

Maisons-Alfort, le 28 juillet 2000

## **Point sur les enjeux liés à l'éventualité de la présence de l'agent de l'ESB chez les ovins**

Une déclaration récente prôlée à S. Prusiner, prix nobel de médecine pour ses travaux sur le prion, dans le Sunday times du 23 juillet 2000 a relancé l'interrogation relative à la contamination possible d'ovins par des souches ESB.

L'éventualité d'une telle contamination est une préoccupation depuis plusieurs années pour la communauté scientifique. D'une part, la transmission de l'agent de l'ESB à l'espèce ovine a été prouvée expérimentalement. D'autre part, les ovins ont été soumis aux mêmes facteurs de risque alimentaire que les bovins.

Aucune publication scientifique ni déclaration officielle n'a, à ce jour, fait état de la découverte de la présence effective de moutons contaminés par l'agent de l'ESB, dans des troupeaux en production.

Dans ce contexte, la mise en évidence, comme le laisse entendre cet article, par des chercheurs de la présence de l'agent de l'ESB de manière endémique dans le cheptel ovin britannique revêtirait une importance considérable.

La portée des travaux expérimentaux ne pourrait être appréciée qu'au vu de publications scientifiques. Ces derniers jours, les informations recueillies lors d'échanges récents avec des chercheurs de l'équipe de S. Prusiner, semblent atténuer l'interprétation qui a pu être faite dans la presse de ces déclarations, pour lesquelles nous ne disposons donc d'aucune confirmation.

Toutefois, il convient de ne pas écarter l'éventualité de la publication prochaine, par cette équipe ou par d'autres chercheurs – des rumeurs insistantes dans le même sens concernent des résultats qui auraient pu être obtenus par des équipes britanniques - de données scientifiques renforçant cette hypothèse, ou démontrant la réalité de la contamination des ovins par la souche ESB.

Il convient donc d'être particulièrement vigilant sur ce point. La présente note a pour objet, dès à présent de rappeler la problématique générale et ses enjeux.

## **I. Problématique générale**

Chez les ovins, la présence de tremblante classique est connue depuis plus d'un siècle. Aucune donnée scientifique ne tend à montrer que cette maladie animale serait transmissible à l'homme. La souche ESB, quant à elle, peut être considérée avec une quasi-certitude comme transmissible à l'homme et à l'origine des cas de nouveaux variants de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. En ce qui concerne les animaux consommés par l'homme, cette souche n'a été mise en évidence jusqu'à présent que chez les bovins.

Même si cela n'était pas formellement démontré, il conviendrait de considérer d'emblée que la souche ESB qui serait présente chez des ovins serait également transmissible à l'homme et pathogène pour lui.

Ceci conduirait à veiller à ce que l'ensemble des mesures soient cohérentes avec l'objectif visant à éviter l'exposition de l'homme au risque infectieux par consommation de produits d'origine ovine.

Or, l'état actuel des connaissances scientifiques laisse subsister de nombreuses incertitudes sur plusieurs points qui présentent une importance majeure pour la maîtrise d'un tel risque (la fiche jointe n°1 fait un premier état des données disponibles). Ces incertitudes concernent notamment :

- La distribution de l'agent infectieux ESB chez le mouton et donc la définition des matériaux à risque spécifiés :

Il convient de rappeler que la distribution de l'agent de la tremblante chez les ovins est très vraisemblablement plus large que la distribution de l'agent de l'agent de l'ESB chez les bovins. Or, se pose la question de l'adaptation de la souche en provenance d'une espèce à l'espèce hôte.

- Les modalités de propagation et de dissémination des souches dans et entre les troupeaux ovins.

Si ces modalités sont les mêmes que celles de la tremblante, il en résulterait, malgré un contrôle efficace de la source alimentaire, la possibilité d'une persistance ou d'un développement de l'ESB à partir des foyers initiaux, par des mécanismes de contagion observés pour la tremblante classique : contagion horizontale d'animaux à animaux dans et entre les troupeaux ; transmission verticale entre brebis et agneaux à l'intérieur des troupeaux.

- La capacité à distinguer les souches de tremblante des souches d'ESB chez les ovins :

Si des premiers travaux expérimentaux publiés montrent qu'il serait possible de distinguer ces souches par certaines techniques d'analyse, on ne dispose pas à l'heure actuelle d'une méthode rapide, reproductible, validée, permettant de procéder à cette distinction à une grande échelle.

