

EXTRAIT DE L'ALMANACH 2003

# 2002 : UN TOURNANT DANS L'ÉPIDÉMIE D'ESB?

*Jeanne Brugère-Picoux*

Edité par la Mission Agrobiosciences, avec le soutien du Sicoval, communauté d'agglomération du sud-est toulousain. La mission Agrobiosciences est financée dans le cadre du contrat de plan Etat-Région par le Conseil Régional Midi-Pyrénées et le Ministère de l'Agriculture, de la Pêche, de l'Alimentation et des Affaires rurales.

Renseignements: 05 62 88 14 50 (Mission Agrobiosciences)

Retrouvez nos autres publications sur notre site : <http://www.agrobiosciences.org>



# 2002 : un tournant dans l'épidémie d'ESB ?

Cinq ans après les importantes mesures décidées suite à la crise de la vache folle et sachant que la durée moyenne d'incubation de l'ESB est aussi de cinq ans, Jeanne Brugère-Picoux dresse un bilan sur les connaissances et l'état d'avancement de la maladie. Elle nous rappelle que les données épidémiologiques de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob due à l'agent bovin semblent revoir à la baisse l'importance de la contamination humaine, mais qu'il ne faut pas négliger le risque potentiel existant des encéphalopathies transmissibles rencontrées chez la tremblante des moutons et des chèvres ou la maladie du dépérissement des cervidés américains. La précaution reste donc de rigueur.

Jeanne Brugère-Picoux. Spécialiste des maladies des animaux de ferme et plus particulièrement des maladies émergentes (encéphalopathies transmissibles), Jeanne Brugère-Picoux est Professeur chef de service à l'École nationale vétérinaire d'Alfort (Unité de pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour), membre de l'Académie nationale de médecine et membre de l'Académie vétérinaire de France.

**L**ES encéphalopathies spongiformes transmissibles subaiguës (ESST) animales, dues à un agent transmissible non conventionnel (ATNC encore appelé « prion » selon la théorie de la « protéine infectieuse »), sont connues depuis plus de deux siècles avec la tremblante naturelle du mouton. La transmissibilité de la tremblante du mouton au mouton, ou du mouton à la chèvre, date des années trente avec les travaux des vétérinaires français, Cuillé et Chelle, de l'ENV Toulouse. Le modèle « tremblante du mouton » a permis la découverte de la transmissibilité d'une ESST humaine, le Kuru, maladie nerveuse rencontrée chez des papous en Nouvelle-Guinée pratiquant un cannibalisme tribal funéraire, décrite par les Drs Zygus et Gajdusek. Cette épidémie avait tué plus de 3000 personnes (10 % de la tribu) et Gajdusek pensait à une maladie génétique. Il a fallu l'intervention d'un vétérinaire américain, Bill Hadlow, frappé par la ressemblance entre les lésions cérébrales décrites dans le

Kuru et celles de la tremblante du mouton, pour que l'on découvre que le Kuru était transmissible au singe en 1966. Les ESST sont caractérisées par une atteinte dégénérative du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) évoluant lentement, après une longue période d'incubation, vers une issue toujours fatale. Ces maladies ne sont pas contagieuses, au sens pasteurien du terme, mais peuvent apparaître si de nombreuses conditions sont réunies : 1) phénomène de « barrière d'espèce très faible entre l'animal donneur de la souche d'ATNC inoculée et l'animal hôte » ; 2) prédisposition génétique de l'animal inoculé ; 3) dose inoculée suffisante pour que la durée d'incubation ne soit pas supérieure à la durée de vie de l'hôte ; 4) voie d'inoculation (par comparaison avec la voie intracérébrale, la plus efficace pour reproduire expérimentalement une ESST, la dose de l'inoculum doit être multipliée par 10 pour la voie intraveineuse et par 100000 pour la voie orale)... D'autres ESST humaines sont observées : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique, la MCJ familiale, la MCJ iatrogène, le syndrome de Gertmann-Sträussler-Schenker, l'insomnie fatale familiale, ces affections étant

