

## Résumé de thèse de doctorat

# Epidémiosurveillance des événements rares chez les bovins en Belgique

## *Epidemiosurveillance of rare events in belgian cattle*

CANDIDAT : **Claude Saegerman**

PROMOTEUR : **Professeur E. Thiry**

### Département et Service

Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Service de Virologie, Epidémiologie et Pathologie des Maladies virales, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Belgique

Date de la défense publique : 29 septembre 2004

### Composition du Jury

• MEMBRES EXTÉRIEURS À LA FACULTÉ :

Professeur D. Berkvens, Institut de Médecine tropicale Prince Léopold, Antwerpen, Belgique

Professeur M. Dramaix, Université Libre de Bruxelles - Erasme, Bruxelles, Belgique

Professeur J.-J. Letesson, Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix, Namur, Belgique

Professeur M. Sanaa, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, France

• MEMBRES INTERNES À LA FACULTÉ DE MÉDECINE VÉTÉRINAIRE :

Professeur J.F. Beckers, Professeur G. Daube, Professeur G. Maghuin-Rogister, Professeur J. Mainil, Docteur F. Farnir

### **DESCRIPTION DU SUJET DE RECHERCHE ABORDÉ**

Contrairement à l'Union européenne qui est importatrice nette de produits agroalimentaires, la Belgique se caractérise par un solde positif de sa balance commerciale. Pour maintenir et augmenter ce dernier, elle doit notamment pouvoir garantir la sécurité sanitaire des produits agricoles d'origine bovine. Dans un tel contexte, l'épidémiosurveillance des événements rares est particulièrement indiquée.

Lorsque la fréquence relative d'un événement est inférieure à 1 % ou lorsqu'un événement ne survient que sporadiquement, il est qualifié de rare (Toma, 1998). La rareté peut toutefois s'apprécier différemment en fonction des événements rencontrés et il est difficile de définir avec précision le seuil

minimal en dessous duquel un événement peut être qualifié de rare. Un événement rare peut s'exprimer selon trois états en fonction de l'évolution de son taux d'incidence. L'événement peut soit émerger, persister ou disparaître.

L'émergence d'un événement rare a été analysée dans le contexte de l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Belgique. Pour aboutir à l'objectif poursuivi d'améliorer la détection clinique de l'ESB : (i) une classification détaillée des troubles d'expression nerveuse a été établie en Europe occidentale, (ii) un taux d'incidence des troubles d'expression nerveuse (TEN) a été déterminé chez les ruminants domestiques et sauvages en Belgique et ceci à l'échelle de la population, (iii) un outil d'aide à la décision clinique novateur, indépen-

dant de la taille de l'échantillon et de la prévalence de la maladie, a été construit.

La persistance d'un événement rare a été étudiée dans le contexte de contaminations ponctuelles de la chaîne alimentaire par les polychlorobiphényles, les polychlorodibenzofuranes et les polychlorodibenzodioxines (PCBs/dioxines), s'ajoutant à la pollution environnementale de fond du cheptel bovin. Pour aboutir à l'objectif poursuivi d'estimer l'exposition potentielle du consommateur à ce type de contaminant, l'amélioration de programmes de détection des contaminations par les PCBs/dioxines et une méthodologie d'évaluation de l'exposition potentielle d'un consommateur aux dioxines provenant de l'alimentation à base de produits de viande et de produits laitiers ont été proposées.

La disparition d'un événement rare a été analysée en prenant comme exemple la reconnaissance et le maintien du statut officiellement indemne de brucellose bovine en Belgique, dans un contexte d'apparition de réactions sérologiques faussement positives. Pour atteindre l'objectif poursuivi d'adapter les outils de diagnostic, un test hautement spécifique (basé sur l'hypersensibilité retardée) et trois tests hautement sensibles (ELISA indirects) ciblant la détection d'IgG<sub>1</sub> et/ou IgG<sub>2</sub> ont été développés et évalués.

Enfin, un indicateur du stade épidémiologique d'un événement rare a été développé en prenant l'exemple de l'ESB. L'évolution de la distribution de l'âge a été proposée comme indicateur fiable de la tendance de la courbe épidémique.

