

# Epidémiologie et aspects cliniques des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) animales

## *Epidemiology and clinical aspects of animal transmissible spongiform subacute encephalopathies (TSSE)*

Par Jeanne BRUGÈRE-PICOUX<sup>(1)</sup> et Karim ADJOU<sup>(2)</sup>, Claude COUQUET<sup>(2)</sup>, Sébastien ALLIX<sup>(1)</sup>, Hamid EL HACHIMI<sup>(3)</sup> et Henri BRUGÈRE<sup>(1)</sup>  
(communication présentée le 23 juin 2005)

### RÉSUMÉ

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) animales comprennent principalement, dans les conditions naturelles, la tremblante des petits ruminants, la maladie du dépérissement chronique des cervidés (MDCC) et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). On observe actuellement les résultats de l'efficacité des mesures de précaution concernant l'ESB avec une diminution du nombre des cas chaque année, en particulier en France. Par ailleurs, de nombreuses études démontrent l'intérêt de l'examen clinique des bovins pour la détection de l'ESB. Chez les autres ruminants, la maladie du dépérissement chronique des cervidés (MDCC) demeure une préoccupation en Amérique du Nord, alors que de nouvelles inquiétudes apparaissent dans le cas de la tremblante des petits ruminants : découverte d'une souche de type ESB dans un cas de tremblante caprine en France, remise en question de la sélection génétique dans la lutte contre la tremblante ovine (apparition de « cas atypiques » chez des animaux « résistants », en particulier avec la souche tremblante Nor 98). Ces données démontrent l'intérêt d'une surveillance active de la tremblante des petits ruminants en Europe.

**Mots-clés :** encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), maladie du dépérissement chronique des cervidés (MDCC), tremblante, souche Nor98.

(1) Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort cedex, France.

(2) Laboratoire vétérinaire départemental, 87000 Limoges.

(3) EPHE/INSERM 106, Hôpital de la Salpêtrière, Paris.

## SUMMARY

*Transmissible spongiform subacute encephalopathies (TSSE) occurring under natural conditions include mainly scrapie in sheep and goat, chronic wasting disease (CWD) in Cervidae, and bovine spongiform encephalopathy (BSE). The precautionary measures taken against BSE are now bearing fruit, as case numbers decrease every year, particularly in France. Moreover numerous studies have shown the interest of clinical examination of cattle to detect BSE in the field. In the other ruminants, chronic wasting disease (CWD) remains a matter of concern in North America, while new worries have appeared on scrapie in small ruminants: a BSE-like strain has been discovered in a case of goat scrapie in France, genetic selection to fight sheep scrapie is being questioned (emergence of "atypical cases" in "resistant" animals, especially the Nor98 strain of scrapie). These data demonstrate the interest of active monitoring of scrapie of small ruminants in Europe.*

**Key words:** *spongiform subacute encephalopathies, scrapie, bovine spongiform encephalopathy, chronic wasting disease, strain Nor98.*

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) des animaux domestiques comprennent, dans les conditions naturelles, la tremblante des petits ruminants, l'encéphalopathie transmissible du vison, la maladie du dépérissement chronique des cervidés (MDCC), l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et l'encéphalopathie spongiforme féline (tableau 1). Dans les conditions expérimentales, le porc s'est révélé sensible à l'inoculation intracérébrale d'un gramme de tissu cérébral provenant d'un bovin atteint d'ESB, alors qu'il est résistant à l'inoculation de plus de 100 g par la voie orale. Ce risque, limité chez le porc, a été confirmé chez des souris transgéniques avec un prion « porcisé » : seule une forte dose inoculée par la voie intracérébrale permet de noter des signes cliniques (CASTILLA *et al.*, 2004).

Deux ESST animales ne seront pas développées ici :

1) l'encéphalopathie transmissible du vison est une ESST connue dans les élevages de visons depuis plus de 50 ans, où l'on a toujours suspecté une origine ovine, alors que les visons se sont révélés sensibles à la souche bovine, surtout par la voie orale ;

2) l'encéphalopathie spongiforme féline (ESF) est apparue du fait de la contamination des chats européens par la souche de l'ESB. Près de 100 chats britanniques ont été officiellement détectés jusqu'en 2000, alors que de rares cas sporadiques ont été signalés en Europe (un en Norvège, un en Suisse, un en Italie et un en Irlande).