liées à un déterminisme génétique. Pour toutes ces affections humaines, on observe une plus forte sensibilité chez certains sujets homozygotes (1) sur le codon 129 (méthionine-méthionine ou « mét-mét ») avec une certaine « résistance » des sujets hétérozygotes (valine-méthionine) se traduisant par une plus longue durée d'incubation de la maladie. Ainsi, dans le Kuru, les sujets « mét-mét » présentaient des durées d'incubation inférieures à 5 ans alors que chez les hétérozygotes elles dépassaient 45 années, avec une augmentation progressive du nombre de cas pouvant être attribuée à un « effet-dose » (2).

Ce double déterminisme infectieux et génétique est aussi connu dans certaines espèces animales comme le mouton (et non chez les bovins). Ainsi, depuis 1991, on connaît les modifications du gène de la protéine prion (PrP) prédisposant les moutons à la tremblante naturelle. Ces études ont amené les scientifiques à proposer une sélection génétique de reproducteurs « résistants à la tremblante » dans la filière ovine en particulier depuis le risque hypothétique d'une tremblante due à un prion bovin. La lutte contre cette affection se justifie aussi en raison du risque, non démontré, de souches communes à la tremblante et à la MCJsp, en particulier après l'identification d'une souche de tremblante ovine française présentant les mêmes caractéristiques qu'une souche de MCJsp isolée en France. Cependant, cette « résistance » ne correspond peut-être qu'à un allongement de la période d'incubation dépassant l'espérance de vie du mouton qui restera ainsi « apparemment sain » et peut-être plus difficile à détecter du fait d'une très faible infectiosité de certains tissus périphériques. Fin 2002, les britanniques ont d'ailleurs démontré qu'un mouton « résistant » pouvait être en fait sensible à l'agent de l'ESB dans des conditions extrêmes (inoculation intracérébrale).

On ne connaît pas encore la nature exacte de l'agent infectieux. Dans l'hypothèse du « prion », l'agent infectieux est la forme modifiée d'une protéine normale, la PrPc, qui se transforme, par un repliement anormal, en PrPres, caractérisée par sa résistance à la protéinase K. Chaque repliement anormal correspond alors à une souche donnée. L'autre hypothèse, celle d'un agent viral, n'a pas été démontrée mais ne peut être exclue. Il pourrait s'agir d'un « virino », composé d'un acide nucléique entouré de la PrPres. C'est surtout la forte résistance de cet agent à toutes les techniques de désinfection connues qui est remarquable, en particulier la chaleur (jusqu'à 600 °C!) ou le formol. Les agents actifs sur les protéines comme des solutions concentrées d'eau de javel ou de soude peuvent se révéler efficaces.



L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) fut observée pour la première fois entre avril 1985 et février 1986 chez neuf vaches d'un même troupeau. Avec l'apparition de nouveaux cas, les épidémiologistes anglais constatèrent rapidement que le seul facteur commun à tous les bovins atteints par l'ESB était l'apport de farines de viandes et d'os (FVO). L'hypothèse retenue fut alors celle d'une contamination par des carcasses de moutons atteints de tremblante, mais rien n'exclut formellement l'hypothèse d'un agent bovin primitif amplifié par le recyclage des carcasses de bovins. En effet, il est vraisemblable que l'ESB ait existé sous une forme rare et très sporadique dans de nombreux pays comme le démontre une suspicion signalée aux Etats-Unis chez des vaches abattues à la suite d'un « syndrome de la vache couchée » et ayant contaminé des visons d'élevage. De même, un « cas de tremblante sur un bœuf » observé en France et décrit dans la revue de Médecine vétérinaire par le Docteur Vétérinaire Sarradet en 1883 reconnaît certainement une autre origine que des farines animales contaminées.

