

## EVOLUTION DE L'AGE MOYEN LORS DE LA DETECTION DES BOVINS ATTEINTS D'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE (ESB) :

### Un indicateur utile du stade de la courbe épidémiologique d'un pays\*

**Claude Saegerman<sup>1</sup>, Niko Speybroeck<sup>2</sup>, Emmanuel Vanopdenbosch<sup>3</sup>,  
John Wilesmith<sup>4</sup>, Karen Vereecken<sup>5</sup> et Dirk Berkvens<sup>6</sup>**

**RESUME :** En Belgique, 118 cas d'ESB ont été recensés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004. L'évolution de l'âge moyen lors de la détection des bovins atteints d'ESB a été analysée. Ce paramètre a été utilisé en tant qu'outil de prédiction du stade épidémiologique de l'ESB dans un pays. Les variables indicatrices suivantes ont été considérées : la date de naissance, la race, la date de détection, le mode de détection, le nombre mensuel et l'âge des bovins abattus et destinés au clos d'équarrissage. L'évolution de l'âge des bovins au moment de la détection en fonction de la date de naissance de ceux-ci est un très pauvre indicateur épidémiologique. L'augmentation de l'âge moyen lors de la détection des bovins atteints d'ESB est due à la diminution du nombre de cas d'ESB qui sont plus âgés. Il s'agit d'un indicateur épidémiologique qui signe le début du déclin de la courbe épidémiologique en Belgique. A l'aide de simulations réalisées sur des jeux de données fictives puis sur un jeu de données réelles issu de la Grande-Bretagne, une relation entre l'évolution de l'âge moyen lors de la détection des bovins atteints d'ESB et le stade de la courbe épidémiologique a été mise en évidence. L'évolution de l'âge moyen lors de la détection peut être utilisée dans des situations où le nombre absolu de cas d'ESB ne peut pas être déterminé avec exactitude ; c'est ce qui constitue l'originalité de cet indicateur épidémiologique.

**Mots-clés :** Encéphalopathie spongiforme bovine, modélisation, épidémiosurveillance, évaluation de risque, évolution de l'âge.

**SUMMARY:** There were 118 BSE cases in Belgium before 1 January 2004. The trends in age at time of detection of the BSE cases were analyzed. This parameter was used as a predictor tool for the current stadium of the BSE epidemic curve in a country. The following indicator variables were considered: date of birth, breed, date of detection, mode of detection, monthly number and age of animals slaughtered and rendered. The trend in age at detection in function of date of birth is a very poor epidemiological indicator.

- 
- Texte de la conférence présentée à la Journée AEEMA, 20 mai 2005
  - Epidémiologie et analyse de risques, Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, B43b, B-4000 Liège, Belgique (claude.saegerman@ulg.ac.be)
- <sup>1</sup> World Health Organization, Evidence and Information for Policy, Avenue Apia 20, CH-1211 Geneva 27, Switzerland
  - <sup>2</sup> Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques, Groeselenberg 99, B-1180 Uccle, Belgique
  - <sup>3</sup> Department of Epidemiology, Veterinary Laboratories Agency, New Haw, Addlestone, Surrey, KT15 3NB, United Kingdom
  - <sup>4</sup> Secrétariat du Comité scientifique, DG Politique de contrôle, agence fédérale belge pour la sécurité de la chaîne alimentaire, WTC III, Boulevard Simon Bolivar 30, 20<sup>ème</sup> étage, B-1000 Bruxelles, Belgique
  - <sup>5</sup> Department of Tropical Animal Health and Production, Institute of Tropical Medicine, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerp, Belgique

*The increasing of the average age of BSE cases at the time of detection is due to the decrease of cases. That appears to be a reliable indicator of the onset of a decrease in the epidemic curve in Belgium. By means of simulations using fictitious data sets compared to real data from Great Britain, a relation between the trends of age distribution at the time of detection and the stage of the epidemic curve was demonstrated. Trend in age at the time of detection of the BSE cases may be of use in those situations where absolute numbers of BSE cases cannot be determined accurately; that constitutes the originality of this epidemiological indicator.*

**Keywords :** BSE, modelisation, epidemiological surveillance, risk evaluation.




---

## I – INTRODUCTION

---

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) représentent un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par une très longue période d'incubation comparée à la vie des espèces hôtes et pour lesquelles l'archétype est la tremblante du mouton [Lasmézas, 2003]. L'intérêt pour ces maladies a augmenté suite à l'apparition, en 1986, d'une nouvelle entité clinique, à savoir l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) [Wells *et al.*, 1987]. L'ESB a induit une série d'événements dramatiques au Royaume-Uni et, plus tard, dans d'autres pays [Prince *et al.*, 2003]. En 1996, un pic d'intérêt a été constaté pour l'ESB à la suite de la découverte de son caractère zoonotique après la première description d'une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nCJD) [Bruce *et al.*, 1997 ; Hill *et al.*, 1997 ; Scott *et al.*, 1999].

Maintenant, l'évolution de l'incidence de l'ESB est en déclin dans beaucoup de pays européens, mais il est difficile de l'interpréter parce que, premièrement, les cas rapportés proviennent de réseaux d'épidémiologie active et passive<sup>7</sup> de qualité variable avant le premier janvier 2001 (date de l'implémentation d'un système d'épidémiologie active similaire dans tous les Etats membres de l'Union européenne selon le règlement 999/2001/CE [Parlement européen et Conseil, 2001]) et, deuxièmement, l'ESB reste un événement rare dans la plupart des pays. Dans ce contexte, il est très important de

choisir un indicateur épidémiologique robuste pour surveiller la vraie tendance, en particulier lorsque le nombre absolu de cas d'ESB ne peut pas être déterminé avec exactitude.

En Belgique, les EST sont devenues à déclaration obligatoire depuis 1990 chez les ruminants et un réseau d'épidémiologie passive (clinique) pour les EST a été mis en place chez ces espèces [Brochier *et al.*, 1992 ; Vanopdenbosch *et al.*, 1998]. Ce réseau est devenu pleinement opérationnel le 1<sup>er</sup> mai 1997 [Saegerman *et al.*, 1999]. Le premier cas d'ESB a été diagnostiqué en octobre 1997 [Vanopdenbosch *et al.*, 1998]. Dans le réseau d'épidémiologie passive, l'encéphale des bovins cliniquement suspects d'ESB à la ferme, au marché ou à l'abattoir est envoyé au laboratoire national de référence pour y subir un examen en vue du diagnostic d'EST et ceci, en utilisant des tests de confirmation approuvés par l'Union européenne : l'histopathologie, l'immunohistochimie, l'examen des fibrilles associées à la tremblante (*Scrapie Associated Fibrils, SAF*) et le western blot. L'examen des bovins cliniquement suspects demeure actuellement l'approche la plus rentable pour détecter des cas d'ESB [Saegerman *et al.*, 2004], mais la surveillance passive sous-estime considérablement l'incidence de la maladie [Martin *et al.*, 1987 ; Toma *et al.*, 2001].

---

<sup>7</sup> Aussi appelée épidémiologie continue (Dufour & Hendriks, 2005).

Des tests rapides pour la détection de la protéine prion<sup>8</sup> pathologique dans le tissu de l'encéphale ont été disponibles en 1999 et ont permis d'examiner un grand nombre d'échantillons, même ceux de qualité inférieure et ce, dans un court délai [Moynagh et Schimmel, 1999 ; Schaller *et al.*, 1999]. Ils permettent de détecter l'infection trois à quatre mois avant le début des signes cliniques [Grassi *et al.*, 2001 ; Doherr *et al.*, 2001]. En général, six mois avant le début de la phase clinique, une sensibilité diagnostique de 50% leur est reconnue [Arnold et Wilesmith, 2003].

En Belgique, conformément à la législation européenne [Commission européenne, 2000], un régime de rachat de bovins sans application d'un examen complémentaire a été employé pendant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2001 dans le but d'abattre et de détruire totalement tous les animaux achetés (mesures exceptionnelles de soutien au marché de la viande bovine). En application du règlement 999/2001/CE [Parlement européen et Conseil, 2001], le dépistage systématique de l'ESB chez les bovins abattus et destinés au clos d'équarrissage a été mis en place, dès janvier 2001, en utilisant le test rapide ELISA Platelia de la firme Bio-Rad (récemment remplacé par le test TeSeE de la même firme).