## II. Enjeux sanitaires

Les réglementations en matière de lutte contre la tremblante chez les ovins et celles relatives à l'encéphalopathie spongiforme bovine chez les bovins présentent des différences. Elles sont rappelées, schématiquement, dans la fiche n°2 annexée à la présente note. On peut noter que :

- le système d'épidémiosurveillance est certainement moins fiable pour la tremblante chez les ovins que pour l'ESB chez les bovins ;
- les mesures d'abattage des troupeaux, lorsqu'un cas est identifié, ne sont pas systématiques ;
- la liste des matériaux à risque spécifiés a été établie sur des bases qui doivent être réactualisées ;
- il y a des mesures de restriction aux importations très limitées (restreintes aux ovins vivants élevés au Royaume-Uni).

La prise en compte d'un risque avéré de présence de la souche ESB dans l'espèce ovine nécessiterait une réévaluation du dispositif, avec les outils disponibles, en ce qui concerne :

- la surveillance de la maladie ;
- les mesures de police sanitaire ;
- les mesures d'éviction d'animaux et de matériaux à risque de la consommation alimentaire ;

C'est le sens de la demande qui a été adressée par la Directrice générale de l'alimentation par note en date du 26 juillet 2000. Dans ce cadre, la démarche suivante pourrait être proposée :

1°) La mobilisation d'un groupe de travail sur ces questions, au sein du comité sur les ESST, qui serait chargé de faire un point plus approfondi sur les connaissances scientifiques disponibles et leurs implications en matière de santé publique ; une demande en ce sens est adressée par mes soins au Président du comité, qui l'a d'ailleurs spontanément proposé, dès qu'il a eu connaissance des propos du Pr Prusiner.

2°) La poursuite du travail de réévaluation des matériaux à risques spécifiés chez les ovins, entrepris par ce comité au printemps.

3°) La mise en place d'un groupe de travail associant des représentants de l'AFSSA, des représentants de vos services et des représentants des professionnels pour faire une évaluation spécifique du système d'épidémiosurveillance, de ses faiblesses et des moyens de le renforcer.

4°) La collecte par les services de l'Etat compétents des données relatives aux consommations et aux importations d'animaux et de viande, notamment provenant du Royaume-Uni, dès lors que le cheptel ovin de ce pays serait concerné, et que des mesures spécifiques pourraient être envisagées de restriction des importations. ; il serait utile de les transmettre à l'AFSSA.

En outre, il conviendra de veiller :

1°) A l'articulation entre les réflexions à conduire au niveau national et celles qui doivent se poursuivre ou s'engager au niveau de l'Union européenne ; une réunion a été convoquée pour la fin du mois d'août par la commission pour examiner ce point ;

2°) A l'adéquation de la mobilisation des efforts de recherche aux enjeux liés à cette question ;

3°) A l'extension de cette démarche aux caprins et autres espèces de ruminants (notamment cervidés) dont les produits peuvent entrer dans la chaîne alimentaire humaine)

Tels sont les éléments que je suis en mesure de vous transmettre à ce stade. La confirmation de données scientifiques allant dans le sens de la présence avérée de souches ESB chez les ovins appellerait la convocation d'une réunion de crise afin d'envisager les recommandations immédiates pouvant être formulées.

En l'absence d'une telle confirmation, tant la mobilisation de l'expertise au cours des prochains mois que la nécessité de recueillir des données permettant d'envisager les différents scénarios appelant d'éventuelles mesures complémentaires, restent pleinement justifiées.

Martin HIRSCH

## ESB chez les ovins

### Connaissances actuelles et démarche pour une évaluation du risque en santé publique

Remarque préliminaire : la même démarche devrait être appliquée aux caprins et aux autres ruminants domestiques et sauvages (cerfs, chevreuils, ruminants entretenus dans les zoo)

#### Les acquis

➤ Les ovins (et les caprins) sont expérimentalement sensibles à l'infection pour une souche d'ESST issu de bovin atteint d'ESB par voie orale ou intra – cérébrale (I.C). Ils succombent, in fine, à une maladie neurologique du système nerveux central ayant toutes les caractéristiques d'une ESST (résultats expérimentaux acquis en GB et publiés en octobre 1993). Cette transmission ne nécessite qu'une très faible quantité (0,5 g ou 500 mg) de cerveau de bovin atteint d'ESB pour transmettre une ESST aux ovins (et aux caprins) par voie orale, cette quantité est encore plus réduite par la voie intra – cérébrale(50 mg).

