Conférence  
de Microbiologie alimentaire, Université de  
Liège, 20-21 juin 2003.



### **Remerciements**

Les auteurs remercient tous les membres de l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire, les membres du Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques et tous les éleveurs et vétérinaires qui ont collaborés à cette étude. Nos remerciements s'adressent en particulier au Dr. P. Dechamps qui a permis l'accès aux fiches cliniques et à l'Ir. V. Monfort pour avoir mises à disposition des données démographiques concernant la population bovine.