L'importance de l'épidémie bovine a surpris les scientifiques car il s'agissait d'une maladie nouvelle pour laquelle on ne savait pas si la barrière d'espèce entre l'homme et cet agent bovin pouvait être aussi efficace que celle qui était toujours évoquée (mais non démontrée) dans le cas de la tremblante du mouton. Au début, les autorités anglaises ont souligné qu'il n'y avait pas de risque lié à l'ESB, malgré la transmission expérimentale de la maladie à la souris et au porc ou l'observation de cas d'encéphalopathie spongiforme féline (ESF) chez les chats britanniques (89 cas d'ESF déclarés en Grande-Bretagne fin 2002).

Très rapidement, on découvrit aussi que la souche du prion bovin semblait unique, par opposition avec la diversité des souches de la tremblante ovine. Cependant, une étude publiée début décembre 2002 par une équipe londonienne semble plus pessimiste : l'agent de l'ESB pourrait ne pas toujours être différencié des souches de tremblante ou de MCJsp. Ainsi l'augmentation constatée ces dernières années dans de nombreux pays des cas de MCJsp pourrait reconnaître dans une certaine proportion une contamination alimentaire d'origine bovine. Cette annonce contredit les résultats plus optimistes des épidémiologistes

qui prédisaient un plus faible nombre de cas de vMCJ à partir du nombre de cas recensés et de modélisations mathématiques prédictives (3).

De la mise en place en juin 1988 de la surveillance épidémiologique de cette nouvelle maladie jusqu'à novembre 2002, on a enregistré plus de 182 500 cas en Grande-Bretagne. L'interdiction des farines contaminées en juillet 1988 s'est révélée efficace puisque, après 5 ans d'incubation en moyenne, on observe une décroissance des cas d'ESB à partir de 1993 ou des cas chez des animaux nés après 1988. Il est cependant difficile d'estimer parfaitement tous les aspects épidémiologiques de l'ESB au Royaume-Uni si l'on tient compte de la sous-déclaration de cette maladie qui ne peut être reconnue précocement dans l'élevage que par les éleveurs observant les modifications du comportement de l'animal atteint. L'absence d'identification pérenne des bovins anglais jusqu'en 1996 ne permettait pas une bonne traçabilité des animaux.

Si les chiffres britanniques de 2002 permettent d'observer l'efficacité de l'arrêt total des farines animales dans l'alimentation de tous les animaux de ferme avec un très faible nombre d'animaux nés après août 1996, on peut remarquer qu'il n'y a pas eu autant de tests de détection de l'ESB sur les animaux morts comme dans les autres pays européens à risque plus sporadique : 359 397 tests sur les années 2001 et 2002 que l'on peut comparer aux près de 5 380 000 tests ayant permis de détecter 422 cas d'ESB en France pendant cette même période sur les animaux à risque. Le faible nombre de tests pratiqués au Royaume-Uni peut être la conséquence de l'enzootie de fièvre aphteuse survenue en 2001 et/ou de l'interdiction de l'entrée des animaux âgés de plus de 30 mois dans la chaîne alimentaire au Royaume-Uni. Pourtant, nous savons maintenant combien une seule surveillance basée sur les symptômes remarqués par l'éleveur peut être source d'une sous-déclaration des cas d'ESB. Au 22 novembre 2002, il y a eu 840 cas d'ESB déclarés en Grande-Bretagne pour l'année 2002 dont 450 découverts avec les tests sur des animaux à risque essentiellement (436 trouvés morts ou malades). On peut comparer ces chiffres à l'année 2001 où 1 099 cas d'ESB ont été déclarés (dont 318 avec les tests).

Dès 1988, dans certains pays, on pouvait s'attendre à l'apparition de cas d'ESB « importés » chez des bovins d'origine britannique ou de cas d'ESB « autochtones » ayant été contaminés par des farines anglaises. Ceci a été observé dès 1989 en République d'Irlande (1 155 cas en novembre 2002) puis progressivement dans d'autres contrées comme la Suisse (430 cas), la France (736 cas au 3 décembre 2002), le Portugal, puis à partir de 1997 la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Liechtenstein (2

cas) puis, en 2000, le Danemark (11 cas). Les quelques cas « importés », plus sporadiques, ont été signalés au sultanat d'Oman (2), aux Iles Malouines (1) et au Canada (1) ainsi que dans certains pays européens qui ont dû reconnaître l'existence de cas autochtones avec l'emploi des tests à la fin de l'année 2001. Ce fut le cas de l'Allemagne (6 cas « importés » entre 1992 et 1997 avec un total de 234 cas en novembre 2002), de l'Italie (2 cas « importés » en 1994 puis, à partir de 2001, 84 cas autochtones!) et de l'Espagne (202 cas depuis 2000). Cependant, l'estimation du nombre de cas en pourcentage par million de bovins adultes permet mieux d'apprécier l'importance de la contamination dans les pays européens.

