

CONTRIBUTION DU MODELE AGE-PERIODE-COHORTE A L'ETUDE DE L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE EN FRANCE : EVOLUTION DE LA PREVALENCE AU COURS DE LA PERIODE 2001-2007 *

Carole Sala ¹, Eric Morignat ¹ et Didier Calavas ¹

RESUME

L'objectif du modèle Age-Période-Cohorte (APC) est d'attribuer à l'âge des individus, la cohorte de naissance et la période d'observation, leurs effets respectifs sur l'évolution temporelle d'une mesure ou d'un phénomène. Cependant, du fait de la relation linéaire qui lie la période, l'âge et la cohorte, l'ajustement du modèle pose problème dès lors que les trois variables sont présentes simultanément dans le modèle. En l'absence d'hypothèses quant aux effets spécifiques des variables, le modèle s'avère incapable de distinguer les effets propres de chaque facteur.

Dans le cadre de notre étude, l'utilisation des données issues de la surveillance exhaustive de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) permet de formuler les contraintes nécessaires à l'identification du modèle APC. L'approche Age-Période-Cohorte se révèle alors une méthode pertinente pour étudier l'évolution de la prévalence de l'ESB en France. De plus, elle permet d'aborder l'évolution de la maladie dans son contexte réglementaire et est une ouverture à l'étude d'autres variables après ajustement sur les trois principaux facteurs affectant la prévalence de l'ESB, que sont l'âge des animaux au moment du dépistage, leur cohorte de naissance et la période d'observation dans laquelle on se place.

Mots-clés : ESB, épidémiologie, diagramme de Lexis, modèle Age-Période-Cohorte, régression logistique.

SUMMARY

The aim of the Age-Period-Cohort (APC) model is to identify the specific effects of age, birth cohort and period on the trend of a measure or phenomenon over a period of time. However, due to the linear relationship linking the three variables, the model does not fit when age, cohort and period are included simultaneously in the model. Without further assumptions on the specific effect of the variables, the model cannot identify the respective effects of each individual factor

In our study, based on data from the exhaustive BSE surveillance program, we can formulate hypotheses to constrain certain parameters and identify the model. Then, the APC model is a relevant method to study the trend in BSE prevalence and to address the evolution of the disease in relation to the successive control measures adopted in France. Moreover, the model allows to study other variables after adjustment for the main risk factors for BSE that are age at diagnosis, birth cohort of the animals and observation period

Keywords : BSE, Epidemiology, Lexis diagram, Age-Period-Cohort model, Logistic regression.



* Texte de la communication orale présentée lors des Journées AEEMA, 22-23 mai 2008

¹ AFSSA-Lyon, Unité Epidémiologie, 31 avenue Tony Garnier, 69364 Lyon Cedex 07, France

I - INTRODUCTION

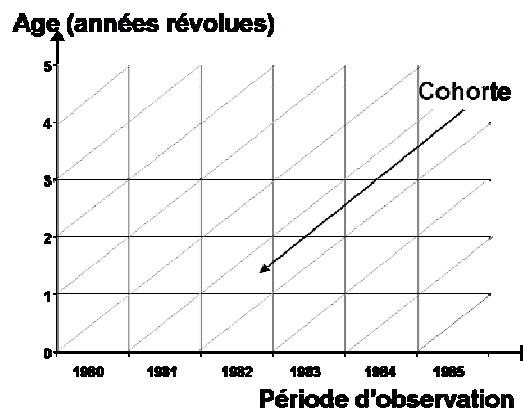
Le modèle Age-Période-Cohorte permet d'étudier l'évolution au cours du temps d'un phénomène ou d'une mesure à travers les effets temporels de la cohorte (effet de génération) et de la période d'observation, ajustés sur l'âge des individus au moment de l'évènement d'intérêt.

Le modèle Age-Période-Cohorte a été initialement développé comme outil d'interprétation du diagramme dit « de Lexis ». Ce diagramme, créé à la fin du 19^{ème} siècle par des démographes soucieux de présenter de manière synthétique les données de population, permet de visualiser selon deux

axes, trois dimensions interdépendantes du temps que sont l'âge des individus, leur cohorte de naissance et la période d'observation [Vandeschrick, 2001 ; Carstensen *et al.*, 2005]. Dans le diagramme de Lexis « classique », la présentation des données se fait selon deux axes, l'âge des individus étant porté en ordonnées et la période d'observation en abscisses. La cohorte est alors déduite des deux variables précédentes à partir de la relation : période = âge + cohorte et est retrouvée dans la diagonale (figure 1).

Figure 1

Diagramme de Lexis « âge-période »



Ce diagramme initialement créé pour un usage démographique est devenu, dès le début du 20^{ème} siècle, un outil courant de présentation des données épidémiologiques, notamment en cancérologie où l'âge des individus, leur cohorte de naissance et le moment d'observation sont des facteurs importants à prendre en compte dans les études de prévalence et d'incidence. Les données, nombre d'évènements et population de référence, y sont présentées regroupées par classe d'âge, cohorte et période d'observation de même pas de temps, classiquement 1 ou 5 ans, parfois 10 ans, en fonction des données disponibles. Le modèle Age-Période-Cohorte permet alors, à partir de ces données groupées, d'attribuer aux variables âge,

période et cohorte, leurs effets respectifs sur l'occurrence de l'évènement.

