

EVALUATION DE LA PERFORMANCE DE LA SURVEILLANCE EXHAUSTIVE DE L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE EN FRANCE : APPROCHE PAR SIMULATION*

Carole Sala¹, Benoît Durand² et Didier Calavas¹

RESUME

Depuis 2001 en France, le dépistage de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) est exhaustif pour tous les animaux de plus de 2 ans ou 2,5 ans morts en ferme ou abattus pour la consommation humaine. Cependant, en raison du diagnostic uniquement *post-mortem* et d'une moyenne de survie de la population bovine inférieure à la durée d'incubation moyenne de l'ESB, ce système de surveillance ne permet de détecter qu'une partie des animaux infectés.

Les résultats de notre étude de simulation montrent que le profil épizootique, le niveau d'infection, le délai à la mise en place de la surveillance ainsi que sa durée et l'évolution de la durée moyenne d'incubation affectent de manière variable l'efficacité de la surveillance. Nous avons ainsi évalué que, dans les conditions de l'épizootie française, et à supposer que plus aucune infection n'ait eu lieu après le 1^{er} janvier 2001, seuls 3% des animaux infectés entre début 1985 et fin 2000 ont été détectés entre 2001 et 2007.

Mots-clés : simulation de données, ESB, surveillance.

SUMMARY

In France, since 2001 every bovine above 2 or 2.5 years of age, slaughtered for human consumption or dead-on-farm is to be tested for BSE. However, since the diagnosis is only made *postmortem* and since the average lifespan of cattle in France is shorter than the average incubation time of BSE, the mandatory BSE surveillance program cannot detect every infected animal.

Our simulation study demonstrates that the epidemic pattern, the degree of infection, the time required to implement the program as well as the duration of surveillance and the changes in the incubation period of the BSE affect in various ways the efficiency of BSE surveillance program. We estimate that, assuming that no infections occurred in France after 1st January 2001, only 3% of the animals infected from January 1985 to December 2000 were detected between 2001 and 2007.

Keywords: Data simulation, BSE, Surveillance.



* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 21 mai 2010

¹ Anses Lyon, 31 avenue Tony Garnier, F69364 Lyon cedex 07, France

² Anses Maisons-Alfort, 23 avenue du Général De Gaulle, F94701 Maisons-Alfort cedex, France

I - INTRODUCTION

En raison de son caractère épizootique et fatal, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a fait l'objet de mesures de surveillance et de contrôle dès 1990 au Royaume-Uni et l'année suivante dans le reste de la Communauté européenne. Les premiers dispositifs de surveillance étaient basés sur la surveillance clinique de la maladie. Cependant, ce système de surveillance est resté très peu efficace dans la plupart des pays affectés par l'ESB, entre autres causes, du fait de la non spécificité des signes cliniques et des limites des méthodes de diagnostic. En 1996, la mise en évidence du caractère zoonotique de l'ESB a souligné la nécessité de développer rapidement des tests de diagnostic adaptés à un dépistage à grande échelle en vue de tester tous les animaux destinés à la consommation humaine. Ainsi, après une période transitoire de testage, la Commission européenne a pu mettre en place, à partir de janvier 2001, un dépistage systématique de tous les bovins de plus de 24 mois abattus pour la consommation humaine, dépistage étendu, six mois plus tard, aux animaux amenés à l'équarrissage. Cependant,

malgré l'exhaustivité du dépistage, la surveillance de l'ESB reste limitée par les possibilités diagnostiques (diagnostic possible qu'en fin de période d'incubation), les caractéristiques de l'ESB (longue période d'incubation), et la dynamique de la population bovine (80% des bovins français meurent avant d'avoir atteint l'âge de six ans, âge correspondant à la durée moyenne d'incubation de la maladie). Il a ainsi été estimé, qu'au maximum, 20% des animaux infectés étaient détectés par le système de surveillance actuel.

Afin d'évaluer plus précisément l'efficacité de la surveillance exhaustive de l'ESB *via* l'utilisation de tests de dépistage rapide et d'identifier les facteurs pouvant influencer cette efficacité, nous avons mené une étude de simulation. En nous basant sur les caractéristiques démographiques de la population bovine française, nous avons exploré différents scénarios épizootiques et périodes de surveillance tout en faisant varier la durée moyenne d'incubation de l'ESB.

