

Bull. Acad. Vét. de France, 1990, 63, 347-359

COMMUNICATIONS

Aspects cliniques et épidémiologiques des encéphalopathies spongiformes subaiguës en médecine vétérinaire

par Jeanne BRUGÈRE-PICOUX*, Jacqueline CHATELAIN**
et Françoise CATHALA***

RÉSUMÉ

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës dues à un agent transmissible non conventionnel (ATNC) sont caractérisées cliniquement par des troubles nerveux sensitifs et moteurs évoluant, après une longue période d'incubation, vers une grande misère physiologique et une issue toujours fatale. Dans les conditions naturelles le principal mode de contagion est la voie orale (aliment souillé, protéines animales non décontaminées...). Le fait qu'une composante génétique intervienne dans la réceptivité des animaux à l'ATNC peut laisser penser à une maladie héréditaire. Ceci conduit l'éleveur à ne pas signaler l'existence de la maladie dans son élevage, lorsque celle-ci n'est pas soumise à déclaration obligatoire.

Mots clés : Encéphalopathie spongiforme bovine - Tremblante.

* Professeur de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de Basse-Cour, Ecole Nationale Vétérinaire - 94700 Maisons-Alfort cedex 04.

** Docteur ès Sciences, Neurochimie et Communications Cellulaires en Pathologie Humaine, Hôpital Saint-Louis, Paris.

*** Directeur de Recherches Honoraire INSERM, ancien interne des Hôpitaux de Paris, Neurologie, Virologie, 68, bd St-Michel - 75006 Paris.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF SUBACUTE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES IN VETERINARY MEDICINE

The subacute bovine spongiform encephalopathies caused by a non conventional transmissible agent (NCTA) are clinically characterized by sensitive and motorial nervous disorders. After a long incubation period, these disorders develop into a great physiological misery, and the issue is always fatal. In natural conditions, the mean of transmission is mainly oral (polluted food, non decontaminated animal proteins...). As a genetic factor interferes with susceptibility to NCTA, the disease could be thought hereditarian. It is the reason why a breeder would not declare the illness in his herd, when the declaration is not compulsory.

Key words : Bovine spongiform encephalopathie - Scrapie.

GENERALITES

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës sont des maladies dues à un agent transmissible non conventionnel (ATNC) et caractérisées cliniquement, après une longue période d'incubation, par l'apparition de troubles nerveux sensitifs et moteurs évoluant très lentement, de façon apyrétique, vers une issue toujours fatale.

Au point de vue anatomo-pathologique, il s'agit d'une atteinte dégénérative du système nerveux central.

La plus connue de ces encéphalopathies est la *tremblante* qui, décrite il y a plus de 2 siècles chez le mouton et la chèvre (en particulier en Europe), représente le meilleur modèle naturel pour l'étude des encéphalopathies spongiformes humaines et animales.

Il importe de rappeler ici que, pour la première fois au monde, entre 1936 et 1939, les Prs CUILLE et CHELLE, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, démontrèrent que la tremblante était d'origine infectieuse et que sa transmission était associée à une longue période d'incubation chez le mouton et chez la chèvre [11, 12].

Plus tard, CHANDLER réussit à transmettre la maladie ovine à des animaux de laboratoire comme la souris [4] en 1961 et le rat [5] en 1963 ce qui facilita les études ultérieures sur la pathogénie de cette affection.

A la même période des visons d'élevage furent contaminés (« encéphalopathie transmissible du vison ») par des carcasses de moutons atteints de tremblante [23].

Depuis 1980, la maladie a été décrite chez les ruminants sauvages en liberté ou en captivité (chevreuil, daim, élan, antilope...) sous le nom

de « maladie du dépérissement chronique » ou « chronic wasting disease » [37, 38].

Plus récemment, en 1986, des bovins furent reconnus comme ayant une affection comparable à la tremblante, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), au Royaume-Uni [34, 36].

Il est également possible que des félidés comme le chat (en particulier dans le cas du syndrome de Key-Gaskell) ou le tigre soient également atteints par cette affection transmissible.

