

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 25 juillet 2012

**AVIS**  
**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,**  
**de l'environnement et du travail**  
**relatif à la politique de sélection génétique des ovins à long terme pour la résistance aux EST.**

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

L'Anses a été saisie le 17/08/2011 par la Direction Générale de l'Alimentation d'une demande d'avis relatif à la politique de sélection génétique des ovins à long terme pour la résistance aux EST.

## 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a rendu un avis en date du 13 juillet 2010, concernant la politique de sélection génétique des ovins à long terme pour la résistance aux encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST).

Cet avis mentionnait, entre autre, qu'il n'était pas nécessaire d'atteindre une fréquence de 100% de l'allèle ARR dans les troupeaux pour assurer la maîtrise de la tremblante. Selon cette approche, au delà d'une certaine fréquence de l'allèle de résistance ARR, le nombre de nouveaux cas secondaires que peut engendrer un animal infecté au cours de sa vie (facteur R0) devient inférieur à 1 et la maladie ne peut se propager.

Par ailleurs, cet avis soulignait que le dispositif actuel de sélection et de diffusion de l'allèle ARR risquait d'aboutir très rapidement dans les noyaux de sélection de certaines races ovines à une fixation difficilement réversible de cet allèle. L'Anses considérait que la diffusion de l'allèle ARR dans la population générale ovine devait se poursuivre, pour contrôler et prévenir les EST contre lesquelles cet allèle est efficace. Néanmoins, elle recommandait qu'un dispositif de sauvegarde de la diversité des allèles PrP, en particulier dans les noyaux de sélection des différentes races ovines, devait être déployé dès à présent.

Lors de la parution de cet avis, les scientifiques de la Station d'amélioration génétique des animaux de l'INRA (INRA-SAGA), qui assument en partie la gestion du Programme

national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante classique (PNAGRtC), ont commenté, au cours des comités de pilotage et de suivi dudit programme, les conclusions relatives à la génétique mises en avant par l'ANSES.

Ces discussions ont fait émerger de nouvelles questions et la DGAI a saisi à nouveau l'Anses (17/08/2010). Après échanges avec celle-ci, il a été convenu de répondre à cette saisine en apportant des précisions sur :

- le facteur R0 et sa signification en terme de propagation de l'agent de la tremblante dans les troupeaux infectés ou dans une population tout venante.
- les travaux de recherche qui permettraient d'évaluer la fréquence d'allèle ARR capable de limiter la propagation de l'agent de la tremblante classique dans les troupeaux.
- les risques de fixation de l'allèle de résistance ARR au sein des noyaux de sélection et de dérive génétique.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « ESST » sur la base d'un rapport initial rédigé par 3 rapporteurs, entre le 23 janvier et le 9 Juillet 2012.

L'expertise se base sur la revue de la bibliographie et sur l'audition de deux représentants de l'INRA SAGA.

## **3. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES**

Dans l'avis de l'Anses du 13 juillet 2010, le Comité avait décrit deux options possibles de la sélection génétique en fonction des objectifs des autorités de gestion du risque.

Une option intitulée « *Maîtrise des risques d'exposition alimentaire à la tremblante ovine* » était fondée sur la mise à la consommation de carcasses portant systématiquement un allèle de résistance.

Une autre option intitulée « *Prévention et maîtrise de la tremblante dans la population ovine* » introduisait le concept de fréquence de l'allèle ARR suffisante pour empêcher la maladie de se propager en cas d'introduction d'un individu contagieux.

Bien que non mentionné dans le précédent avis, le Comité précise que cette dernière option permet elle aussi de diminuer, d'une manière non quantifiable, l'exposition du consommateur, en réduisant à terme le nombre d'animaux potentiellement infectés entrant dans la chaîne alimentaire.

Ceci pose donc la question de l'objectif de la politique de sélection génétique pour la fréquence de l'allèle de résistance à la tremblante classique et de la pertinence, dans ce cadre, du paramètre épidémiologique R0.

- A) le facteur R0 et sa signification en terme de propagation de l'agent de la tremblante dans les troupeaux infectés ou dans la population générale.