II - MATERIEL ET METHODE

1. PARAMETRES DE LA SIMULATION

1.1. PARAMETRES DEMOGRAPHIQUES

Les données ont été simulées à partir des caractéristiques démographiques de la population bovine française estimées à partir d'informations extraites de la base de données nationale d'identification (BDNI).

La probabilité de survie des bovins $P(s)$ a été estimée à partir du nombre d'animaux présents dans chaque groupe d'âge au premier janvier des années 2003 à 2006. La probabilité de survie présentant une partie linéaire et une partie exponentielle (figure 1), nous l'avons modélisée au moyen de la fonction suivante présentant une solution de continuité à deux ans :

$$P(s) = \begin{cases} -0,2733\alpha + 1 & \text{si } 0 \leq \alpha < 2 \\ 0,7961 * \exp(-0,2815\alpha) & \text{si } 2 \leq \alpha \leq 29 \\ 1 & \text{si } \alpha = 0 \\ 0 & \text{si } \alpha > 29 \end{cases} \quad (1)$$

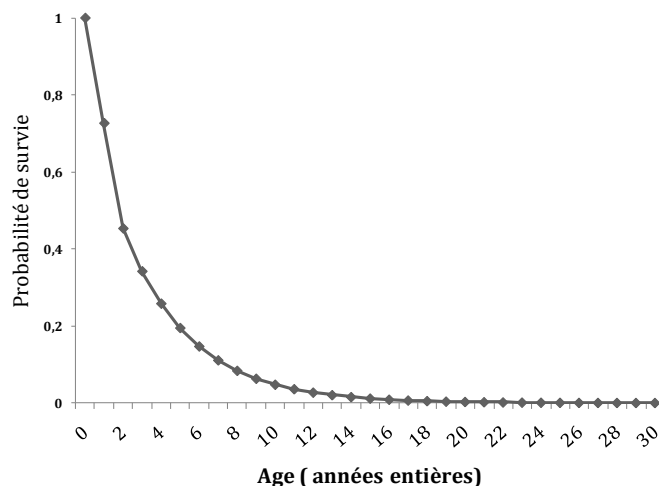
avec α , l'âge en années révolues.

La survie maximale a été fixée à 29 ans et la probabilité de survie a été normalisée de manière à obtenir une probabilité cumulée égale à 1. Une survie conditionnelle au fait d'être en vie au moment de l'infection par l'ESB a été utilisée afin de maîtriser le nombre

d'animaux infectés. Nous avons fait l'hypothèse d'une distribution de survie stable dans le temps et utilisé pour tous les animaux, quelle que soit leur cohorte de naissance, la même fonction de survie conditionnelle.

Figure 1

Probabilité de survie de la population bovine française



1.2. PARAMETRES EPIDEMIOLOGIQUES DE L'ESB

Ils permettent de définir pour chaque animal infecté un âge à l'infection et une période d'incubation. Nous avons supposé que la densité de l'âge à l'infection et celle de la période d'incubation étaient indépendantes, c'est-à-dire que la période d'incubation de la maladie ne dépendait pas de l'âge auquel l'animal avait été infecté.

- La distribution de l'âge à l'infection (a_{inf}) a été définie à partir de la distribution de l'âge à l'infection estimée par Supervie *et al.* [Supervie *et al.*, 2004] par la fonction de probabilité en escalier discontinue (2) :

$$P(a_{inf}) = \begin{cases} 0 & \text{si } 0 \leq a \leq 0,5 \\ 0,856 & \text{si } 0,5 < a \leq 1 \\ 0,093 & \text{si } 1 < a \leq 2 \\ 0,051 & \text{si } 2 < a \leq 3 \\ 0 & \text{si } a > 3 \end{cases} \quad (2)$$

avec a l'âge des animaux.

- Pour la période d'incubation p_{inc} , nous avons utilisé la fonction de distribution réévaluée par Supervie *et al.* [Supervie *et al.*, 2007b] (3) :

$$f(p_{inc}) = \frac{\gamma_1}{\Gamma(\gamma_3)} [\gamma_2 \exp(-\gamma_1 p_{inc})]^{\gamma_3} \exp[-\gamma_2 \exp(-\gamma_1 p_{inc})] \quad (3)$$

avec γ_1 , γ_2 et γ_3 les paramètres de la fonction.

