

## Annexe

### Analyse de la situation épidémiologique de l'ESB en France, en relation avec les mesures de contrôle prises en novembre 2000

La question posée par l'auto-saisine 2006-SA-0329 de l'Afssa relative à l'évaluation de l'efficacité des mesures prises en novembre 2000 pour contrôler l'épizootie d'ESB a été examinée par le Groupe de travail épidémiologie des ESST animales lors des séances du 10 janvier et du 7 février 2007.

#### 1. Contexte de la demande d'avis et indication des limites du champ de l'expertise

L'Afssa s'est auto-saisie de la question de l'évaluation de l'efficacité des mesures prises en novembre 2000 pour contrôler l'épizootie d'ESB :

*« Depuis l'apparition de l'épizootie d'ESB en Grande-Bretagne et la démonstration du rôle central joué par les farines animales dans la propagation de cette maladie, des mesures de contrôle ont été prises en France et en Europe dans le but d'éviter la contamination des ruminants et de limiter l'exposition de la population humaine.*

*En France, l'interdiction des farines de viande et d'os pour l'alimentation des bovins date de 1990 et a été étendue à l'ensemble des ruminants en 1994. Ces mesures ont été renforcées en 1996, suite à la première "crise de la vache folle" liée à la mise en évidence des premiers cas de variants de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), en même temps qu'a été mis en place le retrait des matériaux à risque spécifié (MRS). D'autres mesures incluant des restrictions sur l'usage des graisses animales et la mise en place des tests systématiques sont venues compléter ce dispositif. Cependant, de nombreux cas d'ESB ont été enregistrés chez des bovins nés après le mois d'août 1996 (plus de 100 cas "super-NAIF" étant recensés à ce jour), dont plus de 20 cas nés après le 1<sup>er</sup> janvier 1998, démontrant que l'efficacité du dispositif n'était pas totale.*

*A la fin de l'année 2000, à la suite de la "deuxième crise de la vache folle", les mesures d'interdiction des farines animales ont été étendues à toutes les espèces de rente en même temps qu'était mise en place une surveillance active systématique à l'abattoir et à l'équarrissage pour les bovins âgés de plus de 30 mois<sup>1</sup>. A ce jour, aucun cas d'ESB n'a été enregistré chez un bovin né après le 1<sup>er</sup> janvier 2001. Ainsi, près de 6 ans après la mise en place de ces mesures, il apparaît légitime de ré-évaluer quantitativement leur efficacité et de s'interroger sur la possibilité d'une éradication de l'ESB en France. A plusieurs reprises, au cours des dernières années, dans les avis*

---

<sup>1</sup> Le dépistage exhaustif a été mis en place en janvier 2001 pour les bovins de plus de 30 mois. Cet âge limite a été abaissé à 24 mois en juillet 2001, puis relevé à 30 mois en juillet 2004.

*qu'il a rendus, le Comité d'experts spécialisé sur les ESST a précisé qu'il serait nécessaire mais prématuré de se prononcer sur ce point avant la fin de l'année 2006<sup>2</sup>.*

*En conséquence, je souhaiterais que le CES ESST procède, dans les meilleurs délais, à une évaluation quantitative de l'efficacité des mesures de sécurisation prises à la fin de l'année 2000 et qu'à l'issue de cette évaluation, il se prononce sur les mesures à préconiser pour garantir à l'avenir la sécurité sanitaire des produits ou sous-produits issus de ces animaux. »*

Dans le raisonnement conduit ci-après, on considère que les cas d'EST détectés chez les bovins sont tous attribuables à une exposition alimentaire à des aliments contaminés, pour lesquels la mise en évidence du rôle ou la suspicion du rôle a conduit à la mise en place des mesures de contrôle prises successivement, dont les mesures ultimes de novembre 2000 d'interdiction des farines de viande et d'os (FVO) et de certaines graisses animales dans l'alimentation de tous les animaux d'élevage.

Néanmoins, il est nécessaire de considérer l'éventualité de l'existence d'une forme d'ESB spontanée que les mesures de contrôle actuelles ne permettraient pas de maîtriser. La question des formes atypiques d'ESB, dont l'étiologie reste aujourd'hui inconnue (mêmes facteurs de risque que l'ESB classique, autres facteurs de risque, voire forme spontanée d'EST) se pose également. La découverte de cas de ce genre (formes spontanées, formes atypiques) ne remet pas en cause l'efficacité du dispositif de maîtrise actuel vis-à-vis de l'ESB « classique » mais pose la question de l'existence à bas bruit de cas d'EST chez les bovins, et des conséquences que cela pourrait avoir en terme de santé publique. Se pose par ailleurs la question de l'impossibilité éventuelle de distinguer des cas spontanés de cas « classiques » issus de la queue de l'épizootie.

## 2. Méthode d'expertise

Le groupe de travail s'est attaché à donner les éléments de réponse à la première question, relative à l'évaluation quantitative de l'efficacité des mesures de sécurisation prises à la fin de l'année 2000. Il n'a en revanche pas adressé la deuxième concernant les mesures à préconiser pour garantir à l'avenir la sécurité sanitaire des produits ou sous-produits issus de ces animaux, considérant qu'elle relevait de l'expertise du CES.

L'expertise a consisté en l'analyse des données issues des programmes de surveillance active de l'ESB menés en France depuis 2001, d'un travail de modélisation<sup>3</sup> visant à estimer prospectivement l'efficacité des mesures de contrôle édictées en novembre 2000 et de la littérature scientifique disponible à ce jour.

---

<sup>2</sup> Avis du CES ESST sur le suivi de l'épizootie d'ESB en France en date du 30 juin 2004.

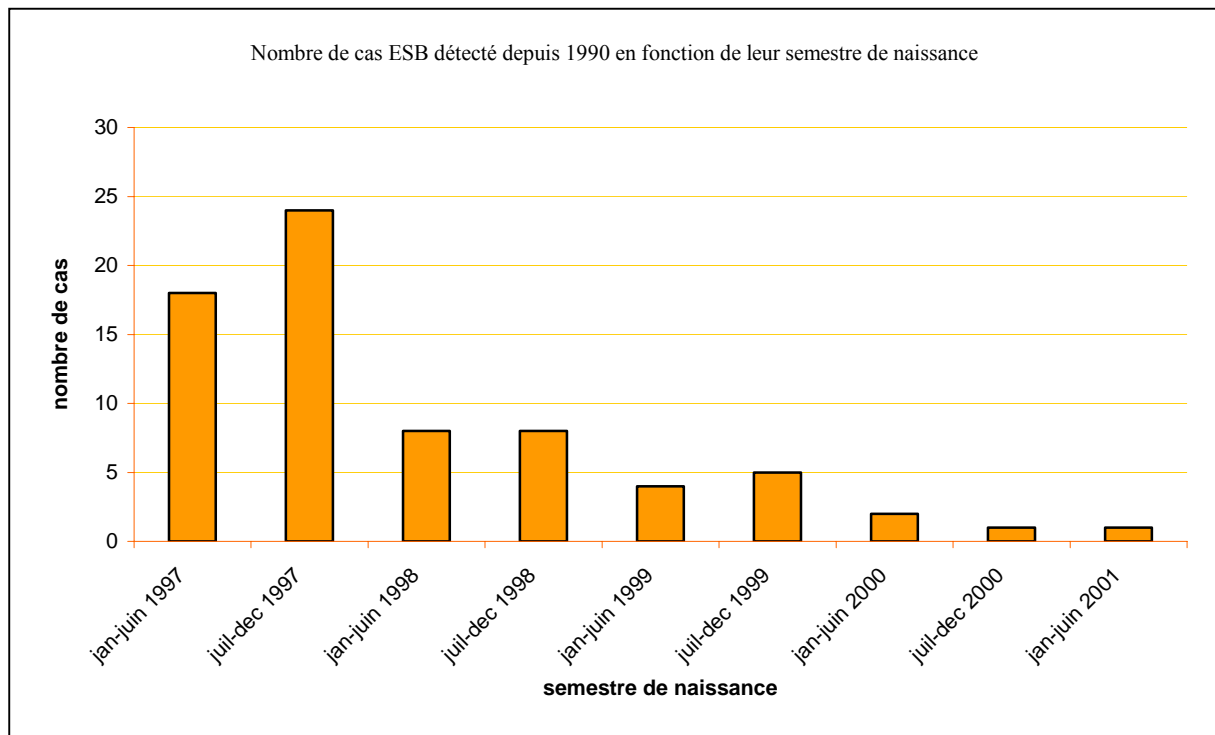
<sup>3</sup> Complementary approach of data analysis and modelling to estimate the pattern of the BSE epidemic: the example of France, D. Calavas, V. Supervie, E. Morignat, D. Costagliola & C. Ducrot, 2006, Risk Analysis, in press