#### Généralités

Le R0 (nombre reproductif de base) est un indicateur de la capacité d'une maladie à se maintenir et à se propager au sein d'une population. Il correspond au nombre moyen de cas secondaires engendrés par un individu infecté introduit dans une population initialement non exposée. Le R0 peut se calculer à l'échelle d'un troupeau ou d'une population de troupeaux. Lorsque R0 est supérieur à 1, la maladie se propage au sein de la population. Inversement lorsque la valeur du R0 est maintenue sous une valeur de 1, la maladie, après un délai variable s'éteindra d'elle-même. Bien que la valeur absolue du R0 ne soit pas linéairement corrélée au délai d'extinction de la maladie, pour un même agent pathogène, les délais d'extinction de la maladie seront d'autant plus courts que le R0 sera faible. Pour des valeurs de  $R0 > 1$ , à l'inverse l'expansion de la maladie au sein d'une population sera d'autant plus rapide que le R0 sera grand.

#### Application à la tremblante

Compte-tenu de l'évolution de la structure génotypique PrP des populations, et de la persistance des agents responsables des EST dans l'environnement, la valeur du R0 au sein de cette population varie en fonction du temps ( $R(t)$ ).

Dans les modèles épidémiques, la valeur R0 tendant vers 0 n'est jamais fixée comme objectif car elle est rarement atteignable. Dans le cas de la tremblante classique, l'objectif d'un R0 tendant vers 0 à l'échelle d'un troupeau nécessiterait que :

- (i) tous les animaux de ce troupeau soient très peu ou non sensibles à l'infection (ARR/xxx ou ARR/ARR)
- (ii) et/ou que les risques de dissémination de l'agent infectieux par un animal infecté (contagiosité) soient très faibles ou nuls (animaux hétérozygotes ARR par exemple).

Par ailleurs, l'imprécision des modèles mathématiques, ne peut prendre en compte l'ensemble des phénomènes biologiques. Des valeurs faibles de R0, inférieures à 1, sont donc généralement utilisées comme cible.

#### Modèle épidémiologique : les travaux de Man et al (2009) et ses limites

Dans les travaux de Man et al (2009), le modèle épidémiologique choisi repose sur le paramètre  $R(t)$ , calculé pour chaque troupeau et chaque année. Les auteurs supposent que, dans un élevage, ce paramètre est proportionnel à la moyenne pondérée (MP) des susceptibilités relatives des génotypes et des âges, dont les effets sont sans interaction. Les valeurs de susceptibilité relative des génotypes sont celles estimées par Touzeau et al. (2006) à partir du troupeau INRA de Langlade et, pour l'allèle ARH, par Baylis et al (2004) à partir de la population ovine du Royaume-Uni. La susceptibilité en fonction de l'âge est modélisée selon les résultats obtenus dans un troupeau de race Cheviot par St Rose et al. (2006). Un effet d'élevage sur le

R0 est ajouté aléatoirement, aboutissant à un R0\*(k) pour l'élevage k. Parmi les paramètres du modèle figure un facteur d'échelle (« C ») qui relie MP à R0 (R0=C.MP). Cette quantité est choisie pour ajuster les moyennes pondérées du troupeau de Langlade aux valeurs extrêmes du R0 publiées par Haggenaars et *al* en 2003 pour ce même troupeau (R0 initial).

Chaque scénario (défini par les conditions initiales des fréquences alléliques au gène PrP et des modalités de sélection des reproducteurs sur le génotype PrP) fait l'objet de 100 simulations et fournit des distributions du R(t) par année et par troupeau. A l'échelle de la population d'élevage, les auteurs utilisent la probabilité que le R0 soit inférieur à 1 ( $P(R0<1)$ ) comme mesure de la valeur des scénarii. Un seuil de 95 % est retenu comme critère de qualité.

Cet objectif ( $P(R0<1)>0.95$ ) est atteint d'autant plus facilement que la fréquence initiale de l'allèle ARR est élevée et que la pression de sélection sur PrP est plus forte. Pour une valeur moyenne du paramètre C (R0 initial fixé à 2,5), les auteurs observent que l'objectif est atteint quand la fréquence de l'allèle ARR dépasse 0,7. Dans le scénario d'une propagation très efficace de la tremblante en conditions naturelles (R0 initial fixé à 20, correspondant à une situation extrême) le modèle utilisé indique que la fréquence de l'allèle ARR doit être très élevée ( $fARR=0,95$ ) et que les scénarii de sélection les plus sévères doivent être mis en place pour atteindre l'objectif.