Pour simuler les données avec une moyenne d'incubation stable au cours du temps, nous avons utilisé les valeurs des paramètres de la fonction estimées par ces mêmes auteurs : $\gamma_1 = 0,8$, $\gamma_2 = 65$ et $\gamma_3 = 0,845$, correspondant à une période d'incubation de moyenne 6,3 ans et de variance 3,3 ans².

1.3. PARAMETRES LIES A LA SURVEILLANCE DE L'ESB

- Contrairement aux précédentes études [Esst, 2003 ; Supervie *et al.*, 2007b ; a], la question du canal de surveillance n'a pas

été considérée et aucune distinction n'a été faite en fonction du système de surveillance auquel l'animal était soumis (équarrissage, abattoir ou suspicion clinique). Nous avons ainsi négligé la durée de la période clinique de la maladie. Cette approximation a été jugée pertinente dans la mesure où la durée de la période clinique, en général quelques semaines, est négligeable par rapport à l'âge des animaux à la mort. Cette hypothèse a été confortée par le fait que l'âge des cas détectés *via* les différents systèmes de surveillance n'est pas statistiquement différent. Nous avons ainsi considéré que la fin de la période

d'incubation d'un animal infecté correspondait à sa mort liée à la maladie.

- A partir des évaluations de la sensibilité des tests de diagnostic rapides utilisés en France [Grassi *et al.*, 2001], nous avons fixé la sensibilité du diagnostic à 100% pendant la période clinique et les six mois précédant la fin de la période d'incubation d'un animal infecté et à 0% sinon. Tous les animaux infectés, mourant dans les six mois précédant la fin de leur période d'incubation, étaient donc détectés.
- Concernant l'âge au dépistage, afin de rester en accord avec le système français de surveillance de l'ESB, seuls les animaux âgés de deux ans et plus au moment de leur mort étaient testés.

1.4. PROFILS D'INFECTION, PERIODES D'OBSERVATION ET VARIATION DE LA DUREE D'INCUBATION

- Les profils d'infection ont été définis selon deux paramètres : un nombre annuel

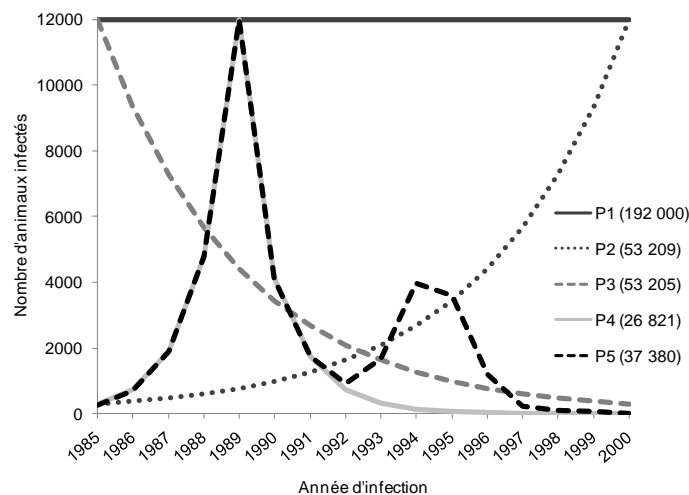
d'animaux infectés et une durée d'infection, correspondant au nombre d'années pendant lesquelles ces infections avaient lieu. Cinq profils d'infection de même durée ont été utilisés (figure 2) :

- trois profils simples : profil P1 constant, profil P2 exponentiel croissant et profil P3 exponentiel décroissant ;
- deux profils plus complexes : profil P4 unimodal avec un pic d'infection en 1989 et profil P5 bimodal avec un premier pic d'infection en 1989 et un second atténué en 1994 déterminé à partir des estimations de Supervie *et al.* [Supervie *et al.*, 2007b].

Afin d'être concordant avec l'épizootie française, un maximum de 12 000 animaux par an a été infecté et une période d'infection de 16 ans, de 1985 à 2000, a été utilisée pour tous les profils d'infection.

Figure 2

Profils d'infection, nombre d'animaux infectés annuellement et nombre total infectés par profil



- Nous avons fait varier la durée et la position (place dans le temps par rapport au début de l'épizootie) de la période de surveillance, afin d'évaluer son influence sur la proportion d'animaux infectés détectés. Pour cela, nous avons défini deux périodes de surveillance initiales à partir desquelles la durée de surveillance a été allongée ou raccourcie :
 - une période de 30 ans débutant en 1985, se terminant en 2014, date à laquelle la quasi totalité des cohortes infectées était testée ; cette période a été progressivement réduite par la gauche afin de juger de l'effet d'un retard à la mise en place de la surveillance par rapport au début de l'épizootie ;

- une période de sept ans allant de 1985 à 1991 placée au début de l'épizootie et progressivement étendue à droite afin d'illustrer le suivi dans le temps de l'épizootie.