Cependant, du fait de la colinéarité des variables ($\text{Période} = \text{Age} + \text{Cohorte}$), l'ajustement du modèle pose problème lorsque les trois variables sont présentes simultanément dans le modèle : il y a trop de paramètres à estimer dans le modèle par rapport à l'information disponible et le modèle n'est, de ce fait, pas identifiable. On peut tenter de réduire le nombre de paramètres à estimer en choisissant un niveau de référence (paramètre égalisé à 0) pour chaque variable, mais cette méthode classique ne suffit pas à résoudre le problème de sur-paramétrisation du modèle. Il est nécessaire de contraindre un paramètre de plus à une valeur définie, généralement 0. Cependant, on obtient autant

de jeux de paramètres différents qui ajustent bien les données que de contraintes différentes et le problème du choix du bon modèle se pose alors [Kupper *et al.*, 1985]. Une autre solution consiste à s'intéresser à la partie du modèle qui n'est pas influencée par les contraintes imposées aux paramètres mais qui dépend seulement du jeu de données et est, de ce fait, estimable sans biais [Holford, 1983, 1985 ; Clayton *et al.*, 1987]. En décomposant l'effet de chaque variable en une partie linéaire (drift) et une partie non-linéaire (courbure), on montre que la somme des pentes de deux des variables ainsi que la partie non-linéaire de chaque variable sont constantes pour un même jeu de données. Cependant, la partie non-linéaire est difficilement interprétable et la somme des pentes (effet global de deux des variables) ne

permet pas d'accéder à l'effet propre de chacune des variables.

Malgré les nombreux travaux menés sur le sujet, le problème de la non-identification du modèle Age-Période-Cohorte demeure non encore résolu. Cependant, avec des connaissances *a priori* sur le sujet, il est possible de faire un choix raisonné des contraintes à appliquer au modèle pour le rendre identifiable et de sélectionner un « bon » modèle, en minimisant les biais induits par les contraintes. Nous verrons ainsi comment, en utilisant les données de surveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) disponibles depuis juillet 2001, le modèle Age-Période-Cohorte peut être adapté à l'étude de l'évolution de la prévalence de l'ESB en France.

II - MATERIEL ET METHODE

1. LE SYSTEME DE SURVEILLANCE FRANÇAIS DE L'ESB

En France, l'ESB a fait l'objet, dès 1990, d'une surveillance de type passif, fondée sur la suspicion clinique des animaux sur le terrain [Savey *et al.*, 1991]. A partir de 1999, le développement et la mise sur le marché de tests de dépistage dits rapides, utilisables à grande échelle, ont permis d'accroître considérablement l'effort de surveillance [Grassi *et al.*, 2001]. A la suite des résultats des programmes pilotes mis en place dans des populations de bovins identifiés comme « à risque » [Morignat *et al.*, 2004], la surveillance de l'ESB a été renforcée et à partir de janvier 2001 un dépistage systématique des bovins de plus de 30 mois a été mis en place à l'abattoir. Cette surveillance a été étendue à l'équarrissage en juillet 2001 et l'âge du dépistage a été abaissé à 24 mois en juillet 2001 avant d'être à nouveau modifié en juillet 2004 à 30 mois, de sorte qu'à partir de juillet 2001 on peut considérer que tous les bovins de plus de 30 mois morts en ferme ou abattus pour la consommation humaine ont été soumis à un dépistage pour l'ESB.

Ainsi, depuis 1990, environ 20 millions d'animaux ont été testés et un millier de cas a été détecté.

2. DONNEES ET HYPOTHESES

Les données de l'étude sont issues des trois programmes de surveillance en place depuis le 1^{er} juillet 2001, date à partir de laquelle la surveillance de l'ESB peut être considérée comme exhaustive en France.

La prévalence de l'ESB en fonction de l'âge des animaux étant comparable dans les différents plans de surveillance [Supervie *et al.*, 2005], les données de la surveillance clinique, du programme abattoir et du programme équarrissage ont été regroupées. En effet, la plupart des cas détectés à l'équarrissage étaient probablement en phase clinique de la maladie [Cazeau *et al.*, 2004] et la sensibilité des tests de dépistage ne permettant pas de détecter des animaux plus de trois mois avant l'apparition des symptômes, on peut raisonnablement estimer que les cas d'ESB détectés à l'abattoir étaient en fin de période d'incubation de la maladie [Grassi *et al.*, 2001 ; Grassi *et al.*, 2008].

Seuls les animaux dépistés entre le 1^{er} juillet 2001 et le 31 décembre 2007 ont été inclus dans l'analyse. Les animaux dont la date de naissance et/ou la date de prélèvement étaient manquantes ou erronées, les animaux de moins de 30 mois (2,5 ans) ainsi que les bovins importés ont été exclus de l'analyse.