Hôte	Maladie	Origine	Première Observation	Première Transmissibilité
Mouton	Tremblante	Infection par un ATNC ovin*	1730	1936
Chèvre	Tremblante	Infection par un ATNC ovin ou caprin*	1872	1938
Vison	ETV	Infection par un ATNC ovin ou bovin*	1947	1965
Cerf Mulet	MDCC	Inconnue	1967	1983
Nyala	ES	Infection par l'ATNC bovin*	1985	1992
Bovin	ESB	Infection par un ATNC ovin ou bovin*	1986	1988
Elan	ES	Infection par l'ATNC bovin*	1990	nd
Grand Koudou	ES	Infection par l'ATNC bovin*	1986	1992
Chat	ESF	Infection par l'ATNC bovin*	1990	1992
Oryx	ES	Infection par l'ATNC bovin*	1990	1992
Guépard	ESF	Infection par l'ATNC bovin*	1992	nd
Ocelot	ESF	Infection par l'ATNC bovin*	1992	nd
Puma	ESF	Infection par l'ATNC bovin*	1992	nd
Tigre	ESF	Infection par l'ATNC bovin*	1992	nd
Mouflon	Tremblante	Infection par un ATNC bovin ou ovin*	1992	nd
Bison	ES	Infection par l'ATNC bovin*	1997	nd

\* Infection observée chez un individu génétiquement prédisposé.  
 \*\* Infection observée chez un individu génétiquement prédisposé lors de greffe de dure-mère, apport d'hormones hypophysaires....  
 ETV : encéphalopathie transmissible du vison  
 MDCC : Maladie du dépérissement chronique des cervidés  
 ES : encéphalopathie spongiforme  
 ESB : encéphalopathie spongiforme bovine  
 ESF : encéphalopathie spongiforme féline  
 nd : transmission non démontrée

**Tableau 1 :** Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles animales.

### • LA MALADIE DU DÉPÉRISSEMENT CHRONIQUE DES CERVIDÉS (MDCC) AMÉRICAINS

Cette affection est une ESST rencontrée en Amérique du Nord chez le Cerf mulet ou cerf à queue noire (*Odocoileus hemionus*), le Cerf de Virginie ou cerf à queue blanche (*Odocoileus virginianus*) et le Wapiti des montagnes rocheuses ou Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) souvent dénommé « chevreuil » au Canada, en raison de sa ressemblance avec le chevreuil européen. Elle est observée chez les Cervidés en captivité ou chez les Cervidés sauvages sous une incidence très variable, parfois très élevée lors d'une forte concentration animale, avec une transmission horizontale avérée. L'agent responsable est différent des souches bovines et ovines, du fait d'une barrière d'espèce entre les *Bovidae* et les *Cervidae* (les cervidés des zoos britanniques n'ont pas été contaminés par l'agent de l'ESB). Les risques de transmission de cette MDCC à l'Homme, en particulier chez les chasseurs, ont justifié la mise en place de mesures de précaution et un programme de surveillance active (tests) en Amérique du Nord (BRUGERE-PICOUX *et al.*, 2003).