Tous ces faits posent le problème du risque de transmission de l'ATNC à l'homme. C'est la raison pour laquelle des essais de reproduction expérimentale de la maladie ont été effectués au Royaume-Uni chez le porc par inoculation intracérébrale ou orale. Les premiers résultats montrent que le porc est sensible à l'inoculation par la voie intracérébrale (voie pour laquelle la durée d'incubation est la plus courte) [15].

Ces encéphalopathies spongiformes subaiguës rencontrées chez les animaux sont comparables à des maladies humaines relativement rares, les démences pré-séniles transmissibles, décrites au début de notre siècle, comme la *maladie de Creutzfeldt-Jakob* (MCJ) et le *syndrome de Gerstmann-Sträussler* (SGS) ou le *Kuru*.

La MCJ a pu être transmise accidentellement à l'homme par l'intermédiaire de matériel ou de tissus contaminés (électrodes, hormone de croissance naturelle, greffes de tissu...). Quant au Kuru, dont l'étude épidémiologique a valu à GAJDUSEK le Prix Nobel de médecine en 1976, cette affection était observée dans une peuplade de Nouvelle-Guinée (les Fore) qui pratiquait le cannibalisme rituel en consommant leurs morts (la contamination pouvait être aussi la conséquence de lésions cutanées pendant la préparation du repas). Ce n'est qu'à partir des années 1950, avec la disparition de ce cannibalisme que le nombre annuel des cas diminua de 200 (en 1957) à près de 25 (en 1975), la période d'incubation du Kuru pouvant atteindre 30 ans.

Il n'a jamais été possible de démontrer que ces affections humaines pouvaient être d'origine animale. Les études effectuées entre 1968 et 1982 en vue d'établir une éventuelle relation entre les cas de MCJ observés en France et la tremblante du mouton ont souligné les difficultés rencontrées pour établir cette relation qui confirmerait ou infirmerait la possibilité d'une contamination à partir des ovins [9]. D'autres enquêtes effectuées en Tchécoslovaquie permettent de noter une augmentation du nombre des cas de MCJ dans certaines régions où l'on élève des moutons. Cependant, il est souvent difficile de trouver une corrélation significative car la MCJ est rare : environ 1 cas pour 1 million.

En raison de l'apparition soudaine et localisée au Royaume-Uni de l'ESB, du nombre des bovins contaminés par l'ATNC ou suspects de l'être, le risque d'une contamination humaine ne peut être considéré

comme nul. C'est la raison pour laquelle, au Royaume-Uni, les principaux tissus d'origine bovine pouvant être contaminants (abats) ne doivent pas être utilisés pour l'alimentation humaine. Depuis le 30 septembre 1990, cette interdiction s'étend à tous les aliments destinés aux animaux y compris les animaux de compagnie.

I. ASPECTS CLINIQUES DES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES

En médecine vétérinaire les aspects cliniques de ces encéphalopathies spongiformes ont été décrits initialement chez les ruminants.

SYMPTÔMES

La symptomatologie est bien décrite surtout chez les *petits ruminants* atteints de la tremblante. Après une période d'incubation remarquablement longue, de plusieurs mois (au minimum 10 mois) à plusieurs années (en général 2 ou 3 ans) apparaissent les manifestations cliniques [7]. Dans les élevages très contaminés on peut remarquer un raccourcissement progressif de la période d'incubation [7, 16].

Classiquement, bien que la maladie puisse revêtir divers aspects cliniques, on distingue deux formes évolutives de la tremblante chez les ovins : la forme prurigineuse et la forme nerveuse selon la prédominance des troubles nerveux d'ordre sensitif et moteur caractérisant cette affection (prurit, tremblements et hyper-excitabilité, ataxie locomotrice). En tenant compte de l'apparition et de la prédominance des troubles moteurs ou des troubles sensitifs, l'évolution clinique peut être divisée en quatre périodes [1, 6].

La première période débute de façon insidieuse sans modifier l'état général. On observe un *prurit* siégeant d'abord au niveau de la tête et en région dorso-lombaire. L'animal se gratte parfois vigoureusement, la laine se feutre et des zones dépilées apparaissent (dos, croupe). Certains animaux se mordillent les parties inférieures des membres (grignotement).

L'hyper-excitabilité apparaît simultanément ou quelques jours après le développement du prurit. Elle se traduit par une agitation anormale accompagnée de fuites subites sans motif apparent. Chez la plupart des malades, on remarque une hyperesthésie manifeste accompagnée de tremblements d'abord localisés (tête) et transitoires, de plus en plus fréquents, allant en se généralisant. On peut noter aussi des grincements de dents.