### 3. Expertise

#### 3.1 Tendence générale de l'épizootie d'ESB en France

La distribution de l'année de naissance des cas d'ESB détectés en France (cf. Figure 1) montre une décroissance marquée du nombre de cas pour les années de naissance les plus récentes (1998 : 16 cas ; 1999 : 9 cas ; 2000 : 3 cas ; 2001<sup>4</sup> : 1 cas, né le 1<sup>er</sup> janvier<sup>5</sup>), ce qui s'explique en partie par la distribution de la durée d'incubation.

**Figure 1 : Distribution de l'année de naissance des cas d'ESB détectés en France, pour les cas nés à partir de 1997 (au 1<sup>er</sup> janvier 2007)**



Il faut constater que les quatre cas détectés chez des animaux nés en 2000 et 2001 l'ont été à un âge inférieur à la durée d'incubation moyenne estimée.

Quand on considère l'âge du plus jeune cas détecté dans chaque cohorte de naissance (cf. premier graphique de l'annexe 1) :

- jusqu'à la cohorte janvier-juillet 1995, la surveillance n'a pas été exhaustive ; aussi on ne peut pas interpréter cet indicateur (par exemple un seul cas détecté, ayant plus de 18 ans pour la cohorte janvier-juillet 86) ;
- depuis la cohorte juillet-décembre 1995, qui a connu un dépistage exhaustif à la mort, on n'identifie pas de tendance flagrante de l'âge du plus jeune cas détecté.

<sup>4</sup> 2 cas détectés en équarrissage nés en février 2000 et détectés à 5 ans 5 mois, et 5 ans 8 mois, 1 cas détecté en abattoir né en novembre 2000 et détecté à 5 ans moins 2 mois.

<sup>5</sup> Cas détecté le 30 janvier 2006 à l'abattoir à l'âge de 5 ans 1 mois.

Les différentes analyses réalisées pour étudier la tendance de l'épizootie<sup>6</sup> indiquent que la décroissance de l'exposition de la population bovine à l'agent de l'ESB a commencé à partir de la cohorte 95-96.

En outre, les modèles les plus récents<sup>7</sup> indiquent que l'exposition aurait considérablement diminué pour les cohortes 98-99 et suivantes (cf. Tableau I) : par exemple entre les cohortes 94-95 et 98-99, le risque aurait été divisé par 50 pour les bovins laitiers et par 25 pour les bovins allaitants. Malgré le faible nombre d'observations (nombre de cas et d'animaux testés) parmi les cohortes les plus récentes, on peut conclure qu'il y a eu une réduction massive du risque d'infection à partir de la cohorte 94-95 ; en revanche, le chevauchement des intervalles de confiance pour les cohortes les plus récentes (à partir de la cohorte 98-99) ne permet pas de quantifier l'évolution du risque à partir de cette date.

Quoi qu'il en soit, on doit considérer que les mesures de 2000 ont été prises dans un contexte où l'exposition avait très significativement diminué depuis le milieu des années 1990.

**Tableau I. Odds ratio ajustés et intervalles de confiance à 95 % (CI) en fonction des cohortes de naissance (odds ratio significatifs en gras). (extrait du modèle de Carole Sala).**

**(a) Bovins laitiers**

Cohorte de naissance	Odds ratio	95% CI
88/89	0.55	0.04-8.05
89/90	0.24	0.03-2.28
90/91	0.33	0.09-1.26
91/92	<b>0.21</b>	0.06-0.73
92/93	<b>0.53</b>	0.28-0.98
93/94	0.90	0.65-1.25
94/95	1.00	Cohorte de référence
95/96	<b>0.52</b>	0.41-0.65
96/97	<b>0.09</b>	0.07-0.14
97/98	<b>0.04</b>	0.03-0.07
98/99	<b>0.02</b>	0.01-0.04
99/00	<b>0.01</b>	0.00-0.04
00/01	<b>0.01</b>	0.00-0.07

**(b) Bovins allaitants**

Cohorte de naissance	Odds ratio	95% CI
88/89	<b>0.06</b>	0.00-0.85
89/90	<b>0.11</b>	0.01-0.84
90/91	<b>0.07</b>	0.01-0.65

<sup>6</sup> Supervie V., Costagliola D. (2004). The unrecognised French BSE epidemic. *Veterinary Research*, **35**, 349-362.

La Bonnardière C., Calavas D., Abrial D., Morignat E., Ducrot C. (2004). Estimating the trend of the French BSE epidemic over six birth cohorts through the analysis of the abattoir screening in 2001 and 2002. *Veterinary Research*, **35**, 299-308.

Morignat E., Ducrot C., Roy P., Cohen C., Calavas D. (2004). Prevalence of BSE in Cattle found dead, euthanased or emergency slaughtered on farms in western France in 2000, 2001 and 2002. *The Veterinary Record*, **155**, 481-486.

<sup>7</sup> Sala C., Morignat E., Roy P., Ducrot C., Calavas D. (2006). Seasonality of exposure of cattle to BSE in France. In *Prion 2006 - Strategies, advances and trends towards protection of society*, Torino - Italy, Proceedings, 117 (RA-10).

91/92	<b>0.26</b>	0.08-0.88
92/93	0.54	0.25-1.18
93/94	0.81	0.47-1.39
94/95	1.00	Cohorte de référence
95/96	<b>0.50</b>	0.32-0.78
96/97	<b>0.11</b>	0.05-0.22
97/98	<b>0.11</b>	0.05-0.24
98/99	<b>0.04</b>	0.01-0.14
99/00	<b>0.02</b>	0.00-0.18
00/01	0.00	0.00-(+∞)

### 3.2 Age à l'infection et analyse des cohortes de naissance les plus récentes

L'âge à l'infection n'a été jusqu'à présent estimé que par modélisation. Selon les modèles, la période préférentielle d'infection se situe entre 0 et 6 mois<sup>8</sup>, ou entre 6 et 12 mois<sup>9</sup>. Notons que cette différence pourrait être imputable à des schémas épidémiologiques différents entre le Royaume-Uni et la France, par exemple en raison du type d'aliments distribué, de l'âge auquel l'aliment contaminé est distribué, de la charge infectieuse, etc.

Même si on considère que c'est la première année de vie qui est la plus à risque, la relative incertitude sur l'âge à l'infection aura pour conséquence une incertitude du même ordre dans l'estimation de l'efficacité des mesures prises à une date donnée.