## RÉSULTATS

Les résultats seront présentés en quatre sections qui traiteront respectivement de l'émergence, la persistance, la disparition et le développement d'un indicateur du stade épidémiologique d'un événement rare.

### Emergence d'un événement rare

Les résultats de nos travaux ont permis de proposer une classification des TEN susceptibles d'être rencontrés en Europe occidentale chez les bovins âgés de 12 mois et plus, selon l'étiologie, la fréquence et les conditions d'apparition, l'âge et le type d'animaux concernés et les principaux signes cliniques observés. Sur base de cette classification, une étude rétrospective des TEN chez les ruminants a été réalisée avant le début de l'ESB en Belgique. Les résultats de cette étude ont permis de valider, à l'échelle d'une population, une recommandation de l'Office international des Epizooties (OIE) basée sur l'opinion d'experts et qui spécifie que les bovins sont atteints de maladies nerveuses dans tous les pays, que l'ESB soit présente ou non, selon une incidence annuelle d'au moins 100 cas par million de bovins adultes (Office international des Epizooties, 1997). A ce titre, nos travaux ont apporté des informations essentielles pour déterminer le nombre minimum d'échantillons à examiner pour détecter l'ESB avec une probabilité de 99 % (Office international des Epizooties, 2003). Nos travaux ont également permis de déter-

miner que les petits ruminants sont atteints de maladies nerveuses selon une incidence annuelle significativement supérieure à celle des bovins. Par ailleurs, la détermination de la valeur prédictive positive (confiance) des diagnostics cliniques présomptifs établis a permis de définir un point de référence avant d'entreprendre certaines actions (campagnes de sensibilisation et de formation).

Nos travaux ont également permis de développer un outil d'aide à la décision clinique de l'ESB qui a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 85 %. Il est caractérisé par son aspect exploratoire et interactif, son indépendance par rapport à la taille de l'échantillon et à la prévalence de la maladie ou du trouble de la santé, ce qui est particulièrement indiqué pour l'épidémiosurveillance des événements rares et son universalité (adaptation possible à d'autres maladies ou troubles de la santé). L'ensemble des résultats obtenus permet d'améliorer la surveillance clinique de l'ESB.

### Persistance d'un événement rare

Les résultats de nos travaux ont démontré que le taux de dépassement des normes PCBs/dioxines est relativement stable et faible ( $\leq 1\%$ ). Lorsqu'il a été possible d'en trouver la cause, il s'agissait de contaminations environnementales principalement dues à des activités industrielles et domestiques (Debonnie *et al.*, 2000 ; Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire, 2002 ; Pussemier *et al.*, 2004). Un modèle déterministe a été développé pour estimer l'exposition potentielle maximale du consommateur adulte aux dioxines provenant de l'alimentation d'origine bovine et ceci dans deux scénarii extrêmes. Le premier scénario correspond à la consommation, par un faible nombre de consommateurs, de produits alimentaires contaminés durant une longue période (type de consommation dite « locale ») et le second simule la consommation de produits contaminés par un grand nombre de consommateurs durant une courte période (type de consommation dite « super marché »). Un effet du type de consommation sur la charge corporelle en dioxines a été mis en évidence ; la consommation locale ayant un impact plus élevé. Malgré la contamination environnementale simulée, déclinée selon deux modalités, la charge corporelle

en dioxines a tendance à décroître à long terme.