La deuxième période voit l'aggravation des signes précédents et le développement d'une incoordination locomotrice. Parfois les animaux présentent une posture caractéristique avec les membres postérieurs

ramenés sous le corps en favorisant le rehaussement du train postérieur par comparaison avec l'avant-main et les oreilles toujours vers l'avant [31]. L'incoordination locomotrice est caractérisée par une démarche hésitante, incertaine accompagnée de trébuchements ou d'une chute. Lorsque l'on oblige l'animal à courir, celui-ci trotte des antérieurs et galope des postérieurs.

La troisième période correspond à l'aggravation des troubles moteurs et à l'extension des lésions nerveuses, l'animal restant volontiers en décubitus, le relever étant souvent difficile.

La quatrième période évolue alors rapidement en raison d'un décubitus permanent vers une issue fatale.

La durée globale de la maladie varie de 2 à 6 mois (en moyenne 3 mois). Les variations cliniques sont dues non seulement aux races ovines et caprines mais aussi aux souches différentes d'ATNC.

Chez les bovins, la période d'incubation dure 2 à 9 ans.

L'attention de l'éleveur est attirée en premier lieu par une modification du comportement de l'animal. L'animal est nerveux (craintif), refuse d'entrer dans la salle de traite ou peut réagir violemment par des coups de pied lors d'une manipulation. Il reste à l'écart du troupeau au pâturage. L'animal gratte le sol ou se lèche continuellement le mufle. On peut également noter des grincements de dents.

L'éleveur signale également des troubles locomoteurs, en particulier une ataxie au niveau du train postérieur. Parfois les animaux présentent une posture caractéristique avec les membres postérieurs ramenés sous le corps en favorisant le rehaussement du train postérieur, avec la queue relevée. Dans d'autres cas on observe une hypermétrie. La démarche est hésitante, incertaine accompagnée de trébuchements. Les chutes sont fréquentes, le relever difficile. D'autres anomalies peuvent être observées : tremblements, mouvements fréquents de l'oreille, prurit.

Puis l'on observe l'aggravation des troubles moteurs avec l'extension des lésions nerveuses (avec une diminution de l'hyper-esthésie), l'animal restant volontiers en décubitus, les efforts de relever sont souvent infructueux. L'animal est alors le plus souvent euthanasié.

La durée de la maladie est variable. Après l'apparition des symptômes, la durée de l'évolution jusqu'à la mort de l'animal (mort naturelle ou euthanasie) varie de 7 jours à plusieurs mois (6 à 8 semaines dans la majorité des cas).

LÉSIONS

Les lésions macroscopiques sont surtout liées au prurit (dépilations, excoriations dues au grattage), au décubitus (escarres) et à l'amaigrissement. Elles sont peu spécifiques.

Les lésions histologiques sont plus spécifiques : les liaisons névraxi-ques seront plus caractéristiques dans le système nerveux central (substance grise). Les localisations anatomiques peuvent différer selon l'espèce concernée mais elles siègent principalement au niveau de la protubérance annulaire et du bulbe.

Chez le mouton, les lésions concernent le bulbe, la protubérance, le cervelet et le mésencéphale.

Chez la chèvre, les lésions seront recherchées dans le diencephale, le mésencéphale, le bulbe et le cortex cérébelleux [21].

Chez les bovins, WELLS et col. [33] ont montré que le bulbe (et plus particulièrement le noyau du faisceau solitaire ainsi que le noyau spinal du nerf trijumeau) représentait le prélèvement de choix pour confirmer les cas d'ESB (fig. 1).