### Epidémiologie et aspects cliniques de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

Après la crise de 1996, au 23 juin 2005, les mesures de précaution concernant la lutte contre l'ESB et la protection du consommateur ont porté leurs fruits, comme l'indique une diminution globale du nombre des cas déclarés d'ESB chaque année, qu'il s'agisse des pays les plus touchés comme le Royaume-Uni (183 000 cas) et le Portugal (944 cas) ou des pays à risque sporadique (Suisse, France, Belgique, Irlande...). D'autres pays européens, comme l'Espagne, n'ayant pas appliqué rapidement des mesures de précaution malgré un risque avéré, n'ont pas observé cette décroissance rapide. Le problème de l'ESB est aussi devenu mondial du fait de l'apparition de cas autochtones au Japon (20 cas), au Canada (3 cas), voire aux Etats-Unis (1 cas reconnu). En France, la mise en place de tests de diagnostic sur les animaux à risque (trouvés morts ou malades) à partir de l'année 2000, puis sur les animaux entrant dans la chaîne alimentaire à partir de janvier 2001, a démontré l'insuffisance d'une seule surveillance clinique (où l'éleveur pouvait envoyer rapidement, dès les premiers symptômes, un animal atteint, à l'équarrissage voire à l'abattoir.). Cette détection systématique de tous les bovins âgés de plus de 30 mois (et parfois âgés de 24 à 30 mois) a concerné près de 11 800 000 bovins au 22 juin 2005. Elle confirme aussi la diminution du nombre des cas d'ESB en France : en 2005, il faut près de 200 000 tests pour détecter un cas d'ESB à l'abattoir (figure 1). Les bovins britanniques âgés de plus de 30 mois n'entrant pas dans la chaîne alimentaire, il n'y a eu que 1 501 237 tests au 6 mai 2005 dans le Royaume-Uni.

Au 9 juin 2005, on compte au total, en France, 964 cas d'ESB confirmés (dont un cas importé de Suisse), avec une nette diminution depuis 2004 (54 cas en 2004 et 18 cas au

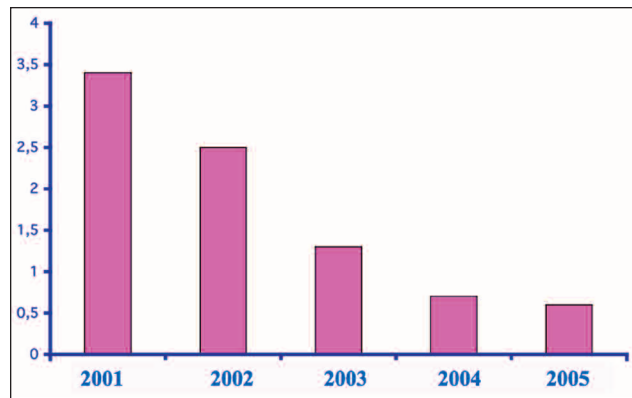


Figure 1 : Nombre de cas d'ESB détectés à l'abattoir en France pour 100 000 tests (11 800 000 tests pour 214 cas détectés à l'abattoir de janvier 2001 au 22 juin 2005).

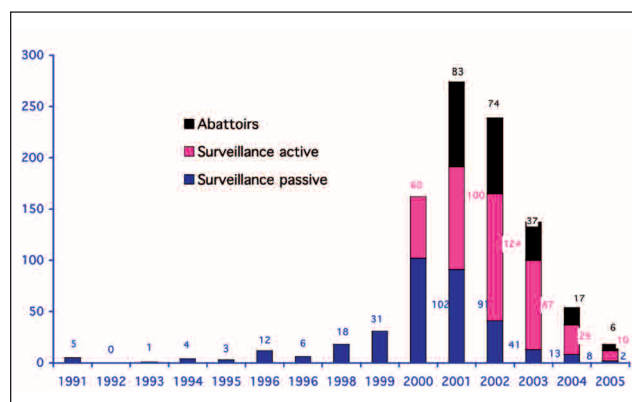


Figure 2 : Nombre de cas d'ESB confirmés en France. Bilan à la date du 9 juin 2005 : 964 cas

22 juin 2005 contre 137 en 2003, 239 en 2002 et 327 en 2001) (figure 2). La majorité de ces cas (921) sont NAIFS<sup>(4)</sup> (37 cas d'ESB sont nés avant 1990). Les mesures de précaution décidées en France en 1996 pour sécuriser les FVO, n'ont pas été appliquées rapidement et surtout, ne sont pas devenues européennes, ce qui explique les 101 cas « SuperNAIFS »<sup>(5)</sup> dénombrés au 22 juin 2005. Grâce au contrôle systématique de tous les animaux âgés de plus de 24 mois ou de 30 mois dès 2001, on note que la majorité des animaux déclarés positifs sont nés entre 1993 et 1996 (101, 275, 358 et 96 en 1993, 1994, 1995 et 1996 respectivement).

