

**COMITÉ INTERMINISTÉRIEL SUR LES ENCÉPHALOPATHIES SUBAIGUËS
SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES**

.....

Avis du Comité interministériel sur les ESST sur les résultats des 15 000 premiers tests réalisés dans le cadre de la campagne de dépistage effectuée en France dans une population bovine considérée comme à risque d'encéphalopathie spongiforme bovine (deuxième partie).

Le Comité interministériel sur les ESST a pris connaissance des résultats intermédiaires de la campagne de dépistage de l'ESB actuellement en cours en France (document de synthèse préparé par le Comité de suivi scientifique de l'étude). Il a souhaité porter à l'attention du Directeur général de l'AFSSA les conséquences de santé publique que l'analyse de ces données conduisent à proposer.

1. Préambule

Le Comité rappelle que l'utilisation d'un test de dépistage de la PrPres peut permettre d'identifier les animaux présentant des niveaux détectables de PrPres dans le système nerveux central. Les limites de détection de tels tests peuvent être considérées, dans l'état actuel des tests disponibles, comme inférieures ou au plus égales à celles de la détection de l'agent infectieux par transmission à la souris. L'usage d'un de ces tests permettrait ainsi d'augmenter les garanties concernant le niveau de sécurité

alimentaire vis-à-vis des animaux trouvés négatifs, en autorisant l'élimination complète de la consommation les tissus et organes, y compris ceux n'entrant pas dans la catégorie des matériels à risques spécifiés, des animaux positifs qui peuvent présenter une charge infectieuse très élevée dans le système nerveux central.

Les données concernant la physiopathologie de la maladie bovine ont montré la présence d'infectiosité détectable par des épreuves de transmission à la souris dans le système nerveux central au-delà de 32 mois après une infection expérimentale, en même temps que l'apparition de la PrP anormale détectée dans la moelle épinière chez ces animaux par une méthode d'immunohistochimie. Après cette infection par voie orale, réalisée à partir de 100 g de cerveau de bovin malade pour chaque animal expérimentalement infecté, c'est-à-dire avec une dose qui pourrait être de l'ordre de 10 ou 100 fois supérieure à celle infectant les bovins dans les conditions naturelles, les premiers signes cliniques ont alors été détectés à partir de 36 mois après l'infection. Avant le délai de 32 mois, l'infectiosité n'a été détectée que dans l'iléon, et ceci dès 6 mois après l'infection expérimentale.

Dans la mesure où les méthodes de détection utilisées (transmission à la souris) supposent un franchissement de la barrière d'espèces, les résultats de ces expériences n'excluent pas la présence de l'agent infectieux dans des délais plus précoce, dans le système nerveux central et éventuellement dans des tissus lymphoïdes ou nerveux périphériques. Dans un contexte dans lequel l'efficacité de la transmission de l'agent infectieux à l'homme (dose minimale infectante) n'est pas connue, de telles possibilités ont ainsi conduit à considérer que le cerveau et la moelle épinière de tous les bovins de plus de 12 mois, ainsi que

la rate, le thymus, les amygdales et la totalité de l'intestin de tous les bovins, quel que soit leur âge, devraient être retirés de la chaîne alimentaire.

La durée moyenne d'incubation de la maladie chez les bovins a été estimée à environ 5 ans au Royaume-Uni en 1996 (Anderson *et al.*, 1996). En France, tous les cas cliniques observés jusqu'à présent ont été âgés de plus de 4 ans, et actuellement sont le plus souvent âgés de plus de 60 mois.

Ainsi, s'ils avaient été exposés à une contamination identique, de nombreux bovins de plus de 30 mois parmi les bovins infectés, ne présenteraient probablement pas des taux détectables de PrPres dans leur SNC, compte tenu des limites de détection connues des tests actuellement disponibles qui n'excèdent sans doute pas quelques mois avant l'apparition des signes cliniques et/ou du délai d'accumulation de l'infectiosité et de la PrPres dans le SNC des bovins.