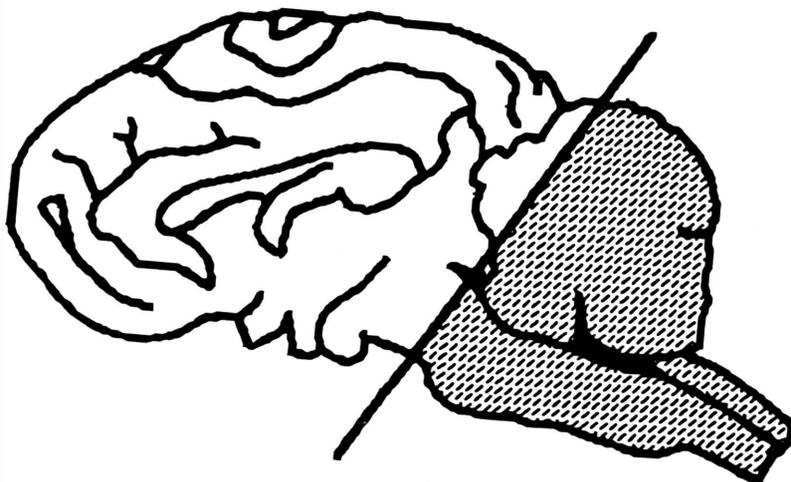


Fig. 1

Prélèvement d'encéphale en vue d'un examen histologique. Le prélèvement de choix est la portion située en arrière du plan de la coupe représentée sur ce schéma, de façon que le tronc cérébral soit compris dans sa totalité.

Les lésions spécifiques concernent surtout les neurones : rétraction et augmentation de la basophilie, vacuolisation du corps cellulaire. Des modifications spongiformes interstitielles sont également observées. Enfin, on remarquera la présence de plaques amyloïdes et une atteinte des astrocytes (hypertrophie des astrocytes et astrogliose) en particulier si l'on utilise des colorations spécifiques.

Ni l'astrocytose, ni les vacuolisations neuronales ou la spongiose du neuropile ne sont pathognomoniques des encéphalopathies spongiformes transmissibles mais leur présence simultanée dans le système nerveux central d'un même animal suggère fortement une affection due à un ATNC.

L'emploi du microscope électronique permet d'observer des structures fibrillaires (« scrapie-associated fibrils » ou SAF) dans le cerveau mais aussi, selon certains auteurs, dans la rate et les nœuds lymphatiques. L'aspect ultrastructural de ces SAF dépend de la méthode de préparation.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique positif repose sur des données épidémiologiques (régions géographiques et troupeaux où la tremblante est connue, en raison du caractère familial de la maladie ou cohabitation des caprins avec un troupeau ovin atteint, cas particulier du Royaume-Uni avec l'ESB) et sur *l'examen clinique des animaux adultes* (évolution lente, prurit, tremblements incoordination locomotrice et/ou troubles du comportement avec perte de l'instinct grégaire, mais variations cliniques selon les individus). Les seuls critères de diagnostic sur le vivant pouvant être utilisés restent pour l'instant l'emploi de l'électro-encéphalogramme : des modifications typiques des tracés ont été décrites. Cependant, pour l'instant cette méthode reste limitée à un usage expérimental.

Le diagnostic différentiel est surtout important à considérer chez les bovins lors de l'apparition d'un premier cas dans un troupeau. Ce diagnostic concerne les autres affections nerveuses comme la rage ou encore la maladie d'Aujeszky. Au Royaume-Uni, indemne de rage, ce diagnostic différentiel doit être effectué en premier lieu avec la listériose, l'hypomagnésémie ou l'acétose.

Le diagnostic de laboratoire. Le diagnostic de ces affections spongiformes est actuellement essentiellement *histologique*, les prélèvements de choix étant pratiqués à la faveur d'une section en avant de la protubérance annulaire (fig. 1).

L'observation au *microscope électronique* des filaments associés à la tremblante ou à l'ESB ou « scrapie-associated fibrils » (SAF) représente également une aide au diagnostic rapide (en 48 h) de ces affections mais cette technique n'est pas utilisée en routine.

L'inoculation d'une espèce sensible est difficile à réaliser chez les animaux de laboratoire pour des raisons économiques et surtout du fait de la durée de l'incubation.

Il n'existe pas de *méthode sérologique* utilisable pour détecter l'agent de la tremblante ou de l'ESB.

Les recherches en cours de *marqueurs biochimiques* associés à ces encéphalopathies spongiformes subaiguës permettront peut-être dans l'avenir un diagnostic sur le vivant. A titre d'exemple le dosage de la sérotonine s'est révélé un bon marqueur [10].