Les cas d'ESB atypique ont également été exclus de l'étude. Il est en effet très probable que l'ESB atypique a une épidémiologie différente de celle de l'ESB classique [Biacabe *et al.*, 2004 ; Beringue *et al.*, 2006 ; Biacabe *et al.*, 2007 ; Capobianco *et al.*, 2007].

Ainsi, 17 247 651 animaux négatifs et 633 cas d'ESB ont été inclus dans l'étude.

En vue de l'analyse, les animaux ont été regroupés en classes d'âge de 1 an, l'âge étant pris en compte en années révolues. Cet âge est l'âge des animaux au moment du diagnostic et correspond, dans le cas de l'ESB, à l'âge des animaux à la contamination auquel s'ajoute la durée d'incubation de la maladie. Du fait d'une période d'incubation stable, autour de 6 ans [Supervie *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2006 ; Supervie *et al.*, 2007] et d'un âge à la contamination probablement très précoce (moins de 12 mois pour la majorité des cas) [Arnold *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2006], la prévalence de l'ESB est fortement liée à l'âge des animaux testés et cette variable est donc impérativement présente dans le modèle où elle doit être entrée en premier.

La cohorte de naissance est également une variable importante à prendre en compte dans l'étude de la prévalence de l'ESB. Dans le modèle Age-Période-Cohorte, l'effet de la cohorte traduit tous les événements qui affectent de la même manière tous les individus d'une même cohorte, indépendamment de leur âge et de la période d'observation, dans l'idée que les individus d'une même cohorte sont globalement exposés de la même manière, mais que toutes les cohortes ne sont pas exposées au même risque. Dans le cas de l'ESB, du fait d'une contamination alimentaire des animaux et des différentes mesures réglementaires prises à son encontre dans le but de diminuer l'exposition des animaux à la maladie, les cohortes de naissance n'ont pas été exposées de la même manière à l'ESB [Ferguson *et al.*, 2003 ; Mornat *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2007]. Afin de prendre en compte cette variable, les animaux ont été regroupés en cohortes de naissance, définies en fonction de la saison de vêlage qui s'étend, en France, de juillet à juin. Ainsi, une cohorte de naissance regroupe les animaux nés du 1^{er} juillet de l'année x au 30 juin de l'année $x+1$. 34 cohortes de naissances ont été créées de 1970 (juillet 1970-juin 1971) à 2004 (juillet 2004-juin 2005).

Enfin, les animaux ont été regroupés en huit périodes d'observation, de 1999 à 2007, obtenues à partir de la relation linéaire Période = Age + Cohorte. Ces périodes sont en fait chevauchantes et correspondent à des pas de temps du double de ceux de l'âge et de la cohorte et sont donc peu précises. Dans le cas de l'ESB, la période d'observation traduit essentiellement les évolutions des méthodes diagnostiques et des plans de surveillance de l'ESB en France depuis 1990, variations qui affectent de la même manière toutes les cohortes de naissances concernées au temps d'observation t . Or, dans le cadre de notre étude, nous nous sommes placés au début du dépistage exhaustif des animaux de plus de 30 mois et depuis juillet 2001 le système de surveillance de l'ESB n'a pas varié en France. De plus, la sensibilité des tests de diagnostic rapide a probablement peu évolué depuis 2001. On attend donc un effet peu marqué, si ce n'est nul, de la période d'observation sur l'évolution de prévalence de l'ESB entre juillet 2001 et décembre 2007. Les contraintes nécessaires à l'identification du modèle seront ainsi appliquées sur les paramètres de la période d'observation.

3. ANALYSE

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel R-2.6.2 [R Development Core Team, 2008] et en ajustant le modèle de régression logistique ci-dessous :

$$\log\left(\frac{p_{apc}}{1-p_{apc}}\right) = p_0 + \alpha_a(\text{âge}) + \beta_p(\text{période}) + \gamma_c(\text{cohorte}) + \varepsilon_{apc}$$

où p_{apc} est la prévalence attendue dans le groupe d'âge a , de cohorte c et de période p , ε_{apc} est l'erreur aléatoire et p_0 correspond au log de l'odds du groupe de référence.

Les groupes de référence ont été choisis comme ceux ayant la prévalence brute la plus élevée : le groupe « 6 ans » pour l'âge, la cohorte de naissance 1994 (juillet 1994-juin 1995) et la période d'observation 2001 (juillet 2001-juin 2002).

Suivant les recommandations de la littérature [Clayton *et al.*, 1987], cinq modèles ont été ajustés (modèle âge, modèle âge-drift, modèle âge-période, modèle âge-cohorte et modèle âge-cohorte-période). Du fait que l'on attend un effet période beaucoup moins important que l'effet cohorte de naissance, la période d'observation a été la dernière variable entrée

dans le modèle complet (modèle âge-cohorte-période).

Les paramètres des modèles ont été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance.

La sélection des modèles a été faite selon une procédure ascendante sur la base du test du rapport de vraisemblance. L'adéquation des modèles a été testée par l'examen des

déviances résiduelles des modèles, lesquelles suivent une loi du chi-deux à x degrés de liberté (ddl), x correspondant au nombre de ddl du modèle considéré [McCullagh *et al.*, 1999].