### Disparition d'un événement rare

En Belgique, les réactions sérologiques faussement positives (RSFP) au test d'agglutination, en présence d'EDTA, chez les bovins sont apparues au début des années 1990, lorsque la prévalence de la brucellose bovine des troupeaux était devenue inférieure à 1 % (Saegerman et Pelzer, 1992 ; Dufey, 1992). L'étiologie la plus probable présidant à ce phénomène (sans être vraisemblablement unique) est une infection à *Yersinia enterocolitica* O:9 (Saegerman et Pelzer, 1992 ; Weynants *et al.*, 1996). Dans ce contexte, la valeur prédictive d'un résultat positif était très faible. Cependant, débusquer les derniers animaux infectés, en particulier les animaux infectés latents (animaux classifiés comme négatifs par les tests sérologiques classiques), restait une nécessité absolue. De nouveaux outils de diagnostic ont été développés et évalués en vue de pouvoir dépister un faible nombre d'animaux infectés par *Brucella abortus* (disparition d'un événement rare) et de les différencier, sans ambiguïté, d'animaux infectés par *Yersinia enterocolitica* O:9.

Nos travaux ont démontré que les tests i-ELISAs sur sera individuels apparaissent comme un choix approprié pour maintenir le statut officiellement indemne de brucellose du fait de leur sensibilité, leur pouvoir de détection précoce et leur capacité à détecter des infections persistantes et, pour les mêmes raisons, semblent être d'une valeur particulière pour détecter des animaux porteurs latents parmi les animaux importés (animaux classifiés comme négatifs par les tests sérologiques classiques). Nos travaux ont également démontré que la spécificité des tests i-ELISAs brucellose diminuait significativement dans des régions où les RSFP étaient fréquentes et que l'exactitude des résultats pouvait être améliorée par l'utilisation d'informations additionnelles (âge des animaux, conjugué utilisé, seuil de positivité approprié).

Tenant compte des limitations stratégiques d'utilisation des tests sérologiques pour résoudre le problème des RSFP, en particulier lorsque des IgG sériques étaient détectées, une contribution originale a été apportée en définissant les conditions d'utilisation et en validant la mesure de l'immunité

à médiation cellulaire par le test cutané au Brucellergène®. La spécificité de ce test s'est avérée exceptionnelle pour une sensibilité moyenne. Le test cutané a donné des informations de valeur, lorsqu'il était utilisé en combinaison avec les tests sérologiques, dans le cas d'infection brucellique aiguë et chronique. Il discriminait clairement la brucellose de réactions sérologiques faussement positives dues à des infections par *Yersinia enterocolitica* O:9.

### **Développement d'un indicateur du stade épidémiologique d'un événement rare**

Sur base d'une analyse des données disponibles se rapportant à l'épidémiologie de l'ESB en Belgique et d'une discussion d'hypothèses scientifiques plausibles, nos travaux ont démontré que la distribution d'âge des cas d'ESB au moment de la détection est un bon indicateur du stade de la courbe épidémique de l'ESB dans un pays. Cet indicateur peut être utilisé dans les situations où le nombre absolu de cas ne peut être déterminé avec exactitude ; ce qui est particulièrement utile dans le cadre de la détection des événements rares.

## **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

Les conclusions et perspectives sont présentées en cinq sections : les mêmes sections que celles reprises dans le chapitre des résultats et une cinquième consacrée au développement d'un modèle généralisé.

### **Emergence d'un événement rare**

Très peu d'études épidémiologiques rétrospectives documentaires et/ou portant sur l'analyse ciblée d'échantillons historiques archivés sont disponibles actuellement en ce qui concerne les TEN. Ces études sont pourtant fondamentales pour appréhender le diagnostic différentiel de l'ESB et pour connaître le taux moyen d'incidence annuelle des TEN et, parmi ceux-ci, ceux qui sont suspects d'être une ESB. De telles informations constituent des pré-requis indispensables pour calculer un nombre minimum d'encéphales à analyser pour détecter l'ESB avec un niveau de confiance de 99 %, si elle représentait 1 % des cas de maladies nerveuses chez les bovins (Office

international des Epizooties, 2003).

Les études rétrospectives permettent de vérifier les conditions de l'émergence : l'existence ou l'inexistence antérieure et l'évolution spatio-temporelle de l'incidence de l'événement rare étudié. Elles permettent d'assurer une épidémiologie dans les zones géographiques les moins bien surveillées ou dans les zones géographiques les plus à risque. Elles sont d'un faible coût. Leur puissance peut être améliorée par un archivage correct des données enregistrées (*Laboratory Information Management System*) et un archivage des prélèvements d'intérêt (blocs d'encéphale pour les maladies nerveuses).