En résumé, avec maintenant respectivement 7 et 6 ans de recul pour les cohortes nées en 1999 et 2000, on n'a identifié dans ces cohortes, avec un dispositif de surveillance exhaustif, que 9 et 3 cas respectivement. Compte tenu du fait que le pic de détection des cas se situe entre 6 et 8 ans, on a dû repérer à ce jour, en se fondant sur les courbes issues de la modélisation (cf annexe, page 18, figure 4), de l'ordre de la moitié des animaux infectés détectables de la cohorte 1999, et de l'ordre d'un animal sur six pour les animaux de la cohorte 2000 pour lesquels on a une année de recul de moins. L'analyse des données de surveillance (cf pages 11 et 13) montre qu'avec ce recul de 7 et 6 ans, on aurait plutôt détecté de l'ordre de trois quarts des animaux infectés détectables de la cohorte 1999 et la moitié des animaux pour la cohorte 2000. Si l'on introduit en sus le fait qu'on ne détecte qu'un animal positif sur 3 à 6 animaux infectés, compte tenu des réformes et morts avant l'apparition de la positivité dans l'encéphale, c'est de l'ordre d'une centaine d'animaux maximum (voire moins de la moitié en se basant sur les observations moins conservatrices) en 1999 et du même ordre en 2000 qui auraient été infectés sur le territoire français. Ceci est cohérent avec la décroissance rapide de la fréquence de l'infection depuis la cohorte née en 1994.

Le modèle de rétro-calcul le plus récent<sup>10</sup> prenant en compte les données issues du dépistage exhaustif (juillet 2001 – juin 2004), conclut, sous l'hypothèse d'un arrêt des contaminations à

<sup>8</sup> Arnold M. E., Wilesmith J. W. (2004). Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain. *Preventive Veterinary Medicine*, **66**, 1-4, 35-47.

<sup>9</sup> Supervie V., Costagliola D. (2004). The unrecognised French BSE epidemic. *Veterinary Research*, **35**, 349-362.

<sup>10</sup> Supervie V., Costagliola D. (2007). Estimating incidence of the French BSE infection using a joint analysis of both asymptomatic and clinical BSE surveillance data, *Mathematical Biosciences* (in press)

partir de juin 2001, à une décroissance des infections à partir de 1995 et à un nombre d'infections nul en 2000<sup>11</sup>.

### 3.3 Date d'application effective des mesures de 2000

Comme aucun rappel d'aliments n'a été organisé lors de la mise en place des mesures de 2000 (source DGAL), la concrétisation effective de ces mesures n'a eu lieu que plus tardivement. Dans une des saisines reçues à l'Afssa, la DGAL indiquait fin 2001 comme date à prendre en compte pour l'application effective des mesures de 2000. Cette durée arbitraire a été déterminée en prenant une marge de sécurité très importante. En effet, à titre d'information, les aliments livrés en sac peuvent être stockés généralement 3 à 4 mois chez le fabricant, mais consommés rapidement chez l'éleveur ; quant aux aliments livrés en vrac, ils sont fabriqués à la demande au moment de la livraison et peuvent être stockés généralement de l'ordre de 3 à 4 mois chez l'éleveur. Aussi, compte tenu du fait que la date à prendre en compte pour l'application effective des mesures de 2000 conditionne lourdement la réponse à la question posée, un délai plus raisonnable de 6 mois plutôt qu'un an a été considéré dans la réponse à la saisine, conduisant à une date d'application de la mesure mi-2001. Cette approche est d'autant plus raisonnable que l'on sait aujourd'hui, avec le recul, que le risque d'infection avait déjà très fortement diminué depuis cinq ans au moment de la mise en place des mesures de fin 2000.

### 3.4. Probabilité de détection au cours du temps en fonction du nombre d'animaux infectés

Une autre façon d'aborder la question relative à l'efficacité des mesures de 2000 repose sur la modélisation de la probabilité de détecter au moins un positif au cours du temps, en fonction du nombre d'animaux infectés. Pour cela nous avons utilisé en la réactualisant la même approche que celle qui avait été utilisée en 2004<sup>12</sup>.

Les points clés de cette approche sont les suivants (voir l'annexe 2 pour plus de détails) :

1. on considère un nombre arbitraire d'animaux infectés au cours d'un court laps de temps (1, 10, 100, 1000) ;
2. on prend en compte les paramètres estimés des modèles de l'épizootie d'ESB en France (distribution de l'âge à l'infection, distribution de la durée d'incubation) et la courbe de survie des animaux (liée à la mortalité et l'abattage d'animaux adultes) ;
3. on estime à partir de 1 et 2, en utilisant une distribution binomiale, la probabilité d'avoir détecté au moins un animal positif après un certain laps de temps après l'infection (de 3 à 15 ans par ½ années).

Le fait que le processus de simulation considère la date d'infection et non pas la date de naissance complique l'usage qui peut être fait de ce travail dans la réponse à la question posée, étant donnée la variabilité estimée de l'âge à l'infection. Il aurait été préférable de disposer d'un tableau partant des dates de naissances et pas des dates d'infection : néanmoins, cela compliquerait largement le modèle qui devrait intégrer la distribution des naissances des

---

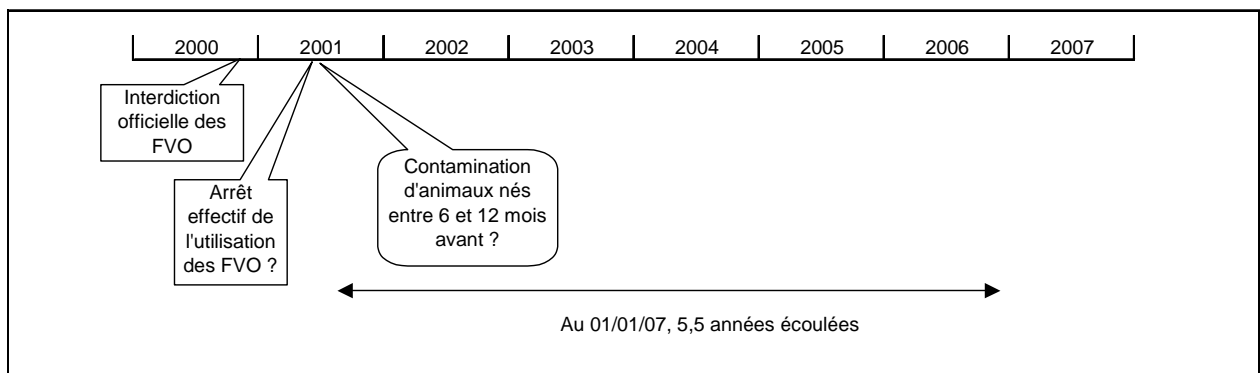
<sup>11</sup> La borne supérieure de l'IC de la prévalence estimée par le modèle pour 2000 n'englobe pas le nombre de cas observés.

<sup>12</sup> Rapport du GT Epidémiologie en réponse à l'autosaisine AFSSA du 11 mars 2004 : Calavas D., Costagliola D., Ducrot C. (2004). Suivi de l'épizootie d'ESB en France, 12pp.

animaux conservés pour la reproduction, une distribution de l'âge à l'infection, ceci intégrant les différences vraisemblables de pratiques selon les saisons.

Si on se place dans la situation d'une application effective des mesures au 1<sup>er</sup> juillet 2001, on aurait au 1<sup>er</sup> janvier 2007 un recul de cinq ans et demi par rapport à cette date.

Le raisonnement est mené en considérant que des infections ont cependant pu se produire après cette date du 1<sup>er</sup> juillet 2001 (considérons le semestre juillet-décembre 2001). Compte tenu du fait que la grande majorité des animaux se contaminent entre 6 mois et 1 an, les animaux principalement concernés par ce défaut de contrôle seraient ceux nés entre juillet 2000 et juillet 2001 (cf. Figure 2). Néanmoins, une partie de ces animaux, en l'occurrence ceux nés le deuxième semestre 2000, auraient aussi pu s'infecter avant juillet 2001. Pour se restreindre à ceux susceptibles d'avoir été contaminés après la date retenue (1<sup>er</sup> juillet 2001), nous n'avons considéré que les animaux nés au premier semestre 2001. Notons donc que le cas né le plus récemment (cas né le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et détecté le 30 janvier 2006, soit relativement jeune à 5 ans 1 mois) est à la limite de la catégorie concernée, sauf à poser d'autres hypothèses pour sa contamination.



