

ACTUALISATION ET VALIDATION INTERNE D'UN OUTIL D'AIDE A LA DECISION CLINIQUE DE L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE EN BELGIQUE *

**Bénédicte Plouvier¹, Dirk Berkvens², Kato Mennens³,
Emmanuel Vanopdenbosch⁴, Stefan Roels⁴ et Claude Saegerman¹**

RESUME : L'utilisation d'arbres de régression et de classification constitue un outil précieux d'aide à la décision clinique pour des maladies à prévalence faible ainsi que pour des maladies dont il n'existe pas encore de test de diagnostic de laboratoire (maladies émergentes). Ces arbres permettent de classer des observations cliniques et autres sur la base d'un ensemble de variables prédictives, celles-ci pouvant être catégorielles ou continues. De nouvelles données concernant les suspicions cliniques de l'encéphalopathie spongiforme bovine ont été recueillies en Belgique entre novembre 2002 et janvier 2005. Ces données ont permis d'actualiser et d'évaluer les performances d'un arbre de régression et de classification proposé antérieurement. Plusieurs modifications de l'arbre de régression et de classification sont proposées et discutées en vue d'améliorer le réseau d'épidémiosurveillance continue de l'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique.

Mots-clés : Encéphalopathie spongiforme bovine, épidémiosurveillance passive, arbre de régression et de classification.

SUMMARY: The use of regression and classification trees is a usual decision support tool for diseases with low prevalence as well for diseases which diagnosis test not exist actually (emerging diseases). These trees make it possible to classify observations (clinical and other) on the basis of a set of predictive variables (categorical or continuous). New data concerning the clinical suspicions of the bovine spongiform encephalopathy were collected in Belgium from November, 2002 until January, 2005. These data make it possible to update and estimate of previous performance characteristics of regression and classification trees. Several modifications of regression and classification trees are proposed and discussed in order to improve epidemiological passive network in Belgium.

Keywords: Bovine spongiform encephalopathy, passive epidemiological surveillance, regression and classification trees.



* Texte de la communication orale présentée lors de la Journée AEEMA-AESA à Liège, le 19 mai 2006

¹ Epidémiologie et analyse de risques appliquées aux sciences vétérinaires, Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster 20, B42, B-4000 Liège, Belgique

² Epidémiologie et statistiques appliquées, Département de santé animale, Institut de Médecine Tropicale, Nationalestraat 155, B-2000 Anvers, Belgique

³ Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire, Boulevard Simon Bolivar 30, B-1000 Bruxelles, Belgique

⁴ Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques, Groeselenberg 99, B-1180 Uccle, Belgique

I - INTRODUCTION

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) est une maladie dégénérative touchant le système nerveux central (SNC). Elle appartient au groupe des encéphalopathies spongiformes transmissibles [Prusiner *et al.*, 1998 ; Baron et Calavas, 2005]. Son évolution est lente et progressive et son issue est toujours fatale. Des cas d'ESB peuvent être détectés dans le cadre de l'épidémiosurveillance passive ou continue (détection clinique) [Vanopdenbosch *et al.*, 1988 ; Anonyme, 2001 ; Saegerman *et al.*, 1999 et 2001] et de l'épidémiosurveillance active (dépistage réalisé par l'application de tests rapides de diagnostic) [Pastoret *et al.*, 2001]. La confirmation d'un résultat positif consiste à utiliser un test approuvé par l'Union européenne : l'histopathologie, l'immunohistochimie, l'examen des fibrilles associées à la tremblante (*Scrapie Associated Fibrils*, SAF) ou le western blot [Saegerman *et al.*, 2006].

En réalité, la détection clinique n'est pas facile :

- le temps d'incubation est relativement long, de l'ordre de 4 à 5 ans [Ferguson *et al.*, 1997 ; Heim et Kihm, 1999 ; Pattison, 1998 ; Wilesmith, 1998] ;
- l'âge d'apparition des premiers signes cliniques est variable mais il est rarement

inférieur à 30 mois [Saegerman *et al.*, 2003a].

- la durée de la maladie varie de un à deux mois et peut être inférieure à 2 semaines [Kimberlin, 1992] ;
- les signes cliniques ne sont, quant à eux, pas pathognomoniques.

