

médecine/sciences 1996 ; 12 : 1453-6

Encéphalopathie spongiforme bovine : où la modélisation mathématique tente de pallier l'ignorance biologique

L'incertitude est encore au cœur de toute décision concernant l'encéphalopathie spongiforme bovine [1]. Incertitude quant à la transmission de la maladie de la vache à l'homme : la barrière d'espèce est-elle franchie par voie orale ? Elle l'a été avec l'infection des chats, des visons et d'un certain nombre de ruminants ; on a peu de raisons de penser qu'elle ne le soit pas chez l'homme, mais on n'en a pas encore la preuve absolue. Voit-on vraiment apparaître une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et, dans l'affirmative, a-t-on des éléments pour penser qu'on est au début d'une catastrophe épidémique ? Les cas décrits sont encore rares et leur fréquence ne s'est pas encore accélérée. Mais ils n'ont frappé que des sujets à forte prédisposition génétique, chez lesquels on peut attendre une durée d'incubation relativement courte. L'épizootie bovine est en déclin (figure 1) ; le rôle des farines animales dans la transmission de la maladie a sûrement été majeur jusqu'en 1988 ; le retard de l'évolution vers l'extinction de la maladie (qui était prévue pour 1995, année où se sont déclarés 14 000 cas !) est dû en partie à la longue période d'incubation (4 à 6 ans) ; mais aujourd'hui les épidémiologistes et statisticiens expliquent l'évolution actuelle de l'épizootie par une transmission verticale de la vache au veau. Cette transmission, qu'ils évaluent à 10 % (elle était très controversée il y a six mois), aurait lieu au cours de l'année, ou mieux, des

6 mois précédant l'apparition de signes cliniques d'encéphalopathie chez la vache.

La modélisation des résultats épidémiologiques a été entreprise aussi pour conseiller ceux qui auront à décider de l'abattage des vaches. La question-clé est de savoir quelle influence la transmission maternelle de la maladie aura sur le déroulement de l'épidémie. Le long délai écoulé depuis l'interdiction des farines contaminées dans l'alimentation du bétail permet de tester des modèles prenant en compte les variables que sont la durée de l'incubation, l'exposition et la susceptibilité à l'infection en fonction de l'âge de l'animal, les caractéristiques démographiques du troupeau britannique. La technique de calcul est celle qui avait été développée pour prédire l'évolution de l'épidémie de SIDA [2].

En ce qui concerne la démographie bovine au Royaume-Uni, on a noté une diminution progressive du cheptel bovin, passant de 13,6 millions en 1974 à 9,5 millions en 1995. La majorité des bovins britanniques ont été abattus vers l'âge de 3-4 ans, soit avant l'âge moyen de déclaration de la maladie. Anderson *et al.* [3] concluent qu'il est possible que 446 000 bovins contaminés par l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) soient entrés dans la chaîne alimentaire avant l'interdiction des abats (1989) puis 283 000 autres bovins contaminés par l'ESB jusqu'en 1995.

La durée moyenne de l'incubation est de 5 ans. Les cas sont rares avant

3 ans. Par ailleurs, la moyenne d'âge des animaux cliniquement atteints a diminué à partir de la cohorte des bovins nés en 1977 jusqu'aux animaux nés à la fin des années 1980. L'aliment infectant a été dangereux surtout pendant les périodes hivernales et la pression infectieuse a été maximale en 1988 du fait d'un recyclage des carcasses de bovins morts d'ESB avant 1986, augmentant la contamination et diminuant la durée de l'incubation. Des animaux âgés ont pu être contaminés, surtout ceux nés avant 1982, développant la maladie à l'âge de 10-12 ans. Ces