Le modèle complet a été ajusté en imposant une contrainte supplémentaire à la variable période d'observation par égalisation de l'effet des périodes 2001 et 2002 à 0.

III - RESULTATS

La comparaison de l'ajustement des modèles est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1
Comparaison de l'ajustement des modèles

n°	Modèle	Déviance résiduelle	Nb ddl	p ¹	Comparaison avec le modèle n°	Différence de déviance	Différence de ddl	p ²
0	Nul	1925,3	241					
1	Age	958,36	210	0,000	0	966,94	31	0,000
2	Age-Drift	372,19	209	0,000	1	586,17	1	0,000
3a	Age-Période	341,88	202	0,000	2	30,31	7	0,000
3b	Age-Cohorte	96,94	176	1	2	275,25	33	0,000
4	Age-Cohort-Période	73,60	169	1	3a	23,34	7	0,002

¹ Test d'adéquation du modèle.

² Test du rapport de vraisemblance - pour chaque ligne, p est le résultat du test comparant le modèle décrit sur cette ligne avec le modèle dont le numéro est précisé dans la colonne 6 du tableau.

Sur la base du test d'adéquation, le modèle âge-cohorte ajuste déjà correctement les données, mais la variable période permet une amélioration significative du modèle ($p=0,002$). Nous retiendrons donc finalement le modèle âge-cohorte-période.

Les Odds Ratios (OR) ainsi que leurs intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés à partir des résultats du modèle complet.

L'examen des OR ajustés (tirets noirs) et de leurs IC (tirets gris) de la figure 2 montre que les animaux âgés de 5 et 6 ans présentent le risque d'être détectés « positifs » vis-à-vis de l'ESB (dénommé risque ESB ci-après) le plus élevé tandis que les animaux de 4 ans, ainsi que ceux de 7 ans à 14 ans ont un risque significativement inférieur. Il n'est pas possible de conclure pour les animaux de 2 et 3 ans ni

pour les animaux de 15 ans et plus, du fait du faible nombre d'animaux testés et/ou du peu, voir de l'absence de cas ESB dans ces catégories d'âge.

Les animaux nés de juillet 1993 à juin 1995 sont les animaux les plus exposés au risque ESB, risque qui diminue pour les animaux nés à partir de juillet 1995 (figure 3). Les animaux nés de juillet 1990 à juin 1993 ont également un risque inférieur et il n'est pas possible de conclure pour les animaux nés avant juillet 1990 et au-delà de juin 2000, trop peu d'animaux ayant été testés dans ces cohortes.

Concernant la période d'observation, si celle-ci améliore l'ajustement du modèle aux données, les OR ne sont pas significativement différents de 1 (figure 4), hormis pour la période 2000 (juillet 2000-juin 2001).

Figure 2
Evolution du risque ESB en fonction de l'âge des animaux au dépistage.

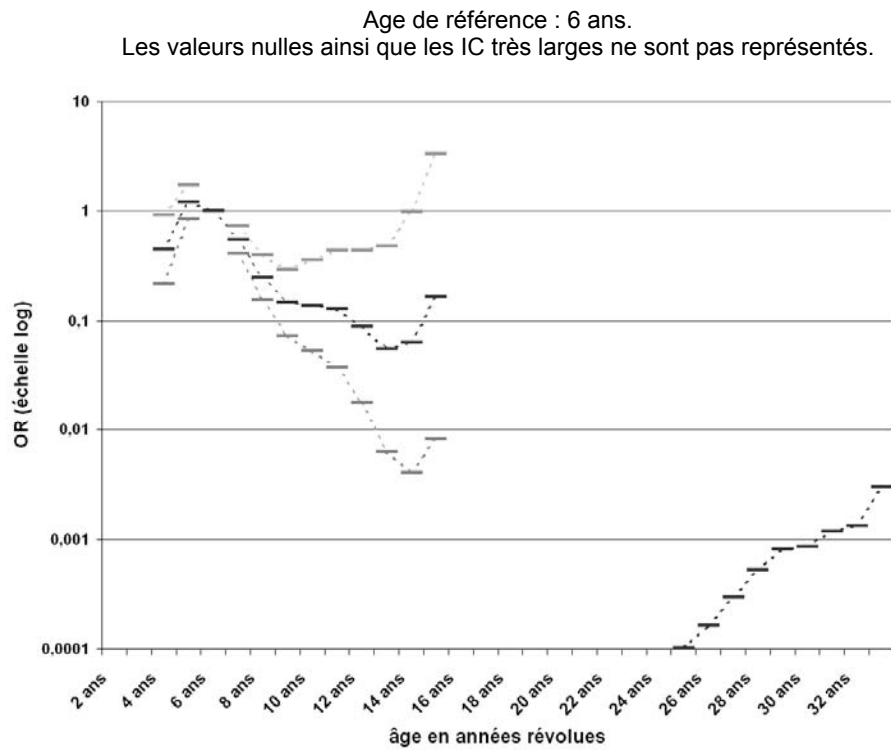


Figure 3
Evolution du risque ESB en fonction de la cohorte de naissance des animaux.