En complément, afin d'étudier plus précisément la période d'observation dont nous disposons pour les données françaises, nous avons défini une fenêtre d'observation de sept ans placée de 2001 à 2007. Cette fenêtre a été élargie à gauche puis à droite pour mimer respectivement, un retard à la mise en œuvre et une prolongation de la surveillance.

- Afin d'étudier l'effet de l'allongement au cours du temps de la durée moyenne d'incubation de la maladie, nous avons allongé progressivement cette durée au cours de la période d'infection par paliers de 0,1 (+/-0,02) an (tableau 1) en jouant sur le paramètre γ_2 de la fonction (3). Afin d'être cohérents avec les estimations de Supervie *et al.* [Supervie *et al.*, 2007b] nous avons fait varier la durée moyenne d'incubation de 5 à 6,5 ans entre 1985 et 2000, la variance étant maintenue à 3,3 ans² (tableau 1).

Tableau 1

Moyenne de la période d'incubation en fonction de la valeur du paramètre γ_2 de la fonction (3)

Année d'infection	Moyenne théorique	Moyenne estimée*	Valeur de γ_2
1985 (y0)	5	4,98	22,5
1986 (y1)	5,1	5,11	25
1987 (y2)	5,2	5,2	27
1988 (y3)	5,3	5,31	29,5
1989 (y4)	5,4	5,42	32
1990 (y5)	5,5	5,51	34,5
1991 (y6)	5,6	5,61	37,5
1992 (y7)	5,7	5,71	40,5

Année d'infection	Moyenne théorique	Moyenne estimée*	Valeur de γ_2
1993 (y8)	5,8	5,81	44
1994 (y9)	5,9	5,91	47,5
1995 (y10)	6	6	51
1996 (y11)	6,1	6,09	55
1997 (y12)	6,2	6,2	60
1998 (y13)	6,3	6,3	65
1999 (y14)	6,4	6,39	70
2000 (y15)	6,5	6,5	76

*moyenne calculée à partir d'un échantillon de 1 000 000 tirages avec remise.

2. ETAPES DE LA SIMULATION

La simulation des données a été réalisée au moyen du logiciel R [R Development Core Team, 2008] et du générateur de nombre aléatoire Mersenne-Twister, dont la graine a été automatiquement changée au début de chaque simulation, en utilisant une suite de nombres préétablie. Ce procédé a permis de s'assurer de l'indépendance des 100 jeux de données simulés pour chaque profil d'infection.

A chacun des n animaux infectés chaque année y_{inf} de la période d'infection allant de y_0 (1985) à y_{15} (2000), nous avons attribué de manière aléatoire :

- Un âge à l'infection (a_{inf}) en utilisant de la distribution de probabilité (2) ;
- Une durée d'incubation (p_{inc}) à partir de la fonction (3) avec γ_2 fixe et indépendant de y_{inf} , ou γ_2 dépendant de y_{inf} lors de la variation de la période d'incubation au cours du temps ;

- Une durée de survie conditionnellement au fait d'être en vie au moment de l'infection (s_c) dérivée de la fonction de survie (1).

Nous avons alors calculé pour chaque animal :

- Son âge au moment des symptômes a_{cli} correspondant à la fin de sa période d'incubation : $a_{cli} = p_{inf} + a_{inf}$,
- Sa cohorte de naissance C : $C = y_{inf} - a_{inf}$,
- Son âge au diagnostic A en considérant que :
 - l'animal sera testé et détecté à l'âge
 - $A = a_{cli}$, si $s_c > a_{cli}$
 - $A = s_c$, si $a_{cli} \geq s_c > a_{cli} - 0,5$
 - l'animal sera testé mais non détecté si $a_{cli} > s_c \geq 2$; nous avons alors fixé arbitrairement $A = 0$

- l'animal ne sera pas testé s'il meurt avant l'âge de deux ans ($s_c < 2$) ; nous avons alors fixé arbitrairement $A = -1$
- Son année de détection $P : P = A + C$

Pour chaque animal infecté, nous disposons ainsi de son année d'infection et de son année de détection s'il était détecté.