Les acteurs de première ligne de l'épidémiosurveillance continue sont les éleveurs et les vétérinaires. Leurs suspicions cliniques sont fondées sur la présence de signes cliniques apparents [Penders *et al.*, 2005]. En Belgique, le réseau d'épidémiosurveillance continue de l'ESB est devenu pleinement opérationnel le 1^{er} mai 1997 [Saegerman *et al.*, 1999]. Cette amélioration est liée à la sensibilisation des vétérinaires à l'émergence de cette maladie et à l'utilisation d'un formulaire d'examen clinique standardisé.

L'objectif de cette étude préliminaire est l'actualisation et la validation interne d'un outil d'aide à la décision clinique de l'ESB développé antérieurement [Saegerman *et al.*, 2004 et 2005]. La prévalence de l'ESB étant devenue faible et son incidence en déclin, la mise au point d'un tel outil constitue une alternative intéressante pour suppléer, en partie, au dépistage systématique de l'ESB à l'aide de tests rapides.

II - MATERIEL ET METHODES

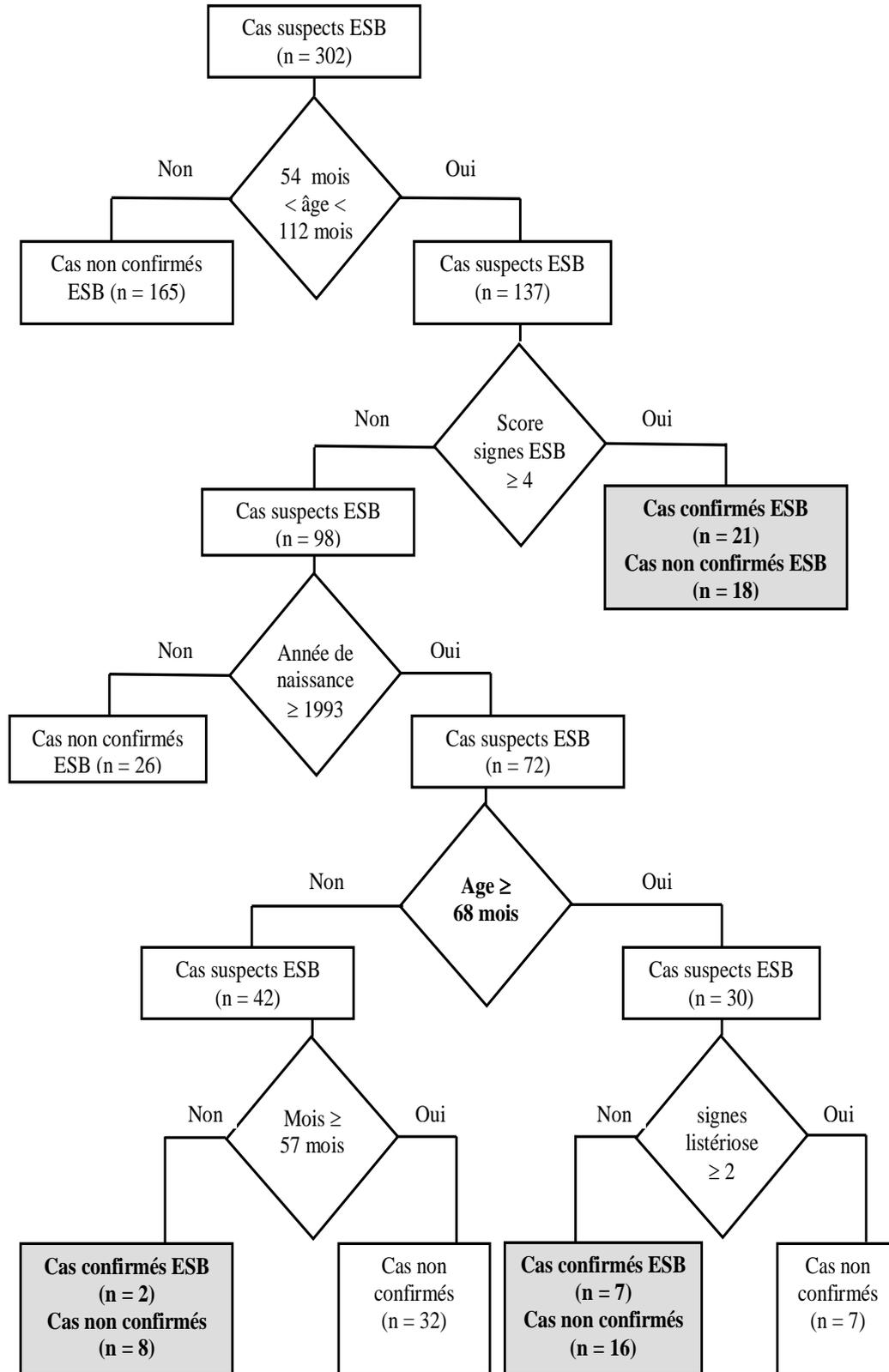
1. OUTIL D'AIDE A LA DECISION CLINIQUE UTILISE