**D**ANS le cas particulier de la France, les 736 cas confirmés d'ESB ont pu être détectés dans le cadre du réseau de surveillance clinique (312 cas), du réseau de surveillance des bovins « à risque » c'est-à-dire malades, accidentés ou trouvés morts (272 sur près de 380 000 tests) et par un dépistage systématique à l'abattoir (152 sur 4 981 292 tests). L'étude des années de naissance des cas d'ESB français montre aussi que les animaux contaminés dans leur plus jeune âge en 1988 et 1989 par les farines britanniques n'ont pas été détectés et/ou déclarés lorsque la maladie est apparue 5 années plus tard entre 1993 et 1995. Ces animaux non déclarés ont été recyclés dans des farines françaises ce qui explique le grand nombre d'animaux contaminés nés en 1993, 1994 et 1995 sur les 736 cas d'ESB déclarés au 3 décembre 2002 (soit 86, 230 et 282 respectivement).

En raison du très faible nombre d'animaux nés après août 1996 parmi les cas d'ESB signalés en Grande Bretagne (mais peu de tests ont été pratiqués systématiquement dans ce pays chez des sujets âgés) et en France, on peut estimer que nous sommes à un réel tournant de l'épidémie bovine, plus de 5 ans après la mise en place des mesures de précaution liées à la crise de mars 1996.

Mais les exportations des FVO ne se sont pas limitées à certains pays européens. C'est peut-être pourquoi le Japon et Israël ont eu aussi des cas d'ESB. Idem pour les exportations concernant les bovins ou les produits bovins (animaux vivants, carcasses, abats...). La France a été l'un des principaux importateurs d'abats bovins lorsque les exportations britanniques ont brutalement augmenté en 1988, passant d'une moyenne annuelle de 300 à... 6 000 tonnes (avec des abats à risques spécifiés comme la cervelle et la moelle épinière jusqu'en février 1990!).

Les chiffres précités ne correspondent qu'aux cas cliniquement décelés (en fin d'évolution de l'ESB) et déclarés aux autorités sanitaires et non aux bovins en phase d'in-

cubation et abattus avant l'apparition des signes cliniques. En effet, l'âge d'abattage des bovins étant souvent inférieur à 3 ans alors que la durée moyenne de la période d'incubation est de 5 ans, il y a certainement eu une introduction de bovins contaminés et asymptomatiques dans la chaîne alimentaire. On ne peut exclure également l'entrée dans la chaîne alimentaire de bovins envoyés à l'abattoir dès l'apparition des premiers signes que ceux-ci soient reconnus par l'éleveur convaincu qu'il n'y avait pas de risque pour l'homme en envoyant à l'abattoir un animal atteint d'ESB ou qu'il s'agisse de signes non spécifiques justifiant la réforme de l'animal (animal plus difficile à traire et/ou produisant moins de lait, amaigrissement...). Chez ces bovins, certains tissus pouvaient représenter un risque potentiel de contamination pour l'homme avant la mise en place progressive des mesures de précaution que nous connaissons maintenant. Au Royaume-Uni, près de 446000 bovins ont pu être consommés avant l'interdiction des abats potentiellement dangereux à la fin de 1989, puis près de 283000 bovins avant la fin de 1995. Le nombre total de bovins britanniques infectés depuis le début de la contamination (à la fin des années soixante-dix) jusqu'à la fin de 1995 pourrait être égal à 903000. Il importe surtout maintenant d'évaluer combien d'encéphales (ou autres tissus potentiellement infectants) ont pu être incorporés dans des préparations de « viande » (hamburgers ? pâtés ?...) destinées à l'alimentation humaine.