Les résultats obtenus par Man *et al.* semblent logiques et aboutissent à des conclusions qualitativement intuitives. Pour autant il apparaît hasardeux de définir une fréquence de l'allèle ARR de 0,7 comme objectif universel permettant d'éradiquer à terme la maladie dans les troupeaux. En effet, les résultats du modèle utilisé par Man *et al.* reposent :

- sur une structure très particulière de la population étudiée, de faible taille (15 troupeaux, 1030 brebis), difficilement extrapolable au cheptel national ou à des schémas de sélection plus importants.
- sur des taux de renouvellement important (réforme systématique des brebis de 6 ans), permettant une modification relativement rapide de la structure génétique des troupeaux simulés. Cette structure en âge n'est pas nécessairement extrapolable à l'ensemble des systèmes de production ovin.
- sur des valeurs de susceptibilité par génotype obtenues dans des situations très particulières (troupeau de Langlade), difficilement extrapolables aux autres situations et selon des méthodes qui pourraient être remises en cause. Aucune étude de sensibilité des résultats aux valeurs choisies n'est par ailleurs rapportée par Man *et al* (2009).
- sur une estimation du R0 ne faisant intervenir que la structure génétique et en âge des troupeaux. L'influence de la contamination environnementale qui peut varier de façon très importante en fonction des conditions d'élevage et de sa persistance n'est pas prise en compte spécifiquement ;
- sur le paramètre de calage C, artifice de calcul introduit pour mettre en relation la structure d'un élevage avec la valeur initiale du R0. La gamme de variation

considérée par les auteurs est d'ailleurs étendue (R0 initiaux considérés de 1 à 20). Les valeurs choisies ne sont basées que sur un cas étudié (troupeau de Langlade, Haggenaars et al en 2003), difficilement extrapolable. L'influence de la valeur du R0 initial sur les résultats est majeure, rendant difficile une généralisation des résultats.

- sur l'absence d'élimination rapide des animaux de génotypes homozygotes sensibles. Seules les différentes stratégies d'accouplement, basées sur le choix des mâles et/ou des femelles mis à la reproduction selon leur génotype PrP et l'âge des animaux, semblent assurer la réforme plus ou moins rapide de ces animaux. Cette approche est difficilement comparable à ce qu'impose la police sanitaire actuellement en vigueur dans les troupeaux atteints de tremblante classique.

*Délai d'atteinte de l'objectif.*

Comme énoncé plus haut, une probabilité supérieure à 95 % que R0 soit inférieur à 1 est un critère de qualité selon les travaux de Man et al 2009. Il convient de prendre en considération le délai au bout duquel cet objectif est atteint dans les différents scénarios simulés dans cette publication.

Quelle que soit la fréquence initiale de l'allèle ARR (0,30 ou 0,70), cet objectif n'est atteint au mieux qu'après :

- 2 ou 3 années, dans l'hypothèse d'un R0 initial fixé à 1 ;
- 4 à 6 années, dans l'hypothèse d'un R0 initial fixé à 2,5 ;
- des délais proches de 10 ans, dans l'hypothèse d'un R0 initial fixé à 20.

Autrement dit, selon les résultats de ces simulations, une stratégie de renouvellement qui ne serait pas basée sur l'utilisation exclusive de reproducteurs porteurs de l'allèle ARR conduirait, au moins à court terme, à de nouveaux cas incidents de tremblante classique dans une proportion non négligeable (>5%) de troupeaux atteints.

Le délai d'extinction de la maladie dans les troupeaux, bien que non calculé, est dans tous les cas supérieur à celui implicitement pris en compte par le modèle de police sanitaire actuellement en vigueur en France (l'abattage des ovins de génotypes sensibles peut-être différé pendant un délai maximum de 2 campagnes d'agnelages).

De manière similaire, dans 4 troupeaux naturellement atteints par la tremblante classique, les estimations réalisées par Nodelik et al, (2011) conduisent à un R0 inférieur à 1 dans les 2 à 4 ans suivant la mise en place de la résistance génétique (renouvellement assuré uniquement à partir de bêliers ARR/ARR, mais pas d'élimination des brebis de génotypes sensibles). Notons que dans ces troupeaux le taux de renouvellement était important (taux de survie médian des animaux non infectés de 2 à 3,5 ans), conduisant à une modification rapide de la structure génétique.