Ce test offre un niveau d'assurance quant à la détection de la présence de l'infection qui est au moins comparable à celui fourni par le test biologique conventionnel d'inoculation de souris et devrait aider à éliminer une partie des bovins infectés précédemment non diagnostiqués [Deslys *et al.*, 2001]. En outre, une succession de mesures préventives contre l'ESB ont été prises au niveau Belge et européen en vue de protéger la santé humaine et la santé animale. Les plus importantes sont :

- l'interdiction d'alimenter les ruminants avec des protéines animales transformées depuis le 27 juillet 1994 (*meat-and-bone meal ban*, *MBM ban*) [Commission

européenne, 1994 ; Saegerman *et al.*, 1999] ;

- la stérilisation des sous-produits animaux au clos d'équarrissage selon des paramètres stricts : taille des particules < 5 cm, température de 133°C, pression absolue de 3 bars, humidité relative de 100 %, temps de contact de 20 minutes [Commission européenne, 1996] ;
- l'interdiction d'utilisation des matériels à risque spécifié<sup>9</sup> (*MRS*, *specific risk materials ban*) qui est applicable en Belgique depuis 1<sup>er</sup> février 1998 (tous les SRM sont rassemblés, transportés séparément et incinérés) [Commission européenne, 1997 ; Saegerman *et al.*, 2001] et,
- finalement l'interdiction complète d'utilisation des protéines animales transformées pour tous les mammifères (*ban on mammalian meat and bone meal*, *MMBM ban*) qui est en application depuis janvier 2001 [Conseil européen, 2000].

Le tableau I récapitule la chronologie des événements importants concernant la détection et le contrôle de l'ESB en Belgique.

L'objectif de cette étude est de décrire des tendances en ce qui concerne l'évolution de l'âge des 118 cas d'ESB au moment de leur détection en Belgique avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et de les utiliser pour estimer la tendance actuelle du stade de la courbe épidémiologique de l'ESB dans un pays. Différents facteurs de risque ont été analysés en ce qui concerne les cas d'ESB détectés en 2002 et 2003 en vue d'évaluer leur utilité prédictive. L'influence du mode de détection sur les résultats des tests rapides (densités optiques) pour la même période a également été examinée.

L'originalité du travail présenté réside dans le fait que l'indicateur identifié peut être utilisé dans des situations où le nombre absolu de cas d'ESB ne peut pas être déterminé avec certitude.

<sup>8</sup> Toutes les maladies à prions (particules transmissibles dépourvues d'acide nucléique) sont caractérisées par le métabolisme aberrant et l'accumulation consécutive de la protéine prion (Prusiner, 1998). La conversion post-transcriptionnelle de la protéine normale d'origine cellulaire (PrP<sup>C</sup>) en une isoforme anormale causant la maladie (PrP<sup>res</sup>) implique un changement conformationnel (Pan *et al.*, 1993) qui s'accompagne d'un changement profond des propriétés de la protéine. La PrP<sup>res</sup> est thermorésistante, insoluble en présence de détergent et partiellement résistante à la protéolyse. La fraction restante après l'un et/ou l'autre traitement est nommée PrP<sup>res</sup>.

<sup>9</sup> Organes et tissus dont le statut infectieux est scientifiquement établi. Pour les bovins de tous âges, il s'agit des amygdales, des intestins, du mésentère et pour les bovins de plus de 12 mois, il s'agit du crâne (y compris l'encéphale et les yeux), de la moelle épinière et de la colonne vertébrale.

**Tableau I**  
**Chronologie des événements importants concernant la détection  
et le contrôle de l'ESB en Belgique.**

**[A]** : 34 cas d'ESB confirmés; **[B]** : 56 cas d'ESB confirmés ; **[C]** : 28 cas d'ESB confirmés.

Date	Événement	Surveillance passive	Surveillance active		
			Abattoir	Clos d'équarrissage	
Nov. 86	Première description de l'ESB en Grande-Bretagne				
18.09.90	Déclaration obligatoire des EST chez les ruminants en Belgique				
27.07.94	Interdiction de l'utilisation des protéines animales transformées chez les ruminants				
01.04.97	Sécurisation des processus de production au clos d'équarrissage				
01.05.97	Surveillance clinique pleinement opérationnelle en Belgique	[A]			
31.10.97	Identification du premier cas clinique d'ESB en Belgique				
01.02.98	Interdiction des matériels à risque spécifié				
01.01.01	Interdiction complète d'utilisation des protéines animales transformées pour tous les mammifères				
01.01.01	Début de la surveillance active dans les abattoirs (dépistage systématique)			[B]	
01.09.01	Début de la surveillance active au clos d'équarrissage (dépistage systématique)				[C]
01.01.04	Fin de la période d'étude				

## II – MATÉRIELS ET MÉTHODE

### 1. POPULATION BOVINE

Les statistiques du cheptel bovin belge utilisées sont reprises dans le tableau II.

### 2. BOVINS TESTÉS

Le dépistage a commencé le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et concernait les deux catégories de bovins adultes suivants : les bovins faisant l'objet d'un abattage d'urgence, âgés de plus de 24 mois, et les bovins abattus en routine âgés de plus de 30 mois [Pastoret *et al.*, 2001]. Au clos d'équarrissage, un échantillon aléatoire limité a été examiné à partir de cette même date (35 échantillons par jour, deux jours par semaine). Dans ce mode de dépistage, depuis 1<sup>er</sup> septembre 2001, tous les bovins âgés de plus

de 24 mois sont examinés à l'aide du test rapide.

### 3. TESTS UTILISÉS

#### 3.1. TEST RAPIDE DE DÉPISTAGE

Le test rapide qui a été utilisé est 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). La réaction enzymatique du test Bio-Rad est proportionnelle à la quantité de PrP<sup>Res</sup> initialement introduite dans le test [Grassi *et al.*, 2001].

Tableau II

**Population bovine belge calculée à la fin des années 2002 et 2003.**

Source : SANITEL (système belge d'identification et d'enregistrement des animaux).

Nombre de bovins	Année 2002	Année 2003
<b>Femelles</b>		
âgées de [0 – 6[ mois	186 804	188 149
âgées de [6 – 24[ mois	668 407	643 186
âgées de ≥ 24 mois	1 414 205	1 386 743
<i>Sous-total</i>	<i>2 269 416</i>	<i>2 218 078</i>
<b>Mâles</b>		
âgés de [0 – 6[ mois	171 280	177 219
âgés de [6 – 24[ mois	326 732	328 071
âgés de ≥ 24 mois	40 195	40 344
<i>Sous-total</i>	<i>538 207</i>	<i>545 634</i>
<b>Total</b>	<b>2 807 623</b>	<b>2 763 712</b>

**3.2. TESTS DE CONFIRMATION**

Le diagnostic de confirmation repose sur un examen histologique du système nerveux central démontrant l'aspect spongiforme de l'encéphale, sur l'extraction et l'examen des fibrilles associées à la scrapie (*scrapie associated fibrils*, SAF), sur l'immunocytochimie ou sur le western-blot (Kimberlin, 1992 ; Vanopdenbosch *et al.*, 1998 ; Wilesmith, 1998).

optique du test rapide de dépistage, l'expression qualitative du résultat ;

- concernant les tests de confirmation réalisés au laboratoire national de référence : le résultat du deuxième test rapide de contrôle, les résultats des tests de confirmation ;
- concernant le devenir de chaque bovin : la date de sortie et le motif (abattoir ou clos d'équarrissage).

**4. BASE DE DONNEES**

La base de données ESB utilisée est celle de l'Agence fédérale belge pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA). Les données suivantes ont été collationnées :

- concernant chaque bovin : le numéro d'identification, le sexe, le type racial, la couleur de la robe, la date de naissance, l'âge exprimé en mois ;
- concernant chaque troupeau de naissance : le numéro d'identification, le code postal ;
- concernant chaque échantillon : la codification, la date de prélèvement ;
- concernant les tests de dépistage réalisés dans les laboratoires de diagnostic agréés et accrédités : la date d'analyse, la densité

**5. CRITERES D'INCLUSION**

Les données de l'étude sont celles du dépistage systématique des différentes catégories d'animaux et pour lesquelles une information exhaustive était disponible pour les critères énoncés au point 4. Il s'agit des données qui se rapportent aux années 2002 et 2003.