Nos travaux ont permis de dresser un inventaire précis du fonctionnement des laboratoires de diagnostic vétérinaire en Belgique, d'en connaître les faiblesses et les forces. Ils ont permis d'apprécier les marges de progrès possibles du réseau d'épidémiologie (la valeur prédictive d'un diagnostic clinique présomptif constitue un point de référence). Les résultats de nos travaux ont permis de sensibiliser, d'informer et de former les principaux acteurs du réseau d'épidémiologie de l'ESB.

Les résultats de nos travaux permettent d'entrevoir le développement d'un modèle permettant d'estimer le taux d'incidence des TEN et, parmi ceux-ci, ceux qui sont suspects d'EST durant les années où les données sont incomplètes et l'extension de l'étude historique, là où des documents et des prélèvements archivés sont encore disponibles. Bien que la chance de trouver un cas d'ESB confirmé avant 1980 soit faible, une telle découverte appuierait magistralement l'hypothèse de l'existence de cas spontanés d'ESB.

Enfin les résultats de nos travaux pourraient être extrapolés à d'autres pays ayant un système de production animale similaire au nôtre.

Nos travaux ont également permis de développer un outil d'aide à la décision clinique. Celui-ci est caractérisé par son aspect exploratoire et interactif, son indépendance par rapport à la taille de l'échantillon et à la prévalence de la maladie ou du trouble de la santé, ce qui est particulièrement indiqué pour l'épidémiologie des événements rares et son universalité (adaptation possible à d'autres maladies ou troubles de la santé et aux modifications du profil clinique d'une

maladie donnée).

Plus globalement, l'amélioration drastique de la détection clinique d'une maladie ou d'un trouble de la santé permet également aux médecins, vétérinaires, agronomes de mieux appréhender l'anormalité de la normalité et, de ce fait, d'identifier plus rapidement une maladie émergente ou ré-émergente. Cette détection pro-active permet d'entreprendre des mesures précoces de gestion (par exemple : la mise en place d'une vaccination ou d'un traitement approprié ou l'abattage d'un nombre limité d'animaux lorsque celui-ci est requis).

En raison de la taille de notre pays, une étude de validation de l'outil proposé, à l'échelle européenne, s'avère utile. Elle nécessite la mise en œuvre d'un essai multicentrique qui tient compte, en particulier, du rapport entre les nombres de cas cliniques suspects d'ESB confirmés et non confirmés et de la taille des bases de données disponibles. Après validation de l'outil d'aide à la décision clinique de l'ESB, celui-ci pourra être proposé à l'OIE comme méthodologie de référence pour l'épidémiologie clinique de l'ESB.

Nos travaux permettent également de recommander à l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire la mise en œuvre d'un outil d'aide à la décision pour les suspicions cliniques des maladies animales à déclaration obligatoire en présence d'un test de référence (gold standard).

### **Persistance d'un événement rare**

Ayant permis de démontrer que la prévalence des contaminations de la chaîne alimentaire par les PCBs/dioxines est faible, que les sources de contamination sont communes aux pays industrialisés et que l'impact de la consommation de denrées alimentaires d'origine bovine est limité, nos travaux ont contribué à la levée des mesures édictées par la Commission européenne à l'encontre du secteur des bovins lors de l'incident PCBs/dioxines de 1999 (décision 99/449/CEE ; Anonyme, 1999). Nos travaux ont également mis en exergue un certain nombre de problèmes à résoudre pour standardiser les évaluations des risques au sein des Etats membres. Ceux-ci concernent la limite de détection, l'échantillonnage, les données de consommation individuelle, les prélèvements sur

animaux vivants et le développement d'une approche probabiliste.