L'expérience tirée du suivi de 15 troupeaux commerciaux infectés des Pyrénées-Atlantiques, rappelée par l'INRA-SAGA, est par ailleurs assez illustrative de la situation des troupeaux infectés. Dans ces troupeaux à structure génétique initialement très sensible, il est apparu nécessaire, pour éradiquer la maladie dans un délai de 3 à 4 ans, d'éliminer rapidement les brebis de génotypes sensibles et d'assurer un renouvellement exclusivement issu de bêliers ARR/ARR, au moins les premières années. En effet, dans ces élevages, même quand moins de 10 % des agnelles de renouvellement demeurent de génotypes sensibles (ARQ/ARQ), de nouveaux cas de

tremblante classique (cas incidents) ont pu être détectés sur ces jeunes animaux sensibles. Ces observations soulignent l'importance de la persistance de la pression d'infection (environnementale ou directement liée aux mères sensibles non encore éliminées et en phase d'incubation de la maladie) dans les premières années suivant la mise en place de la résistance génétique (Corbière et al., 2005 et 2008). Dans tous ces troupeaux cependant, dès la 3e année, toutes les brebis de génotype sensible (non ARR/xxx) avaient été éliminées et le renouvellement a été effectué exclusivement à partir de béliers ARR/ARR. Il n'est donc pas permis de conclure, sur la base de cette expérience, sur le devenir de la maladie à long terme dans le cas du maintien d'une sous population d'animaux sensibles.

Il paraît donc important de distinguer deux situations :

- (1) les troupeaux sains, dans lesquels l'augmentation de la fréquence de l'allèle ARR permettrait de réduire les risques de propagation de la tremblante classique en cas d'exposition.
- (2) les troupeaux infectés, soumis aux règles de la police sanitaire. Pour ces troupeaux les expériences française et néerlandaise indiquent que l'absence de renouvellement exclusif à partir de bélier ARR/ARR peut conduire, au moins pendant quelques années, à la réapparition de cas de tremblante sur les jeunes animaux de génotype sensible.

En conclusion, les résultats des différents travaux disponibles indiquent qu'il ne serait pas nécessaire d'atteindre une fréquence de 100% de l'allèle ARR pour assurer, avec un niveau de certitude acceptable ( $P(R0<1)>0.95$ ), que la tremblante classique ne se propagera pas au sein d'un troupeau exposé. Le Comité rappelle toutefois que compte tenu des limites de l'étude de Man et al (2009), il serait prématuré de retenir la fréquence de 70 % de l'allèle ARR comme valeur cible. Les travaux de recherche permettant de préciser cette fréquence sont évoqués ci-dessous.

**- B) les travaux de recherche qui permettraient d'évaluer la fréquence d'allèle ARR capable de limiter la propagation de l'agent de la tremblante classique dans les troupeaux.**

La proposition d'un programme de travaux qui permettrait de définir une fréquence prospective d'allèle ARR permettant de limiter la propagation de l'agent de la tremblante dans un troupeau ou une population de troupeau est difficile à construire.

Il apparaît néanmoins que l'absence de données expérimentales produites dans un environnement maîtrisé représente une limite majeure au développement et à l'utilisation des modèles mathématiques (tels que celui de Man et al 2009) nécessaires pour résoudre cette question.

La nature exacte des travaux à mettre en œuvre dépend non seulement d'éléments scientifiques mais également des objectifs à atteindre. En effet l'efficacité d'une politique de sélection de l'allèle ARR dans un troupeau sera dépendante :

- (i) du contexte initial dans lequel cette évaluation est réalisée : population initialement saine dans laquelle un animal infecté est introduit, ou population déjà infectée, éventuellement à des niveaux variables.

(ii) du délai au bout duquel la maladie devra être maîtrisée dans la population référence : éradication rapide (très faibles valeurs de R<sub>0</sub>) ou limitation de la propagation de la maladie (R<sub>0</sub><1) et extinction naturelle au bout d'un délai à définir.

(iii) des pratiques d'élevages instaurées, en complément de la politique de sélection génétique, pour limiter les sources d'infection et les risques de transmission.