**6. ANALYSES STATISTIQUES**

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Stata/Se 8 [StataCorp., 2003]. Les modèles suivants ont été employés :

- lorsque c'était approprié, les données de comptage ont été analysées en utilisant la régression de Poisson et la régression binomiale négative en cas de présence

d'une variabilité extra-binomiale [Hardin et Hilbe, 2001] ;

- la régression proportionnelle de risque de Cox a été employée pour l'analyse de survie de l'âge au moment de la détection [Hardin et Hilbe, 2001] ;
- un test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été employé pour comparer les valeurs de densité optique du test rapide de dépistage [Conover, 1980].

Les variables indicatrices suivantes ont été considérées dans les modèles :

- la date de naissance ;
- la race ;
- la date de détection ;
- l'âge et
- le nombre d'animaux abattus et morts par mois et par mode de détection.

---

### III – RESULTATS

---

Le tableau III indique le nombre de cas d'ESB détectés par mois pendant les années 2002 et 2003. La prépondérance de cas pendant les mois de septembre à mars ne peut pas être expliquée entièrement par le fait que plus d'animaux (particulièrement les bovins laitiers) sont testés pour l'ESB pendant cette période (régression binomiale négative ; Chi 2 du rapport de vraisemblance = 280,84 ; nombre de degrés de liberté [ddl] = 8 ;  $p < 0,001$ ). Après avoir appliqué une correction pour les biais concernant les nombres d'animaux testés, les facteurs de risque suivants ont été retenus (régression de Poisson ; Chi 2 du rapport de vraisemblance = 50,12 ; ddl = 4,  $p < 0,001$ ) :

- il y avait moins de cas d'ESB en 2003 comparativement à 2002 (rapport des taux d'incidence [ RTI ] = 0,42) ;
- il y avait plus de cas d'ESB de septembre à mars comparativement à la période comprise entre avril et août (RTI = 2,62) ;
- il y avait plus de cas d'ESB chez les bovins laitiers que chez les autres bovins (RTI = 3,83) et
- il y avait plus de cas d'ESB dans la catégorie d'animaux âgés de plus de 72 mois comparativement à celle d'animaux âgés de 48 à 72 mois (RTI = 2,85).

L'âge des bovins atteints d'ESB diminue progressivement avec l'augmentation de la date de naissance, indépendamment du mode de détection (figure 1). Ce phénomène est un

artéfact dans l'ensemble des données qui est dû aux limites (inférieure et supérieure) de la date de détection. Le regroupement apparent des cas, détectés au clos d'équarrissage, près de la limite inférieure (figure 1C) est également fortuit, étant donné que la plupart des cas ont été détectés juste après le début du dépistage en septembre 2001, pendant une période où il y avait un pic de détection et ceci indépendamment de la méthode de détection.

L'âge à la détection des bovins atteints d'ESB augmente en fonction de la date de détection quel que soit le mode de détection (figure 2 ; Chi 2 de la régression proportionnelle de risque de Cox<sup>10</sup> = 10,47 ; ddl = 1 ;  $p = 0,0012$ ). Trois hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette observation :

- le mode de détection a une influence ;
- il existe une infection sub-clinique ou non-clinique (portage latent) et
- la courbe épizootique de l'ESB en Belgique est en déclin.

Les changements du mode de détection n'expliquent pas l'augmentation observée de l'âge au moment de la détection. Dans cette étude, l'âge moyen au moment de la détection n'est pas sensiblement différent chez les cas cliniques d'ESB et chez les cas d'ESB détectés à l'abattoir ou au clos d'équarrissage (Chi 2 de la régression proportionnelle de risque de Cox = 2,01, ddl = 1,  $p = 0,3656$ ).

---

<sup>10</sup> Il a été vérifié au préalable que l'incidence instantanée était proportionnelle entre les différents modes de détection.

Tableau III

**Nombre de bovins, âgés de plus de 48 mois, testés<sup>1</sup> par mois à l'abattoir et au clos d'équarrissage en fonction de la race (Belgique, années 2002-2003).**

- <sup>1</sup> pour lequel l'information concernant les variables indicatrices était disponible (voir texte),  
<sup>2</sup> cas pour lequel le test rapide est positif et est confirmé par un ou plusieurs tests classiques (Vanopdenbosch *et al.*, 1998),  
<sup>3</sup> basé sur le code de couleur de la robe (Rouge-Pie, Pie-Rouge, Pie-Noire et Noire-Pie),  
<sup>4</sup> principalement la race Bleu Blanc Belge et dans une moindre mesure, les races françaises Charolais, Limousin et Blonde d'Aquitaine,  
<sup>5</sup> nombre total de bovins âgés de plus de 24 mois testés dans l'année 2002 : 446765 ; nombre total de bovins âgés de plus de 24 mois testés dans l'année 2003 : 391089 (Agence fédérale belge pour la sécurité de la chaîne alimentaire, 2002 et 2003).

Mois	2002				2003			
	Testés		Cas d'ESB <sup>2</sup>		Testés		Cas d'ESB	
	Laitier <sup>3</sup>	Autre <sup>4</sup>	Laitier	Autre	Laitier	Autre	Laitier	Autre
Janvier	8 295	10 300	2	1	9 606	10 871	2	0
Février	7 428	10 239	2	2	7 530	9 935	0	0
Mars	9 154	11 908	5	1	8 071	11 550	3	1
Avril	6 440	10 933	0	0	7 150	11 530	0	0
Mai	6 212	11 656	0	1	6 812	11 600	1	0
Juin	6 978	11 371	1	0	6 125	9 669	0	0
Juillet	5 835	10 558	2	1	6 223	9 116	2	0
Août	6 895	12 182	0	0	6 752	9 761	0	0
Septembre	7 499	10 808	3	1	8 420	9 613	0	0
Octobre	8 391	12 420	2	1	8 834	9 678	1	0
Novembre	8 423	12 401	3	1	8 904	9 937	2	1
Décembre	7 853	11 026	4	0	7 816	9 207	1	1
Total <sup>5</sup>	89 403	135 802	24	9	92 243	122 467	12	3