II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

En ce qui concerne la répartition géographique de la *tremblante*, il ne semble pas qu'un seul pays dans le monde soit indemne. Seules l'Australie et la Nouvelle-Zélande prétendent avoir éliminé cette affection. L'Afrique du Sud, le Canada et les Etats-Unis, après de nombreuses tentatives d'éradication, reconnaissent leurs échecs [24]. En France, les Causses et les Pré-Alpes sont traditionnellement connues comme régions à tremblante ovine [19] mais en fait cette affection existe sur tout le territoire avec des incidences plus ou moins importantes [9].

Dans les élevages endémiquement atteints l'incidence de la tremblante exprimée cliniquement chez le mouton est de l'ordre de 5 à 10 % de la production annuelle [7], 70 % des cas apparaissant à un âge compris entre 2 et 4 ans. Cependant, il faut remarquer que, dans un élevage atteint, on peut observer chez les 90 à 95 % des moutons « apparemment sains » une modification de certains paramètres biologiques qui seront différents statistiquement si l'on effectue une comparaison avec des moutons sains provenant d'élevages indemnes de tremblante depuis 30 ans [8]. La question peut être posée d'un portage éventuel de l'ATNC par ces moutons « apparemment sains » et, par conséquent, du rôle de ces animaux dans le maintien et la diffusion de la maladie dans l'élevage.

A l'heure actuelle, l'ESB a été rencontrée dans le Royaume-Uni et en Irlande, ainsi que dans le sultanat d'Oman à la suite de l'importation de deux vaches anglaises [3]*. L'ESB a été également suspectée aux Etats-Unis en raison de l'observation en 1985 par MARSH d'une encéphalopathie chez le vison après la consommation d'un aliment d'origine uniquement bovine (vaches couchées abattues). Il avait d'ailleurs été possible de reproduire une ESB chez deux veaux ayant reçu par la voie intracérébrale l'agent de l'encéphalopathie du vison.

Depuis la première identification de la maladie en novembre 1986 et plus particulièrement depuis le 1^{er} juin 1988 où cette maladie fut soumise à une déclaration obligatoire dans le Royaume-Uni, le nombre des cas cliniques confirmés n'a cessé d'augmenter. En juillet 1990 plus de 15 000 cas ont été confirmés dans plus de 8 000 fermes anglaises, soit actuellement près de 1 200 cas déclarés par mois dans tout le

* Depuis la présentation de cette communication, un cas a été officiellement reconnu en novembre 1990, dans le Jura suisse.

Royaume-Uni. Si dans certaines régions géographiques du nord, le pourcentage des troupeaux bovins atteints ne dépasse pas 10 %, il n'en est pas de même dans d'autres régions où l'on observe une incidence supérieure pouvant atteindre 46 %. Cependant, le plus souvent (dans 60 % des troupeaux) un seul cas sera observé par élevage, 20 % et 10 % des troupeaux ayant présenté 2 cas et 3 cas respectivement.

Actuellement les vétérinaires anglais n'ont encore aucune certitude quant à l'avenir de la situation épidémiologique. Connaissant d'une part la période d'incubation de l'ESB et sachant d'autre part que l'apport de protéines animales dans l'alimentation des bovins est frappé d'une interdiction datant de juillet 1988, trois scénarios sont possibles [36] :

Selon le premier scénario, il n'y a ni transmission verticale, ni transmission horizontale : l'extinction de la maladie peut être prévue pour 1999. La seconde éventualité correspond à la possibilité d'une transmission verticale de la vache au veau ce qui pourra retarder cette extinction. Enfin, dans le troisième scénario, cas le plus pessimiste la maladie se révèle transmissible chez les bovins par la voie horizontale. Il est alors difficile de prévoir l'extinction de cette affection dans le Royaume-Uni. La maladie risque alors de présenter le caractère endémique que nous lui connaissons avec la tremblante dans de nombreux pays.

MODES DE CONTAMINATION

Les modalités de l'apparition d'une encéphalopathie spongiforme dans un troupeau de ruminants sont variées.