L'utilisation d'un test de dépistage de la PrPres ne peut apporter de garantie pour les animaux ne présentant pas de PrPres détectable par le test utilisé dans le système nerveux central. Les risques représentés par le système nerveux central de tels animaux sont néanmoins certainement beaucoup plus faibles que ceux des animaux trouvés positifs. En revanche, dans l'éventualité d'une présence de l'agent infectieux dans des tissus périphériques, en particulier lymphoïdes ou nerveux, les niveaux d'infectiosité dans ces tissus ne seraient pas nécessairement plus faibles chez de tels animaux. Les seules garanties offertes pour la santé publique vis-à-vis de tels animaux reposent alors entièrement sur l'élimination effective des matériels à risques spécifiés.

2. Analyse des résultats de l'étude pilote

Le Programme pilote de dépistage de L'ESB mis en place en août dernier a fait l'objet d'une analyse intermédiaire sur les 15 000 animaux éligibles inclus dans l'étude entre le 7 août et le 24 octobre 2000.

Cette enquête exhaustive, menée en Basse-Normandie, Bretagne et Pays de Loire, porte sur les bovins de deux ans et plus, morts de mort naturelle, euthanasiés, et abattus d'urgence pour cause d'accident. La recherche de la PrPres dans le tronc cérébral est réalisée grâce au test Prionics, dans les trois laboratoires vétérinaires départementaux (LVD) du Finistère, du Maine et Loire et de la Manche. Les résultats positifs ont fait l'objet d'une répétition du test Prionics, et d'une confirmation par des tests de référence (western blot, immunohistochimie) au sein du laboratoire de référence de l'Afssa Lyon.

Cette première phase de l'étude a montré la faisabilité d'un tel programme de surveillance active à une large échelle, incluant la collecte à grande échelle de troncs cérébraux dans les sites d'équarrissage et les abattoirs, avec un taux d'exhaustivité global (nombre animaux inclus dans l'enquête rapporté au nombre d'animaux éligibles) de 98,5%, et l'acheminement et l'analyse des prélèvements dans des LVD. Néanmoins, le circuit des fiches d'accompagnement mis en place, dissocié de celui des prélèvements pour garantir la confidentialité des résultats, est une source potentielle d'erreur ; il complique et alourdit considérablement la gestion des informations.

Trente deux animaux ont été trouvés positifs par les LVD ; tous ont été confirmés par les techniques de référence. Un autre animal

a été trouvé positif par le test Prionics dans un LVD, sans que ce résultat soit répétable, ni confirmé par les tests de référence ; ce résultat est considéré comme « faux positif ». En faisant cette hypothèse, le pourcentage de faux positifs, calculé sur les 20 000 premiers tests (15 000 de l'étude et 5 000 de la phase préalable de rodage) est de 5. 10⁻⁵.

Parmi les 42 premiers prélèvements positifs (doublement positifs avec le test Prionics) (32 de l'étude et 10 de la période de rodage), il n'a pas été observé de cas non confirmé par les méthodes de référence. Ces premiers résultats ne suggèrent pas un avantage significatif du test Prionics par rapport aux tests de référence dans la détection d'animaux présentant de plus faibles niveaux d'accumulation de la PrPres.

Le taux de prévalence global parmi les 15 000 premiers tests est de 2,1 % (intervalle de confiance à 95 % [1,5 ; 3,0]) ; il est du même ordre de grandeur que celui observé en Suisse pour les mêmes catégories d'animaux (2 % en 1999, 1,4 % cette année). Ceci suggère un défaut de déclaration ou d'identification des animaux suspects en France par rapport à la Suisse où 20 fois plus de cas cliniques ont été dépistés depuis 1990 par rapport aux régions concernées par l'étude en France, et en supposant que la pression de contamination ait été la même ou suffisamment comparable. De plus, pendant la période considérée et sur la zone d'étude, le réseau de surveillance a dépisté 1 cas pour 3 cas détectés grâce au test Prionics, le ratio en Suisse étant de 1 pour 1.

