

J.M. ELSEN¹, F. LANTIER², R. RUPP¹,
B. CAYRON³, F. EYCHENNE⁴,
F. SCHELCHER⁵, I. PALHIÈRE¹,
B. BED'HOM⁶

¹ INRA, Station d'Amélioration
Génétique des Animaux, Chemin de
Borde-Rouge-Auzeville, BP 27, F-31326
Castanet-Tolosan Cedex

² INRA, Pathologie Infectieuse et
Immunologie, BP 2, F-37380 Nouzilly

³ INRA, Virologie et Immunologie
Moléculaires, Domaine de Vilvert,
F-78350 Jouy-en-Josas

⁴ INRA, Domaine de Langlade,
Pompertuzat, F-31450 Montgiscard

⁵ ENVT, Interactions hôte-agents patho-
gènes, 23 chemin des Capelles,
F-31076 Toulouse Cedex 3

⁶ INRA, LABOGENA, Centre de Recherche
de Jouy, F-78352 Jouy-en-Josas

Courriel :
elsen@germinal.toulouse.inra.fr

Organisation à l'INRA des observations et expérimentations sur des animaux modèles ou agronomiques infectés par une Encéphalopathie Spongiforme Transmissible

Introduction

Les modèles biologiques *ex vivo* (sur des systèmes cellulaires maintenus en dehors de l'organisme) et *in vitro* (sur des systèmes non cellulaires), ainsi que les modèles mathématiques, ont une place importante et sans doute croissante dans nos approches, sur les maladies à prions comme pour tout autre objet de recherche. Il n'en reste pas moins vrai que les connaissances reposent d'abord sur l'observation *in vivo*, et que les résultats

obtenus sur les modèles doivent toujours être confirmés par des mesures sur des animaux entiers. C'est la raison pour laquelle des efforts importants ont été consentis par l'INRA pour faciliter l'accès à de telles mesures aux chercheurs intéressés dès le démarrage de nos travaux sur les Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST). Ces efforts se sont concentrés sur quatre types complémentaires de populations et structures. Les chercheurs ont besoin de mener des observations sur les souris, espèce modèle, et sur les ruminants, espèces agronomiques, dans des conditions confinées pour l'étude de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) ou en tremblante naturelle, avec une maîtrise totale des décisions, en domaine expérimental ou en bénéficiant des données très abondantes et de la réalité du terrain. Les « outils » proposés se complètent selon ces logiques.

Résumé

Les investissements mis en place par l'INRA pour aborder l'étude des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) dans les populations animales, de ferme ou en conditions expérimentales, sont décrits : laboratoire de génotypage du gène PrP à grande échelle, domaine expérimental de Langlade où sont suivis des ovins soumis à une tremblante naturelle, très grande animalerie protégée (Installations Nationales Protégées pour l'étude des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles « INPREST ») pour les gros animaux de ferme, bergerie protégée de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT), animaleries rongeurs protégées sur les sites INRA de Nouzilly et Jouy-en-Josas, et de Toulouse (ENVT). Cet ensemble d'investissements donne aux scientifiques les moyens de mener à bien leurs investigations sur la physiopathologie des EST animales, les déterminants génétiques de la sensibilité/résistance à ces pathologies, la nature de l'agent pathogène et notamment sa variabilité, ainsi que sur l'évaluation des risques et le diagnostic.

1 / Les données de terrain

Un ensemble de raisons historiques, épidémiologiques et scientifiques ont conduit l'INRA à s'intéresser essentiellement à la tremblante ovine. Les équipes du Royaume-Uni avaient une avance considérable sur l'ESB ; cette pathologie est peu fréquente en

Figure 1. *Domaine de Langlade.*

France, relativement à la situation d'Outre-Manche. Par ailleurs, la tremblante présente un certain nombre de caractéristiques extrêmement attractives pour l'analyse des mécanismes, notamment son très fort déterminisme génétique.

Les équipes de génétique et santé animale de l'INRA ont été sollicitées dès 1991 par les sélectionneurs de mouton pour les aider à résoudre leurs difficultés face à cette maladie. Des observations ont été mises en place en ferme ou dans les centres d'insémination pour explorer le polymorphisme du gène PrP et mesurer ses relations avec la variation de la sensibilité à la tremblante (Cloucard *et al* 1995). Les données s'accumulant dans le monde sur l'existence de telles relations, résistance très forte des porteurs de l'allèle ARR¹, sensibilité très forte de l'allèle VRQ¹, sensibilité modérée de l'allèle ARQ¹, l'utilité d'un génotypage de PrP à grande échelle en vue d'une sélection des populations ovines est apparue rapidement.