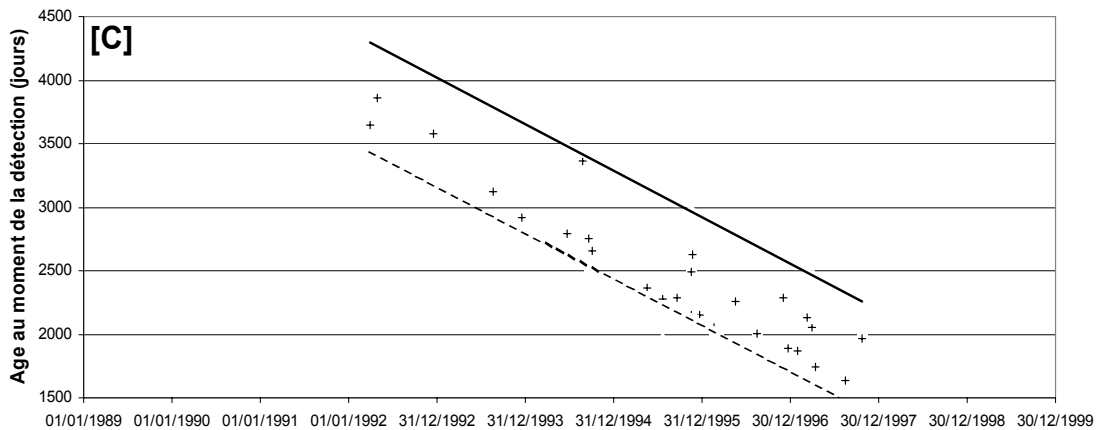
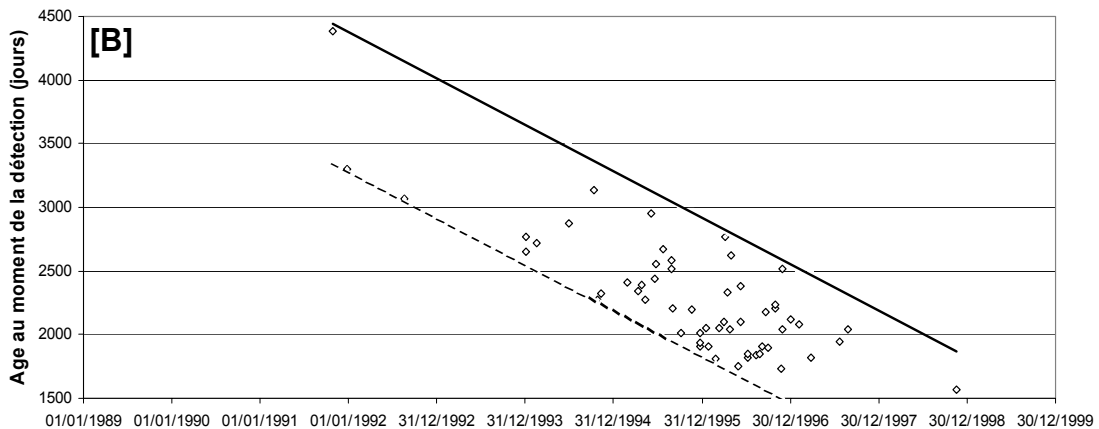
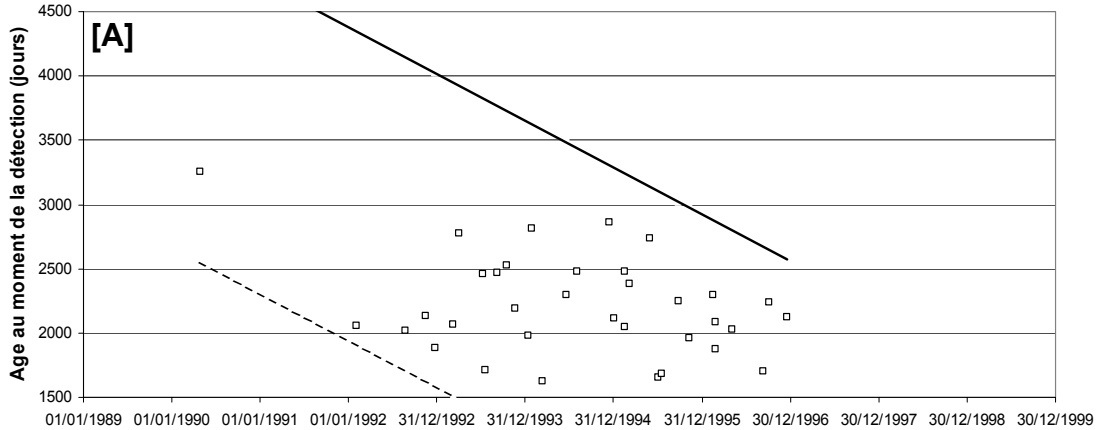
La valeur moyenne de densité optique du test Bio-Rad chez les bovins atteints d'ESB détectés cliniquement est plus haute que celle des bovins détectés à l'abattoir ou au clos d'équarrissage, mais aucune différence n'a été trouvée entre les deux dernières catégories d'animaux (test de Kruskal-Wallis,  $\chi^2 = 28,31$ , ddl = 2,  $p < 0,001$ ). Un petit nombre d'animaux âgés ont été enregistrés au début du dépistage à l'abattoir (figure 2B) ce qui plaide en faveur de l'existence d'une forme non clinique d'ESB. Cependant, cette hypothèse seule ne suffit pas à expliquer le tout car aucune différence d'âge significative n'a été observée entre les cas détectés à l'abattoir et au clos d'équarrissage.

L'augmentation de l'âge des bovins atteints d'ESB au moment de la détection est dû à l'épuisement des cas (raréfaction des infections au cours du temps puis absence de nouvelles infections ; dès lors, les cas d'ESB détectés deviennent plus âgés). Il s'agit d'un indicateur fiable du début du déclin de la courbe épizootique en Belgique. Il est toutefois noté qu'à elle seule, une augmentation de l'âge moyen ne suffit pas pour avancer cette conclusion. En effet, cette augmentation se produit également au début de la courbe épizootique (une infection unique et un large éventail de périodes pré-cliniques a automatiquement comme conséquence l'augmentation de l'âge moyen au moment de la détection).

Figure 1

Evolution de l'âge au moment de la détection de 118 bovins atteints d'ESB en fonction de leur date de naissance (Belgique, années 1997-2003).

[A] : Surveillance passive (N = 34; période : 1<sup>er</sup> mai 1997 au 1<sup>er</sup> janvier 2004) ; [B] : Surveillance active à l'abattoir (N = 56; période : 1<sup>er</sup> janvier 2001 au 1<sup>er</sup> janvier 2004) ; [C] : Surveillance active au clos d'équarrissage (N = 28; période : 1<sup>er</sup> septembre 2001 au 1<sup>er</sup> janvier 2004) ; ———— ligne supérieure continue (âge maximal qu'un bovin né à une date donnée peut atteindre le 1<sup>er</sup> janvier 2004) ; - - - - - ligne inférieure discontinue (âge minimal qu'un bovin né à une date donnée peut atteindre dans un mode de dépistage donné lorsque ce mode a été mis en application pour la première fois).



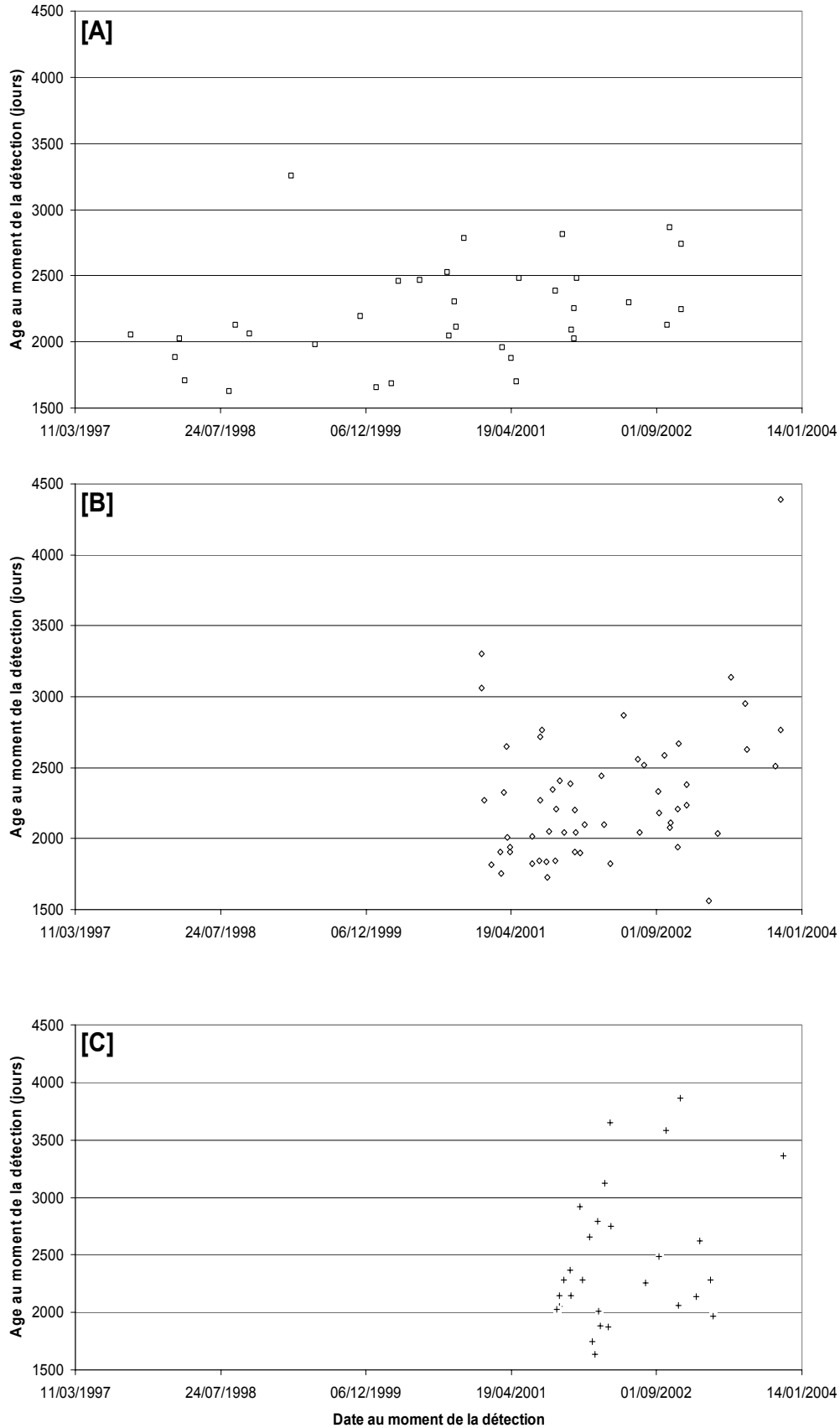
Date de naissance



Figure 2

Evolution de l'âge des bovins atteints d'ESB en fonction du moment de leur détection (Belgique, années 1997-2003).