**Figure 2 : Situation où les mesures de novembre 2000 n'ont été efficaces que fin 2001.**

Si toutefois on ne tient pas compte de ce cas, on peut estimer selon le modèle, avec 5 ans et demi de délai, qu'on a (Tableau II de l'annexe 2) :

- 100 % de probabilité que le nombre d'animaux infectés après le 1<sup>er</sup> juillet 2001 est inférieur à 1000 ;
- 89 % de probabilité que le nombre d'animaux infectés après le 1<sup>er</sup> juillet 2001 est inférieur à 100.

Avec 6 mois de recul supplémentaire, c'est à dire en se plaçant fin juin 2007, dans l'hypothèse où aucun cas né après janvier 2001 serait détecté, la probabilité que le nombre d'animaux infectés après le 1<sup>er</sup> juillet 2001 soit inférieur à 100 monterait à 98.7 %.

### 3.5. Cas d'ESB atypiques

Des cas d'ESB atypiques ont été récemment décrits en France, comme dans d'autres pays d'Europe ou d'Amérique du Nord. En France, 13 cas d'ESB atypiques ont été détectés à ce

jour<sup>13</sup>. Le typage des cas d'ESB n'est exhaustif en France que depuis 2003. Les cas atypiques sont très rares, mais étant donné les défauts de la surveillance avant mi-2001, l'âge élevé de ces cas (à ce jour plus de 7,5 ans), et donc le peu de recul à ce jour, on ne peut estimer aucune tendance quant à leur incidence. Leur étiologie est par ailleurs totalement inconnue : phénotype variant de l'ESB classique et qui relèverait donc des mêmes modes d'exposition, EST distincte de l'ESB classique et qui pourrait donc relever d'un autre déterminisme (forme « spontanée », exposition à d'autres facteurs, etc.).

On ne peut en conséquence faire aucune estimation quant à l'évolution du nombre de ces cas dans les prochaines années.

### 3.6. Conclusion

En résumé, les estimations issues de la modélisation sont très comparables aux résultats de l'analyse des données de surveillance.

Globalement, les données actuelles sur les cohortes précédant celle de 2001 et l'absence de cas nés après le 1<sup>er</sup> janvier 2001 sont des arguments forts pour estimer que le nombre d'animaux infectés dans les années passées a été inférieur à la centaine par année, seule une partie (15 à 30%) de ces animaux étant détectable et détectée (compte tenu des réformes et des morts). Avec un recul plus important, et si le nombre de cas détectés sur des animaux nés après 2000 reste faible, l'estimation pourra progressivement être affinée, vraisemblablement vers un nombre d'infections par an inférieur à la vingtaine.

Néanmoins, un autre élément majeur à prendre en compte est qu'on ne peut pas tabler aujourd'hui sur un nombre d'animaux positifs nul. En effet, on découvre au minimum chaque année un à trois cas d'ESB atypique qui pourraient relever d'un autre déterminisme, auxquels pourraient s'ajouter quelques cas d'ESB de forme classique qui, s'ils sont observés, pourraient relever d'une présence à bas bruit de la maladie, de type spontané.

Enfin, compte tenu des capacités de détection du système de surveillance actuel (exhaustivité des tests à l'équarrissage et à l'abattoir pour les bovins de plus de 24 et 30 mois respectivement<sup>14</sup>, capacité de détection des tests rapides sur obex agréés actuellement), des caractéristiques de la maladie (âge à l'infection et durée d'incubation) et de la structure démographique de la population bovine, l'absence de cas détectés pour une cohorte de naissance donnée est compatible avec une vingtaine d'animaux infectés (avec une probabilité de 95 %).

La résultante de ces trois informations complémentaires est qu'en l'absence de cas d'ESB détectés, on peut se fonder pour les années à venir sur un nombre maximal de bovins infectés de l'ordre de la vingtaine par an en France. La réflexion sur l'évolution des mesures de contrôle de l'infection et de gestion du risque pour l'Homme peut être conduite sur cette base.

---

<sup>13</sup> Type H : 2000 : 1 cas ; 2001 : 1 cas ; 2002 : 2 cas ; 2003 : 3 cas ; puis 1 cas par an de 2004 à 2007 (au 1<sup>er</sup> février). Type L : 2002 : 1 cas ; 2003 : 1 cas.

<sup>14</sup> Notons que cette capacité ne serait pas altérée par un relèvement de l'âge minimum de dépistage à l'abattoir, cf. avis du CES du 21 novembre 2005, en réponse à la saisine 2005SA-0291.



## ANNEXE 1 : REPARTITION DE L'AGE DES CAS ESB EN FONCTION DE LEUR COHORTE DE NAISSANCE (C SALA – AFSSA LYON)

Les cohortes de naissance sont des cohortes de 6 mois, par ex. Jan-juin 83 : animaux nés du 1<sup>er</sup> janvier 1983 au 30 juin 1983 ; Juil-déc 83 : animaux nés du 1<sup>er</sup> juillet 1983 au 31 décembre 1983