L'hypothèse d'une *contamination par la voie orale* de ces encéphalopathies spongiformes est étayée par les faits suivants :

— la tremblante a été reproduite expérimentalement chez le mouton ou chez la chèvre après l'ingestion du placenta de brebis infectées [32] ;

— les premiers cas d'encéphalopathie spongiforme transmis par l'intermédiaire d'un aliment contaminé par des matières premières d'origine ovine ont été observés il y a plusieurs années chez le vison [23] et plus tard chez des animaux de zoo ;

— le seul dénominateur commun entre les bovins atteints d'ESB était l'administration d'un aliment comportant des farines de viandes ou d'os. Par ailleurs, il s'avérait qu'une modification avait été apportée, aux environs de 1980, dans le mode de préparation de ces farines, permettant ainsi d'estimer que les jeunes bovins avaient pu être infectés à partir de 1981, le plus souvent vers l'âge de 6 mois.

L'ATNC infectant dans ces farines était vraisemblablement d'origine ovine (carcasses de moutons atteints de tremblante) puis bovine (par recyclage de carcasses de bovins infectés dans cette chaîne alimentaire). Cette dernière hypothèse ne peut être exclue en raison de l'importance

de l'enzootie chez les vaches anglaises et aussi d'une diminution de la période d'incubation (de 4 ou 5 ans), après « adaptation » de l'ATNC à l'espèce bovine.

L'interdiction, en date du 18 juillet 1988, de l'utilisation des protéines animales au Royaume-Uni pour l'alimentation des ruminants doit permettre de vérifier si la transmission de l'ESB peut être verticale et/ou horizontale. Si l'aliment représentait un « cul-de-sac » épidémiologique, les animaux nés après le 18 juillet 1988 ne devraient pas être atteints d'ESB. En raison de la longueur de la période d'incubation (de l'ordre de 2 à 9 ans), ce n'est que dans les années 1992-1993 que l'on pourra conclure.

Ceci montre que les pays indemnes risquent surtout de voir apparaître des cas d'ESB à la suite des importations d'origine anglaise d'animaux ou de farines de viandes contaminées avant la mise en place des mesures de protection.

Le seul problème réside dans la possibilité d'une transmission d'un animal à l'autre par contact ou peut-être dans l'existence de cas sporadiques d'ESB jusque-là méconnus dans d'autres pays comme cela a pu être évoqué aux Etats-Unis. Dans ce dernier cas il importerait de rechercher tous les facteurs épidémiologiques en cause (infectieux, héréditaires....).

La possibilité d'une transmission verticale ou horizontale de ces encéphalopathies spongiformes est connue dans la tremblante des petits ruminants.

En ce qui concerne la possibilité d'une *transmission horizontale* « par contact » celle-ci a été observée entre le mouton et la chèvre dès 1942 par CHELLE [16] puis signalée par de nombreux auteurs [2, 21, 25, 27, 30] mais des cas de tremblante ont pu être observés chez des chèvres n'ayant eu aucun contact avec des moutons [22]. Cette transmission semble pouvoir également s'effectuer *par l'intermédiaire d'une pâture contaminée* [28].

La *transmission verticale* semble possible *in utero* (ou juste après le part), l'agent infectieux étant retrouvé en grande quantité dans les cotylédons chez la brebis infectée [32] mais il n'a jamais été mis en évidence dans le fœtus d'une brebis infectée [20]. Lors de cette transmission directe, la brebis transmet également la susceptibilité génétique ainsi que le ou les gènes portant la ou les mutations [13]. Cependant, il ne semble pas exister une transmission *in ovo*, ce qui permet d'envisager le transfert d'embryons pour pallier l'importation d'animaux atteints [17]. Il n'a pas été possible de démontrer que l'ATNC pouvait être transmis par le lait ou le colostrum [20, 21].

Enfin, *d'autres modes de contamination* « accidentels » ont été notés comme, par exemple chez le mouton, la transmission de l'agent infectieux

par l'intermédiaire d'un vaccin contre le louping-ill (vaccin formolé préparé à partir d'un cerveau de brebis atteinte) [18].

Une prédisposition héréditaire semble intervenir [14] mais il n'est pas possible de savoir si les animaux « résistants » sont infectés et porteurs inapparents [26].

CONCLUSION

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës chez les animaux représentent un excellent modèle d'étude pour les mêmes affections rencontrées en médecine humaine. Si le problème de la santé animale est très actuel avec l'apparition récente de l'ESB, celui de la santé publique ne doit pas être exclu ne serait-ce qu'en raison du nombre des essais positifs de transmissions expérimentales interspécifiques.