[A] : Surveillance passive ; [B] : Surveillance active à l'abattoir ; [C] : Surveillance active au clos d'équarrissage ;  
 □ cas cliniques d'ESB (N = 34), ◇ cas d'ESB détectés à l'abattoir (N = 56), + cas d'ESB détectés au clos d'équarrissage (N = 28).



Schématiquement, l'âge moyen des bovins au moment de la détection augmente au début de la courbe épizootique, se stabilise presque lorsque la courbe atteint le sommet et augmente à nouveau lorsque la courbe décroît (voir les données des simulations reprises à la figure 3, les données de la Grande-Bretagne reprises à la figure 4 et l'exemple chiffré décrit en détail dans l'encadré A). L'effet d'une diminution du nombre d'infections sur l'âge moyen au moment de la détection est plus important que celui d'une augmentation (figure 3 C, scénario 1 comparé au scénario 3). Les simulations reposent sur un modèle simple dans lequel on a considéré que l'infection avait lieu au plus jeune âge (dans les 12 premiers de la vie du bovin) et que la distribution des périodes d'incubation (figure 3 A)

correspondait à celle publiée antérieurement (Wilesmith *et al.*, 2004).

L'absence apparente de l'élévation initiale de l'âge au début des observations en Grande-Bretagne (figure 4) peut être due à plusieurs raisons qui actuellement n'ont pas été étudiées plus en détail (par exemple, le début de l'épizootie pourrait être dû à des animaux infectés âgés). La différence entre le début et la fin d'une courbe épizootique se situe dans la distribution de l'âge au moment de la détection ; la caractéristique pour la fin d'une courbe épizootique est une diminution du nombre de jeunes animaux infectés. Cette diminution est évidente à la figure 2 et ceci, indépendamment du mode de détection.

---

## IV – DISCUSSION

---

Actuellement, l'évolution de l'incidence de l'ESB a tendance à décroître dans plusieurs Etats membres, mais il est toutefois difficile d'interpréter ce déclin étant donné qu'il s'agit d'un événement rare dans plusieurs de ceux-ci et qu'une certaine hétérogénéité des systèmes d'épidémiosurveillance a été constatée. De plus, les coûts engendrés par l'application systématique des tests rapides de dépistage de l'ESB sont très importants et la plupart des pays souhaitent réévaluer l'allocation des ressources financières disponibles. En outre, l'efficacité d'un réseau d'épidémiosurveillance ne peut être appréciée qu'au travers d'évaluations régulières et/ou de l'élaboration et du suivi en continu d'indicateurs de performance (Saegerman *et al.*, 2003).

Dans ce cadre, un modèle déterministe d'estimation de la prévalence de l'ESB et de l'évaluation des programmes nationaux de surveillance a été développé et évalué par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Wilesmith *et al.*, 2004). Ce modèle, dénommé BsurvE, semble être un excellent outil pour autant que le pays concerné dispose de données précises et que les hypothèses qui

sous-tendent le modèle soient généralisables. Ce modèle reste toutefois un outil rétrospectif et ne permet pas d'obtenir une idée récente du stade de la courbe épizootique de l'ESB dans un pays. Les résultats de nos travaux permettent d'apporter un complément à ce modèle en proposant un indicateur robuste du stade épidémiologique de l'ESB.

Sur base d'une analyse des données d'épidémiosurveillance de l'ESB en Belgique et d'une discussion d'hypothèses scientifiques plausibles, nos travaux ont démontré que la distribution d'âge des cas d'ESB au moment de la détection est un bon indicateur du stade de la courbe épizootique de l'ESB dans un pays. Cet indicateur peut être utilisé dans des situations où le nombre absolu de cas ne peut être déterminé avec exactitude ; ce qui est particulièrement utile dans le cadre de la détection des événements rares. Par contre, nos travaux ont également montré que l'âge moyen au moment de la détection en fonction de la date de naissance était un indicateur épidémiologique très pauvre. Ceci avait déjà été remarqué par Wilesmith [1998].

Figure 3

**Simulation de l'âge moyen au moment de la détection des cas d'ESB en fonction de la courbe épidémiologique d'un pays.**

[A] Distribution de la période pré-clinique des cas d'ESB [Wilesmith *et al.*, 2004] ; [B] Distributions des infections selon trois scénarios fictifs d'une courbe épidémiologique (soit un total de 100 000 infections durant une période de 20 ans pour les trois scénarios) ; [C] Age moyen au moment de la détection des cas d'ESB résultant de [A] et de [B] (le détail d'une simulation est repris à titre d'exemple dans l'encadré A).

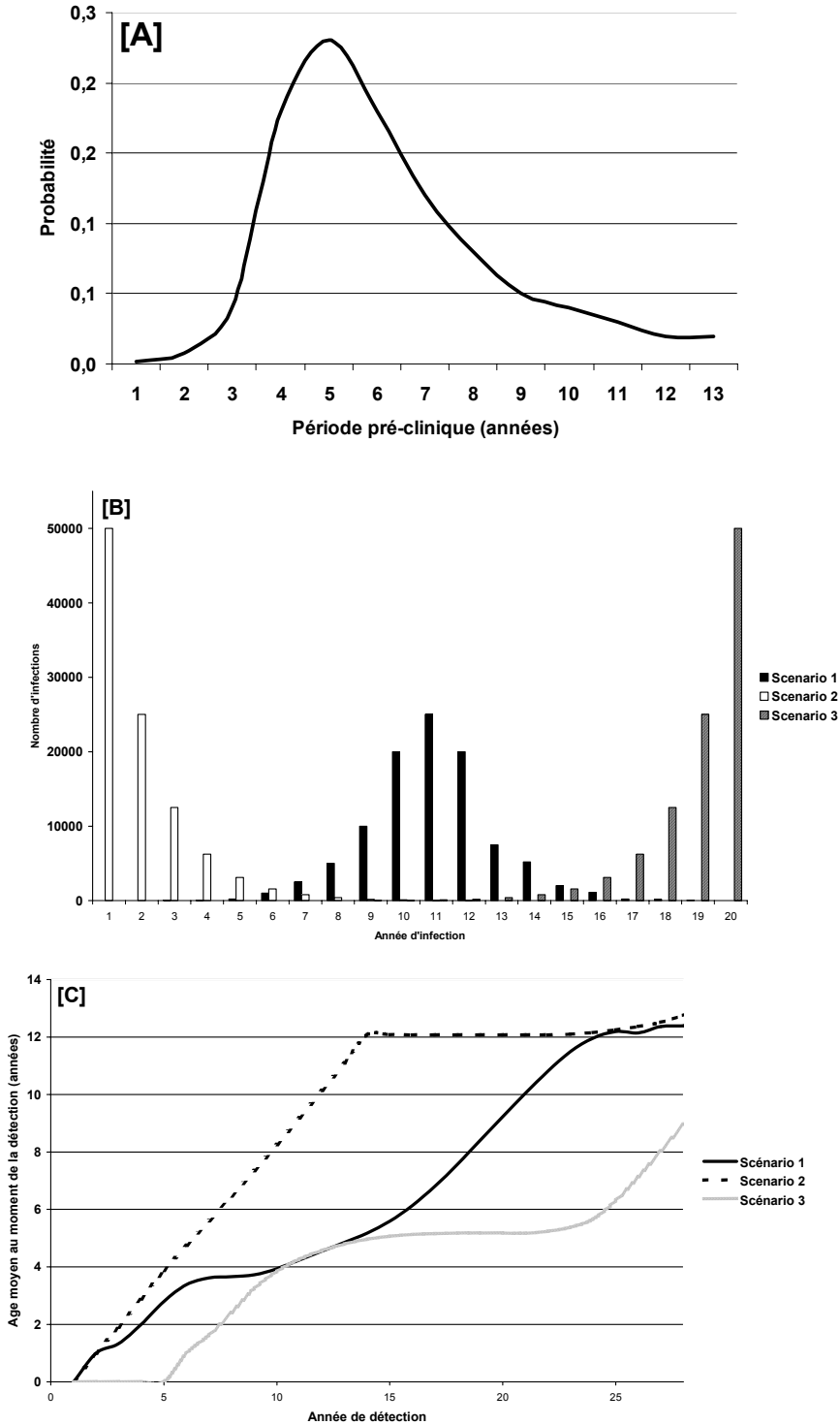
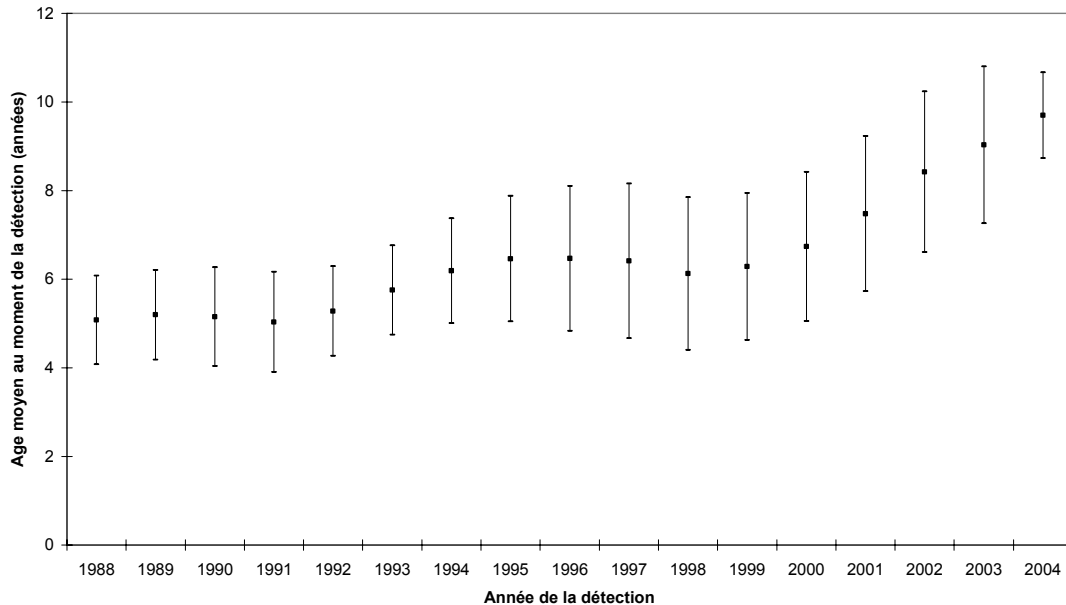