L'outil d'aide à la décision clinique utilisé dans cette étude est celui développé par Saegerman et collaborateurs (2004). Il a été construit sur base d'une comparaison du profil clinique de 30 cas cliniques confirmés d'ESB et de 272 cas cliniquement suspects et ultérieurement infirmés d'ESB sur base des résultats des examens histologiques, immunohistochimiques et l'examen des fibrilles associées à la scrapie (*Scrapie Associated Fibrils*, SAF) [Saegerman *et al.*, 2003b]. Ces cas suspects ont été recrutés en Belgique sur une période de six années allant de septembre 1997 à septembre 2002 (période P1).

Cet outil est fondé sur la construction d'un arbre de classification et de régression (Classification And Regression Trees - CART) [Breiman *et al.*, 1984]. La sensibilité de l'arbre a été volontairement fixée à 100% et la spécificité la plus haute qui a été obtenue était de 85%. Dans cet arbre, les cas cliniques confirmés d'ESB étaient retrouvés dans trois nœuds terminaux de l'arbre de décision (ordre décroissant) (figure 1) :

- bovins âgés de 54 à 112 mois, extériorisant au moins quatre des dix signes rencontrés significativement plus fréquemment dans le cas de l'ESB ($n = 21$) (tableau 1) ;.

Figure 1
Arbre de décision établi pour les bovins cliniquement suspects d'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique [Saegerman et al., 2004]



- bovins âgés de 68 à 112 mois, nés après 1993, extériorisant moins de deux des trois signes rencontrés significativement plus fréquemment dans le cas de la listériose ($n = 7$) (tableau 2) ;
- bovins âgés de 54 à 57 mois, nés après 1993 ($n = 2$)

Tableau 1

Liste des dix signes cliniques les plus fréquemment rencontrés chez les bovins atteints cliniquement d'encéphalopathie spongiforme bovine
[Saegerman *et al.*, 2004]

Ruade en salle de traite
Hypersensibilité au toucher ou/et au bruit
Aspect farouche de la tête
Réponse de panique
Refus d'entrer en salle de traite
Port et mouvement anormal des oreilles
Comportement d'alerte augmenté
Production de lait diminuée
Grincement des dents
Changement de tempérament

Tableau 2

Liste des trois signes cliniques les plus fréquemment rencontrés chez les bovins atteints cliniquement de listériose
[Saegerman *et al.*, 2004]

Port anormal de la tête
Tourne en rond
Cécité

2. FICHES CLINIQUES STANDARDISEES

Pour chaque suspicion clinique légitime, une fiche clinique standardisée a été complétée par un inspecteur vétérinaire. Cette fiche reprend un ensemble de 25 signes cliniques susceptibles d'être rencontrés dans l'ESB.

Les *données* nécessaires au travail ont été récoltées à partir des fiches de suspicion clinique d'ESB de l'Agence Fédérale de Sécurité de la Chaîne Alimentaire belge (AFSCA) sur une période de plus de trois années allant d'octobre 2002 à décembre 2005 (période P2) et réunissant des cas confirmés et infirmés d'ESB. Seules les fiches correctement remplies ont été encodées ($n = 362$). Il est à noter qu'en Belgique, la même fiche clinique standardisée a été utilisée durant les deux périodes d'étude (P1 et P2) et qu'aucune fiche n'a subi de modification de forme au cours du temps.

3. SCENARIOS PRIS EN COMPTE

Trois scénarios ont été considérés :

- Scénario 1 : respectivement 353 cas cliniques suspects d'ESB infirmés et 9 cas suspects d'ESB confirmés durant la période P2 ;
- Scénario 2 : 353 cas suspects d'ESB infirmés durant la période P2 et 30 cas suspects d'ESB confirmés durant la période P1 ;
- Scénario 3: 353 cas suspects d'ESB infirmés durant la période P2 et 39 cas suspects d'ESB confirmés durant les périodes P1 et P2.

III - RESULTATS

1. APPLICATION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DECISION CONSTRUIT ANTERIEUREMENT

Trois scénarios ont été testés sur base de l'arbre de décision repris dans la figure 1. Les trois scénarios ont permis d'atteindre une sensibilité maximale de 100% mais la spécificité a chuté à environ 70% (tableau 3).