3. CALCUL DE LA PROPORTION D'ANIMAUX INFECTES DETECTES

Le pourcentage d'animaux infectés détectés a été « moyenné » sur les 100 itérations de

chaque simulation réalisée pour chaque jeu de paramètres. Ainsi, pour une période de surveillance donnée, le dénominateur correspondait au total des animaux infectés entre 1985 et 2000, ou la fin de la période de surveillance si celle-ci se terminait avant 2000, et était calculé à partir du profil d'infection, le numérateur étant composé des animaux infectés testés et détectés au cours de la période.

III - RESULTATS

La proportion d'animaux infectés détectés est influencée par le profil d'infection, l'augmentation au cours du temps de la durée moyenne d'incubation de l'ESB, mais également par la durée de surveillance et sa localisation dans le temps (figure 3).

- La proportion maximale d'animaux infectés détectés est plus élevée lorsque la durée d'incubation moyenne de la maladie augmente au cours du temps, et ce tant que les plus anciennes cohortes infectées sont testées (figure 3). Ainsi, tout au long de l'extension à droite de la période 1985-1991, la proportion d'animaux infectés détectés augmente avec l'allongement de la durée d'incubation et ce, pour tous les profils d'infection (figure 3b).
- La proportion d'animaux infectés détectés varie peu (20 à 25%) tant que la durée de surveillance est supérieure à 24 ans, si l'on considère la réduction à gauche de la période 1985-2014 (figure 3a) ou l'extension à droite de la période 1985-1991 (figure 3b). De même, avec l'extension à gauche de la période 2001-2007, pour une durée d'observation comprise 19 et 23 ans, la proportion d'animaux infectés détectés est de l'ordre de 20% quand la durée moyenne d'incubation est stable, ou comprise entre 20 et 25% lorsque la moyenne d'incubation augmente au cours du temps.
- Lorsque la surveillance commence dès le

début de l'épizootie (figure 3b), la proportion d'animaux infectés détectés augmente régulièrement avec la poursuite de la surveillance jusqu'à atteindre, plus ou moins rapidement selon les profils, un maximum proche de 20% (durée moyenne d'incubation stable) et entre 20 et 25% si les données sont simulées avec un allongement de la durée d'incubation.

- La proportion d'animaux infectés détectés diminue lorsqu'il y a un retard à la mise en place de la surveillance (figure 3a) ; cette diminution est plus ou moins rapide selon le profil d'infection, le profil 2 présentant la décroissance la plus tardive (figure 3a). Cependant, quel que soit le profil d'infection, la proportion d'animaux infectés détectés est proche de 0 lorsque la surveillance est mise en place plus de sept ans après la fin de l'épizootie (au delà de 2008).

Par ailleurs, deux phénomènes de saturation sont observés :

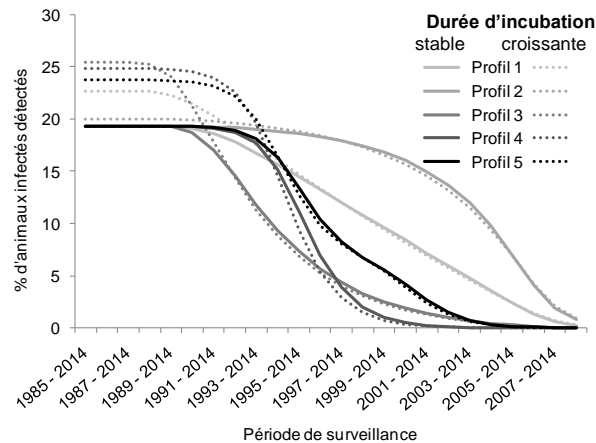
- La proportion d'animaux infectés détectés atteint un seuil maximal autour de 20%, et jusqu'à 25% avec une durée moyenne d'incubation variable, lorsque la surveillance débute au plus tard entre cinq et sept ans après le début de l'épizootie et se termine une fois que la très grande majorité des cohortes des animaux infectés a été testée totalement c'est-à-dire sept à huit ans après la fin de l'épizootie.