➤ Des résultats Britanniques publiés en juin 1996 ont montré, par ailleurs que chez un certain nombre d'entre eux, une infectivité de type ESB est retrouvée dans le cerveau mais aussi et surtout dans la rate, organe sans infectiosité détectable chez des bovins atteints d'ESB (à contrario, ce résultat indique que l'infectiosité est beaucoup plus disséminée chez un ovin infecté par l'ESB - comme en TC - que chez un bovin atteint d'ESB). Les signes cliniques décrits chez les animaux atteints dans cette publication sont différents des signes et symptômes habituellement associés à la « tremblante classique »(TC) observée en élevage depuis plus d'une centaine d'années.

➤ Les connaissances acquises par les deux expérimentations peuvent être résumées dans le tableau suivant :

	Épreuve orale		Épreuve I.C	
	Lignée Res	Lignée Sens	Lignée Res	Lignée Sens
Nombre d'ovins atteints par rapport au nombre d'ovins éprouvés	1/6	2/6	5/6	3/5
Souche réisolée du cerveau	1 souche E.S.B	2 souches ESST « atypiques »	1 souche E.S.B (1 seul animal prélevé)	Pas de transmission à la souris
de la rate	1 souche E.S.B		1 souche E.SB (1 seul animal prélevé)	

Les lignées désignées Res et Sens sont des lignées génétiquement résistante( Res) ou sensible (Sens) au type de souche la plus fréquente (type A , SSBP1) en tremblante classique (T.C).

Ces résultats confirment pour les souches de type ESB la plus grande efficacité relative de la voie I.C ( plus de 2/3 des animaux éprouvés développent une maladie) mais aussi une efficacité de la voie orale, certes plus réduite que l'I.C, mais néanmoins très significative qui permet de reproduire très régulièrement une E.S.S.T sur un animal cible.

Néanmoins deux aspects des résultats sont plus originaux et méritent d'être soulignés. Premièrement la différence de sensibilité aux souches E.S.B des deux lignées Res et Sens n'est pas évidente dans cette expérimentation, compte-tenu du faible nombre d'animaux utilisés dans chacune des catégories. Deuxièmement ce n'est qu'au sein des lignées Res que les souches E.S.B gardent leur « identité » après s'être développées dans l'animal cible (4 souches typées, 4 souches caractérisées comme E.S.B) , alors que dans une lignée Sens, cette identité semble s'altérer ( souches non réisolables sur souris – alors que toutes les souches E.S.B le sont – ou présentant un profil « atypique ») .

Des études ultérieures ont, très probablement, été menées pour comprendre et mettre en perspective ces données, elles n'ont pas donné lieu à publication à ce jour.

➔ La reproduction expérimentale de l'ESB chez un mouton, génétiquement sensible à la tremblante, a été obtenue en France fin 1999 (travaux AFSSA Lyon publiés en 04/2000 ci-joint publication dans Neuroscience Letters). Les signes et symptômes observés dans ce cas sont identiques (prurit, ataxie, trémulations musculaires) à ceux observés dans la tremblante classique (TC) depuis plus de 100 ans. En échangeant avec leurs collègues britanniques, les scientifiques de l'AFSSA Lyon ont appris que des résultats analogues (en termes d'expression clinique) ont été obtenus en Grande Bretagne, dans des expérimentations probablement menées après celles mentionnées plus haut, dont les résultats ne sont pas encore publiés.

➔ A l'heure actuelle, il n'existe pas de test simple, rapide(48 h) et validé permettant de distinguer (à partir d'un cerveau d'un ovin cliniquement atteint ou infecté par un agent d'ESST) les souches E.S.B et T.C. Des équipes britanniques, américaines (U.S.A) et françaises (CEA et AFSSA Lyon) travaillent ce sujet .

Un seul test validé existe (profil lésionnel et durée de l'incubation sur quatre souches de souris) et constitue la méthode de référence mais il ne donne des résultats que très lentement( deux ans minimum ) et ne peut être pratiqué que sur un nombre limité d'isolats. Il nécessite par ailleurs des installations très spécifiques hautement protégées (A3 P3). Une équipe Britannique le pratique depuis dix ans. Des équipes françaises (AFSSA/INRA) sont en mesure de le mettre en œuvre et des travaux préliminaires ont déjà commencés dans le cadre d'un projet de recherche européen (PL97-3305) débuté en 1999 .