### **Disparition d'un événement rare**

L'utilisation des tests i-ELISAs, prévue par la législation européenne (directive 64/432/CEE ; anonyme, 1964), doit être encouragée dans le contexte de la détection d'un événement devenu rare et l'exactitude des résultats peut être améliorée par l'utilisation d'informations additionnelles (par exemple : l'âge des animaux ou le conjugué utilisé) et la sélection de seuils de positivité appropriés sur base de la situation épidémiologique qui prévaut. Une étude pilote, réalisée sur le terrain, permettrait de dégager les lignes directrices d'une telle stratégie. Tenant compte du fait que la sensibilité des tests i-ELISAs est supérieure aux tests ELISAs de compétition (Weynants *et al.*, 1996), leur utilisation sur mélange de sera a été envisagée. Il convient toutefois de rappeler que la validité de telles études est conditionnée par l'évaluation des performances du test sur un échantillon représentatif de sera provenant d'animaux infectés (infection brucellique aiguë, chronique et latente). En effet, tout défaut de sensibilité peut favoriser une dissémination silencieuse d'un événement rare et ainsi contribuer à sa réussite émergente induisant des conséquences dommageables.

Dans les pays en voie d'éradication et ceux reconnus officiellement indemnes (décision 2003/467/CE ; anonyme, 2003), l'adaptation de l'épidémiosurveillance de la brucellose bovine est une nécessité. Dans ce contexte, la prophylaxie sera purement sanitaire et visera à protéger l'ensemble du cheptel national de toute nouvelle réintroduction de *Brucella abortus*. Les mesures préventives et défensives consisteront en (liste non exhaustive) : l'évaluation du risque d'importation de bovins infectés par *Brucella abortus* ; le contrôle sérologique répété des bovins importés par un test i-ELISA ; l'application de mesures hygiéniques au sein des troupeaux (biosécurité) ; la maîtrise des facteurs de risque ; la déclaration et le contrôle des avortements suspects d'être dus à la brucellose et le monitoring du cheptel national. Conceptuellement, le développement de trois types d'outils se fait sentir : la construction d'un modèle déterministe d'estimation de la prévalence et d'évaluation des programmes nationaux de surveillance ; la construction d'un

outil d'évaluation du risque d'importation de bovins infectés par *Brucella abortus* et la construction d'un modèle Bayésien de prédiction de la prévalence réelle de l'infection brucellique basé sur la combinaison de tests de dépistage.

Nos travaux ont également permis d'inclure le test cutané au brucellergène dans le « Manual of standards for diagnostic tests and vaccines » de l'OIE (Office international des Epizooties, 2000) et permettent de recommander à l'OIE de prendre en compte, en fonction de la situation épidémiologique d'un pays, la détection des IgG<sub>1</sub> et/ou IgG<sub>2</sub> dans le diagnostic de la brucellose bovine.

### **Développement d'un indicateur du stade épidémiologique d'un événement rare**

Actuellement, l'évolution de l'incidence de l'ESB a tendance à décroître dans plusieurs Etats membres mais il est toutefois difficile d'interpréter ce déclin étant donné qu'il s'agit d'un événement rare et qu'une certaine hétérogénéité des systèmes d'épidémiosurveillance a été constatée. De plus, les coûts engendrés par l'application systématique des tests rapides de dépistage de l'ESB sont très importants et la plupart des pays souhaitent réévaluer l'allocation des ressources financières disponibles. L'efficacité d'un réseau d'épidémiosurveillance ne peut être appréciée qu'au travers des évaluations régulières et/ou l'élaboration et le suivi en continu d'indicateurs de performance (Saegerman *et al.*, 2003).

Dans ce cadre, un modèle déterministe d'estimation de la prévalence de l'ESB et d'évaluation des programmes nationaux de surveillance, dénommé BSurVE, a été développé et est en cours d'évaluation par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Wilesmith *et al.*, 2004). Les résultats de nos travaux permettent d'apporter un complément à ce modèle en proposant un indicateur robuste du stade épidémiologique de l'ESB.

Actuellement, par le biais d'une collaboration européenne, une amélioration de l'indicateur d'état identifié est en cours et consiste en une analyse de sensibilité. Des études multi-centriques ultérieures permettront de valider l'outil.