Figure 3

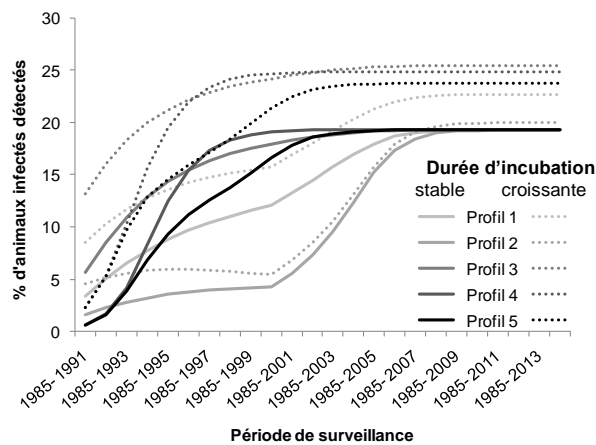
Pourcentage d'animaux infectés détectés en fonction du profil d'infection, de la période d'observation et la durée d'incubation (stable ou croissante)

Profil 1 constant ; profil 2 exponentiel décroissant ; profil 3 exponentiel croissant ; profil 4 exponentiel croissant, pic d'infection puis décroissant ; profil 5 exponentiel croissant, pic d'infection puis décroissance avec second pic d'infection.

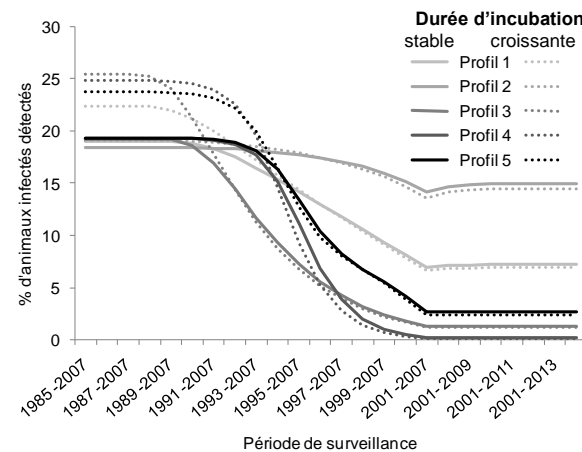
a - Réduction à gauche de la période d'observation 1985-2014



b - Extension à droite de la période d'observation 1985-1991



c - Extension à gauche puis à droite de la période d'observation 2001-2007



- Lors d'un retard à la mise en place de la surveillance tel celui observé en France (surveillance à partir de 2001), la poursuite de la surveillance au delà de 2007 n'améliore pas la détection des animaux infectés. On observe une stagnation de la proportion d'animaux infectés détectés autour de la valeur observée pour la période 2001-2007. Que les données aient

été simulées avec une durée d'incubation stable ou croissante, cette valeur est la même pour un profil donné, mais varie selon le profil d'infection : autour de 14% pour le profil 2, 7% pour le profil 1, moins de 3% et 2% respectivement pour les profils 5 et 3 et pratiquement 0 pour le profil 4.

IV - DISCUSSION

Les paramètres nécessaires à la simulation des données ont été définis à partir des caractéristiques de la population bovine française et de l'épizootie, telles que connues ou estimées en France. Pour des raisons de praticité, nous avons été amenés à faire un certain nombre d'approximations et de simplifications des paramètres.

- Pour les caractéristiques de la population bovine, nous avons été amenés à simplifier la distribution de survie des bovins. Cette distribution a été estimée à partir des données de la BDNI, correspondant, en fait, au nombre de bovins présents en France au 1^{er} janvier de chaque année, les bovins « perdus » au cours de chaque année étant soit morts, soit sortis du territoire. La distribution utilisée n'était ainsi pas tout à fait une distribution de survie, puisqu'un certain nombre de bovins de sept-neuf mois sont vendus à l'étranger à des fins d'engraissement avant un abattage programmé autour de 18-20 mois d'âge. C'est la raison pour laquelle la courbe de survie présente une partie linéaire très fortement décroissante entre zéro et deux ans d'âge. Cependant, que ces animaux meurent en France ou ailleurs en Europe, vu l'âge auquel ils sont abattus, ils ne sont de toute manière pas dépistés. Cette approximation n'affectait donc pas l'estimation de la survie des bovins de deux ans et plus, seuls animaux à être dépistés pour l'ESB. Nous avons ainsi estimé que la « perte » d'un certain nombre d'animaux âgés de moins de deux ans n'était pas propre à influencer les résultats de notre étude.
- A propos des caractéristiques de l'ESB - période d'incubation et âge à l'infection -, nous avons utilisé les distributions et paramètres estimés par Supervie *et al.* à