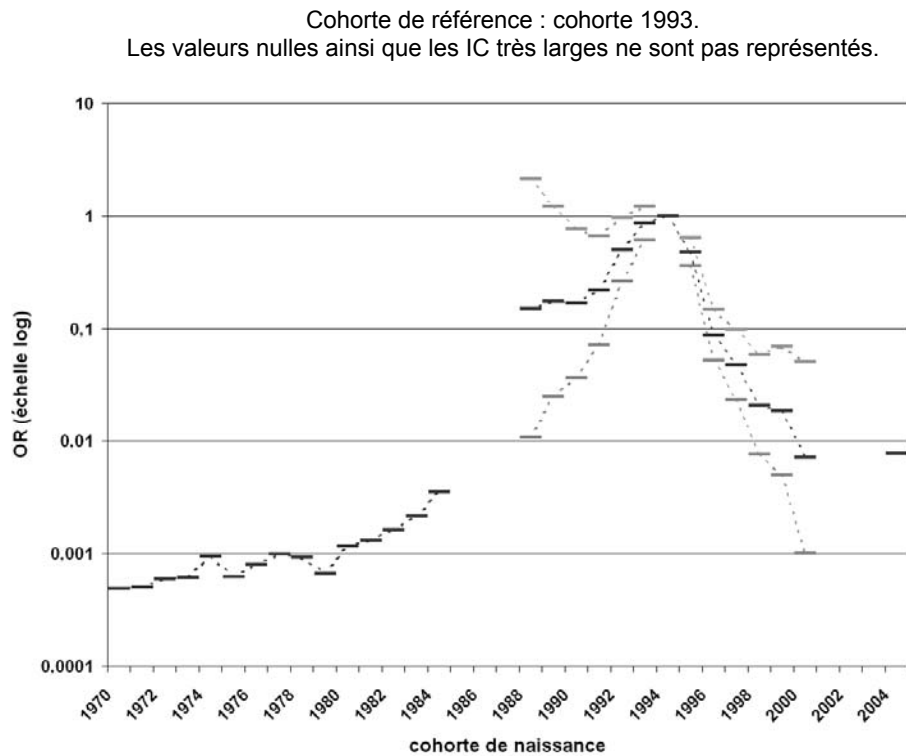
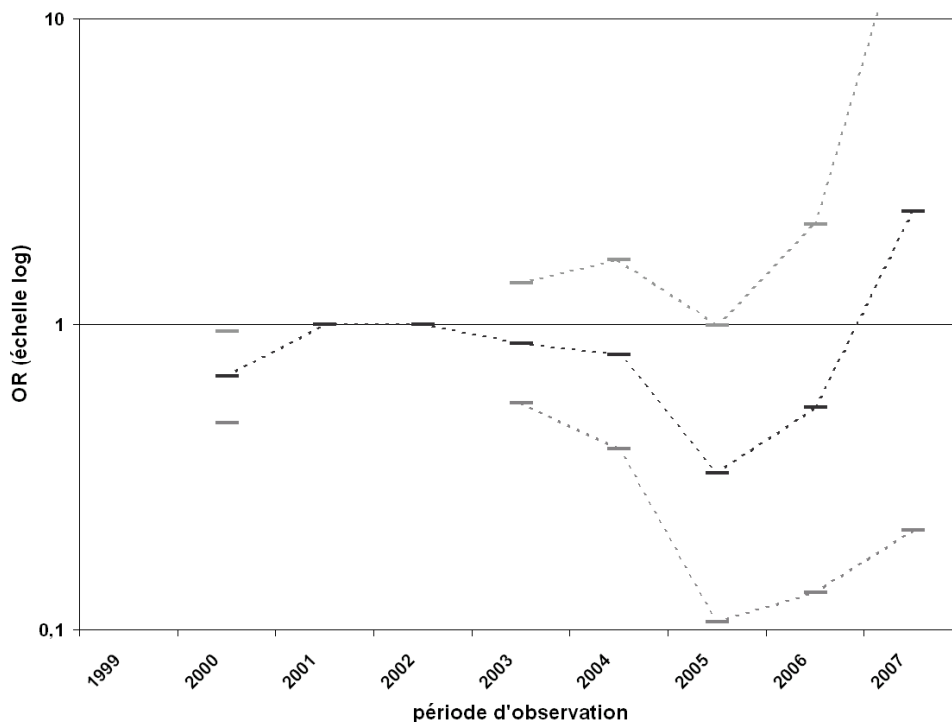


Figure 4
Evolution du risque ESB en fonction de la période d'observation.
Période de référence : 2002.



IV - DISCUSSION

1. ORGANISATION DES DONNEES ET CONTRAINTES IMPOSEES AUX PARAMETRES DU MODELE

Dans le cadre de notre étude, nous ne disposons que des données de la population testée et non des données de la population générale. De ce fait, la prévalence de l'ESB et son incidence dans la population bovine française n'étaient pas accessibles par la méthode utilisée. Le modèle Age-Période-Cohorte a donc permis ici, d'étudier l'évolution de la prévalence de l'ESB à la mort à travers les effets propres de chaque facteur d'ajustement : âge des animaux, cohorte de naissance et période d'observation.