Figure 4

**Epizootie d'ESB en Grande-Bretagne (N = 169 354 cas d'ESB confirmés) : âge moyen<sup>1</sup> des bovins atteints d'ESB au moment de la détection en fonction de l'année de détection (J. Wilesmith, résultats non publiés).**

<sup>1</sup> étendue comprise entre la moyenne plus l'écart-type et la moyenne moins l'écart-type.



En Belgique, les bovins laitiers les plus âgés ont un risque accru de développer l'ESB, comme cela a déjà été établi au Royaume-Uni [Wilesmith, 1998 ; Wilesmith *et al.*, 1992]. Nous ne pouvons pas aisément expliquer le risque accru de la détection de l'ESB durant les mois d'automne et d'hiver (septembre à mars). Une explication peut être la surveillance plus intense des animaux par les éleveurs pendant cette période, ayant pour résultat une détection plus aisée des premiers signes cliniques (perte de poids, diminution de rendement laitier) et de l'abattage consécutif de ceux-ci, comme proposé par Wilesmith [1998]. Une autre hypothèse plausible est un risque accru de détection pendant les mois d'automne et d'hiver qui reflète une probabilité plus élevée d'infection pendant la même période (le pic de vêlage en Belgique se situe entre février et avril et il a été considéré dans cette hypothèse que l'infection avait lieu au jeune âge et que l'incubation moyenne était constante). Une recherche plus détaillée est nécessaire pour confirmer et expliquer ou infirmer cette observation. Finalement, il pourrait également être plausible que l'ESB sous sa forme clinique devienne apparente

préférentiellement pendant la période de parturition, comme cela a déjà été observé pour les maladies métaboliques et infectieuses [Goff et Horst, 1997].

Par ailleurs, sur base des résultats de nos travaux, l'existence de bovins atteints d'une forme sub-clinique ne peut pas être écartée. Plusieurs évidences suggèrent l'existence de formes sub-cliniques de maladies à prions ayant une importance en santé publique vétérinaire [Race *et al.*, 2001 ; Hill *et al.*, 2000 et 2003]. Dans les maladies à prions, les titres d'infection augmentent graduellement dans l'encéphale au fur et à mesure que s'installe la phase clinique de la maladie ; cette dernière pouvant être entrecoupée de périodes de rémission prolongées. La neuroinvasion se produit environ à mi-chemin pendant la période d'incubation chez les moutons infectés naturellement de tremblante [Hadlow *et al.*, 1982] et en assumant une infection au très jeune âge [Fergusson *et al.*, 1997] et un mécanisme de neuroinvasion similaire chez le bovin, le système nerveux des animaux âgés de plus de 26 mois pourrait être infecté par le prion en Belgique.

11 Le plus jeune bovin atteint d'ESB identifié en Belgique était âgé de 52 mois.

**Encadré A**

**Feuille de calcul Excel permettant de calculer l'âge moyen au moment de la détection en tenant compte de la distribution de la période pré-clinique et de la distribution des infections.**

(L'exemple pris est celui de la courbe épizootique correspondant au scénario 1 de la figure 3 B).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	Age au moment de la détection (années)																
2	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13																
3	Probabilité cumulative de détection des cas d'ESB tenant compte de la période pré-clinique																
4	Nouvelles infections	Année de détection	0,002	0,01	0,05	0,23	0,46	0,64	0,76	0,84	0,89	0,93	0,96	0,98	1	total	Age moyen au moment de la détection (années)
5	1	1														0,0	0,00
6	10	2	0,0													0,0	1,00
7	25	3	0,0	0,0												0,0	1,33
8	50	4	0,1	0,1	0,1											0,2	2,00
9	200	5	0,1	0,3	0,5	0,2										1,1	2,80
10	1000	6	0,4	0,5	1,3	2,3	0,5									4,9	3,39
11	2500	7	2,0	2,0	2,5	5,8	4,6	0,6								17,5	3,62
12	5000	8	5,0	10,0	10,0	11,5	11,5	6,4	0,8							55,2	3,67
13	10000	9	10,0	25,0	50,0	46,0	23,0	16,0	7,6	0,8						178,4	3,73
14	20000	10	20,0	50,0	125,0	230,0	92,0	32,0	19,0	8,4	0,9					577,3	3,94
15	25000	11	40,0	100,0	250,0	575,0	460,0	128,0	38,0	21,0	8,9	0,9				1621,8	4,24
16	20000	12	50,0	200,0	500,0	1150,0	1150,0	640,0	152,0	42,0	22,3	9,3	1,0			3916,5	4,56
17	7500	13	40,0	250,0	1000,0	2300,0	2300,0	1600,0	760,0	168,0	44,5	23,3	9,6	1,0		8496,3	4,86
18	5200	14	15,0	200,0	1250,0	4600,0	4600,0	3200,0	1900,0	840,0	178,0	46,5	24,0	9,8	1,0	16864,3	5,17
19	2000	15	10,4	75,0	1000,0	5750,0	9200,0	6400,0	3800,0	2100,0	890,0	186,0	48,0	24,5	10,0	29493,9	5,59
20	1100	16	4,0	52,0	375,0	4600,0	11500,0	12800,0	7600,0	4200,0	2225,0	930,0	192,0	49,0	25,0	44552,0	6,13
21	200	17	2,2	20,0	260,0	1725,0	9200,0	16000,0	15200,0	8400,0	4450,0	2325,0	960,0	196,0	50,0	58788,2	6,81
22	150	18	0,4	11,0	100,0	1196,0	3450,0	12800,0	19000,0	16800,0	8900,0	4650,0	2400,0	980,0	200,0	70487,4	7,57
23	60	19	0,3	2,0	55,0	460,0	2392,0	4800,0	15200,0	21000,0	17800,0	9300,0	4800,0	2450,0	1000,0	79259,3	8,40
24	4	20	0,1	1,5	10,0	253,0	920,0	3328,0	5700,0	16800,0	22250,0	18600,0	9600,0	4900,0	2500,0	84862,6	9,23
25	0	21	0,0	0,6	7,5	46,0	506,0	1280,0	3952,0	6300,0	17800,0	23250,0	19200,0	9800,0	5000,0	87142,1	10,04
26	0	22	0,0	0,0	3,0	34,5	92,0	704,0	1520,0	4368,0	6675,0	18600,0	24000,0	19600,0	10000,0	85596,5	10,81
27	0	23	0,0	0,0	0,2	13,8	69,0	128,0	836,0	1680,0	4628,0	6975,0	19200,0	24500,0	20000,0	78030,0	11,50
28	0	24	0,0	0,0	0,0	0,9	27,6	96,0	152,0	924,0	1780,0	4836,0	7200,0	19600,0	25000,0	59616,5	11,96
29	0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	38,4	114,0	168,0	979,0	1860,0	4992,0	7350,0	20000,0	35503,2	12,19
30	0	26	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	45,6	126,0	178,0	1023,0	1920,0	5096,0	7500,0	15891,2	12,14
31	0	27	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	50,4	133,5	186,0	1056,0	1960,0	5200,0	8588,9	12,37
32	0	28	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,4	53,4	139,5	192,0	1078,0	2000,0	3466,3	12,39
33	0	29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	55,8	144,0	196,0	1100,0	1499,4	12,56
34	0	30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,7	57,6	147,0	200,0	408,3	12,33
35	0	31	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,8	58,8	150,0	212,6	12,69
36	0	32	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	60,0	63,9	12,94
37	0	33	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,0	4,0	4,0	13,00
38		total	200	1000	5000	23000	46000	64000	76000	84000	89000	93000	96000	98000	100000	775200	9,28