2. AMELIORATION DE LA SPECIFICITE DE L'ARBRE DE DECISION

Les étapes exploratoires suivantes ont consisté à essayer d'augmenter la spécificité.

2.1. PREMIERE AMELIORATION

Les modifications suivantes ont permis d'augmenter la spécificité des trois scénarios à 75% (tableau 3) :

- remplacement du nœud intitulé « âge \geq 57 mois » par un nœud nommé « année de naissance $>$ 1996 » ;
- adjonction du nœud « année de naissance $>$ 1997 » sur la branche droite du nœud intitulé « score signe ESB \geq 4 »

Les catégories suspectes renfermant tous les cas confirmés d'ESB sont alors les suivantes :

- bovins âgés de 54 à 112 mois dont l'année de naissance est inférieure ou égale à

1997, extériorisant au moins quatre signes rencontrés significativement plus fréquemment chez les bovins atteints d'ESB ;

- bovins âgés de 68 à 112 mois inclus, nés après 1993, extériorisant moins de deux signes rencontrés significativement plus fréquemment dans le cas de la listériose ;
- bovins âgés de 54 mois inclus à 68 mois exclus, nés avant 1996.

Tableau 3

Valeurs de sensibilité et de spécificité de l'arbre de classification et de régression

Arbre de régression et de classification utilisé	Scénario *	Sensibilité	Spécificité
Application de l'arbre de classification et de régression initial [Saegerman <i>et al.</i> , 2004] sur le jeu de données récoltées durant la période P1	-	1	0,85
Application de l'arbre de classification et de régression initial [Saegerman <i>et al.</i> , 2004] selon trois scénarii différents	Scénario 1	1	0,72
	Scénario 2	1	0,68
	Scénario 3	1	0,68
Amélioration de la spécificité (tentative n° 1)			
Application de l'arbre de classification et de régression initial [Saegerman <i>et al.</i> , 2004] après <ul style="list-style-type: none"> • remplacement du nœud intitulé « âge \geq 57 mois » par un nœud nommé « Année de naissance $>$ 1996 » ; • adjonction du nœud « Année de naissance $>$ 1997 » sur la branche droite du nœud intitulé « score signe ESB \geq 4 » 	Scénario 1	1	0,75
	Scénario 2	1	0,75
	Scénario 3	1	0,75
Amélioration de la spécificité (tentative n° 2)			
Application de l'arbre de classification et de régression initial [Saegerman <i>et al.</i> , 2004] après : <ul style="list-style-type: none"> ▪ remplacement du nœud intitulé « âge \geq 57 mois » par un nœud nommé « Année de naissance $>$ 1996 » ; ▪ adjonction du nœud « Année de naissance $>$ 1997 » sur la branche droite du nœud intitulé « score signe ESB \geq 4 » ; ▪ adjonction du nœud « Age \geq 75 mois » sur la branche gauche du nœud intitulé « signes de listériose \geq 2 	Scénario 1	1	0,82
	Scénario 2	1	0,75
	Scénario 3	1	0,75

* les scénarios 1, 2 et 3 sont repris au point 2.3 de la section matériel et méthodes

2.2. DEUXIEME AMELIORATION

Un nœud supplémentaire est ajouté par rapport aux modifications proposées au point III.2.1. Il s'agit de l'adjonction du nœud « Age \geq 75 mois » sur la branche gauche du nœud intitulé « signes de listériose \geq 2. Ce nœud

supplémentaire permet seulement d'augmenter la spécificité du premier scénario jusqu'à 82% (tableau 3).

Les catégories suspectes renfermant tous les cas confirmés d'ESB restent au nombre de trois :

- bovins âgés de 54 à 112 mois dont l'année de naissance est inférieure ou égale à 1997, extériorisant au moins quatre signes rencontrés significativement plus fréquemment chez les bovins atteints d'ESB ;
- bovins âgés de 75 à 112 mois inclus, nés après 1993, extériorisant moins de deux signes rencontrés significativement plus fréquemment dans le cas de la listériose ;
- bovins âgés de 54 mois inclus à 68 mois exclus, nés avant 1996.

IV - DISCUSSION ET CONCLUSIONS

L'arbre de décision construit antérieurement par Saegerman et coll. avait permis d'atteindre une sensibilité voulue de 1 et une spécificité de 85% qui est assez élevée. L'intérêt de cet arbre est de « caler » la sensibilité à 100% et ainsi de retenir tous les animaux cliniquement atteints.