➔ Par ailleurs des équipes américaines (U.S.A) et françaises (AFSSA, INRA, INSERM) tentent à l'aide des souris transgéniques porteuses du gène PrP ovin (AFSSA, INRA) ou PrP bovin (USA, INSERM) de développer de nouveaux moyens de caractérisation aussi précis que la méthode de référence, mais permettant d'obtenir plus rapidement les résultats (220 à 250 jours pour des souris transgéniques à PrP Bovin). Les travaux en provenance des USA (Scott et Prusiner , PNAS, 1999, 96, 26, 15137-15142) sont pour les souris transgéniques à PrP bovin les plus avancées , sans qu'aucun d'entre eux n'est encore permis de générer de nouvelles données permettant de mieux décrire la situation dans les élevages ovins des pays où la tremblante ovine existe « naturellement » et y est reconnue (USA ou Grande- Bretagne en particulier) . A cet égard les récentes déclarations prêtées à Scott et Prusiner par le Sunday Times du 23 juillet courant sont clairement démenties par Scott lui-même. Les travaux présentés récemment à un congrès fermé, tenu à Edimbourg, ne concernent que des études expérimentales et n'apportent rien sur l'identité des souches d'E.S.S.T pouvant actuellement exister dans des élevages ovins où des animaux présentent une E.S.S.T.

Néanmoins, elles traduisent probablement une préoccupation significative de l'opinion publique britannique depuis 1996 qui n'est pas sans écho à Bruxelles et en France (rappelée dans les notes du 11 juin 1999, du 29 septembre 1999 et du 31 mars 2000).

### **Les limites des connaissances actuelles**

Elles sont immenses tout au moins en ce qui concerne les données accessibles et publiées et bien reflétées dans différents documents notamment l'avis du C.S.D de l'U.E « opinion on the risk of infection of sheep and goat with Bovine spongiform encephalopathy agent » adopté en septembre 1998 .

Parmi les données qui sont particulièrement peu documentées, on peut noter :

⊕ Absence de données concernant la reproduction expérimentale (ESB/ovin) à partir des farines de viande et d'os (F.V.O) . Ces données n'ayant pas non plus été générées chez les bovins, aucune extrapolation n'est possible. Il n'y a donc aucun critère permettant d'apprécier l'efficacité des F.V.O dans la transmission de l'E.S.B aux ovins, l'appréciation de la relation exposition / infection est d'autant plus difficile que cette relation en matière de transmission de la tremblante classique est elle-même très mal connue.

⊕ Absence de données sur la contagiosité naturelle d'une E.S.S.T liées à des souches ESB dans un troupeau exposé. Existe-t-il un lien privilégié brebis- agneau , y - a - t - il possibilité de contagion entre des animaux d'une même cohorte d'âge...

⊕ Données très limitées sur l'interférence entre susceptibilité génétique à la tremblante et réceptivité aux souches E.S.B.

⊕ Données très limitées sur la distribution de l'infectivité et son évolution temporelle chez les ovins infectés par des souches E.S.B. Aucune donnée sur l'interaction génétique/ distribution de l'infectivité .

⊕ Stabilité ou non des souches E.S.B chez les ovins, évolution en présence de souches Tremblante Classique.

⊕ Conditions de développement et de persistance des souches E.S.B après leur introduction dans un ou plusieurs troupeaux ovins et dissémination au plan local, régional et national à la faveur des pratiques d'élevage et des échanges.

### **Une démarche en quatre temps**

1°/Collecter un maximum de données existantes mais non disponibles, notamment les résultats des recherches en cours en Grande – Bretagne.

2°/Renforcer les capacités des réseaux de surveillance et des systèmes de contrôle en filière ovine, notamment identification généralisée et mesures d'abattage au sein des troupeaux atteints.

3°/Développer en urgence un programme de recherche finalisé en réseau au plan national permettant de répondre aux questions non traitées ailleurs ( par exemple filière laitière ovine).

4°/Élaborer des scénarios combinant nature de l'émergence , analyse des facteurs de risque exprimés en France, niveau de précaution à la fois pour l'évaluation de l'exposition du consommateur et du développement de l'infection et de la maladie dans l'espèce animale cible.