Avec l'arrêt de l'apport de FVO dans l'alimentation des ruminants anglais en juillet 1988, on pouvait espérer la disparition progressive des cas d'ESB chez les bovins. Ce ne fut pas le cas pour près de 50000 bovins britanniques nés après cette date. L'apparition de ces cas « nés après l'interdiction des farines » ou NAIF peut être expliquée par l'utilisation des stocks de farines de viandes restant dans les fermes dans les mois qui suivirent l'interdiction; par des contaminations croisées du fait de l'utilisation de ces FVO anglaises dans l'alimentation des porcs et des volailles; par une éventuelle transmission verticale du prion bovin de la vache au veau; par une transmission horizontale (contamination de l'environnement ? contamination par ingestion du colostrum ?...).

L'arrêt total de la distribution des FVO chez tous les animaux de ferme au Royaume-Uni en 1996 semble confirmer l'origine prédominante de ces farines dans la transmission de la maladie. Cette interdiction a été aussi décidée en France en novembre 2000 bien qu'une « sécurisation » des farines ait été décidée en 1996 (avec l'interdiction des produits à risques comme les cadavres, les saisies d'abattoir...). C'est pourquoi il y a peu d'animaux « supernaifs » c'est-à-dire nés après le renforcement des mesures de pré-

caution après la crise de mars 1996 en Grande-Bretagne et en France.

En conclusion, la durée moyenne de l'incubation de l'ESB étant de cinq ans, il faudra tenir compte de ce long délai pour vérifier l'efficacité des mesures de précaution qui ont pu être prises vis-à-vis de cette maladie (ou constater les erreurs commises). Nous sommes à une période charnière où nous observons un tournant de l'épidémie de l'ESB dans des pays comme le Royaume-Uni (pays à risque enzootique) et la France (pays à risque sporadique) cinq ans après les importantes mesures décidées après la crise de 1996. Il importe de savoir que l'ESB est une affection qui était certainement une maladie rare avant l'amplification observée avec l'apport de farines contaminées en Grande-Bretagne. Cette affection bovine doit redevenir rare, mais maintenant nous la connaissons et nous devons vivre avec l'existence constante de rares cas sporadiques.

Il ne faut pas pour autant négliger le risque potentiel pour l'homme que peuvent représenter les ESST rencontrées chez les autres ruminants comme la tremblante des moutons et des chèvres ou la maladie du dépérissement des cervidés américains. La rareté de la MCJsp et la barrière d'espèce entre ces ruminants et l'homme (à l'origine d'une longue période d'incubation lors d'un premier passage de l'agent transmissible de l'une de ces espèces vers l'homme) ne permettent pas de mettre en évidence une corrélation avec une étude épidémiologique.

Enfin, si les données épidémiologiques de la vMCJ due à l'agent bovin semblent revoir à la baisse l'importance de la contamination humaine à partir de la consommation de produits bovins, les données expérimentales chez l'animal démontrent l'importance de prévenir tout risque de contamination iatrogène à partir de tissus humains autres que les tissus nerveux dans le cas particulier de cette forme de MCJ.

La garantie d'origine des aliments destinés aux animaux comme à l'homme doit être toujours présente tout au long des chaînes alimentaires dans les mesures de précaution. ■



(1) Se dit d'une cellule, d'un individu, qui possède deux allèles identiques situés au même emplacement sur les deux chromosomes d'une même paire (N.D.L.R.).

(2) Comme pour toutes les maladies infectieuses, il existe avec les maladies à « prions » un « effet-dose » inversement proportionnel à la longueur de la période d'incubation.

(3) Au 2 décembre 2002, 129 cas de vMCJ (décédés et personnes malades) sont déclarés au Royaume-Uni. D'autres pays ont été également affectés comme la France (6 cas), l'Italie (1) et certains pays ayant eu un cas « importé » du Royaume-Uni (Hong Kong, Irlande, Etats-Unis).