L'Europe n'ayant interdit les FVO dans l'alimentation de tous les animaux de rente qu'à partir de 2001, ce n'est qu'en 2006/2007 que l'on aura la confirmation de l'efficacité de cette interdiction, la durée moyenne de l'incubation de l'ESB étant de 5 ans. Cependant, il est probable que l'on découvrira alors des cas autochtones non liés aux FVO, du fait que l'ESB était une maladie rare qui n'avait pas été reconnue avant l'accident britannique lié à l'insuffisance de chauffage des FVO, mesure qui a favorisé et amplifié la contamination du cheptel bovin anglais. Ces cas autochtones, souvent dénommés « atypiques », ont déjà vraisemblablement été trouvés depuis 2003 au Japon (YAMAKAWA *et al.*, 2003), en Italie CASA-LONE *et al.*, 2004) et en France (BIACABE *et al.*, 2004).

(4) Ainsi dénommés car Nés Après l'Interdiction des Farines de viande et d'os (FVO) anglaises en 1990.

(5) Nés après le renforcement des mesures concernant l'interdiction des FVO (c'est-à-dire après le 8 juillet 1996).

Symptômes	Tableau rétrospectif				Total
	Absents	Frustes	Evocateurs	Caractéristiques	
Abattoir	65 (63,1%)	27 (26,2%)	6 (5,8%)	5 (4,9%)	103
Équarrissage	13 (6,5%)	59 (29,4%)	61 (30,3%)	68 (33,8%)	201

**Tableau 2 :** Enquête clinique rétrospective concernant 304 cas d'ESB détectés avant le 15 janvier 2004 (CAZEAU *et al.*, 2005).

Il est vraisemblable que le réseau de surveillance clinique n'ait pas été assez efficace pour détecter tous les cas d'ESB : une enquête clinique rétrospective, réalisée sur 304 bovins positifs à l'abattoir (103 bovins) ou à l'équarrissage (201 bovins), a démontré qu'un grand nombre d'animaux auraient pu être détectés dans le réseau de surveillance active, en particulier les animaux à risque détectés à l'équarrissage, qui avaient présenté des symptômes pour 93,5 % d'entre-eux (dont 64,1 % évidents) (CAZEAU *et al.*, 2005) (tableau 2).

Une autre étude au Royaume-Uni a démontré l'importance de l'examen neurologique, en particulier des réponses aux stimulus sensoriels (tactile, auditif et lumineux) pour détecter les cas d'ESB (KONOLD *et al.*, 2004). La grande fréquence d'animaux malades et marchant l'amble (allure jamais rencontré normalement chez les bovins) représente aussi un critère de diagnostic clinique important (BRAUN *et al.*, 2004).

### Epidémiologie et aspects cliniques de la tremblante des petits ruminants

#### Découverte en France d'une souche ESB chez une chèvre

Le 28 octobre 2004 dernier, la commission européenne a annoncé la suspicion d'une souche ESB chez une chèvre, détectée lors d'une campagne de détection active de la tremblante chez les petits ruminants, grâce à l'emploi de tests de mise en évidence du prion, à partir d'avril 2002<sup>(6)</sup> (plus de 140 000 caprins ont été ainsi soumis à ces tests en Europe, dont 60 000 en France). Cette chèvre, née en mars 2000, a été abattue en octobre 2002. Le profil électrophorétique de la souche CH636 de cette tremblante caprine présentant une similarité avec la souche de l'ESB ; des études complémentaires se sont révélées nécessaires, en particulier par l'inoculation à des souris, pour la caractériser (ELOIT *et al.*, 2005). Par mesure de précaution, le troupeau caprin avait été abattu en 2002 et l'étude des 300 chèvres adultes de ce troupeau n'avait pas permis de noter d'autre cas de tremblante.