L'éradication de ces encéphalopathies spongiformes chez les ruminants dans les pays où ces maladies sévissent de façon endémique ne peut être efficace que par :

1. L'élimination des troupeaux infectés par abattage (ce qui implique une indemnisation des éleveurs).
2. L'élimination des lignées sensibles et leur remplacement par des lignées résistantes.
3. Une surveillance continue des troupeaux et de leur filiation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BERTRAND (I.), CARRÉ (H.), LUCAM (F.). — La tremblante du mouton. *Rec. Méd. Vét.*, 1937, 113, 586-603.
- [2] BROTHERSTON (J.G.), RENWICK (C.C.), STAMP (J.J.) *et al.* — Spread of scrapie by contact to goats and sheep. *J. Comp. Pathol.*, 1968, 78, 9-17.
- [3] CAROLAN (J.P.), WELLS (G.A.H.), WILESMITH (J.W.). — BSE in Oman. *Vet. Rec.*, 1990, 126, 92.
- [4] CHANDLER (R.L.). — Encephalopathy in mice produced by incubation with scrapie brain material. *Lancet*, 1961, 1378-1379.
- [5] CHANDLER (R.L.), FISHER (J.). — Transmission of scrapie to rats. *Lancet*, 1963, 1165.
- [6] CHANTAL (J.). — Les infections virales à évolution lente. Note I : la tremblante du mouton. *Revue Méd. Vét.*, 1972, 123, 99-115.
- [7] CHATELAIN (J.), BARON (H.), BAILLE (V.), BOURDONNAIS (A.), DELASNERIE-LAUPRETRE (N.), CATHALA (F.). — Study of endemic scrapie in a flock of the France sheep. *Eur. J. Epidemiol.*, 1986, 2, 31-35.
- [8] CHATELAIN (J.), DAUTHEVILLE-GUIBAL (C.). — Ovine Scrapie : follow-up of sheep belonging to an endemic scrapie-infected flock. *Eur. J. Epidemiol.*, 1989, 5, 113-116.