L'application de cet arbre initial à un nouveau jeu de données, selon trois scénarios, a induit une perte de spécificité. Des modifications de l'arbre ont permis d'augmenter la spécificité sans altérer la sensibilité. Les modifications qui ont le plus d'impact sur les trois scénarios sont l'adjonction de nœuds qui sont liés aux années de naissance ; les années inférieures à 1996-1997 étant particulièrement à risque. Le contrôle drastique des paramètres des processus de production au clos d'équarrissage mise en application dès le 1^{er}

avril 1997 (taille des particules < 5 cm, température de 133°C, pression absolue de 3 bars, temps de contact de 20 minutes) paraît jouer un rôle prépondérant sur la diminution de ce risque. Pour le premier scénario, où les 9 récents cas cliniques, confirmés d'ESB, sont pris en compte, l'âge des animaux semble également jouer un rôle important ; ce qui paraît logique si on tient compte de l'augmentation progressive de l'âge à la détection des animaux atteints d'ESB en fin de courbe épidémique [Saegerman *et al.*, 2006]. Plus globalement, ce travail préliminaire met en lumière qu'une augmentation de la spécificité n'a été possible qu'avec une augmentation de la complexité de l'arbre de décision clinique. Les axes futurs de recherche veilleront à trouver le meilleur équilibre possible entre ces deux paramètres essentiels.

BIBLIOGRAPHIE

- Anonyme - Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 17 mars 1997 organisant la surveillance épidémiologique des encéphalopathies spongiformes transmissibles des ruminants. *Moniteur belge*. 2001.
- Baron T., Calavas D. - Bovine spongiform encephalopathy. *Pathol. Biol.*, 2005, **53**, 229-236.
- Breiman L., Friedman J.H., Olshen R.A., Stone C.J. - Classification and regression trees, Wadsworth S., Pacific Grove, California, 1984.
- Ferguson N.M., Donnelly C.A., Woolhouse M.E.J., 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.
- Heim D., Kihm U. - Bovine spongiform encephalopathy in Switzerland - The past and the present. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 1999, **18**, 135-144.
- Kimberlin R.H. - Bovine spongiform encephalopathy. *Rev. sci. techn. Off. Int. Epiz.*, 1992, **11**, 347-390.
- 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**, 390-394.

- Penders J., Berkvens D., Saegerman C., Praet N., Dispas M., Verbraeken S., Roels S., Thiry E. Estimation de la prévalence réelle de l'encéphalopathie spongiforme bovine en Belgique en 2002 et 2003. *Epidémiol. et santé anim.*, 2005, **47**, 113-121.
- Prusiner S.B. - Prions. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1998, **95**, 13363-13383.
- Saegerman C., Dechamps P., Vanopdenbosch E., Roels S., Petroff K., Dufey J., Vancaenegem G., Devreese D., Varewyck H., De Craemere H., Desmedt I., Cormann A., Torck G., Hallet L., Hamelryckx M., Leemans M., Vandersanden A., Peharpre D., Brochier B., Costy F., Muller P., Thiry E., Pastoret P-P. Epidémiosurveillance 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., Hamelryckx M., Cormann A., Viatour P., De Coninck V., Lomba F., Vermeersche J-P., Hallet L., Lhost O., Leemans M., Vandersanden A., Peharpre 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., Laureyns 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.*, 2003a, **22**, 61-82.
- Saegerman C., Speybroeck N., Roels S., Vanopdenbosch E., Thiry E., Berkvens D. - Amélioration de la détection d'une maladie émergente: exemple de l'encéphalopathie spongiforme bovine. *Epidémiol. et santé anim.*, 2003b, **44**, 61-77.
- 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.*, 2004, **42**, 172-178.
- Saegerman C., Berkvens D., Claes L., Dewaele A., Coignoul F., Ducatelle R., Cassart D., Brochier B., Costy F., Roels S., Deluyker H., Vanopdenbosch E., Thiry E. Population-level retrospective study of neurologically expressed disorders in ruminants before the onset of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Belgium, a geographic BSE risk III country. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, **43**(2), 862-869.
- 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. *Vet. Rec.*, 2006, **159**, 583-587.
- 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.
- Wilesmith J.W. – Manual on bovine spongiform encephalopathy. Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, 1998, Rome, 51 pages.



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 les vétérinaires qui ont collaborés à cette étude. Nos remerciements s'adressent en particulier au Dr. K. Mennens qui a permis l'accès aux fiches cliniques.