Cette découverte peut être considérée actuellement comme une exception dans l'état actuel de nos connaissances. Aucune étude n'avait permis de montrer l'existence d'une telle souche chez les petits ruminants (en particulier chez les ovins britanniques), depuis l'hypothèse de cette possibilité émise par le comité interministériel sur les maladies à prions ou « *Comité Dormont* » en 1996. Etant donné la date de naissance de cette chèvre, soit 9 mois avant la date de sécurisation totale des FVO, c'est-à-dire leur interdiction pour toutes les espèces animales, l'hypothèse la plus vraisemblable est que cet animal ait eu accès à des farines animales contaminées. Deux autres hypo-

thèses peuvent être évoquées : une origine caprine de l'ESB ou un cas exceptionnel spontané démontrant la variabilité des souches de prions chez les ruminants.

Cette découverte a aussi amené l'agence européenne de sécurité alimentaire (*European Food Safety Authority ou EFSA*) à rappeler que, depuis 1996, en raison de l'hypothèse d'une souche ESB chez les petits ruminants, des mesures avaient été prises à l'abattoir pour tous les abats à risque dans ces espèces entrant dans la chaîne alimentaire. De même, aucune recommandation particulière n'est justifiée pour les laits ou les fromages de chèvre : bien que le lait n'ait jamais été considéré comme étant contaminant, il est interdit de consommer tout produit lacté provenant de ruminants atteints d'ESB. Il en est de même pour tout lait de mammite (riche en leucocytes) pour des raisons évidentes d'hygiène.

Le 2 février 2005, la commission européenne a proposé d'augmenter le nombre de tests réalisés chez les caprins au sein de la communauté, en particulier dans les pays ayant eu des cas d'ESB (soit 176 000 tests à l'abattoir et 25 000 pour des chèvres trouvées mortes, correspondant en France respectivement à 46 500 et 5 000 animaux), pour vérifier si l'agissait d'un cas isolé.

#### Epidémiologie et aspects cliniques de la tremblante naturelle du mouton

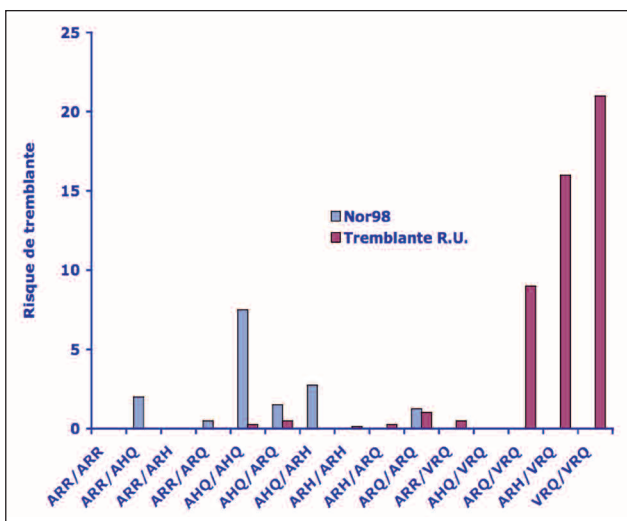
Une recherche plus active des cas de tremblante ovine se révèle aussi nécessaire si l'on se rappelle la découverte publiée en 2001 par LASMEZAS *et al.* observant en France la similarité entre une souche de tremblante ovine et celle d'une MCJ sporadique (MCJsp). En effet, seules des études complémentaires approfondies, portant sur l'identification et la comparaison des souches de prions rencontrées chez l'Homme et chez les ovins, permettraient de connaître si ces maladies transmissibles ovines et humaines peuvent reconnaître parfois une même origine.

Nous avons eu l'occasion de rapporter, cette année, le premier cas de transmission maternelle avéré d'une tremblante ovine, avec un temps d'incubation particulièrement court de 6,5 mois (COUQUET *et al.*, 2005). Cette possibilité de transmission maternelle n'a pas été observée chez les bovins mais serait possible, selon une étude de CASTILLA *et al.* (2005), sur des souris transgéniques « bovinisées ».