- [9] CHATELAIN (J.), CATHALA (F.), BROWN (P.), RA-HARISSON (S.), COURT (L.), GAJDUSEK (D.C.). — Epidemiologic comparisons between Cretzfeldt-Jakob disease and scrapie in France during the 12 years period 1968-1979. *J. Neurol. Sci.*, 1981, 51, 329-337.
- [10] CHATELAIN (J.), HAIMART (M.), LAUNAY (J.M.), BAILLE (V.), DREUX (C.), CATHALA (F.). — Sérotoninémie et histaminémie chez des ovins endémiquement atteints de tremblante. *C.R. Soc. Biol.*, 1984, 178, 664-670.
- [11] CUILLE (J.), CHELLE (P.L.). — La tremblante du mouton est-elle déterminée par un virus filtrable ? *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1938, 206, 1687-1688.
- [12] CUILLE (J.), CHELLE (P.L.). — Transmission expérimentale de la tremblante chez la chèvre. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1939, 208, 1058-1060.
- [13] DICKINSON (A.G.), STAMP (G.W.), RENWICK (C.C.). — Maternal and lateral transmission of scrapie in sheep. *J. Comp. Pathol.*, 1975, 84, 19-25.
- [14] DICKINSON (A.G.), STAMP (J.T.), RENWICK (C.C.). — Maternal and lateral transmission of scrapie in sheep. *J. Comp. Path.*, 1974, 84, 19-25.
- [15] Extension of BSE feed ban. *The Guardian*, 28 september 1990.
- [16] FOSTER (J.D.), DICKINSON (A.G.). — Genetic control of scrapie in Cheviot and Suffolk sheep. *Vet. Rec.*, 1988, 123, 159.
- [17] FOOTE (W.C.), CALL (J.W.), BUNCH (T.D.), PITCHER (J.R.). — Embryo transfer in the control of transmission of scrapie in sheep and goats. *Proc. 90th Annual Meeting of the United States Animal Health Association*, Louisville, Kentucky, 19-24 october 1986, 413-416.
- [18] GORDON (W.J.), BROWNLEE (A.), WILSON (D.R.). — Studies on louping-ill, tick born fever et scrapie. *Proc. 3rd International Congress of microbiologists* (New York), 1959, 362-363.
- [19] GUILHON (J.C.), LUCAM (F.). — Cœnurose et tremblante du mouton. *Bull. Acad. Vét.*, 1953, 26, 327-329.
- [20] HADLOW (W.J.), KENNEDY (R.C.), RACE (R.E.). — Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 657-664.
- [21] HADLOW (W.J.), KENNEDY (R.C.), RACE (R.E.) *et al.* — Virologic and neuro-histologic findings in dairy goats affected with natural scrapie. *Vet. Pathol.*, 1980 b, 17, 187-199.
- [22] HARTCOURT (R.A.), ANDERSON (M.A.). — Naturally-occurring scrapie in goats. *Vet. Rec.*, 1974, 94, 504.
- [23] HARTSOUGH (G.R.), BURGER (D.). — Encephalopathy of mink. I. Epizootiologic and clinical observations. *J. Infect. Dis.*, 1965, 115, 387-392.
- [24] HOURRIGAN (J.L.), KLINGSPORN (A.L.), CLARK (W.W.), DECAMP (M.). — Epidemiology of scrapie in the United States. In « *Slow Transmissible Disease of the Nervous System* », Ed. Prusiner S.B. and Hadlow W.J., Academic Press, 331-356, New York, 1979.
- [25] HOURRIGAN (J.L.), KLINGSPORN (A.L.), Mc DANIEL (H.A.) *et al.* — Natural scrapie in a goat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1969, 154, 538-539.
- [26] HUNTER (N.), FOSTER (J.D.), DICKINSON (A.G.) *et al.* — Linkage of the gene for the scrapie-associated fibril protein (PrP) to the Sip gene in Cheviot sheep. *Vet. Rec.*, 1989, 124, 364-366.
- [27] Mac KAY (J.M.K.), SMITH (W.). — A case of scrapie in a uninoculated goat a natural occurrence or a contact infection. *Vet. Rec.*, 1961, 73, 394-396.
- [28] PALLSON (P.A.). — Rida (scrapie) in Iceland and its epidemiology. In « *Slow Transmissible Disease of the Nervous System* », Ed. Prusiner S.B. and Hadlow W.J., Academic Press, 357-366, New York, 1979.

- [29] PARRY (H.B.). — Scrapie : a transmissible and hereditary disease of sheep. *Heredity*, 1962, 17, 75-105.
- [30] PATTISON (I.H.). — The spread of scrapie by contact between affected and healthy sheep, goats or mice. *Vet. Rec.*, 1964, 76, 333-336.
- [31] PATTISON (I.H.), GORDON (W.S.), MILLSON (G.C.). — Experimental production of scrapie in goats. *J. Comp. Pathol.*, 1959, 69, 300-312.
- [32] PATTISON (I.H.), HOARE (M.N.), JEBBETT (J.N.). — Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie affected sheep. *Vét. Rec.*, 1972, 90, 465-468.
- [33] WELLS (G.A.H.), HANCOCK (R.D.), COOLEY (W.A.) *et al.* — Bovine spongiform encephalopathy : diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of the medulla oblongata. *Vet. Rec.*, 1989, 125, 521-524.
- [34] WELLS (G.A.H.), SCOTT (A.C.), JOHNSON (C.T.), GUNNING (R.F.), HANCOCK (R.D.), JEFFREY (M.), DAWSON (M.), BRADLEY (R.). — A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.*, 1987, 121, 419-420.
- [35] WILESMITH (J.W.), WELLS (G.A.H.). — Bovine spongiform encephalopathy. 1990 (à paraître).
- [36] WILESMITH (J.W.), WELLS (G.A.H.). — CRANWELL (M.P.), RYAN (J.B.). — Bovine spongiform encephalopathy : epidemiological studies. *Vet. Rec.*, 1988, 123, 638-644.
- [37] WILLIAMS (E.S.), YOUNG (S.). — Chronic wasting disease of captive mule deer : a spongiform encephalopathy. *J. Wildlife Dis.*, 1980, 16, 89-96.
- [38] WILLIAMS (E.S.), YOUNG (S.). — Spongiform encephalopathy of rocky mountain elk. *J. Wildlife Dis.*, 1982, 18, 465-471.
-