Les résultats de nos travaux permettent de recommander à la Commission européenne, le suivi de la distribution d'âge des animaux à la détection comme indicateur du stade épidémiologique dans le cas particulier des maladies à longue incubation clinique.

### **Proposition d'un modèle généralisé d'épidémiosurveillance des événements rares**

Au terme de cette thèse, un modèle généralisé d'épidémiosurveillance des événements rares a été proposé (Saegerman *et al.*, 2003). L'amélioration de la détection et de la surveillance des événements rares et l'évaluation de l'impact sur la santé que peuvent représenter ceux-ci sont deux éléments clefs qui permettent de fixer des axes d'actions en vue de limiter l'émergence ou la ré-émergence de maladies ou de troubles de la santé.

## **REMERCIEMENTS**

Ce travail a été partiellement subventionné par le Service public fédéral, Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, Division recherche contractuelle et le Fonds de la Santé Animale et de la Qualité des Produits animaux (convention 5387A) et la Région wallonne.

## RÉFÉRENCES

- AGENCE FEDERALE POUR LA SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE. CONSUM : rapport annuel 2001. Agence fédérale pour la Sécurité de la Chaîne alimentaire : Bruxelles, 2002, 103 p.
- ANONYME. Directive 64/432/CEE du Conseil du 26 juin 1964 relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine. *J. Off. Commun. Eur.*, 1964, **P121**, 1977-2012.
- ANONYME. Décision 1999/449/CE de la Commission du 9 juillet 1999 concernant des mesures de protection contre la contamination par les dioxines de certains produits d'origine animale destinés à la consommation humaine ou animale. *J. Off. Commun. Eur.*, **L175**, 70-82.
- ANONYME. Décision 2003/467/CE de la Commission du 23 juin 2003 établissant le statut d'officiellement indemnes de tuberculose, de brucellose et de leucose bovine enzootique des troupeaux bovins de certains États membres et régions d'États membres. *J. Off. Commun. Eur.*, **L156**, 74-78.
- DEBONGNIE P., HALLAUX B., ETIENNE F., PUSSEMIER L. Environmental PCB contaminations. In : Proceedings of the 8th annual meeting of the Flemish society for veterinary epidemiology and economics, 26 October 2000, Brussels, Belgium, 2000, 72-73.
- DUFÉY J. Le dépistage confronté aux réalités du terrain. *Ann. Méd. Vét.*, 1992, **136**, 281-283.
- OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. WORLD ANIMAL HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for continuous surveillance and monitoring of bovine spongiform encephalopathy. Appendix VIIIb of the January 1997 meeting of the International Animal Health Code Commission, document 65 SG/12/CS 1.
- OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. WORLD ANIMAL HEALTH ORGANIZATION. International Animal Health Code, 10th edition, Appendix 3.8.4. Surveillance and monitoring systems for bovine spongiform encephalopathy [Online, June 2003.] [http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A\\_00157.html](http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A_00157.html).
- OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. World organization for animal health. Manual of standards for diagnostic test and vaccines. Edition 2000. Office international des Epizooties : Paris, 2000, 957 p.
- PUSSEMIER L., MOHIMONT L., HUYGHEBAERT A., GOEYENS L. Enhanced levels of dioxins in eggs from free range hens : a fast evaluation approach. *Talanta*, 2004, **63**, 1273-1276.
- SAEGERMAN C., PELZER P. Les réactions sérologiques faussement positives dans la cadre du dépistage de la brucellose bovine dans la 18<sup>ème</sup> circonscription vétérinaire. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de diplômé en épidémiologie animale appliquée, Ecole nationale vétérinaire, Maisons-Alfort, France, 1992, 63 p.
- SAEGERMAN C., SPEYBROECK N., ROELS S., VANOPDENBOSCH E., THIRY E., BERKVEN D. Amélioration de la détection d'une maladie émergente : exemple de l'encéphalopathie spongiforme bovine. *Epidémiol. Santé Anim.*, 2003, **44**, 61-77.
- TOMA B. Surveillance des événements rares en santé publique vétérinaire. *Epidémiol. Santé Anim.*, 1998, **34**, 1-8.
- WEYNANTS V., TIBORA A., DENOEL P.A., SAEGERMAN C., GODFROID J., THIANGE P., LETESSON J.-J. Infection of cattle with *Yersinia enterocolitica* O:9 a cause of the false positive serological reactions in bovine brucellosis diagnostic tests. *Vet. Microbiol.*, 1996, **48**, 101-112.
- WILESMITH J.W., MORRIS R., PRATTLE D., CANNON R., STEVENSON M. National BSE Surveillance: A Method for Analysing and Interpreting the Data. In : TSE Community Reference Laboratory Workshop, 16-17 June 2004, Woking, Surrey, United-Kingdom.