Quelques exemples de formulation (cellules surlignées dans le feuille de calcul) :

Cellule Formule  
 C6 =C\$4\*\$A5  
 C7 =C\$4\*\$A6  
 C38 =SOMME(C5:C37)  
 P5 =SOMME(C5:O5)  
 Q5 =(=SI(P5>0;SOMME(C5:O5\*\$C\$2:\$O\$2)/P5;0))  
 pour activer la formule, mettre le curseur en fin de formule puis appuyer simultanément sur CTRL-SHIFT-ENTER

Dans un nombre limité d'études de modélisation qui sont toutes basées sur des données de l'épizootie d'ESB au Royaume-Uni, le risque de transmission maternelle a été estimé à 10% [par exemple : Wilesmith *et al.*, 1988 ; Wilesmith et Ryan, 1997 ; Curnow *et al.*, 1997 ; Donnelly *et al.*, 1997a, 1997b ; Gore *et al.*, 1997 ; Wilesmith *et al.*, 1997 ; Donnelly, 1998]. Toutefois, le nombre actuel de cas observés est nettement plus faible que les prédictions de ces modèles [Wilesmith, 2002]. Une étude récente de modélisation prenant en compte les données de la même épizootie d'ESB dans son ensemble réduit ce risque à 2% avec un intervalle de confiance incluant la

valeur zéro [J.W. Wilesmith, résultats non publiés]. Une explication possible est que le risque de transmission maternelle n'aurait d'effet que lorsque le risque de l'exposition à l'agent de l'ESB est grand [Prince *et al.*, 2003]. Par ailleurs, la transmission maternelle n'a pas été confirmée en dehors du Royaume-Uni [Saegerman *et al.*, 2001 ; Office Vétérinaire Fédéral, 1999]. La transmission verticale de l'ESB a toutefois été récemment démontrée dans un modèle expérimental utilisant des souris transgéniques [Castilla *et al.*, 2005]. Dans notre étude, la transmission maternelle de l'ESB n'a pas été prise en compte.

---

## V – CONCLUSIONS, RECOMMANDATIONS

---

Les résultats de nos travaux apportent une contribution originale à l'épidémiologie des événements rares et permettent d'entrevoir de nouvelles perspectives : (i) l'intégration de l'outil dans une deuxième version du modèle développé par Willesmith et collaborateurs et (ii) sa généralisation possible pour des maladies lentes (par exemple la tremblante ou le visna-maedi). Ces résultats permettent de recommander aux instances

internationales le suivi de la distribution de l'âge des animaux au moment de leur détection comme indicateur du stade épidémiologique dans le cas particulier des maladies à longue incubation clinique.

L'indicateur d'état identifié pourrait être amélioré par la mise en œuvre d'une analyse de sensibilité du modèle et d'une étude multicentrique.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

Agence fédérale belge pour la sécurité de la chaîne alimentaire - Rapport d'activités 2002, Bruxelles, Belgique, 160 p.

Agence fédérale belge pour la sécurité de la chaîne alimentaire - Rapport d'activités 2003, Bruxelles, Belgique, 237 p.

Arnold M., Willesmith J. - Modelling studies on bovine spongiform encephalopathy occurrence to assist in the review of the over 30 months rule in Great Britain. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2003, **270**, 2141-2145.

Brochier B., Vanopdenbosch E., Coppens P., Thoonen H., Costy F., Coignoul F., Lacaeyse D., Pastoret P.-P. - Réseau d'épidémiologie des encéphalopathies spongiformes en Belgique : premiers résultats. *Ann. Med. Vet.*, 1992, **136**, 245-247.

Bruce M.E., Will R.G., Ironside J.W., McConnell I., Drummond D., Suttie A., McCordle L., Chree A., Hope J., Birkett C., Cousens S., Fraser H., Bostock C.J. - Transmissions to mice indicate that « new variant » CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 1997, **389**, 498-501.

Castilla J., Brun A., Díaz-San Segundo F., Salguero F.J., Gutiérrez-Adán A., Pintado B., Ramírez M.A., del Riego L., Torres J.M. - Vertical transmission of bovine spongiform encephalopathy prions evaluated in a transgenic mouse model. *J. Gen. Virol.*, 2005, **79**, 8665-8668.

Commission européenne - Décision (CE) n° 94/381 de la Commission du 27 juin 1994 concernant certaines mesures de protection relatives à l'encéphalopathie

spongiforme bovine et à l'alimentation à base de protéines dérivées de mammifères. *J. Off. Comm. Eur.*, 1994, **L172**, 23-24.

Commission européenne. - Décision (CE) n° 96/449 de la Commission du 18 juillet 1996 relative à l'agrément de systèmes de traitement thermique de remplacement pour la transformation de déchets animaux au regard de l'inactivation des agents de l'encéphalopathie spongiforme. *J. Off. Comm. Eur.*, 1996, **L184**, 43-46.

Commission européenne. - Décision (CE) n° 97/534 de la Commission du 30 juillet 1997 relative à l'interdiction de l'utilisation de matériels présentant des risques au regard des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *J. Off. Comm. Eur.*, 1997, **L216**, 95-98.

Commission européenne - Règlement (CE) n° 2777/2000 de la Commission du 18 décembre 2000 arrêtant des mesures de soutien exceptionnelles en faveur du marché de la viande bovine. *J. Off. Comm. Eur.*, 2000, **L321**, 47-51.

Conover W.J. - Practical Nonparametric Statistics. John Wiley & Sons, New York, 1980.

Conseil européen - Décision (CE) n° 2000/766 du Conseil du 4 décembre 2000 relative à certaines mesures de protection à l'égard des encéphalopathies spongiformes transmissibles et à l'utilisation de protéines animales dans l'alimentation des animaux. *J. Off. Comm. Eur.*, 2000, **L306**, 32-33.