Dès l'année 2002, nous avons émis des réserves sur les conséquences à long terme d'une prophylaxie génétique<sup>(7)</sup> de la tremblante ovine. On risquait ainsi la sélection d'animaux à longue durée d'incubation (porteurs apparemment sains), avec la possibilité ultérieure d'une adaptation des prions à la nou-

(6) Depuis cette annonce, les britanniques ont découvert deux cas suspects « ESB » sur la base du profil électrophorétique.

(7) La sélection génétique des moutons concerne l'allèle A136R154R171 (ARR) lié à une « résistance à la tremblante », (l'allèle de sensibilité V<sub>136</sub>R<sub>154</sub>Q<sub>171</sub> étant actuellement éliminé dans les plans de sélection génétique).



**Figure 3 :** Risque de tremblante induite par la souche Nor98, comparé à celui de la forme classique (moutons britanniques) selon la génétique des animaux (BAYLIS et McINTYRE, 2004).

velle génétique des troupeaux, c'est-à-dire un raccourcissement de la période d'incubation et l'apparition de nouvelles souches de prions, avec de nouvelles formes cliniques de tremblante (BRUGERE-PICOUX *et al.*, 2002). Le raccourcissement du temps d'incubation chez les ovins, au sein d'un troupeau atteint de tremblante, était d'ailleurs bien connu des épidémiologistes.

En 2003, HOUSTON *et al.*, ont pu reproduire expérimentalement l'ESB en inoculant par la voie intracérébrale (0,05g d'encéphale bovin) trois brebis homozygotes ARR/ARR. Cette expérimentation pouvait représenter un fait exceptionnel non reproductible dans le cas d'une contamination naturelle par la voie orale. Cependant, quelques mois plus tard, en décembre 2003, trois cas « atypiques » de tremblante ovine ont été annoncés en France chez des animaux homozygotes ARR/ARR. D'autres cas de tremblante présentant des discordances entre les différents tests de diagnostic ont été également observés en 2002 et 2003, chez 35 moutons hétérozygotes pour l'allèle ARR ou un autre allèle, AHQ<sup>(8)</sup>. Ce problème des cas atypiques de tremblante ovine n'est pas uniquement français. Il concerne aussi d'autres pays européens comme l'Allemagne (BUSCHMANN *et al.*, 2004) et le Portugal (ORGE *et al.*, 2004).

De même, une tremblante ovine due à la nouvelle souche dénommée « Nor98 », car découverte en 1998 en Norvège, vient d'être diagnostiquée chez un mouton homozygote ARR/ARR<sup>(9)</sup>. Cette souche Nor 98 a été identifiée chez 45 moutons norvégiens (BENESTAD, 2004). Elle touche des

moutons portant l'allèle de résistance AHQ ou l'allèle AF<sub>141</sub>RQ (MOUM *et al.*, 2005). De plus, cette tremblante norvégienne sévit sous une forme sporadique (un cas par troupeau atteint) et est plus difficile à diagnostiquer que la tremblante classique. Les symptômes sont dominés par une ataxie et les lésions histologiques concernent principalement le cervelet et le cortex cérébral (il n'y pas de lésions du tronc cérébral au niveau de l'obex, prélevé classiquement pour la confirmation d'une suspicion clinique). De même, les examens immuno-histochimiques de l'encéphale ne sont positifs qu'au niveau du cervelet et du cortex (BENESTAD *et al.*, 2003), alors que l'examen des tissus lymphoïdes est négatif. On peut remarquer également que les animaux cliniquement atteints sont généralement âgés (6 ans de moyenne d'âge, alors que la tremblante ovine classique reconnaît une à deux années d'incubation). Seuls des tests très sensibles permettent de détecter les animaux malades (la souche Nor 98 présente un profil électrophorétique différent de celui d'une tremblante classique; le Western Blot est parfois le seul test de diagnostic positif). En décembre 2004, BAYLIS et McINTYRE soulignaient les particularités de la souche Nor 98 vis-à-vis de la sélection génétique chez les ovins, en remarquant qu'il « était encourageant qu'aucun mouton ARR/ARR n'ait été atteint de ce type de tremblante »... (figure 3).