## PUBLICATIONS ISSUES DU TRAVAIL DE THÈSE

- SAEGERMAN C., VO T. K.-O., DE WAELE L., GILSON D., BASTIN A., DUBRAY G., FLANAGAN P., LIMET J.N., LETESSON J.-J., GODFROID J. Bovine brucellosis diagnosis by skin test : conditions for its use and evaluation of its performance. *Vet. Rec.*, 1999, **145**, 214-218.
- SAEGERMAN C., BERKVEN D., BOELAERT F., SPEYBROECK N., VAN VLANDEREN I., LOMBA M., ERMENS A., BIRONT P., BROECKAERT F., DE COCK A., MOHIMONT L., DEMONT S., DE POORTER G., TORFS B., ROBIJNS J.-M., MONFORT V., VERMEERSCH J.-P., LENGELE L., BERNARD A. Detection of polychlorinated biphenyls and dioxins in Belgian cattle and estimate of the maximal potential exposure in humans through diets of bovine origin. *J. Toxicol. Env. Health*, 2002, **65**, 1289-1305.
- SAEGERMAN C., CLAES L., DEWAELE A., DESMECHT D., ROLLIN F., HAMOIR J., GUSTIN P., CZAPLICKI G., BUGHIN J., WULLEPIT J., LAUREYNS J., ROELS S., BERKVEN D., VANOPDENBOSCH E., THIRY E. Diagnostic différentiel des troubles à expression nerveuse dans l'espèce bovine en Europe occidentale. *Rev. - Off. Int. Epizoot.*, 2003, **22**, 61-82.

- SAEGERMAN C., CLAES L., DEWAELE A., DESMECHT D., ROLLIN F., HAMOIR J., GUSTIN P., CZAPLICKI G., BUGHIN J., WULLEPIT J., LAUREYNS J., ROELS S., BERKVEN D., VANOPDENBOSCH E., THIRY E. Differential diagnosis of neurologically expressed disorders in Western European cattle. *Rev. - Off. Int. Epizoot.*, 2003, **22**, 83-102.
- SAEGERMAN C., SPEYBROECK N., ROELS S., VANOPDENBOSCH E., THIRY E., BERKVEN D. Decision support tools in clinical diagnosis in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, **42**, 172-178.
- SAEGERMAN C., DE WAELE L., GILSON D., GODFROID J., THIANGE P., LIMBOURG B., VO T. K-O., LIMET J.N., LETESSON J-J, BERKVEN D. Field evaluation of three serum ELISA using monoclonal antibodies or protein G as peroxidase conjugate for the diagnosis of bovine brucellosis. *Vet. Microbiol.*, 2004, **100**, 91-105.
- SAEGERMAN C., BERKVEN D., CLAES L., DEWAELE A., COIGNOUL F., DUCATELLE R., CASSART D., BROCHIER B., COSTY F., ROELS S., DELUYKER H., VANOPDENBOSCH E., THIRY E. Population-level retrospective study of neurologically expressed disorders in ruminants before the onset of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Belgium, a geographic BSE risk III country. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, **43**, 862-869.
- SAEGERMAN C., SPEYBROECK N., VANOPDENBOSCH E., BERKVEN D. Trends in age-at-detection in bovine spongiform encephalopathy cases: a useful indicator of the epidemic curve. *Vet. Rec.*, *in press*.