

# COMITÉ INTERMINISTÉRIEL SUR LES ENCÉPHALOPATHIES SUBAIGUËS SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES

.....

## Réponse du Comité interministériel sur les ESST à la demande du Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments sur le risque relatif des différents segments de l'intestin des bovins

Le Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments a interrogé le Comité sur le risque spécifique des différentes parties des intestins de bovins au regard d'une potentielle transmission de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) à l'homme. L'analyse qui suit a été effectuée au travers des données les plus récentes et des résultats des expériences menées depuis plusieurs années au Royaume-Uni visant à déterminer les sites de réplication de l'agent au cours de la période asymptomatique qui suit une contamination orale du bovin.

En effet, l'évaluation de la présence de l'infectiosité et l'analyse théorique de la répartition des cellules potentiellement vectrices de l'agent permettent de hiérarchiser les risques associés aux différents tissus et organes selon que l'inoculation d'un broyat de ces tissus et organes conduit ou non au développement de la maladie ou à l'apparition de marqueurs spécifiques (immunodétection de la PrP-res, présence

d'infectiosité mise en évidence par un second passage) chez un hôte expérimentalement infecté.

Chez les bovins, l'infectiosité a été détectée dans l'iléon distal d'animaux infectés expérimentalement par voie orale, entre 6 mois et 40 mois après l'infection, par transmission à la souris (Wells et al., Vet. Rec., 1994, 135: 40-41 ; Wells et al, Vet. Rec., 1998, 142 : 103-106). Cette détection a été inconstante puisque la maladie n'a pas été transmise à partir de prélèvements réalisés chez les animaux sacrifiés entre 22 et 32 mois après l'inoculation ; cependant, cette absence de détection de l'agent infectieux coïncide avec un changement du système de détection en faveur d'une lignée de souris moins sensible à l'agent de l'ESB. Aucune infectiosité n'a été détectée, quel que soit le délai après lequel les animaux ont été sacrifiés, dans les autres portions du tube digestif examinées dans ces études (œsophage, rumen, abomasum, duodénum et colon spiral) par transmission primaire chez la souris, ainsi que dans les ganglions mésentériques. La partie proximale de l'iléon et le jéjunum n'ont pas été étudiés dans ces expériences.

La détection de l'agent infectieux par cette méthode de transmission de la maladie à la souris n'a pas été obtenue à partir de l'inoculation de prélèvements de tube digestif issus de bovins cliniquement atteints de la maladie naturelle, en particulier à partir de l'iléon distal ; par nature, ces expérimentations ne peuvent, bien entendu, exclure la présence d'une infectiosité détectable lors de l'incubation de la maladie naturelle.

L'absence de transmission de la maladie ne signifie pas nécessairement l'absence d'agent infectieux ; elle indique que le niveau d'infectiosité est inférieur au seuil de détection de la méthode utilisée, avec deux facteurs limitants importants :

- la quantité de prélèvement inoculable, en particulier dès lors qu'il s'agit d'une inoculation par voie intracérébrale,
- la barrière d'espèces, dès lors que l'inoculation est réalisée dans une espèce différente de l'espèce hôte telle que la souris. Il est couramment admis que la force de la barrière d'espèce « bovin - souris » est d'environ 1000, c'est-à-dire que le système expérimental utilisé par les chercheurs britanniques ne permet pas de mesurer un titre infectieux en dessous de  $10^3$  doses létales 50%/g de tissu inoculé (cette estimation ne prend pas en compte les limites de l'échantillonnage).

De plus, les expériences sur les bases desquelles l'évaluation de l'infectiosité est réalisée ne prennent pas en compte l'effet éventuel de doses répétées.

Les agents transmissibles non conventionnels à l'origine des ESST ont deux cibles majeures : le système nerveux et le système immunitaire. L'implication des formations lymphoïdes est particulièrement importante lors d'une inoculation par voie périphérique puisque la réplication de l'agent et la neuroinvasion dépendent en grande partie de la présence d'un système immunitaire fonctionnel. Ces données, vérifiées dans tous les modèles expérimentaux et dans les maladies naturelles animales, indiquent que tout tissu ou organe comprenant des formations lymphoïdes organisées et/ou des ganglions ou plexus nerveux doit être considéré comme potentiellement cible des ATNC. Cette analyse a servi de base à l'avis du Comité en date du 30 juin 1999 qui,

entre autres, considérait que l'ensemble de l'intestin bovin pouvait être considéré comme « à risque ».

Toutefois, l'application à l'intestin de procédures industrielles de délimonage peut, en théorie, aboutir à une diminution du risque dès lors que le procédé entraîne une disparition des cibles des ATNC dans l'intestin traité. C'est dans cette optique, et à la demande d'une industrie de la boyauderie, que deux expertises ont été conduites par deux experts indépendants, les professeurs Wyers et Parodi (Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort).

Le Comité a examiné les rapports fournis par les deux experts, qui concernaient, dans le premier cas l'examen de l'intestin de 10 bovins traités par le procédé de délimonage en place chez l'industriel demandeur et d'un intestin témoin non délimoné, et dans le second cas de 48 échantillons de boyaux naturels de bovins traités mécaniquement selon le même procédé.

Dans les deux cas, les deux experts indiquent la persistance de cellules des plexus nerveux intramuraux et/ou de cellules immunocompétentes tout en insistant sur les difficultés d'une telle analyse histologique compte tenu des effets du traitement mécanique.