Plusieurs pistes technologiques co-existent pour ce génotypage : Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP), TaqMan, séquençage de zones plus ou moins étendues du gène. Ces possibilités ont été optimisées et comparées dans le cadre d'un programme financé par la commission européenne². Les méthodes sont sorties des laboratoires de

recherche pour être utilisées à grande échelle dans des laboratoires de routine. En France, le premier laboratoire concerné fut LABOGENA (Groupement d'Intérêt Economique (GIE) localisé sur le site de l'Inra de Jouy-en-Josas). S'il reste le plus actif, LABOGENA est maintenant complété par plusieurs autres structures de génotypage agréées par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) (Barillet *et al* 2004, ce numéro).

A coté des applications en sélection qu'elle autorise (Barillet *et al* 2004, ce numéro), la possibilité d'identifier à grande échelle le génotype PrP des animaux a donné aux chercheurs une source d'information riche pour leurs études sur l'épidémiologie et la pathogénie de la tremblante. A titre d'exemple, le projet européen Sheeprion coordonné par L. Gruner du département de Santé animale de l'INRA, a largement bénéficié de ces possibilités dans une approche globale des facteurs de risque de la tremblante (Ducrot *et al* 2004, ce numéro).

2 / Le domaine de Langlade

Le deuxième outil mis à la disposition des équipes et très largement utilisé est le domaine INRA de Langlade localisé près de Toulouse (figure 1). Cet élevage est soumis depuis 1993 à une épidémie de tremblante naturelle. Au départ de cette épidémie le troupeau (environ 600 brebis en majorité de race romanov, une race prolifique dont la taille de portée moyenne est de 3,1) était voué principalement à l'analyse génétique de la fonction de reproduction, des caractères bouchers et de la résistance à un parasite interne, *Teladorsagia circumcincta*. La tremblante survint dans une cohorte d'animaux artificiellement infestée par ce parasite. Par la suite, des animaux sensibles ont été volontairement

¹ L'allèle ARR du gène PrP code pour Alanine au codon 136, Arginine aux codons 154 et 171 (Vilotte 2004, ce numéro) ; VRQ code pour Valine, Arginine et Glutamine ; ARQ pour Alanine, Arginine et Glutamine.

² Programme PL973305 "Improving prospects for scrapie control in sheep and goats by study of host genotypes, TSE isolates and their in vivo and in vitro interaction".

procrées de façon à maintenir l'épidémie de tremblante dans le troupeau et constituer un support de recherche sur les EST. A ce jour, plus de 500 cas de tremblante ont été recensés.

En plus de l'identification, des performances zootechniques classiques, des causes de réforme et de la généalogie des animaux, qui sont enregistrés depuis les années 70, un recueil systématique de données relatives à la tremblante a été mis en place à partir de 1993 au domaine. Il concerne : (i) l'observation de signes cliniques présageant la tremblante (troubles du comportement et de la locomotion...), et, (ii) le génotype au locus PrP, réalisé par LABOGENA après extraction d'ADN sanguin, pour l'ensemble du troupeau. De plus, depuis 1993, les animaux présentant des signes cliniques de tremblante ont systématiquement été envoyés à l'Ecole Nationale Vétérinaire (ENV) de Toulouse pour confirmation du diagnostic par test histologique (sur cerveau), et, si nécessaire par immunohistochimie. Les tests histologiques ont été généralisés à l'ensemble des animaux morts ou réformés à partir de 1996.

Outre ces enregistrements systématiques, d'autres prélèvements ont été régulièrement réalisés (urine, colostrum, lait, sperme, placenta) pour des besoins spécifiques des expérimentations.

Dès l'apparition de la tremblante, ce troupeau romanov a été le support d'études multidisciplinaires sur cette pathologie et l'objet de collaborations étroites avec des collègues INRA des départements de Santé animale (ENV Toulouse ; Pathologie Infectieuse et Immunologie ; Bioagresseurs, Santé, Environnement), de Biométrie, d'hydrobiologie et faune sauvage (Centre de Biologie et de Gestion des Populations (CBGP) de Montpellier, Institut de Recherches Géologiques et Minières (IRGM) de Toulouse) et certains laboratoires étrangers (Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Madrid, Espagne ; Institute for Animal Health (IAH), Edinburg, Royaume-Uni).