### I. Age du premier cas détecté dans chaque cohorte de naissance depuis 1990

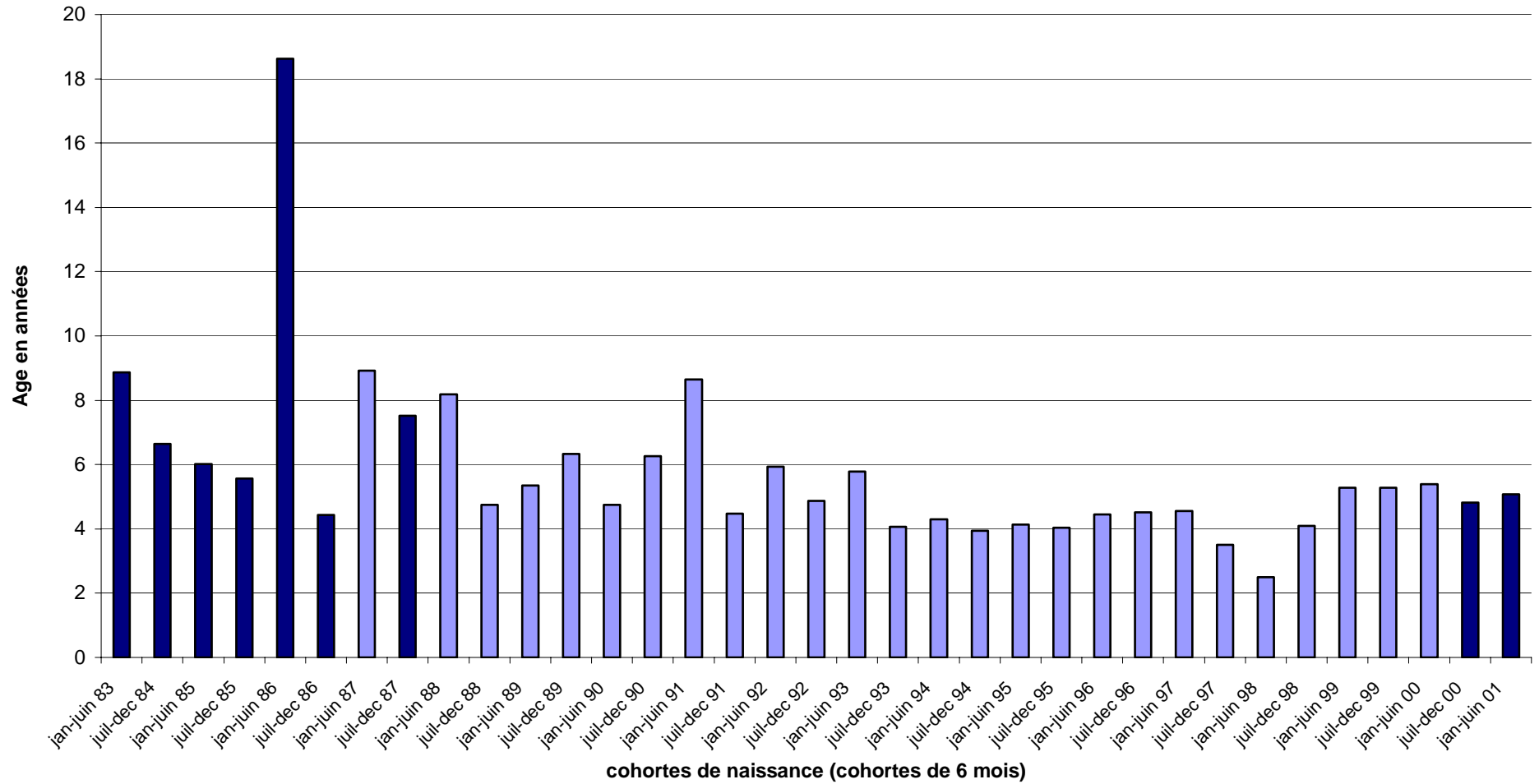
Année de détection	Cohorte de naissance	Age en jours	Type de production	Age en année
1991	jan-juin 83	3246	L	8,9
1991	juil-déc 84	2432	L	6,6
1991	jan-juin 85	2202	L	6,0
1991	juil-déc 85	2037	L	5,6
2004	jan-juin 86	6817	A	18,6
1991	juil-déc 86	1625	L	4,4
1996	jan-juin 87	3265	L	8,9
1995	juil-déc 87	2753	L	7,5
1996	jan-juin 88	2996	A	8,2
1993	juil-déc 88	1737	A	4,7
1994	jan-juin 89	1958	L	5,3
1996	juil-déc 89	2318	L	6,3
1994	jan-juin 90	1739	L	4,8
1997	juil-déc 90	2292	L	6,3
1999	jan-juin 91	3165	A	8,6
1996	juil-déc 91	1638	L	4,5
1997	jan-juin 92	2172	L	5,9
1997	juil-déc 92	1784	L	4,9
1998	jan-juin 93	2118	A	5,8
1998	juil-déc 93	1490	A	4,1
1998	jan-juin 94	1573	L	4,3
1998	juil-déc 94	1441	L	3,9
1999	jan-juin 95	1513	A	4,1
1999	juil-déc 95	1479	L	4,0
2000	jan-juin 96	1626	L	4,4
2001	juil-déc 96	1653	L	4,5
2001	jan-juin 97	1670	L	4,6
2001	juil-déc 97	1284	L	3,5
2000	jan-juin 98	913	L	2,5
2002	juil-déc 98	1499	L	4,1
2004	jan-juin 99	1930	A	5,3
2004	juil-déc 99	1933	L	5,3
2005	jan-juin 00	1974	A	5,4
2005	juil-déc 00	1761	L	4,8
2006	jan-juin 01	1855	A	5,1

Type de production : L pour laitier et mixte, A pour allaitant et croisé ou non renseigné.

Le graphique ci dessous correspond à l'âge du plus jeune cas détecté dans chaque cohorte de naissance.

Le bleu foncé est utilisé pour les cohortes où un seul cas a été dépisté depuis 1990

## Age du plus jeune cas détecté pour chaque cohorte de naissance depuis 1990

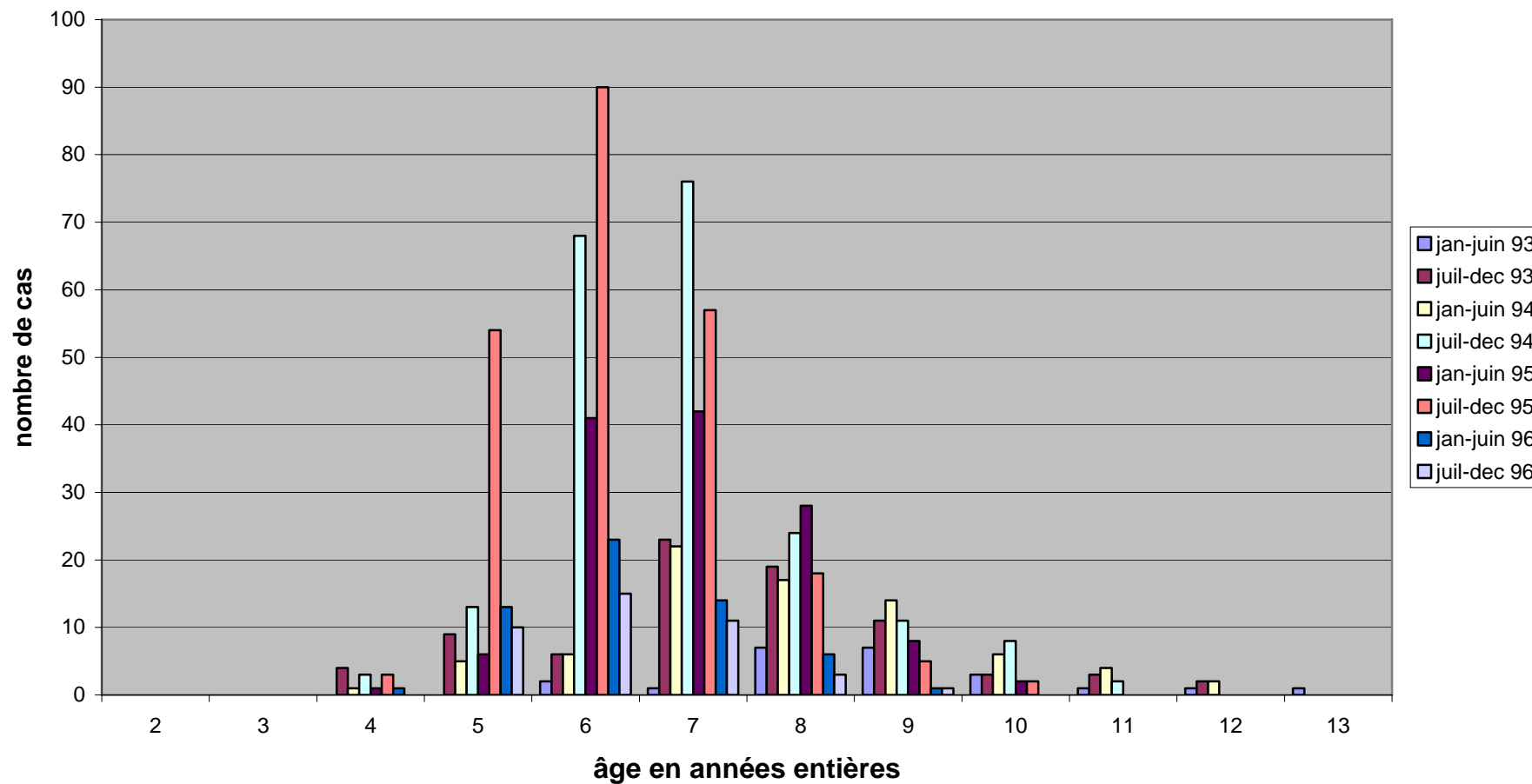


## II. Répartition des cas par âge en fonction de leur cohorte de naissance

### A. Répartition du nombre de cas

âge en années	cohorte											
	jan-juin 88	juil-déc 88	jan-juin 89	juil-déc 89	jan-juin 90	juil-déc 90	jan-juin 91	juil-déc 91	jan-juin 92	juil-déc 92	jan-juin 93	juil-déc 93
2												
3												
4								1				4
5		3	1		1					1		9
6		1		1		6			1	1	2	6
7		1	3	1				1		2	1	23
8	1	4	1						2	2	7	19
9		1	1	2			1	2		2	7	11
10						1			1	2	3	3
11							1	1	2	2	1	3
12					1		3		3	1	1	2
13	1	1			1					1	1	
14												
15			1		1							
	jan-juin 94	juil-déc 94	jan-juin 95	juil-déc 95	jan-juin 96	juil-déc 96	jan-juin 97	juil-déc 97	jan-juin 98	juil-déc 98	jan-juin 99	juil-déc 99
2									1			
3												
4	1	3	1	3	1			6	3	1		
5	5	13	6	54	13	10	4	4	2	4	2	2
6	6	68	41	90	23	15	9	9	3	3	2	1
7	22	76	42	57	14	11	4	5		1		
8	17	24	28	18	6	3						
9	14	11	8	5	1	1	1					
10	6	8	2	2								
11	4	2										
12	2											
13												
14												
15												