## **Dispositif actuel en matière de Tremblante et comparaison avec le dispositif appliqué aux risques issu de l'espèce bovine**

### **1. Le dispositif actuel en matière de Tremblante**

Maladie réputée contagieuse depuis le 14 juin 1996, la Tremblante fait l'objet d'un ensemble de mesures de police sanitaire fixées par les Arrêtés des 28 et 29 mars 1997 et les notes de service du 9 octobre 1997 et du 22 décembre 1997, qui organisent la cohérence entre le réseau d'épidémiosurveillance et les mesures de police sanitaire.

Outre les aspects classiques relevant de l'épidémiosurveillance passive visant à détecter et identifier spécifiquement les cas de tremblante, afin d'éliminer (euthanasie et incinération) les animaux spécifiquement détectés comme atteints et tous ceux présentant un syndrome neurologique au sein d'un même troupeau, ces dispositions distinguent 3 types de troupeaux où les mesures complémentaires diffèrent.

En cas d'évolution sporadique, aucune autre mesure spécifique dans le troupeau n'est obligatoire.

En cas d'évolution enzootique (incidence de l'ordre de 5% à 10%) les animaux susceptibles d'être atteints ou de transmettre la maladie (lot, cohorte) sont spécifiquement marqués et abattus sélectivement.

Pour ces animaux, la tête ainsi que les viscères thoraciques et abdominaux sont incinérés comme des Matériaux à Risque Spécifié (M.R.S) conformément à l'Arrêté du 30 mars 1997.

Pour une incidence supérieure à 10%, l'abattage sélectif est conseillé pour l'ensemble du cheptel.

Ce dispositif est complété du point de vue de l'hygiène et de la sécurité des aliments par les dispositions de l'Arrêté du 30 mars 1997 qui, outre celles déjà mentionnées, inclut dans la liste des M.R.S l'encéphale, la moelle épinière et les yeux de tous les ovins (et des caprins) âgés de plus de douze mois, ainsi que la rate des ovins (et des caprins) quels que soient leur âge et leur origine.

Une disposition spécifique aux ovins (et aux caprins) élevés au Royaume-Uni étend la destruction de l'encéphale et des yeux à l'ensemble des animaux quelque soit leur âge. En outre les dispositions concernant l'interdiction de distribution de F.V.O aux ruminants depuis septembre 1994 s'appliquent bien entendu aux aliments destinés aux ovins.

Le réseau d'épidémiosurveillance mis en oeuvre pour mieux connaître la répartition de la tremblante et permettre d'investiguer « l'hypothèse ESB des ovins en fournissant aux chercheurs le matériel Biologique nécessaire à leurs travaux » (DGA/10/97) a bien joué son rôle puisque des travaux ont été conduits et publiés (notamment pour ce qui concerne les équipes de l'AFSSA Lyon, J.Clin.Microbiol, 1999, 37, 3701-3704 et Neuroscience letters, 2000, 284, 175-178, ci-joint).



## 1. Le dispositif actuel en matière d'E.S.B d'origine bovine

Le dispositif en matière d'ESB d'origine bovine et bien connu est n'est rappelé que dans ses grandes lignes.

- Le dépistage de l'ESB dans l'espèce bovine par le système d'épidémiosurveillance passive a été constamment renforcé depuis sa création en décembre 1990. Tout cas reconnu et confirmé par le laboratoire de référence de l'AFSSA Lyon entraîne l'abattage total et systématique de l'ensemble du cheptel qui est entièrement détruit.
- Par ailleurs sont saisis et systématiquement détruits l'encéphale, la moelle épinière et les yeux de tous les bovins âgés de plus de 12 mois, l'iléon des bovins quelle que soit leur date de naissance, ainsi que le thymus, la rate et les intestins des Bovins d'origine française nés avant le 31/07/1999. Ces mesures sont complétées par le maintien sous embargo des produits d'origine bovine du Portugal et du Royaume-Uni.
- Une Étude pilote est en cours depuis le mois de juin pour développer une épidémiosurveillance active exhaustive de certaines populations à risque ( « fallen stock » et abattages d'urgence) dans les trois régions françaises les plus touchées.

Au total le dispositif vis à vis de la tremblante est plus récent, moins contraignant que le dispositif ESB chez les bovins. Le dispositif mis en place pour la tremblante en France apparaît comme un des plus complets existant actuellement en Europe et dans le monde. Néanmoins, il n'a pas été mis en œuvre dans le cadre d'une action développée pour faire face à un danger identifié en matière de santé publique. Il y a donc nécessité de réexaminer, dans cette nouvelle perspective ses différentes composantes.

Marc SAVEY