Les difficultés du diagnostic de cette tremblante, due à la souche « Nor 98 », peuvent laisser penser que cette affection est plus répandue en Europe qu'on ne le croyait. C'est ainsi qu'en plus de certains cas atypiques qui pourraient être des « Nor 98 » non encore identifiés (on retrouve les mêmes prédispositions génétiques de « résistance » à la tremblante chez les moutons atteints), d'autres pays européens comme la Suède (GAVIER-WIDEN *et al.*, 2004), la Belgique (DE BOSSCHERE *et al.*, 2004), le Portugal (ORGE *et al.*, 2004), la Finlande<sup>(10)</sup>, l'Irlande (ONNASCH *et al.*, 2004) et la Suisse<sup>(11)</sup> ont observé aussi des cas de tremblante due à cette souche Nor 98.

En résumé, face à ces cas atypiques de tremblante ovine où la sélection génétique n'est pas d'une efficacité absolue et les moyens classiques de diagnostic parfois insuffisants, il importe d'accorder autant d'attention au problème de la tremblante du mouton qu'à celui de la tremblante caprine, en favorisant une surveillance active des petits ruminants avec l'emploi des tests maintenant à notre disposition. Ceci permettrait de limiter une éradication drastique de tous animaux dans les troupeaux atteints, comme ce fut le cas au début de l'ESB.

(8) Note du 22 décembre 2003 de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) (L'allèle A<sub>136</sub>H<sub>154</sub>Q<sub>171</sub> (AHQ) étant aussi associé à une résistance à la tremblante).

(9) Adit, BE Norvège N°58 du 13/1/2005, (<http://www.futura-sciences.com/sinformer/n/news5349.php#%23>)

(10) Informations sanitaires de l'Office international des épizooties (OIE) du 2 juillet 2004. Vol. 17 - No 27 ([http://www.oie.int/fr/info/hebdo/fis\\_38.htm](http://www.oie.int/fr/info/hebdo/fis_38.htm)).

(11) Communiqué du 24 mai 2004 de l'Office vétérinaire fédéral (Suisse).