Dans le diagramme de Lexis et dans l'analyse Age-Période-Cohorte, il est important de conserver la relation linéaire entre les variables (période = âge + cohorte) et la cohorte de naissance est traditionnellement calculée à partir de la période et de l'âge. Or, lorsqu'une variable est ainsi calculée, la largeur de ses classes est du double de celles qui ont servi à

son calcul et ses classes se chevauchent. Ceci est un phénomène inévitable lié à la méthode de regroupement des données. Le chevauchement des classes de la variable calculée entraîne une imprécision quant à son effet exact sur la variable d'intérêt. Dans le cadre de notre étude et au regard de l'épidémiologie de l'ESB, il est nécessaire d'avoir une bonne précision sur la cohorte de naissance, dont on veut estimer l'effet en tant qu'indicateur de l'exposition de la population bovine, et de manière corollaire en tant qu'indicateur de l'efficacité des mesures de contrôle de cette exposition. Il a donc été choisi de calculer la période d'observation.

Les contraintes appliquées aux paramètres pour rendre le modèle identifiable ont été définies afin de minimiser leur influence sur les résultats. Les groupes de référence (groupes avec la prévalence brute la plus forte) ont été choisis de sorte à avoir des intervalles de confiance les plus petits possibles. Le choix d'appliquer une contrainte supplémentaire sur un paramètre de la période a été guidé par les

hypothèses que l'on avait sur la période d'observation. La méthode employée pour rendre le modèle identifiable, en fixant l'effet de la période à 0 sur deux pas de temps consécutifs, est l'une de celles qui permettent d'imposer au modèle les contraintes les plus faibles [Carstensen *et al.*, 2005], et ainsi de minimiser les biais induits sur les paramètres du modèle.

2. EFFET DE L'ÂGE

Les résultats du modèle montrent un risque ESB plus important chez les animaux âgés de 5 à presque 7 ans (groupes 5 et 6 ans en années révolues). Ces résultats sont en accord avec les précédentes études [Supervie *et al.*, 2006 ; Supervie *et al.*, 2007], qui estimaient la moyenne de la période d'incubation à 6 ans et l'âge à l'infection inférieur à 1 an [Arnold *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2006]. Le modèle n'utilisant que l'information disponible, il n'est pas possible de conclure pour les groupes d'âge où trop peu de cas d'ESB ont été détectés.

3. EFFET DE LA COHORTE DE NAISSANCE

Le risque ESB varie en fonction des différentes cohortes de naissance. Les animaux nés de juillet 1993 à juin 1995 apparaissent les plus exposés au risque ESB, risque qui est inférieur pour les animaux nés de juillet 1990 à juin 1993 et qui diminue pour les animaux nés à partir de juillet 1995. Tout comme pour l'âge, il n'est pas possible de conclure pour les cohortes où aucun ou peu de cas ont été détectés ou pour lesquelles trop peu d'animaux ont été testés. Les résultats du modèle sont en accord avec les études précédentes qui concluent à une augmentation du risque ESB pour les animaux nés de juillet 1992 à juin 1995 et une décroissance du risque au-delà [La Bonnardière *et al.*, 2004 ; Morignat *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2006].

Le modèle APC permet d'accéder à l'évolution du risque ESB dans les différentes cohortes de naissance tout en prenant en compte l'âge

auquel les individus de ces cohortes ont été testés, point essentiel dans l'interprétation de l'évolution de la prévalence de l'ESB au cours du temps. La voie alimentaire est depuis longtemps admise comme la voie essentielle, si ce n'est unique, de contamination des animaux *via* la consommation de farine de viande et d'os (FVO). Afin de réduire l'exposition des animaux à l'agent de l'ESB, et donc la prévalence de la maladie, un certain nombre de mesures réglementaires ont été adoptées entre 1989 et 2000 aboutissant à une diminution de l'exposition des animaux à l'ESB. Une étude plus fine de l'évolution du risque ESB des différentes cohortes de naissance des animaux pourrait permettre de mettre en relation les différentes mesures adoptées et leur impact sur l'évolution de la prévalence de l'ESB au cours du temps.