### Répartition des cas par âge et cohorte de naissance (en nombre d'animaux)

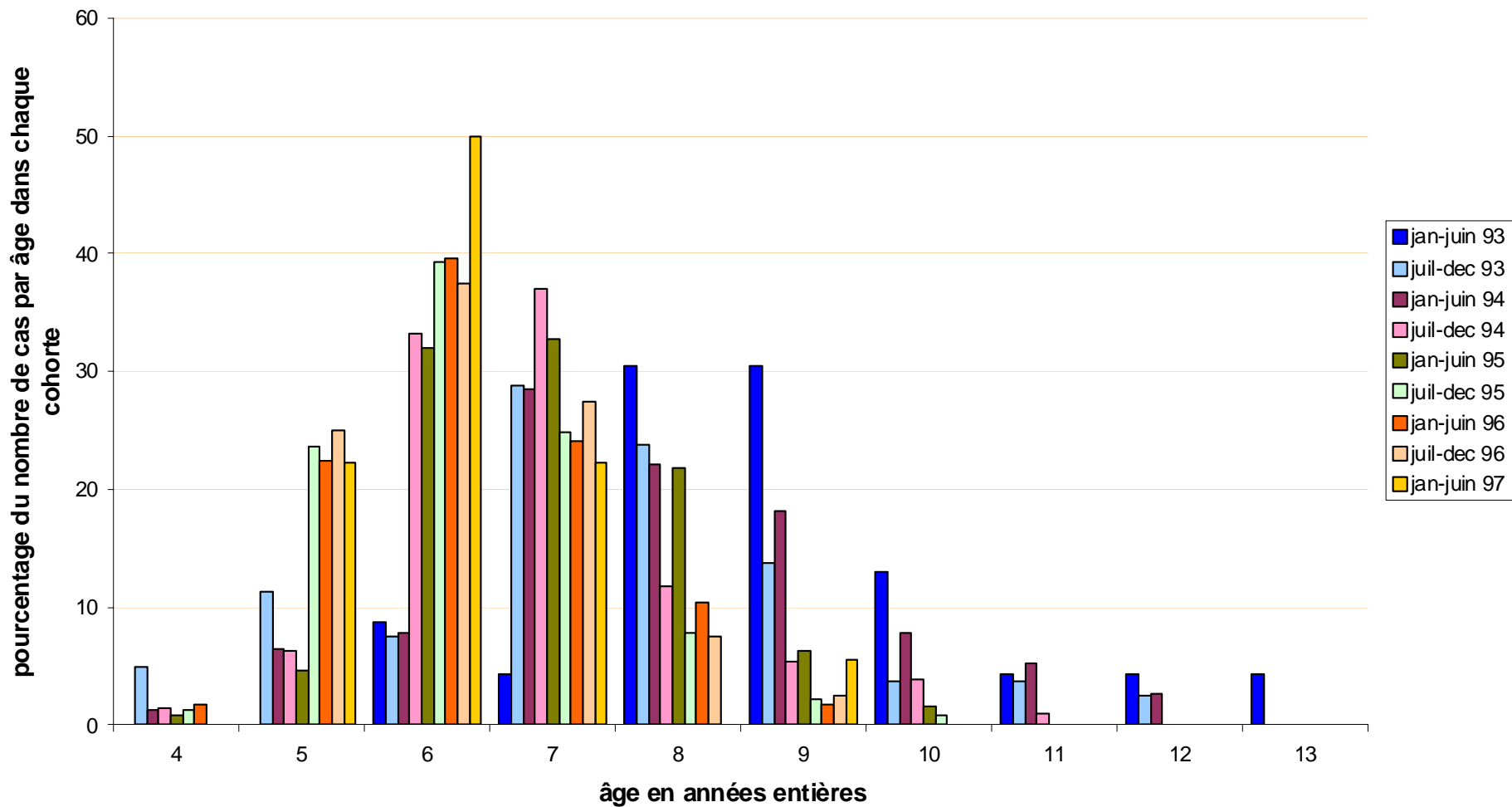


B. Répartition des cas en proportion du nombre total des cas d'une cohorte (en %)

âge en années	jan-juin 93	juil-déc 93	jan-juin 94	juil-déc 94	jan-juin 95	juil-déc 95	jan-juin 96	juil-déc 96	jan-juin 97
<b>4</b>	0,0	5,0	1,3	1,5	0,8	1,3	1,7	0,0	0,0
<b>5</b>	0,0	11,3	6,5	6,3	4,7	23,6	22,4	25,0	22,2
<b>6</b>	8,7	7,5	7,8	33,2	32,0	39,3	39,7	37,5	50,0
<b>7</b>	4,3	28,8	28,6	37,1	32,8	24,9	24,1	27,5	22,2
<b>8</b>	30,4	23,8	22,1	11,7	21,9	7,9	10,3	7,5	0,0
<b>9</b>	30,4	13,8	18,2	5,4	6,3	2,2	1,7	2,5	5,6
<b>10</b>	13,0	3,8	7,8	3,9	1,6	0,9	0,0	0,0	0,0
<b>11</b>	4,3	3,8	5,2	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>12</b>	4,3	2,5	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>13</b>	4,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Classiquement, une cohorte de naissance concerne les animaux nés du 1<sup>er</sup> juillet d'une année au 30 juin de l'année suivante. On notera ainsi sur le graphique suivant une homogénéité plus forte entre des demi-cohortes appartenant à deux années successives (juil-déc 95 et jan-juin 96 par exemple) qu'entre des demi-cohortes appartenant à la même année (jan-juin 95 et juil-déc 95 par exemple).

### Répartition du nombre de cas par âge dans chaque cohorte de naissance (pourcentage)



**Section 3: Binomial modelling to estimate prospectively the efficiency of the 2000 ultimate feed ban**

The ban of MBM extended to all farm species in November 2000 should have prevented and even entirely suppressed exposure to the BSE agent. Nevertheless, few bovines born after this date could be infected by the BSE agent in the same way as it has been observed in the United-Kingdom (UK), where some BSE cases were born after the ban of MBM extended to all farm species in August 1996, also called the born after the reinforced feeding ban cases (BARB); as of 1<sup>st</sup> September 2006, there had been 152 BARB cases (21 born in 1996, 51 in 1997, 41 in 1998, 26 in 1999, 7 in 2000, 5 in 2001 and 1 in 2002). Farms in the UK, not fully cleared out in 1996 of feed potentially containing MBM and imported feed from countries where the MBM were always allowed for certain farm animals, could be infection sources of the first BARB cases.<sup>(30)</sup> Indeed, there is some evidence from the epidemiological investigations in one herd that two BSE cases born in 2001 and the case born in 2002 may have resulted from the persistence of infection in farm feed bins beyond the dates of the official feed ban.<sup>(31)</sup> However, similar evidence has not been found to explain the other BSE cases in cattle born in 2001. Moreover, these cases were born after MBM was banned to all farm species throughout Europe in January 2001. It could remain BSE infections at a low level, due to non feed-borne sources or even spontaneous occurrence. This latter hypothesis has been recently reconsidered by the recent finding of atypical cases of BSE (atypical phenotypes) whose frequency might well be consistent with the occurrence of sporadic disease.<sup>(32)</sup> Nevertheless, to date, nothing confirmed or invalidated these assumptions.