## BIBLIOGRAPHIE

- BAYLIS M, McINTYRE KM (2004) Transmissible spongiform encephalopathies: scrapie control under new strain, *Nature*, **432**, 810-811.
- BENESTAD SL, SARRADIN P, THU B, SCHONHEIT J, TRANULIS MA, BRATBERG B (2003) Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Vet. Rec.*, **153**, 202-208.
- BENESTAD SL (2004) Conférence Bio-Rad, Paris, le 2 décembre 2004.
- BIACABE AG, LAPLANCHE JL, RYDER S, BARON T (2004) Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Rep.*, **5**, 110-115.
- BRAUN U, GERSPACH C, RYHNER T, HAURI S (2004) Pacing as a clinical sign in cattle with spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, **155**, 420-422.
- BRUGERE-PICOUX J, ADJOU K, CHANG CM *et al.* (2002) Actualités sur la tremblante des petits ruminants. *Bull. Soc. Vét. Prat. de France.*, **86**, 17-27.
- BRUGERE-PICOUX J, K. ADJOU K, NGUYEN CM *et al.* (2003) Maladie du dépérissement des cervidés. *Bull. Soc. Vét. Prat. de France*, **87**, 229-235.
- BUSCHMANN A, BIACABE AG, ZIEGLER U, BENCSIK A, MADEC JY, ERHART C, LUHKEN G; BARON T, GROSCHUP MH (2004) Atypical cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J. Virol. Methods*, **117**, 27-36.
- CASALONE C, ZANUSSO G, ACUTIS P, FERRARI S, CAPUCCI L, TAGLIAVINI F, MONACO S, CARAMELLI M (2004) Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **101**, 3065-3070.
- CASTILLA J, BRUN A, DIAZ-SAN SEGUNDO F, SALGUERO FJ, GUTIERREZ-ADAN A, PINTADO B, RAMIREZ MA, DEL RIEGO L, TORRES JM (2005) Vertical transmission of bovine spongiform encephalopathy prions evaluated in a transgenic mouse model. *J. Virol.*, **79**, 8665-8668.
- CASTILLA J, GUTIERREZ-ADAN A, BRUN A, DOYLE D, PINTADO B, RAMIREZ MA, SALGUERO FJ, PARRA B, SEGUNDO FD, SANCHEZ-VISCAINO JM, ROGERS M, TORRES JM (2004) Subclinical bovine spongiform encephalopathy infection in transgenic mice expressing porcine prion protein. *J. Neurosci.*, **24**, 5063-5069.
- CAZEAU G, MORIGNAT E, DUCROT C *et al.* (2005) Quel est le statut clinique des cas d'ESB détectés par la surveillance active, et pourquoi n'ont-ils pas été repérés par la surveillance clinique?. *Bull. des GTV*, **29**, 253-257.
- COUQUET C, CORNUEJOLS MJ, FREMONT A, EL HACHIMI K, ALLIX S, ADJOU K, COMOY E, DELYS JP, BRUGERE H, BRUGERE-PICOUX J (2005) Observation d'un cas de transmission maternelle de la tremblante chez le mouton. *Bull. Acad. Vét. France*, **158**, 25-30.
- DE BOSSCHERE H, ROELS S, BENESTAD SL, VANOPDENBOSCH E (2004) IScrapie similar to Nor98 diagnosed in Belgium via active surveillance. *Vet. Rec.*, **155**, 707-708.
- ELOIT M, ADJOU K, COULPIER M, FONTAINE JJ, HAMEL R, LILIN T, MESSIAEN S, ANDREOLETTI O, BARON T, BENCSIK A, BIACABE AG, BERINGUE V, LAUDE H, LE DUR A, VILOTTE JL, COMOY E, DESLYS JP, GRASSI J, SIMON S, LANTIER F, SARRADIN P (2005) BSE agent signatures in a goat. *Vet. Rec.*, **156**, 523-524.
- GAVIER-WIDEN D, NOREMARK M, BENESTAD S, SIMMONS M, RENS-TROM L, BRATBERG B, ELVANDER M, AFSEGERSTAD CH (2004) Recognition of the Nor98 variant of scrapie in the Swedish sheep population. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **16**, 562-567.
- HOUSTON F, GOLDMANN W, CHONG A, JEFFREY M, GONZALEZ L, FOSTER J, PARNHAM D, HUNTER N (2003) BSE in sheep bred for resistance to infection. *Nature*, **423**, 498.
- KONOLD T, BONE G, RYDER S, HAWKINS SA, COURTIN F, BERTHELIN-BAKER C (2004) Clinical findings in 78 suspected cases of bovine spongiform encephalopathy in Great Britain. *Vet. Rec.*, **155**, 659-666.
- LASMÉZAS CI, FOURNIER G, NOUVEL V, BOE H, MARCE D, LAMOURY F, KOPP N, HAUW JJ, IRONSIDE J, BRUCE M DORMONT D, DESLYS JP (2001) Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: Implications for human health. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **98**, 4142-4147.
- MOUM T, OLSAKER I, HOPP P, MOLDAL T, VALHEIM M, MOUM T, BENESTAD SL (2005) Polymorphisms a codons 141 et 154 in the ovine prion gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J. general Virology*, **86**, 231-235.
- ONNASCH H, GUNN HM, BRADSHAW BJ, BENESTAD SL, BASSETT HF (2004) Two Irish cases of scrapie resembling Nor98. *Vet. Rec.*, **155**, 636-637.
- ORGE L, GALO A, MACHADO C, LIMA C, OCHOA C, SILVA J, RAMOS M, SIMAS JP (2004) Identification of putative atypical scrapie in sheep in Portugal. *J. general Virology*, **85**, 3487-3491.
- YAMAKAWA Y, HAGIWARA K, NOHTOMI K, NAKAMURA Y, NISHIJIMA M, NIGUCHI Y, SATO Y, SATA T: Expert Committee for BSE diagnosis, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (2003) IAtypical proteinase K-resistant prion protein (PrPres) observed in an apparently healthy 23-month-old Holstein steer. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **56**, 221-222.