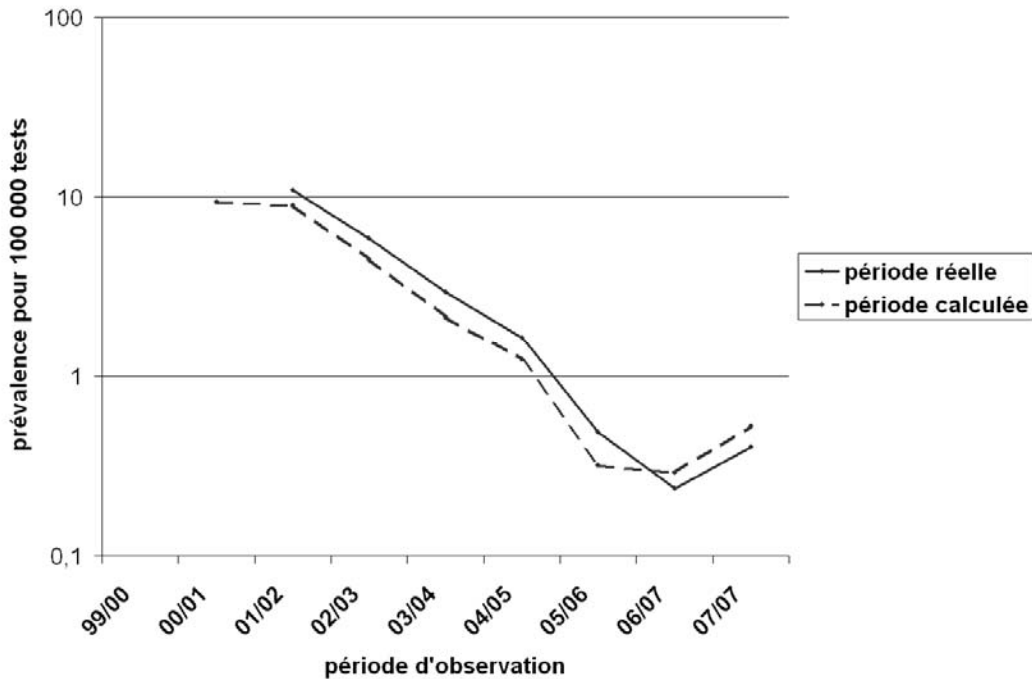
4. EFFET DE LA PERIODE D'OBSERVATION

En plaçant notre étude dans une période de temps où la surveillance de l'ESB en France a été exhaustive et au cours de laquelle aucune variation n'a pu être notée dans les plans de surveillance, nous n'attendons pas ou peu d'effet de la période d'observation sur l'évolution de la prévalence de l'ESB. Or, l'ajout de la période d'observation après ajustement sur l'âge des animaux et la cohorte de naissance, améliore significativement le modèle, avec la période 2000 qui présente un OR significativement inférieur à la période de référence alors qu'aucune tendance linéaire n'est observable.

La période d'observation réelle, correspondant aux données incluses dans le modèle, s'étend de juillet 2001 à décembre 2007, mais la période calculée à partir de l'âge et de la cohorte, du fait du chevauchement de ses classes s'étend de 1999 à 2007. Il s'ensuit alors une répartition différente des cas d'ESB et des animaux testés selon que l'on considère la période réelle ou la période calculée. De ce fait, l'évolution de la prévalence de l'ESB est différente entre la période réelle et la période calculée, comme illustré sur la figure 5.

Figure 5

Comparaison de la prévalence de l'ESB en fonction de la période d'observation réelle versus la période d'observation calculée (échelle log)



L'effet période observé dans le modèle peut être simplement dû au fait que le calcul de la période perturbe la décroissance de la prévalence au cours du temps, créant artificiellement un effet non-linéaire dans le modèle, plus marqué que l'effet réel. Cependant, les tests de dépistage utilisés depuis juillet 2001 ont évolué [Grassi *et al.*, 2008] et les différents tests ont été utilisés de

manière variable dans le temps et selon les différents canaux de surveillance. En l'absence d'étude comparative sur la sensibilité de ces tests au regard de l'ESB, on ne peut exclure que les modalités d'utilisation des différents tests au cours de la période juillet 2001-décembre 2007 ne soient à l'origine de l'effet période observé.

V - CONCLUSION

Du fait de ses caractéristiques épidémiologiques -longue période d'incubation, diagnostic uniquement post-mortem-, et d'une survie moyenne des bovins inférieure à l'âge à la détection de la maladie, la prévalence de l'ESB et son évolution sont difficiles à évaluer et il est important de prendre en compte dans un même modèle l'âge des animaux au dépistage, leur cohorte de naissance et la période d'observation.

Quand même les données disponibles ne permettent d'accéder qu'à la prévalence à la mort de l'ESB, le modèle Age-Période-Cohorte se révèle un bon outil d'estimation des effets

respectifs et ajustés de l'âge, la cohorte de naissance et la période d'observation. En estimant l'évolution du risque ESB en fonction de la cohorte de naissance des animaux, il devient possible de mettre en relation l'évolution de la prévalence de l'ESB, directement liée à l'évolution du risque ESB, et les mesures réglementaires mise en place au cours du temps.

Cependant, le modèle Age-Période-Cohorte peut, et doit être, également abordé comme une première étape vers l'exploration d'autres facteurs potentiels de variation de la prévalence de l'ESB. Le modèle Age-Période-

Cohorte a permis ainsi de mettre en évidence une variation de l'exposition des animaux à l'ESB en fonction de leur période de

naissance, en relation avec les pratiques alimentaires des éleveurs en France [Sala et al., 2006].