Schématiquement, deux types d'expérience doivent être envisagés :

(i) dans des populations initialement saines, de structure génétique PrP connue (proportion variable de porteurs d'ARR), et maintenues stables (niveaux de sensibilité), des brebis infectées de génotype sensible, gestantes de fœtus de génotype sensible, seront introduites. Ces populations fermées (renouvellement exclusivement par insémination artificielle) seraient suivies sur plusieurs générations afin de caractériser la propagation de la maladie en fonction de la structure génétique du troupeau.

(ii) dans des populations atteintes (prévalence de l'infection initialement connue et maîtrisée), de structures génétiques sensibles, l'allèle ARR sera diffusé par insémination artificielle de toute ou partie des femelles pendant plusieurs générations. Suite à cette phase de sélection, l'insémination des animaux se fera exclusivement avec des bêliers de génotype sensible. Cette expérience permettra de caractériser l'impact de l'introduction d'allèle de résistance dans un troupeau atteint et une éventuelle réversion de cet effet si elle devait être abandonnée.

Sans qu'il soit nécessaire d'aller plus en avant dans l'élaboration d'un programme expérimental, il apparaît clairement que ces travaux nécessiteront des moyens relativement importants (utilisation de plusieurs centaines d'ovins) et des durées ne pouvant être inférieures à 4 à 6 ans (délai nécessaire au renouvellement complet des effectifs).

**- C) les risques de fixation de l'allèle de résistance ARR au sein des noyaux de sélection et de dérive génétique (en précisant l'acception de ce terme).**

Dans l'avis de l'Anses du 13 juillet 2010, le CES ESST indiquait « *que le dispositif de sélection génétique actuel risquait d'aboutir très rapidement dans les noyaux de sélection de certaines races ovines à une fixation difficilement réversible de l'allèle ARR* ». En effet certains diagrammes de l'annexe de l'avis (figures 3a, 3b, 3c) révélaient des fréquences élevées de l'allèle ARR chez certaines races. Dans la note de l'INRA SAGA jointe à la saisine de la DGAI, les généticiens coordonnant le PNAGRT font remarquer que la fréquence des allèles ARR des brebis n'a pas été prise en compte alors que les femelles adultes représentent l'effectif majoritaire au sein des noyaux de sélection (source de variabilité génétique). Les fréquences des allèles ARR chez les brebis ont été jointes à la saisine. Des résultats préliminaires de modélisation des fréquences alléliques au sein des noyaux en cas d'arrêt du processus de sélection génétique ont été présentés lors de l'audition de certains scientifiques de l'INRA SAGA.

La remarque du CES dans son précédent avis n'était pas issue d'un travail de modélisation, mais avait pour objectif d'attirer l'attention des autorités de gestion sur le risque de perte de diversité des allèles du gène PRP au sein de noyaux de sélection. Il appartient aux équipes étudiant l'évolution des populations au sein de ces noyaux de

proposer aux gestionnaires des stratégies opérationnelles de sauvegarde de la diversité génétique.

Pour cela les autorités de tutelles pourraient demander aux équipes en charge du pilotage du PNAGRT :

- pour chaque race et rameau, d'établir un état des lieux de la diversité des allèles PrP (microséquençage).
- à partir de ces données, de proposer des solutions adaptées au maintien de la diversité dans chaque race.
- de modéliser à 10 ans l'évolution (poursuite de la sélection ARR dans les populations des noyaux) des fréquences des allèles PrP dans les noyaux de sélection après mise en place du système de sauvegarde.

#### *Acceptation du terme de dérive génétique*

Enfin la notion de « dérive génétique » évoquée dans la saisine initiale de la DGAI traduit en réalité des phénomènes imprévisibles d'évolution de la fréquence d'un allèle au sein d'une population de taille réduite, ce qui ne semble pas correspondre aux effectifs impliqués dans les noyaux de sélection. Dans son précédent avis, le risque de fixation irréversible de l'allèle de résistance ARR évoqué par le Comité désignait le risque d'obtention d'une population uniforme vis-à-vis d'un allèle rendant impossible un changement de stratégie de sélection.