Des travaux complémentaires ont visé à identifier et quantifier les facteurs de risque vis-à-vis de la tremblante. Les études portant sur l'analyse de facteurs génétiques ont d'abord contribué à établir l'association entre le génotype PrP et la résistance/susceptibilité à la tremblante (Elsen *et al* 1999). Par la suite, des familles de génotype PrP homogène ont été constituées en vue de détecter et de localiser d'autres régions du génome impliquées dans le contrôle de la maladie (Moreno *et al* 2002). L'héritabilité de la résistance à la tremblante a été approchée pour la première fois en utilisant un modèle de survie (Diaz *et al* 2004). D'un point de vue épidémiologique, les facteurs de risque individuels et environnementaux de tremblante ont été recherchés (Elsen *et al* 1999) et un modèle mathématique décrivant les effets de la saison sur le développement de la maladie a été développé (Touzeau *et al* 2004). Les vecteurs et cofacteurs potentiels de la tremblante (parasitisme,

rongeurs, acariens...) ont fait l'objet d'études spécifiques.

La souche de tremblante de Langlade a été caractérisée par l'inoculation sur le site INRA de Nouzilly aux lignées murines de références (R111, VM et C57BL6). L'hypothèse d'une ESB ovine a ainsi été écartée.

L'élevage de Langlade a par ailleurs été le support d'un ensemble de travaux sur la physiopathologie de la tremblante naturelle. Elles ont notamment concerné la transmission maternelle via le placenta et le portage de l'agent infectieux et la dissémination de la protéine PrP anormale (PrP^{sc}) dans les tissus lymphoïdes ou nerveux (Andréoletti *et al* 2000, 2002).

Le domaine a par ailleurs fourni en plusieurs occasions du matériel biologique pour des études visant à rechercher des prédicteurs ou des témoins de la tremblante (Picard-Hagen *et al* 2002), et à estimer l'infectiosité de divers tissus et liquides biologiques.

3 / L'animalerie protégée de Nouzilly

Beaucoup d'informations peuvent être retirées de l'analyse des données de terrain ou d'expérimentations organisées dans un domaine expérimental de l'INRA comme celui de Langlade dans lequel les animaux sont naturellement infectés. Toutefois, certaines manipulations nécessitent des installations expérimentales dédiées, pour permettre un accès plus aisé aux animaux en vue de prélèvements biologiques difficiles ou pour une maîtrise des conditions d'infection par le choix du moment et de la dose d'inoculation. En outre, l'inoculation d'agents potentiellement dangereux pour l'homme (ou pour d'autres populations d'animaux), tels que l'agent de l'ESB, ne peuvent se pratiquer qu'en conditions de confinement.

Dans le cadre du programme interministériel sur les EST et maladies à prions, la construction d'une grande animalerie protégée multi-espèces a été évaluée en 2001. En concurrence avec un partenaire du Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) Infections à prions, le Centre INRA de Tours-Nouzilly a finalement été choisi comme site d'implantation des Installations Nationales Protégées pour l'étude des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (INPREST). Le projet de l'INRA bénéficiait de l'appui déterminant des collectivités locales (Région Centre et Conseil Général assurant 50 % du financement) mais aussi des compétences en matière d'infections expérimentales développées dès leur création, à la fin des années 1960, par les deux unités de recherche (UR) et les deux unités expérimentales (UE) du département de Santé animale présentes sur ce site. L'étude des EST y était d'ailleurs abordée depuis 1995 avec la mise en place d'un laboratoire et d'une animalerie souris dédiées. Le développement de moyens de traitement des effluents par la chaleur (à 134°C) a permis la mise en fonctionnement en 2000 d'une animalerie destinée aux ovins

infectés par les EST. Ces animaleries de niveau P3³ avaient cependant des capacités limitées, et ne permettaient pas l'accueil de bovins. Le projet soumis au GIS correspondait donc à une extension importante (doublement des surfaces) des capacités expérimentales.