BIBLIOGRAPHIE

- Arnold M.E., Wilesmith J.W. - Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain. *Prev. Vet. Med.*, 2004, **66** (1-4), 35-47.
- Beringue V., Bencsik A., Le Dur A., Reine F., Lai T.L., Chenais N., Tilly G., Biacabe A.G., Baron T., Vilotte J.L., Laude H. - Isolation from cattle of a prion strain distinct from that causing bovine spongiform encephalopathy. *PLoS Path.*, 2006, **2** (10), e112.
- Biacabe A.G., Laplanche J.L., Ryder S., Baron T. - Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Reports*, 2004, **5** (1), 110-115.
- Biacabe A.G., Morignat E., Vulin J., Calavas D., Baron T. - Prevalence of H-type and L-type bovine spongiform encephalopathies in France, 2001-2007. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, accepted.
- Capobianco R., Casalone C., Suardi S., Mangieri M., Miccolo C., Limido L., Catania M., Rossi G., Di Fede G., Giaccone G., Bruzzone M.G., Minati L., Corona C., Acutis P., Gelmetti D., Lombardi G., Groschup M.H., Buschmann A., Zanusso G., Monaco S., Caramelli M., Tagliavini F. - Conversion of the BASE Prion Strain into the BSE Strain : The Origin of BSE? *PLoS Path.*, 2007, **3** (3), 1-31.
- Carstensen B., Keiding N. - Age-Period-Cohort models : statistical inference in the Lexis diagram. Copenhagen, 2005.
- Cazeau G., Ducrot C., Collin E., Desjouis G., Calavas D. - Questionnaire analysis of BSE cases in France detected by active surveillance and the reasons for non-notification. *Vet. Rec.*, 2004, **154** (5), 133-136.
- Clayton D., Schifflers E. - Models for temporal variation in cancer rates. II : Age-period-cohort models. *Stat. Med.*, 1987, **6** (4), 469-481.
- Ferguson N.M., Donnelly C.A. - Assessment of the risk posed by bovine spongiform encephalopathy in cattle in Great Britain and the impact of potential changes to current control measures. *Proceedings of the Royal Society of London Biological*, 2003, **270**, 1579-1584.
- Grassi J., Comoy E., Simon S., Créminon C., Frobert Y., Trapman S., Schimmel H., Hawkins S.A.C., Moynagh J., Deslys J.P., Wells G.A.H. - Rapid test for the preclinical postmortem diagnosis of BSE in central nervous system tissue. *Vet. Rec.*, 2001, **149** (19), 577-582.
- Grassi J., Maillet S., Simon S., Morel N. - Progress and limits of TSE diagnostic tools. *Vet. Res.*, 2008, **39** (4), 33.
- Holford T.R. - The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. *Biometrics*, 1983, **39** (2), 311-324.
- Holford T.R. - An alternative approach to statistical age-period-cohort analysis. *J. Chronic Dis.*, 1985, **38** (10), 831-40.
- Kupper L.L., Janis J.M., Karmous A., Greenberg B.G. - Statistical Age-Period-Cohort Analysis : A Review and Critique. *J. Chronic Dis.*, 1985, **38** (10), 811-830.
- La Bonnardière C., Calavas D., Abrial D., Morignat E., Ducrot C. - Estimating the trend of the French BSE epidemic over six birth cohorts through the analysis of the abattoir screening in 2001 and 2002. *Vet. Res.*, 2004, **35**, 299-308.
- McCullagh P., Nelder J.-A. - Generalized linear models. 511 pages, Ed. Chapman and Hall/Crc, 1999.
- Morignat E., Ducrot C., Roy P., Cohen C., Calavas D. - Prevalence of BSE in cattle found dead euthanased or emergency slaughtered on farms in western France in 2000 - 2001 and 2002. *Vet. Rec.*, 2004, **155**, 481-486.
- R Development Core Team - R : A Language and Environment for Statistical Computing. *R. Found Stat. Comput*, 2008.

Sala C., Morignat E., Roy P., Ducrot C., Calavas D. - Seasonality of exposure of cattle to BSE in France. *Prion* 2006, Strategies, advances and trends towards protection of society, Torino, Italy, 2006.

Savey M., Belli P., Coudert M. - Le réseau d'épidémiologie de la BSE en France : principes — premiers résultats. *Epidémiol. et Santé Anim.*, 1991, **19**, 49-61.

Supervie V., Costaglia D. - Modelling of the French BSE epidemic : use the screening test data. In 20th International workshop on Statistical Modelling Statistical Solutions to Modern Problems, Sydney-Australia, 2005.

Supervie V., Costagliola D. - The unrecognised French BSE epidemic. *Vet Res*, 2004, **35**, 349-362.

Supervie V., Costagliola D. - How was the French BSE epidemic underestimated? *Comptes Rendus Biologies*, 2006, **329** (2), 106-116.

Supervie V., Costagliola D. - Estimating incidence of the French BSE infection using a joint analysis of both asymptomatic and clinical BSE surveillance data. *Math. Biosci*, 2007, **209** (1), 90-107.

Vandeschrick C. - The Lexis diagram, a misnomer. *Demographic Res.*, 2001, **4**, 97-124.



Remerciements particuliers à Jean-Luc Vinard pour son aide précieuse à la gestion des bases de données.