In view of the long incubation period of BSE, it is not possible to precisely assess the global impact of any control measure before several years. Nevertheless, it is possible to assess by modelling the minimum time to first detection if infections still occurred. In order to assess this time, we used parameters about age at infection and incubation time estimated in a study where we updated the estimate of the BSE infection epidemic from BSE cases detected since July 2001,<sup>(19)</sup> and updated data on cattle survival (Fig. 1 ▲). The distribution of age at infection was the same as that presented in Section 1 (Fig. 2). In contrast, the average BSE incubation period was 6.3 years and the variance 3.3 years<sup>2</sup>.

We formulated the problem in discrete time units, where the unit is half year. The convolution of the probability density function of age at infection and of the incubation time allows calculating the cumulative distribution of the age at clinical onset:

$$H_a = \sum_{x=1}^a \sum_{s=1}^x g_s f_{x-s}$$

where  $g_s$  is the probability of being infected at age  $s$ , and  $f_x$  is the probability that the incubation period lasts  $x$  units of time. However, the cattle survival is not taken into account in this distribution. In France, a large part of cattle are slaughtered or die young; as a result, animals with long BSE incubation times die or are slaughtered before the clinical onset. This means that the age at slaughter or death needs to be taken into account. In addition, only some cattle were exposed to the BSE agent, as other died or were slaughtered shortly after birth. It was therefore necessary to consider survival among animals that were alive at the time of infection. Assuming that  $S_{x|s}$  represents the probability that an animal will survive to age  $x$ ,

knowing that the same animal was alive at age  $s$  (the age at infection), the cumulative proportion of infected animals being detected as clinical cases at age  $a$  is:

$$H'_a = \sum_{x=1}^a \sum_{s=1}^x g_s f_{x-s} S_{x|s}$$

The graph of this cumulative proportion is presented on Figure 4. To estimate the probability of detecting at least one case among a given number of infected animals, within a given period, we used the binomial distribution. Its parameters are the number of infections, all these infections occurring within a short period of time, and the cumulative proportion of being detected as a clinical case at age  $a$ . We varied the number of infections between 1 and 1000.

The results of this modelling are presented in Table II. The time to first detection, with a 95% probability of detecting at least one clinical BSE case, is 5 years for 1000 infections, and 6 years for 100 infections. We highlighted that the probability of detecting one BSE case after 15 years if there were 10 infections is only 0.80 and only 0.15 if there was one infection.

In France, the ban of MBM was extended to all farm species five years ago in November 2000. As of 1<sup>st</sup> September 2006, only one BSE case born after November 2000 has been detected. It was born the 1<sup>st</sup> January 2001. The finding of one BSE case born one month after the ban of MBM extended to all species shows that this measure was not fully effective immediately. That could be explained by the fact that no stock recall of feed containing MBM was done in France. However, as not a single BSE case born within six months after January 2001 was detected by June 2006, we can conclude from the model, with a 95 % probability, that less than 1000 infections occurred among the French cattle population of 8.5 million adult cows during the six months following January 2001. In addition, if not a single BSE case born within six months after January 2001 is detected by June 2007, we could conclude from the model, with a 95 % probability, that less than 100 infections occurred among the French cattle population during the six months following January 2001. If we suppose that the ultimate control measure was efficient only six months later (in July 2001) we need to wait until December 2006 (respectively December 2007) to conclude with a 95 % probability that less than 1000 infections (respectively 100 infections) occurred among the French cattle population during the six months following June 2001.

This model does not account for the fact that cattle infected by the BSE agent can be detected by a screening test before developing clinical signs. We made this assumption because the preclinical sensitivity of screening test is not precisely known. However, a study suggested that screening tests could become positive three months before clinical onset.<sup>(33)</sup> Taking into account a preclinical detectability for the screening tests would imply that time period to detect one BSE case with a certain probability would be slightly shorter. Consequently our model is a worst case scenario of the number of infections. In contrast, results of this model were obtained under the assumption that the age at infection and the incubation period will not change. However, it could again lengthen and then increase the time to wait before detecting a case.



## LEGEND FIGURES

Figure 1. Estimates of survival distribution of French cattle. (■) estimated from three data sources and (▲) estimated from demographic data of the French reference database for bovine identification in 2002.

Figure 2. (A) Cumulative distribution of cattle age at infection; (B) Probability density function of the BSE incubation period.

Figure 3. Estimated (—) annual incidence of BSE infection since 1980 (A) and since 1987 (B), using different scales to visualize the dynamics of the epidemic. The dotted lines (----) represent 95% bootstrap confidence intervals. Years were defined so that, for example, 1990 consists of the period between 1<sup>st</sup> July 1990 and 30<sup>th</sup> June 1991

Figure 4: Cumulative proportion of infected bovines being detected as clinical cases according the age of clinical onset.

## FIGURES

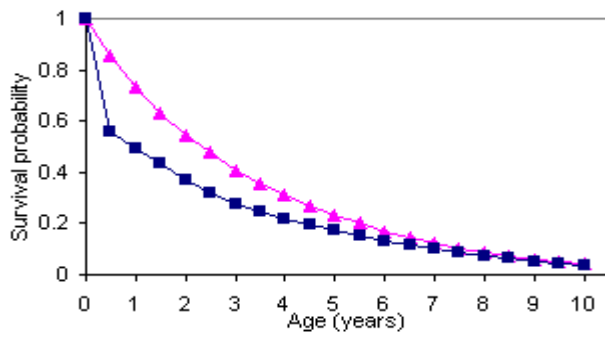


Figure 1

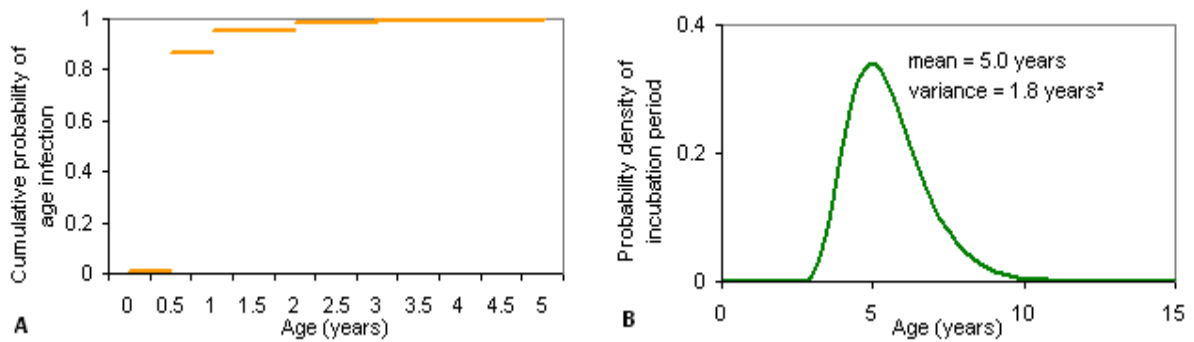
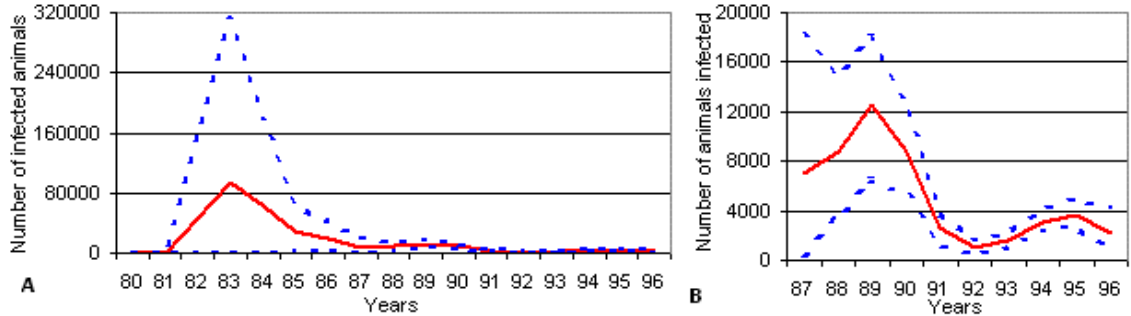


Figure 2



4.