Curnow R.N., Hodge A., Willesmith J.W. - Analysis of the bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: the

- discordant case-control pairs. *Appl. Statist.*, 1997, **46** (3), 345-349.
- Deslys J.P., Comoy E., Hawkins S., Simon S., Schimmel H., Wells G., Grassi J., Moynagh J. - Screening slaughtered cattle for BSE. *Nature*, 2001, **409**, 476-478.
- 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.*, 2001, **51**, 3-16.
- Donnelly C.A. - Maternal transmission of BSE: interpretation of the data on the offspring of BSE-affected pedigree suckler cows. *Vet. Rec.*, 1998, **142**, 579-580.
- Donnelly C.A., Ferguson N.M., Ghani A.C., Wilesmith J.W., Anderson R.M. - Analysis of dam-calf pairs of BSE cases: confirmation of a maternal risk enhancement. *Proc. Roy. Soc. Lond., B, boil. Sci.*, 1997a, **264**, 1647-1656.
- Donnelly C.A., Ghani A.C., Ferguson N.M., Wilesmith J.W., Anderson R.M. - Analysis of the bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study: evidence for direct maternal transmission. *Appl. Statist.*, 1997b, **46** (3), 321-344.
- Dufour B., Hendrikx P. - La surveillance épidémiologique en santé animale. Edité par l'Association pour l'étude de l'épidémiologie des maladies animales et le Centre de coopération internationale en recherche agronomique, Paris, France, 2005, 295 p.
- Fergusson 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. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 1997, **352**, 803-838.
- Goff J.P., Horst R.L. - Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J. Dairy Sci.*, 1997, **80**, 1260-1268.
- Gore S.M., Gilks W.R., Wilesmith J.W. - Bovine spongiform encephalopathy maternal cohort study-exploratory analysis. *Appl. Statist.*, 1997, **46** (3), 305-320.
- Grassi J., Comoy E., Simon S., Creminon C., Frobert Y., Trapman S., Schimmel H., Hawkins S.A., Moynagh J., Deslys J.P., Wells G.A. - Rapid test for the preclinical postmortem diagnosis of BSE in central nervous system tissue. *Vet. Rec.*, 2001, **149**, 577-582.
- Hadlow W.J., Kennedy R.C., Race R.E. - Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J. Infect. Dis.*, 1982, **146**, 657-664.
- Hardin J., Hilbe J. - Generalized Linear Models and Extensions. Stata Press, College Station, TX 77845, 2001.
- Hill A.F., Desbruslais 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.
- Hill A.F., Joiner S., Linehan J., Desbruslais M., Lantos P.L., Collinge J. - Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, **97**, 10248-10253.
- Hill A.F., Collinge J. - Subclinical prion infection in humans and animals. *Br. Med. Bull.*, 2003, **66**, 161-170.
- Hoinville L.J. - A review of the epidemiology of scrapie in sheep. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, 1996, **15** (3), 827-852.
- Kimberlin R. H. - Bovine spongiform encephalopathy. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 1992, **11**, 347-390.
- Lasmézas C.I. - The transmissible spongiform encephalopathies. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 2003, **22** (1), 23-36
- Martin S.W., Meek A.H., Willeberg P. - Veterinary Epidemiology. Principles and Methods. Ames, United States: Iowa State University Press, 1997, 343 p.
- Moynagh J., Schimmel H. - Tests for BSE evaluated. Bovine spongiform encephalopathy. *Nature*, 1999, 409, 105.
- Office Vétérinaire Fédéral. - Rapports sur la santé de l'animal et de l'homme, Centre d'information sur la santé en Suisse, 1999, **4**, 10-14.
- Pan K.M., Baldwin M., Nguyen J., Gasset M., Serban A., Groth D., Mehlhorn I., Huang Z., Fletterick R.J., Cohen F.E., Prusiner S.B. - Conversion of  $\alpha$ -helices into  $\beta$ -sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**, 10962-10966.
- Parlement européen, Conseil européen - Règlement (CE) n° 999/2001 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2001 fixant les règles pour la prévention, le

- contrôle et l'éradication de certaines encéphalopathies spongiformes transmissibles. *J. Off. Comm. Eur.*, 2001, **L147**, 1-40.
- Pastoret P.P., Gouffaux M., Saegerman C., Roels S., Dechamps P., Thiry E., Vanopdenbosch E. - Le diagnostic immunologique rapide des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Ann. Med. Vet.*, 2001, **145**, 164-173.
- Prince M.J., Bailey J.A., Barrowman P.R., Bishop K.J., Campbell G.R., Wood J.M. - Bovine spongiform encephalopathy. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 2003, **22 (1)**, 37-60.
- Prusiner S. B. - Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**, 13363-13383.
- Race R., Raines A., Raymond G.J., Gauchey B., Chesebro B. - Long-term subclinical carrier state precedes scrapie replication and adaptation in a resistant species : analogies to bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *J. Virol.*, 2001, **75**, 10106-10112.
- Saegerman C., Dechamps P., Vanopdenbosch E., Roels S., Petroff K., Dufey J., Van Caenegem G., Devreese D., Varewyck H., De Craemere H., Desmedt I., Cormann A., Torck G., Hallet L., Hamelrijckx M., Leemans M., Vandersanden A., Peharpre D., Brochier B., Costy F., Muller P., Thiry E., Pastoret P-P. - Epidémiologie de l'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique : bilan de l'année 1998. *Ann. Méd. Vét.*, 1999, **143**, 423-436.
- Saegerman C., Dechamps P., Roels S., Petroff K., Geeroms R., Torck G., Dufey J., Fourez R., Hampelryckx M., Cormann A., Viatour P., DeE Coninck V., Lomba F., Vermeersch J-P., Hallet L., Lhost O., Leemans M., Vandersanden A., Peharpre D., Brochier B., Costy F., Pastoret P-P., Thiry E., Vanopdenbosch E. - Epidémiologie de l'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique : bilan de l'année 1999. *Ann. Méd. Vét.*, 2001, **145**, 47-58.
- Saegerman C., Speybroeck N., Roels S., Vanopdenbosch E., Thiry E., Berkvens D. - Decision support tools for clinical diagnosis of disease in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, **42**, 172-178.
- Saegerman C., Speybroeck N., Vanopdenbosch E., Wilesmith J., Berkvens D. - Trends in age-at-detection in Bovine Spongiform Encephalopathy cases: a useful indicator of the epidemic curve in Belgium. *Vet. Rec.*, in press.
- Schaller O, Fatzer R, Stack M, Clark J, Cooley W, Biffiger K, Egli S, Doherr M, Vandeveld M, Heim D, Oesch B, Moser M. - Validation of a Western immunoblotting procedure for bovine PrP<sup>Sc</sup> detection and its use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Acta Neuropathol.*, 1999, **98**, 437-443.
- Scott M.R., Will R., Ironside J., Nguyen H.-O.B., Tremblay P., Dearmond S.J., Prusiner S. - Compelling transgenetic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1999, **96**, 15137-15142.
- StataCorp. - Stata Statistical Software: Release 8.0. College Station, TX : Stata Corporation, 2003.
- Toma B., Dufour B., Sanaa M., Benet 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, 2001, 696 p.
- Vanopdenbosch E., Dechamps P., Dufey J., Saegerman C., Roels ST., Mullier 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.
- Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T., Gunning R.H., Handock R.F., Jeffrey M., Dawson M., Bradley R. - A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.*, 1987, **121**, 419-420.
- Wilesmith J.W. - Manual on bovine spongiform encephalopathy. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy, 1998, 51 p.
- Wilesmith J.W. - Preliminary epidemiological analyses of the first 16 cases of BSE born after July 31, 1996, in Great Britain. *Vet. Rec.*, 2002, **151**, 451-452.
- Wilesmith J.W., Wells G.A.H., Cranwell M.P., Ryan J.B.M. - Bovine spongiform encephalopathy; epidemiological studies. *Vet. Rec.*, 1988, **123**, 638-644.



Wilesmith J.W., Ryan J.B.M., Hueston W.D., Hoinville L.J. - Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. *Vet. Rec.*, 1992, **130**, 90-94.

Wilesmith J.W., Wells G.A.H., Ryan J.B., Gavier-Widen D., Simmons M.M. - A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 1997, **141**, 239-243.

Wilesmith J.W., Ryan J.B.M. - Absence of BSE in the offspring of pedigree suckler cows affected by BSE in Great Britain. *Vet. Rec.*, 1997, **141**, 250-251.

Wilesmith J., Morris R., Stevenson M., Cannon R., Prattley D., Benard H. - Development of a Method for Evaluation of National Surveillance Data and Optimization of National Surveillance Strategies for Bovine Spongiform Encephalopathy. Report submitted to DG SANCO, Brussels, 2004.



## **Remerciements**

Nous remercions tous les membres de l'Agence fédérale belge de la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA), le Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques (CERVA) et les laboratoires de diagnostic privés qui ont collaboré activement à cette étude. Nous remercions en particulier S. Roels (CERVA), P. Dechamps, J.M. Robijns, J. Dufey, G. Torck et S. Verbraeken de l'AFSCA pour l'accès aux données.