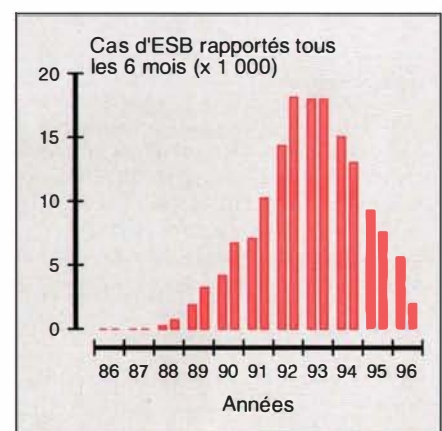


Figure 1. Incidence des cas confirmés d'encéphalopathie spongiforme bovine au Royaume-Uni, indiquée par tranche de six mois. L'augmentation exponentielle des cas s'arrête en 1993, cinq ans après la disparition du facteur majeur de contamination orale par des farines de viande.

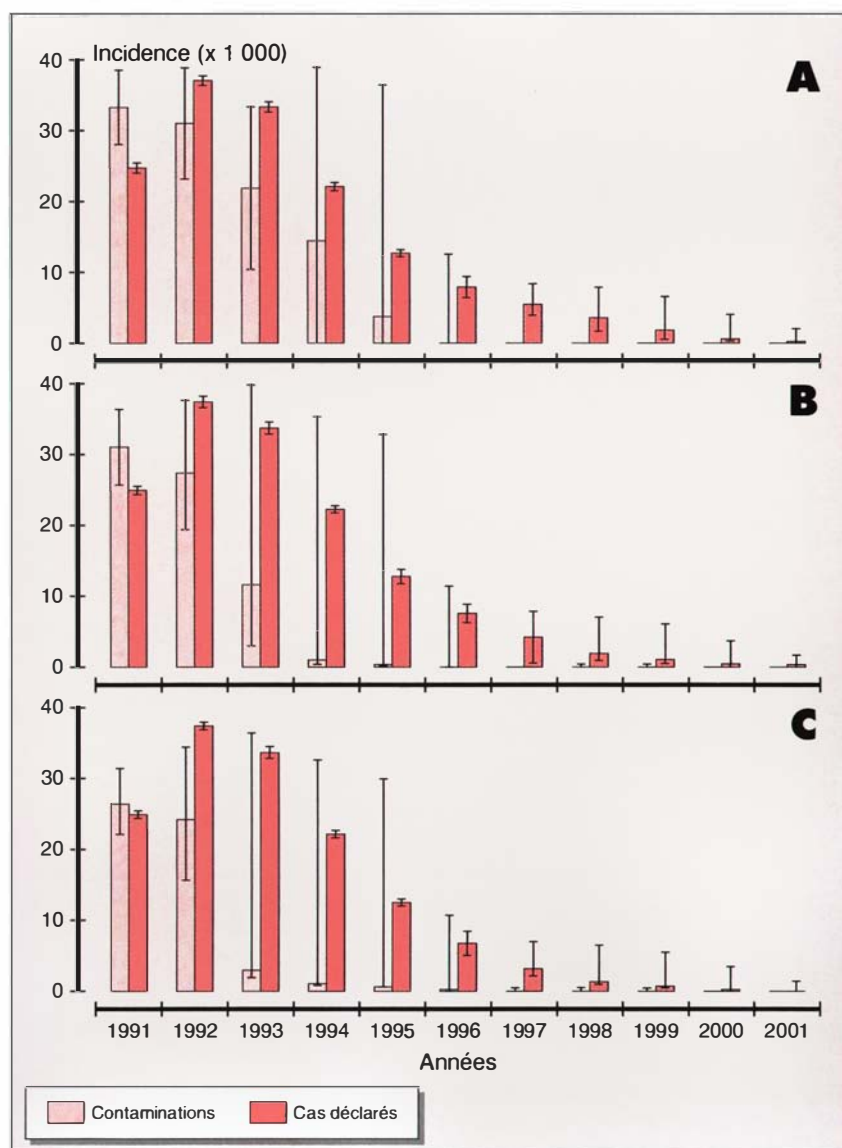


Figure 2. **Prédiction de l'incidence des cas d'ESB ou de contaminations par son agent par an, selon le risque de transmission maternelle.** A : pas de transmission, B : risque de 10 % pendant les 6 derniers mois d'incubation précédant la déclaration clinique de la maladie, C : risque de 10 % au cours de la dernière année précédant la déclaration clinique. Il faut noter l'importante incertitude concernant les contaminations au cours des dernières années : 1 000 à 30 000. (D'après [3].)