L'INPREST est conçue comme une structure dite « à usage partagé », utilisable par tous les organismes de recherche publics ou privés qui le souhaitent (INRA, CNRS, INSERM, laboratoires universitaires, etc.). Ce projet s'inscrit aussi dans un schéma plus général qui consiste à faire du site de Tours un pôle de compétence en expérimentation animale protégée pour les souris et les animaux de rente de tous formats : lapins, volailles, porcins, ovins, caprins, bovins. En effet des infrastructures opérationnelles de type A2 et A3 existent déjà, une démarche qualité est initiée et l'environnement scientifique est particulièrement fourni puisque, outre les deux unités de recherches du département (environ 200 personnes dont 69 chercheurs et ingénieurs), des unités des départements de Physiologie animale, d'élevage et nutrition animale, et de Génétique animale sont également présentes sur le site (environ 600 personnes, dont 210 chercheurs et ingénieurs).

La polyvalence (multi-espèces et multi-germes infectieux) des bâtiments expérimentaux mis en œuvre ces dernières années, et des bâtiments en projet, est un objectif essentiel. En effet, si l'étude des maladies à prions (physiopathologie, diagnostic, étude des souches, développement de moyens de sélection génétique et de thérapie), est le premier objectif de ce nouveau bâtiment, et sa « raison d'être » initiale, d'autres maladies infectieuses, souvent transmissibles à l'homme, sont encore mal maîtrisées chez les animaux domestiques ou sont en émergence. Les installations expérimentales en développement doivent également pouvoir contribuer à l'étude de moyens de lutte contre chacune de ces menaces pour le monde agricole et la santé de l'homme. Pour assurer un maximum de souplesse dans le fonctionnement des bâtiments, dans l'espace comme dans le temps, on a préféré multiplier le nombre d'unités indépendantes, comportant chacune : unité de traitement de l'air -filtration/maintien de la dépression-, sas d'entrée et de sortie du personnel et des animaux, récupération et inactivation de tous les effluents... rendant possible la mise en œuvre simultanée de plusieurs protocoles impliquant des espèces animales ou des pathogènes variés.

Les expérimentations programmées en 2001 sur les ruminants, au sein d'INPREST ou dans les installations P3 déjà disponibles, sont diverses.

³ Les installations dans lesquelles sont étudiés des organismes dont il faut contrôler la diffusion (agents pathogènes, OGM) se différencient par leur niveau de confinement, de P1 à P4 par protection croissante. Ainsi, les installations P3 doivent être en surpression et posséder un autoclave pour la sortie des matériels ce qui n'est pas le cas des P2. On note aussi A2, A3... pour des animaleries, S2, S3 pour des serres, L2, L3 pour des laboratoires.

Chez les ovins, il s'agit d'évaluer l'universalité de la résistance des ovins ARR/ARR. En complément des observations de terrain fournies par l'AFSSA, pour accélérer l'obtention des résultats, et plus encore pour vérifier que ces animaux ne sont pas sensibles à l'ESB, une approche expérimentale d'inoculation d'isolats variés, dont l'ESB, est en effet indispensable. Il s'agit aussi de caractériser le portage de la souche d'ESB par les différents génotypes en variant les âges d'abattage et les modes d'inoculation et en mesurant l'infectiosité des tissus par inoculation aux souris transgéniques ovines dont nous disposons. Il faut par ailleurs caractériser le deuxième passage de la souche d'ESB chez les ovins. En effet, la vérification chez la souris (modèle de référence sur souris classiques et souris transgéniques), et chez le mouton, de la conservation ou non des caractéristiques de cette souche d'ESB après plusieurs passages chez les ovins est importante pour notre compréhension de la nature des souches d'EST et constitue un point clé pour évaluer les risques de transmission d'une éventuelle ESB ovine. Enfin, la transmission verticale de l'infection qui est établie chez le mouton (Patisson *et al* 1972, 1974) pour lequel le caractère infectieux du placenta a été démontré doit encore faire l'objet d'observations fines pour en préciser les modalités.

Les Britanniques ont acquis une avance considérable sur l'ESB et les expérimentations à mettre en place doivent se situer dans le contexte d'une diminution du nombre de cas d'ESB à la suite des mesures qui ont été prises et qui devraient aboutir en France comme au Royaume-Uni à une réduction considérable de son incidence. Plusieurs facteurs sont cependant susceptibles d'empêcher l'éradication complète de la maladie et nous privilégierons leur étude avec INPREST : le portage asymptomatique, qui est courant étant donné la durée de la phase d'incubation de la maladie, et pourrait constituer un facteur de risque s'il permet l'excrétion éventuelle de l'agent dans l'environnement ; la transmission maternelle de l'agent infectieux de la vache au veau dont la survenue est susceptible de maintenir un faible niveau d'infection des troupeaux ; d'éventuels facteurs génétiques, bien prouvés chez la souris, les petits ruminants et l'homme mais non détectés chez les bovins.