#### **D) Conclusions du CES ESST**

En conclusion, les résultats de modélisation soulignent l'intérêt de la sélection génétique de l'allèle ARR pour prévenir l'apparition de cas de tremblante classique dans les troupeaux ovins. Par ailleurs la définition d'un seuil optimal de porteurs d'allèle de résistance limitant la propagation de la maladie dans une population dépend de différents critères extrêmement complexes à évaluer et en tout état de cause résulterait de travaux d'envergure (coûteux en temps, en moyens financiers et scientifiques), non amorcés à ce jour, et dont les résultats ne pourraient être disponibles avant 4 à 6 ans. En outre, l'organisation actuelle des troupeaux de production ne permet pas de vérifier qu'une fréquence cible de porteurs d'allèle ARR aura été atteinte, ni de la maintenir.

Dans son avis du 13 juillet 2010, le Comité évoquait l'hypothèse d'apparition de nouvelles souches d'EST de petits ruminants qui ne répondent pas aux mêmes déterminismes génétiques que ceux actuellement connus pour la tremblante classique (ex : une souche émergente capable d'infecter préférentiellement les porteurs de l'allèle ARR). Il était donc recommandé de mettre en œuvre une sauvegarde de la diversité des allèles PrP dans les noyaux de sélection dans lesquels la fréquence des allèles ARR est élevée.

Il n'appartient pas au Comité de définir ou d'évaluer les modalités pratiques appropriées à la sauvegarde de la diversité génétique dans les noyaux de sélection. Les autorités de tutelles doivent se rapprocher des équipes en charge du pilotage du PNAGRT afin :

- que soit modélisée l'évolution des fréquences alléliques pour les différentes races en fonction de différents scénarii de gestion.

- de garder la capacité de réintroduire, dans des délais acceptables par les autorités de gestion, des reproducteurs d'un génotype autre qu'ARR dans les troupeaux de production en cas d'émergence de souches infectant préférentiellement les génotypes actuellement les plus résistants.

#### **4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES ESST.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

#### **MOTS-CLES**

**Mots clés :** Police sanitaire, EST, petits ruminants, bovins.

#### **BIBLIOGRAPHIE**

- Anses (2010), avis relatif à la politique de sélection génétique des ovins à long terme pour la résistance aux EST en date du 13 juillet 2010.
- Baylis M., Chihota C., Stevenson E., Goldmann W., Smith A., Sivam K., Tongue S. and Gravenor M. B. (2004). Risk of scrapie in British sheep of different prion protein genotype. *J Gen Virol* 85, 2735-2740.
- Corbière F., Andréoletti O., Fidelle F., Schelcher F., Bariellet F. (2005). Genetic control of scrapie disease using ARR/ARR rams in affected flocks of Manech red faced sheep. *Small Ruminants TSE network meetings, 2005, May 5-8, Biarritz (France)*.
- Corbière F., Fidelle F., Bariellet F. (2008) Classical scrapie: lessons from a 10 years follow-up in 25 naturally infected Manech Red Faced commercial flocks using homozygote resistant rams for eradication. *15th Rencontres Recherche Ruminants, 2008, December 3 - 4, Paris (France)*.
- Hagenaars T. J., Donnelly C. A., Ferguson N. M. and Anderson R. M. (2003). Dynamics of a scrapie outbreak in a flock of Romanov sheep--estimation of transmission parameters. *Epidemiol Infect* 131, 1015-1022.

- Man W. Y., Nicholls N., Woolhouse M. E., Lewis R. M. and Villanueva B. (2009). Evaluating different PrP genotype selection strategies for expected severity of scrapie outbreaks and genetic progress in performance in commercial sheep. *Prev Vet Med* 91, 161-171.
- Nodelijk G., van Roermund H. J., van Keulen L. J., Engel B., Vellema P. and Hagenaars T. J. (2011). Breeding with resistant rams leads to rapid control of classical scrapie in affected sheep flocks. *Vet Res* 42, 5.
- St Rose S. G., Hunter N., Matthews L., Foster J. D., Chase-Topping M. E., Kruuk L. E., Shaw D. J., Rhind S. M., Will R. G. and Woolhouse M. E. (2006). Comparative evidence for a link between Peyer's patch development and susceptibility to transmissible spongiform encephalopathies. *BMC Infect Dis* 6, 5.
- Touzeau S., Chase-Topping M. E., Matthews L., Lajous D., Eychenne F., Hunter N., Foster J. D., Simm G., Elsen J. M. and Woolhouse M. E. (2006). Modelling the spread of scrapie in a sheep flock: evidence for increased transmission during lambing seasons. *Arch Virol* 151, 735-751.