études permettent de faire remonter l'épizootie à 1980. Il est possible que la longue période d'incubation observée chez ces animaux soit liée au fait que les animaux âgés seraient moins sensibles à l'agent transmissible ou à un effet-dose. Cet effet-dose a été étudié chez de jeunes bovins contaminés expérimentalement par voie orale par des quantités croissantes de cerveau bovin infecté : la durée d'incubation est

diminuée de 10 mois lorsque la dose est la plus forte. Enfin, les calculs d'Anderson *et al.* permettent de penser que la contamination des bovins a lieu surtout au jeune âge (en moyenne 1,31 an).

En outre, les auteurs ont étudié les effets sur l'épizootie d'une transmission maternelle pouvant survenir avec un risque de 10 % lorsque la vache est dans l'année ou les six derniers mois précédant la déclaration

clinique de la maladie (figure 2). Cette proposition vient du grand nombre d'animaux contaminés nés après l'interdiction des farines animales : parmi ceux-ci 4,2 % étaient nés de vaches ESB (figure 3). Ces cas sont appelés NAIF pour « nés après l'interdiction des farines ». Actuellement, la possibilité d'une transmission maternelle qui fut très controversée, ne peut plus être exclue devant les résultats de l'étude sur 7 ans concernant deux groupes d'environ 300 veaux nés en 1989 de vaches ESB ou de vaches indemnes du même troupeau (les résultats préliminaires concernent 27 % de ces veaux par groupe) : 15 % des bovins nés de mère ESB ont développé la maladie, contre 5 % dans le lot témoin. Les autres hypothèses seraient : soit l'utilisation persistante de farines de viande après l'interdiction, mais on peut s'interroger sur la réalité de stocks restant dans les fermes laitières depuis 1988 ou de l'inconscience de l'éleveur anglais qui ferait courir un tel risque à son cheptel ; soit une transmission horizontale, par contamination de l'environnement par les délivrances, la consommation de colostrum. Rappelons qu'on n'a pas pu mettre en évidence à ce jour chez la souris de contamination par le lait.

Le futur

Le Tableau I rapporte les prévisions d'infections et de cas déclarés de 1996 à 2001, selon les hypothèses retenues : transmission maternelle nulle, efficace au cours des six mois ou des douze mois précédant la déclaration clinique de la maladie chez la vache. On peut constater que les intervalles de prédiction sont extrêmement vastes, mais que l'infection devrait évoluer vers une extinction dans les premières années du siècle prochain (sans que l'on puisse prédire le nombre de cas d'ESB qui seront encore déclarés en 2001 en Grande-Bretagne).

Une étude très complexe vise à déterminer la meilleure politique d'abattage, c'est-à-dire le nombre minimal de bovins à abattre pour éviter le maximum de nouvelles infections (Tableau II). Si rien n'est fait, c'est entre 6 000 et 12 000 nouvelles infections qui surviendront. Sachant