Il convient enfin de noter que la future animalerie protégée de Nouzilly fait partie d'un réseau au sein duquel figure la bergerie P3 de l'école nationale vétérinaire de Toulouse qui a, elle aussi, bénéficié de financements du programme interministériel sur les EST et maladies à prions.

4 / Les animaleries rongeurs protégées

Par ses facilités générales à l'expérimentation, sa susceptibilité aux EST, l'existence d'un polymorphisme du gène PrP créant une variabilité de cette susceptibilité, la souris constitue depuis longtemps un modèle de choix pour l'étude des encéphalopathies.

Figure 2. Animalerie Souris de Jouy-en-Josas.



Ainsi, le test de référence pour caractériser les différentes souches passe par l'inoculation d'isolats infectieux à un panel répertorié de lignées murines (Bruce *et al* 1991), et des lignées de souris naturelles ou transgéniques hautement susceptibles aux EST sont utilisées pour tester l'infectiosité de tissus ou excréments. Il était donc impératif que l'INRA se dote d'installations expérimentales ad hoc pour accueillir ce type d'observations.

Une partie d'INPREST est dévolue à l'élevage de souris, confortant un dispositif existant déjà important sur le site de Nouzilly. Une capacité d'élevage en condition P3 de 6000 souris devrait à terme être mise à la disposition des équipes de recherche. Elle contribuera à la recherche de cas d'ESB ovine, aux tests d'infectiosité (permettant de vérifier par exemple l'innocuité des produits animaux tels que le lait et la viande pour la santé humaine) et à des études sur la physiopathologie et le contrôle génétique des EST.

Un projet d'extension de l'animalerie protégée du site de Jouy-en-Josas (figure 2) (« l'Unité Expérimentale Animalerie Rongeurs ») a également fait l'objet d'un soutien important de la part du GIS Infections à Prions. Cette animalerie aura elle aussi la vocation d'un usage partagé. Elle comprendra plusieurs zones dont une partie A3 pouvant accueillir 1500 souris. Elle bénéficiera de la proximité de l'atelier de transgénèse murine du laboratoire de génétique biochimique et cytogénétique (département de Génétique animale). Ce laboratoire collabora activement avec l'unité de Virologie et immunologie

moléculaires (département de Santé animale) pour le développement de lignée transgéniques de souris Knock Out pour la PrP endogène (dont le gène PrP a été supprimé), et exprimant ou surexprimant des allèles hétérologues de la PrP (notamment l'allée VRQ ovine). Parmi les premières utilisations de ces facilités expérimentales figurent la modélisation de la barrière d'espèce, l'étude de la diversité des souches d'EST, et celle des interactions entre ces souches et le génotype PrP de l'hôte.

Conclusion

Les recherches sur les maladies à prions ont connu un extraordinaire développement en France du fait de leurs enjeux cognitifs et finalisés. Il était indispensable de mettre au service de la communauté des chercheurs des grands outils pour faciliter leurs investigations. Le GIS Infections à Prion a largement contribué, financièrement et intellectuellement à la création de ces outils. L'INRA a choisi d'investir dans des outils permettant d'observer les populations de ferme à grande échelle, et d'expérimenter en tremblante naturelle ou après inoculation artificielle d'EST (tremblante ; ESB). Ces outils ont été valorisés par une contribution conséquente de l'institut à la compréhension de ces agents non conventionnels et des maladies qu'ils provoquent et à la conception de méthodes de contrôle des épidémies. Les installations protégées pourront dans l'avenir être reconverties pour l'étude d'autres agents pathogènes quand cela sera nécessaire.