Figure 3

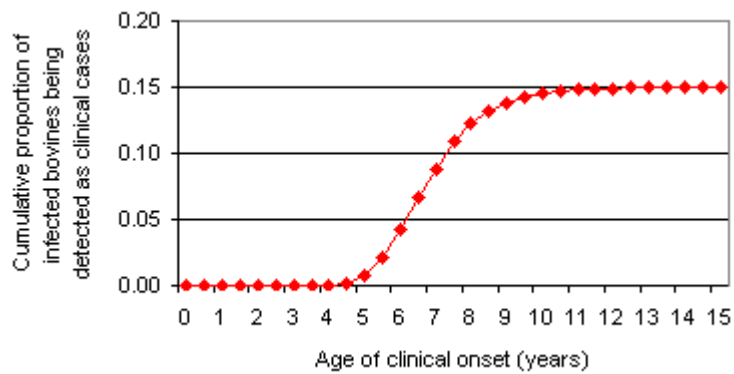


Figure 4

Table II: Cumulative probability of detecting at least one case according to the number of infections, all infections occurring within a short period of time, and according to the time after the date of infection.

Time after the date of infection (years)	Number of infections			
	1000	100	10	1
3	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
4	12.5%	1.3%	0.1%	0.0%
4.5	79.4%	14.6%	1.6%	0.2%
5	100.0%	54.0%	7.5%	0.8%
5.5	100.0%	89.1%	19.9%	2.2%
6	100.0%	98.7%	35.4%	4.3%
6.5	100.0%	99.9%	49.7%	6.6%
7	100.0%	100.0%	60.2%	8.8%
7.5	100.0%	100.0%	68.5%	10.9%
8	100.0%	100.0%	72.8%	12.2%
8.5	100.0%	100.0%	75.6%	13.2%
9	100.0%	100.0%	77.4%	13.8%
9.5	100.0%	100.0%	78.5%	14.2%
10	100.0%	100.0%	79.2%	14.5%
10.5	100.0%	100.0%	79.6%	14.7%
11	100.0%	100.0%	79.8%	14.8%
11.5	100.0%	100.0%	80.0%	14.9%
12	100.0%	100.0%	80.1%	14.9%
12.5	100.0%	100.0%	80.2%	14.9%
13	100.0%	100.0%	80.2%	14.9%
13.5	100.0%	100.0%	80.2%	15.0%
14	100.0%	100.0%	80.2%	15.0%
14.5	100.0%	100.0%	80.2%	15.0%
15	100.0%	100.0%	80.2%	15.0%

### ANNEXE 3 : CALCULS COMPLEMENTAIRES A PARTIR DU MODELE PRECEDENT (B DURAND – AFSSA ALFORT)

1- Le modèle utilisé (cf. annexe 2) permet de calculer la probabilité p qu'un animal infecté soit dépisté en fonction du temps écoulé depuis la contamination, qui est la convolution de l'âge à l'infection, de la durée d'incubation et de la réforme des animaux.

2- On suppose que le nombre d'animaux dépistés dans une cohorte suit une loi binomiale de paramètres p (qui varie selon l'âge, voir 1) et n (nombre d'animaux infectés).

3- Si 10 animaux sont infectés, la probabilité d'en dépister au moins 1 est :  $1 - (1 - p)^{10}$ .

4- Pour un processus binomial, en supposant une loi a priori non informative (i.e. uniforme) pour le nombre d'animaux infectés, la loi a posteriori est une binomiale négative :  $n \sim \text{NegBinom}(s + 1, p)$  où s est le nombre de succès (0 en ce qui nous concerne) et p est la probabilité d'être dépisté, calculée grâce au modèle, et que l'on suppose fixe (non aléatoire).

5- On obtient donc une distribution de probabilités pour le nombre d'animaux infectés n et on peut calculer les quantiles unilatéraux (N tel que  $\text{Prob}(n < N) = \text{quantile}$ ) par exemple pour 50 %, 75 %, 95 % et 99 %.

**Table : Probabilités cumulées en fonction du délai après infection de détecter au moins un cas, en fonction du nombre d'infections, toutes les infections se produisant au cours d'un courte période, et nombre d'infections maximal si aucun animal n'a été détecté positif.**

Délai après la date d'infection (années)	Nombre d'infections*				Quantiles**			
	1000	100	10	1	50	75	95	99
4	0.13	0.01	0.00	0.00	5190	10381	22434	34487
4.5	0.79	0.15	0.02	0.00	438	877	1896	2914
5	1.00	0.54	0.07	0.01	89	178	385	593
5.5	1.00	0.89	0.20	0.02	31	62	134	207
6	1.00	0.99	0.36	0.04	15	31	68	104
6.5	1.00	1.00	0.49	0.07	10	20	43	67
7	1.00	1.00	0.60	0.09	7	15	32	49
7.5	1.00	1.00	0.68	0.11	6	12	25	39
8	1.00	1.00	0.73	0.12	5	10	23	35
8.5	1.00	1.00	0.76	0.13	4	9	21	32
9	1.00	1.00	0.77	0.14	4	9	20	31
9.5	1.00	1.00	0.78	0.14	4	9	19	30
10	1.00	1.00	0.79	0.14	4	8	19	29
10.5	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
11	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
11.5	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
12	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
12.5	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
13	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
13.5	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
14	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
14.5	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28
15	1.00	1.00	0.80	0.15	4	8	18	28

\* ces nombres correspondent à la Table 2 de l'annexe 2, aux arrondis près.

\*\* les quantiles 50, 75, 95 et 99 sont les quantiles pour la distribution a posteriori du nombre d'animaux infectés.

Par exemple, sachant qu'aucun animal a été trouvé positif :

- 5.5 ans après l'infection, on a 50% de chances que le nombre d'animaux infectés soit inférieur à 31, 75% de chances qu'il soit inférieur à 62, 95% de chances qu'il soit inférieur à 134, et 99% de chances qu'il soit inférieur à 207 ;
- 6.0 ans après l'infection, on a 50% de chances que le nombre d'animaux infectés soit inférieur à 15, 75% de chances qu'il soit inférieur à 31, 95% de chances qu'il soit inférieur à 68, et 99% de chances qu'il soit inférieur à 104.

Cette approche permet également d'avoir une estimation de la « capacité plancher » du dispositif de dépistage actuel<sup>15</sup>. Considérant qu'une cohorte de naissance a été testée exhaustivement (les bovins peuvent vivre plus de 20 ans dans les conditions actuelles, mais les estimations n'évoluent qu'à la marge après 10 ans de recul) et qu'aucun animal de cette cohorte a été détecté positif, on peut assurer qu'il y avait dans cette cohorte moins de :

- 4 infectés avec une probabilité de 50 % ;
- 8 infectés avec une probabilité de 75 % ;
- 18 infectés avec une probabilité de 95 % ;
- 28 infectés avec une probabilité de 99 %.

---

<sup>15</sup> C'est à dire un dépistage exhaustif des bovins de plus de 24 mois à l'équarrissage et à l'abattoir, avec les tests rapides agréés actuellement.