Tableau II
EFFETS PRÉVISIONNELS DE DIFFÉRENTES POLITIQUES D'ABATTAGE

N°	Descriptif de la politique d'abattage	Cas évités		Bêtes abattues		Nombre d'élevages touchés	Vaches abattues/cas évités
		nombre	%	Nombre	%		
1	Politique non ciblée Tout le cheptel	6 950	100	9 360 000	100	111 000	1 300
2	Politique ciblée sur l'âge Tout bovin né avant 7/1988	250	4	352 000	3,8	< 110 000	1 400
3	Tout bovin né entre 10/1990 et 6/1993	3 600	51	2 030 000	22	< 110 000	564
4	Politique fondée sur le troupeau atteint • Tout animal né dans un troupeau où il y a eu au moins un cas entre 1/1991 et 12/1995	6 300	90	2 870 000	31	28 500	455
5	• <i>Idem</i> , mais seulement si un animal de la même classe d'âge a été atteint	650	9	30 100	0,32	1 460	46
6	• <i>Idem</i> , mais étendu à la cohorte née entre 7/1989 et 9/1990	1 580	23	127 000	1,4	6 240	80
7	Politique fondée sur l'incidence dans les troupeaux atteints • Animaux nés entre 7/89 et 6/92 dans un troupeau avec 1 cas par cohorte d'âge par 27 déclaré entre 1/91 et 12/95	691	10	21 300	0,23	638	31
8	• <i>Idem</i> mais 1 cas par 50 bovins	1 420	20	71 900	0,77	2 000	51
9	Politique fondée sur la transmission maternelle • Animaux nés après 10/90 dans les 6 mois précédant la manifestation de la maladie chez la mère	797	11	< 22 000	0,24	< 22 000	28
10	• Animaux nés après 10/90 dans les 12 mois précédant la manifestation de la maladie chez la mère	1 100	22	< 44 000	0,47	< 35 600	40
11	Politique combinée • Incidence 1/27 + politique maternelle : combinaison 7 + 9	1 490	21	< 44 000	0,47	25 500	30
12	• Incidence 1/50 + politique maternelle : combinaison 8 + 9	2 220	32	< 94 000	1,0	26 800	42

toutes ces hypothèses d'abattage, la plus radicale étant l'abattage de tout le cheptel britannique (9,4 millions de bêtes), les mieux ciblées ne préconisant d'abattre que les animaux nés de mère en fin d'incubation (entre 20 000 et 40 000 animaux). Mais, quelle que soit la politique d'abattage adoptée, le modèle prévoit l'extinction de l'épizootie dans cinq ans. Ce sont, bien sûr, des questions fort graves. Anderson *et al.* tirent les conséquences du modèle mis au point, mais on n'est pas sûr que leurs hypothèses soient suffisamment étayées. Soixante-dix pour-cent des animaux sont abattus pour la consommation avant l'âge de 4 ans, si bien qu'on ne connaît que peu de choses sur l'histoire naturelle de la maladie, et en particulier sur les modes de transmission. Insistons sur

le fait que la transmission materno-fœtale dont nous venons de parler n'a d'existence que mathématique. Le rapport du SEAC de juillet 1996 faisant état de 5 % des veaux atteints dans le troupeau constitué de vaches saines est, à cet égard, extrêmement inquiétant. Il serait particulièrement urgent d'avoir un test qui permettrait de diagnostiquer l'infection avant l'apparition des signes neurologiques. Il semble que la découverte d'un marqueur urinaire ait été signalée [4]. Reste à savoir à quel stade de l'incubation il devient présent ■

RÉFÉRENCES

1. Dormont D, Bursaux E. Dernière heure : l'encéphalopathie spongiforme bovine : commentaires sur un cyclone. *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 673.

2. Gail MH, Brookmeyer R. Methods for projecting course of acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80 : 900-11.

3. Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse MEJ, Watt CJ, *et al.* Transmission dynamics and epidemiology of BSE in british cattle. *Nature* 1996 ; 382 : 779-88.

4. Brugère H, Banissi-Sabourdy C, Planques B, Brugère-Picoux J, Chatelain J, Tournaire MC, Buvet R. Electrochemical analysis of urine in Alzheimer patients and in ruminants with spongiform encephalopathies (scrapie and BSE). *IIIrd International symposium on transmissible subacute spongiform encephalopathies : prion diseases*. Paris 18-20 mars 1996.

Remerciements

Je remercie très vivement Jeanne Brugère-Picoux et Dominique Dormont pour une relecture attentive de ce texte.