partir des données françaises de surveillance exhaustive de la période 2001-2004 [Supervie *et al.*, 2004 ; 2007b]. Ces estimations étaient légèrement différentes de celles estimées à partir des données anglaises [Anderson *et al.*, 1996 ; Ferguson *et al.*, 1997 ; Donnelly *et al.*, 2002 ; Arnold *et al.*, 2004]. Dans la mesure où nous nous plaçons dans les conditions de l'épizootie française, il nous a semblé plus adapté d'utiliser les résultats de la modélisation des données françaises. Nous avons cependant simplifié la distribution de l'âge à l'infection en ne gardant que quatre catégories : [0-1[, [1-2[, [2-3[et >3 sur les six utilisées par Supervie *et al.* : [0-0,5[, [0,5-1[, [1-2[, [2-3[[3-5[et >5, la probabilité pour un animal de s'infecter entre trois et cinq ans étant très faible. Nous avons estimé qu'une telle simplification ne devait pas modifier significativement la distribution de l'âge des animaux aux symptômes.

- Afin de prendre en compte l'augmentation, au cours du temps, de l'âge des cas, nous avons choisi, arbitrairement, de faire varier la durée moyenne d'incubation plutôt que de modifier la distribution de l'âge à l'infection. Les estimations les plus récentes de Supervie *et al.* [Supervie *et al.*, 2007b] étant en faveur d'une augmentation probable de la période d'incubation de 1,3 ans entre le début de l'épizootie et 2004, nous avons fait varier la durée moyenne d'incubation dans le même ordre de grandeur, avec une augmentation de 1,5 ans entre 1985 et 2000. Nous avons utilisé une augmentation linéaire de la moyenne d'incubation de 0,1 +/- 0,02 an entre deux années d'infection successives. Cependant, si l'on considère que l'augmentation de la période d'incubation au cours du temps est liée à la réduction de l'exposition des bovins à l'ESB, et donc, à la mise en place

des mesures de contrôle, l'augmentation de la durée d'incubation de la maladie n'est probablement pas une fonction linéaire croissante du temps. L'utilisation d'une fonction en escalier, dont les intervalles pourraient être déterminés à partir des dates d'application des mesures de contrôle, serait certainement plus réaliste et mériterait d'être évaluée.

- Un autre paramètre discutable dans notre simulation est la sensibilité des tests de diagnostic que nous avons fixée à 100% dans les six mois précédant la fin de la période d'incubation. Pour fixer ce paramètre, nous nous sommes basés sur les évaluations menées en situation expérimentale, utilisant des doses infectantes probablement très supérieures à celles étant à l'origine de l'infection naturelle des animaux. En utilisant cette sensibilité, nous avons probablement créé une situation plus favorable à la détection des cas que celle correspondant à la situation réelle, la seule certitude étant une sensibilité des tests de 100% au moment de l'apparition des signes cliniques [Grassi *et al.*, 2008].
- Nous avons réalisé les infections sur la période 1985-2000, et par conséquent avons infecté uniquement les animaux nés entre janvier 1983 et décembre 2000, afin d'être cohérents avec l'épizootie française [Supervie *et al.*, 2004 ; Supervie *et al.*, 2006 ; Supervie *et al.*, 2007b]. En effet, il est probable que l'épizootie ait débuté en France au début des années 80 pour « s'arrêter » au 1^{er} janvier 2001, un seul cas ESB né après cette date ayant été détecté à ce jour.
- Enfin, aucun cas ESB n'ayant été détecté dans la tranche d'âge 2-2,5 ans en France et les données simulées étant regroupées en années entières pour l'âge, nous avons choisi, par simplicité, d'inclure dans le dépistage tous les animaux de deux ans et plus, malgré le fait que la surveillance exhaustive en France ne concerne que les bovins de plus 2,5 ans.