Références

- Andréoletti O., Berthon P., Marc D., Sarradin P., Grosclaude J., Van Keulen L., Schelcher F., Elsen J.M., Lantier F., 2000. Early accumulation of PrP^{Sc} in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *Journal of General Virology*, 81, 3115-3126.
- Andréoletti O., Lacroux C., Chabert A., Monnereau L., Tabouret G., Lantier F., Berthon P., Eychemme F., Lafond-Benestad S., Elsen J.M., Schelcher F., 2002. PrP^{Sc} accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lam transmission. *Journal of General Virology*, 83, 2607-2613.
- Barillet F., Palhière I., Astruc J.M., Brochard M., Baelden M., Aguerre X., Fidelle F., Arranz J.M., Belloc J.P., Briois M., Frégeat G., Soulas C., Andréoletti O., Corbière F., Schelcher F., 2004. Le programme français d'éradication de la tremblante du cheptel ovin fondé sur l'utilisation de la génétique. *Productions Animales, Numéro hors série*, 87-100.
- Bruce M.E., McConnell I., Fraser H., Dickinson A.G., 1991. The disease characteristics of different strains of scrapie in Sinc congenic mouse lines: implications for the nature of the agent and host control of pathogenesis. *Journal of General Virology*, 72, 595-603.
- Clouscard C., Beaudry P., Elsen J.M., Milan D., Dussaucy M., Bounneau C., Schelcher F., Chatelain J., Launay J.M., Laplanche J.L., 1995. Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *Journal of General Virology*, 76, 2097-2101.
- Díaz C., Vitezica Z.G., Rupp R., Andréoletti O., Elsen J.M., 2004. Polygenic variation and transmission factors involved in the resistance-susceptibility to scrapie in a Romanov flock. *Soumis à Journal of General Virology*.
- Ducrot C., Cabaret J., Touzeau S., Abrial D., Jacob C., Quiquampoix H., Grosclaude J., Gruner L., 2004. Épidémiologie de la tremblante et de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine, Résistance de l'agent pathogène dans le milieu extérieur, sources d'infection et dynamique de la maladie dans les troupeaux. *Productions Animales, Numéro hors série*, 67-77.
- Elsen J.M., Amigues Y., Schelcher F., Ducrocq V., Andréoletti O., Eychemme F., Vu Tien Khang J., Poivey J.P., Lantier F., Laplanche J., 1999. Genetic susceptibility and transmission factors in scrapie: detailed analysis of an epidemic in a closed flock of Romanov. *Archives of Virology*, 144, 431-445.
- Moreno C.R., Cosseddu G., Andréoletti O., Schibler L., Roig A., Mozami-Goudarzi K., Echevne F., Lajous D., Schelcher F., Cribiu E.P., Vaiman D., Elsen J.M., 2002. Identification of Quantitative trait loci (QTL) modulating prion incubation time in sheep. In 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, August 19-23, 2002, Montpellier, France.
- Pattison I.H., Hoare T., Jebbett J.N., Watson W.A., 1972. Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep. *Veterinary Record*, 90, 465-468.
- Pattison I.H., Hoare T., Jebbett J.N., Watson W.A., 1974. Further observation on the production of scrapie in sheep by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep. *British Veterinary Journal*, 130, 65-67.
- Picard-Hagen N., Gayraud V., Laroute V., Grandjean C., Andréoletti O., Elsen J.M., Schelcher F., Toutain P.L., 2002. Discriminant value of blood and urinary corticoids for the diagnosis of scrapie in live sheep. *Veterinary Record*, 150, 680-684.
- Touzeau S., Chase-Topping M., Matthews L., Lajous D., Eychemme F., Hunter N., Foster J.D., Simm G., Elsen J.-M., Woolhouse M.E.J., 2004. Modelling the spread of scrapie in a sheep flock: evidence for increased transmission during lambing seasons. *Soumis à Archives of Virology*.
- Vilotte J.L., 2004. Variabilité génétique de la résistance aux Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles chez l'animal. *Productions Animales, Numéro hors série*, 61-66.

Abstract

How INRA has organised observations and experimentation on model or farm animals infected by transmissible spongiform encephalopathy

The investments at INRA for the study of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) in animal populations, on farms or in experimental conditions are described: a large scale PrP gene genotyping laboratory, the experimental farm of Langlade where sheep submitted to natural scrapie are followed, an important protected animal building (Installations

Nationales Protégées pour l'étude des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles "INPREST") for large farm animals, the sheep house of the Toulouse National Veterinary School (ENVT), the protected rodent buildings on the INRA sites of Nouzilly and Jouy-en-Josas and Toulouse (ENVT). All these investments give scientists the means necessary to carry out their investigations on the physiopathology of animal TSE, the genetic determinants of the sensitivity/resistance of these pathologies, the nature of the pathogenic agent and notably its variability as well as the evaluation of risks and the diagnostic.