En conclusion, par rapport à l'avis initial du Comité du 30 juin 1999, les propositions transmises par l'AFSSA peuvent être analysées de la manière suivante :

- 1) l'interdiction systématique d'utilisation de l'iléon distal est conforme à l'avis antérieur du Comité sur les ESST<sup>1</sup> à la lumière
- a) des limites des expérimentations ayant démontré jusqu'à présent la seule infectiosité de l'iléon distal
  - b) des données anatomiques et histologiques des bovins
  - c) des conceptions actuelles sur la physiopathologie des ESST
- 2) le délimonage appliqué aux intestins ne saurait se substituer aux garanties sur les sources animales, compte tenu des limites démontrées de cette pratique en situation expérimentale, probablement amplifiées dans les conditions de terrain ; il peut néanmoins contribuer à la sécurité de cette matière première en tant que garantie supplémentaire
- 3) en conséquence du point 2) la date de naissance minimale à partir de laquelle les intestins pourraient, sous ces conditions de traitement, être commercialisés est à analyser en fonction d'éléments dont ne dispose pas le Comité, mais dont les variables contributives sont
- a) la date d'application théorique de la sécurisation des farines animales
  - b) la date d'application effective, en prenant en compte à la fois les résultats des contrôles et, le cas échéant, l'étendue des dysfonctionnements mis en évidence.
- Il est entendu que des dysfonctionnements de faible fréquence ne correspondent pas au même risque que des dysfonctionnements largement répandus. La situation optimale reste néanmoins l'interdiction de l'ensemble des intestins chez les bovins nés avant la date de sécurisation effective de l'ensemble des farines. En effet, certaines limites méthodologiques ont été

---

<sup>1</sup> des éléments complémentaires permettant une définition opérationnelle de la notion d' « iléon distal » sont fournis en annexe de cet avis.

identifiées dans les expérimentations supportant la seule infectiosité de l'iléon distal, ce qui conduit le comité à maintenir l'avis que l'intestin dans son ensemble reste à risque chez les animaux en incubation.



Dominique Dormont  
Président du Comité interministériel sur les ESST

## ANNEXE : ÉLIMINATION DE L'ILÉON

Une infectiosité a pu être détectée lors d'infection expérimentale de jeunes bovins, oralement, par l'agent de l'ESB, dans l'iléon. Ceci peut justifier qu'une attention particulière soit accordée à cet organe dans le cadre de la détermination des abats spécifiés, qui sont retirés de la consommation.

L'iléon présente, chez le veau, la particularité d'héberger une plaque de Peyer volumineuse, dont les caractéristiques histologiques et évolutives diffèrent des autres plaques de Peyer intestinales (3). La définition de l'iléon, en regard de mesures réglementaires destinées à la prévention du risque lié à l'ESB, devrait donc inclure simultanément l'iléon au sens anatomique du terme, et la zone d'extension de la plaque de Peyer iléale.

Au sens anatomique, l'iléon est défini comme la portion terminale de l'intestin grêle, qui s'abouche au cæcum par un ostium iléal bordé par une surélévation annulaire (la papille iléale, ou valvule iléo-cæcale), qui est unie au cæcum par un petit feuillet séreux triangulaire : le pli iléo-cæcal (1), également dénommé plica ileocecalis, ou ligament iléo-coecal (5) ou ileocecal fold (2), et limitée antérieurement par le bord libre de ce ligament. Sa longueur est donc un peu inférieure à celle du cæcum.

La formation lymphoïde à prendre en compte s'étend sur l'ensemble de l'iléon, et déborde en amont sur le jéjunum terminal, et en aval dans le cæcum (2, 4) pour y former une "plaque de lymphonodules agrégés" (1) dont la taille est difficile à préciser, mais qui ne semble pas dépasser une dizaine de centimètres. L'extension en amont de cette plaque de Peyer, dans le jéjunum, n'est pas non plus

clairement quantifiée dans la littérature consultée, mais elle semble limitée.

En conclusion et en s'accordant une marge minimale de sécurité, l'iléon, au sens du risque lié à l'ESB, devrait correspondre à la partie terminale de l'intestin grêle, sur une longueur au moins égale à deux fois la longueur du cæcum, et s'étendre dans le gros intestin sur au moins 20 cm autour de la valvule iléo-cæcale.

Ces limites seraient éventuellement à majorer pour tenir compte de dérives possibles dans les conditions de la pratique.

A titre de référence, le cæcum d'un bovin adulte mesure environ 75 cm de longueur (2).

- 1 - Barone R. Anatomie Comparée des Animaux Domestiques, Tome 3, Fascicule premier, 1976, pp. 473-475.
- 2 - Getty R. Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestic Animals, 1975, pp. 903-908.
- 3 - Landssverk T. et al. The intestinal habitat for organized lymphoid tissues in ruminants ; comparative aspects of structure, function and development. Vet. Immunol. Immunopathol., 1991, 28 : 1-16.
- 4 - Parsons K.R. et al. Investigation of Bovine Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT) Using Monoclonal Antibodies against Bovine Lymphocytes.. Vet. Pathol., 1989, 26 : 396-408.
- 5 - Popesko P. Atlas d'Anatomie Topographique des Animaux Domestiques, 1972, p. 66.