Concernant les résultats, du fait de la particularité de la distribution de survie des bovins et du diagnostic *post-mortem* possible, au mieux, dans les six mois précédant l'apparition des symptômes, on s'attendait à ce que la proportion d'animaux infectés détectés soit plus importante dans les données simulées à partir d'une durée d'incubation augmentée de 5 à 6,5 ans que celle observée

lorsque les données étaient simulées une durée d'incubation stable, mais plus longue en moyenne (6,3 ans). En effet, plus la période d'incubation de la maladie est courte, plus la probabilité pour un animal infecté d'atteindre la période de détectabilité de la maladie avant de mourir d'une autre cause est importante. Cependant, la proportion d'animaux infectés détectés est modulée conjointement par le profil d'infection et la période d'observation, un certain nombre d'animaux infectés, atteignant la fin de leur période d'incubation avant le début ou après la fin de la surveillance, n'étant pas détectés.

Les résultats de la simulation ont permis d'estimer la proportion d'animaux infectés que l'on pouvait détecter selon la date de début de la surveillance exhaustive, la durée de cette surveillance et la forme de l'épizootie (profil d'infection). Cette proportion a été, au mieux, de 19,4% avec une durée d'incubation stable et le profil uni modal et de 25,5% lorsque la durée moyenne d'incubation était progressivement augmentée et avec un profil d'infection exponentiel croissant (figure 3). Pour le profil d'infection proche de celui estimé pour l'épizootie française (profil 5) [Supervie *et al.*, 2004 ; 2007b], ces valeurs étaient de 19,3% et 22,8% et ont été observées pour une surveillance débutant entre 1985 et 1990 et se terminant en 2014 ou 2007, ou débutant en 1985 et se terminant entre 2005 et 2014. Cependant, avec ce profil, pour la période de surveillance 2001-2007, correspondant à celle dont nous disposons pour l'analyse des données de surveillance réelles, la proportion d'animaux infectés détectés était de moins de 3%, que la durée d'incubation ait varié ou non au cours du temps. Cette proportion est certainement surévaluée du fait de la sensibilité des tests de dépistage que nous avons utilisée (*cf. supra*). D'après la distribution de survie des bovins en France, nous savons que, au mieux, 20% des animaux infectés pouvaient être détectés. Or, pour atteindre ce chiffre, il aurait fallu avoir une surveillance exhaustive au plus tard dès 1993, voire plus tôt, en raison de l'optimisme de nos estimations. D'autre part, la poursuite au delà de 2007, de la surveillance commencée en 2001 n'améliore pas la proportion d'animaux infectés détectés et ce, quel que soit le profil d'infection, puisque l'on considère que les infections ont cessé après 2001. Avec le profil 5, moins de un cas en moyenne est détecté en 2008, 2009 et 2010 et plus aucun nouveau cas, en moyenne, pour les années de 2011 à 2014, et ce, que la durée d'incubation ait varié ou non.

Malgré les approximations des paramètres de la simulation et l'optimisme qui en découle, nos résultats sont en accord avec ce qui a été observé en France avec un nombre d'animaux infectés détectés estimé entre 0-6 cas (0-7

avec allongement de la durée d'incubation) en 2008 et 0-3 cas (0-4) en 2009 pour un nombre observé de trois et six cas d'ESB classique détectés en 2008 et 2009, à ce jour.

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson R.M., Donnelly C.A., Ferguson N.M., Woolhouse M.E., Watt C.J., Udy H.J., MaWhinney S., Dunstan S.P., Southwood T.R., Wilesmith J.W., Ryan J.B., Hoinville L.J., Hillerton J.E., Austin A.R., Wells G.A. - Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 1996, **382**(6594), 779-788.
- 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.
- Donnelly C.A., Ferguson N.M., Ghani A.C., Anderson R.M. - Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infection levels. *Proc. Biol. Sci.*, 2002, **269**(1506), 2179-2190.
- ESST A.-G.é.d. - Questions relatives à un relèvement de l'âge minim des animaux testés à l'abattoir et à l'équarrissage. Actualisation de l'avis du 13/10/2003. Maisons-Alfort, AFSSA, 2003.
- 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. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1997, **352**, 803-838.
- 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.
- R Development Core Team - R: A Language and Environment for Statistical Computing. *R. Found Stat. Comput.*, 2008.
- Supervie V., Costagliola D. - The unrecognised French BSE epidemic. *Vet. Res.*, 2004, **35**(3), 349-62.
- Supervie V., Costagliola D. - How was the French BSE epidemic underestimated? *C. R. Biol.*, 2006, **329**(2), 106-116.
- Supervie V., Costagliola D. - BSE risk assessment as a basis for updating French screening policy. *Risk Anal.*, 2007a, **27**(5), 1131-40.
- 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.*, 2007b, **209**(1), 90-107.