Le taux de prévalence observé chez les animaux abattus d'urgence pour cause d'accident est de 3 % (ces animaux sont susceptibles d'entrer dans la chaîne alimentaire). Le taux est de 1,3 % pour

les animaux morts de mort naturelle, et 4,1 % pour les animaux euthanasiés. Rapporté au nombre d'animaux étudiés pour chaque année de naissance, le taux de prévalence est plus élevé pour les animaux nés en 1993, 1994 et 1995, respectivement 6,5, 8,9 et 3,2 %. Compte tenu de la durée d'incubation moyenne de l'ESB (5 ans), l'étude ne permet pas de conclure en ce qui concerne les animaux nés à partir de 1996.

La poursuite du protocole devrait permettre d'estimer de manière plus précise les taux d'atteinte par catégorie d'animaux (type de mort, année de naissance, région, type de production). L'analyse des données cliniques rétrospectives permettra de préciser le tableau clinique observé sur les animaux positifs.

3. Conséquences pour la santé publique des résultats intermédiaires de l'étude pilote

Compte tenu de ce qui précède, dans son analyse, le Comité a pris en compte 1/ l'augmentation récente du nombre de cas identifiés (résultats de l'enquête et système passif d'épidémiologie), 2/ la reconnaissance d'une nouvelle population à risque identifiée par l'enquête 3/ Le fait qu'il est maintenant possible d'envisager des tests à grande échelle dans un avenir très proche.

La mise en place de garanties supplémentaires pour la santé publique par rapport au dispositif actuel peut être fondée sur deux grands types de mesures vis-à-vis des animaux à risque destinés à la consommation humaine et animale :

- 1) Le retrait de ces animaux de la consommation humaine et animale
- 2) l'obtention d'un résultat de détection de la PrP-res négatif dans le tronc cérébral comme préalable à leur entrée dans la chaîne alimentaire.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la principale population à risque correspond aux animaux qui contiennent des quantités détectables d'infectiosité dans leur système nerveux central (SNC). Ces animaux représentent un risque particulier en raison des titres infectieux très élevés qui peuvent être mis en évidence dans ces tissus, et ce d'autant plus que le retrait de l'encéphale et de la moelle épinière souffrirait d'une application imparfaite. D'autres populations comportent des animaux à risque, en raison de l'infectiosité d'autres organes, comme l'iléon distal : ce risque est néanmoins considéré comme plus limité dans la mesure où le titre infectieux y est nettement plus faible et que le retrait de ces organes paraît plus facilement contrôlable.

La définition opérationnelle des animaux à risque peut s'appuyer sur :

- 1) les données physiopathologiques disponibles de l'infection par l'agent de l'ESB ;
 - 2) les résultats obtenus pour la surveillance passive et la première partie de l'enquête avec les tests rapides ;
 - 3) la date de mise en place effective des mesures de sécurisation des farines animales et de l'alimentation humaine,
- ou sur toute combinaison de chacun de ces trois critères.

Le Comité a pris en compte que, malgré plusieurs demandes (dernière en date : lettre du 19 septembre 2000) auprès des

administrations concernées (DGAL, DGCCRF), il n'avait pas pu obtenir de la part des services de contrôle l'ensemble des informations précises sur l'application effective des mesures de sécurisation des farines (retrait des MRS et inactivation thermique), sur la maîtrise par la filière des circuits de distribution évitant leur administration accidentelle ou frauduleuse aux bovins, et sur les conditions de retrait des MRS visant à la sécurisation de l'alimentation humaine.

Dans ces conditions, le Comité considère qu'il ne lui est pas possible de baser ses recommandations sur la date de naissance des animaux pour la définition des sous-populations animales à risque. Le Comité confirme en effet que, sur la base des données scientifiques les plus récentes, les mesures actuellement en place permettent dans leur principe une excellente protection des consommateurs et de l'alimentation animale depuis 1996, et devraient conduire à une baisse très importante des cas d'ESB chez les animaux nés après 1996. Les mesures proposées ci-dessous ne sont donc pas fondées sur des éléments scientifiques nouveaux, mais prennent en compte l'augmentation récente du nombre de cas identifiés, les précisions apportées par les résultats de l'enquête, et la notion que des écarts semblent exister entre le principe des mesures obligatoires et leur application effective. L'impact favorable sur la santé publique des mesures proposées est fonction de l'écart existant entre les mesures théoriquement en place et leur application effective, que le Comité n'a pas pu estimer.

Le Comité s'est donc appuyé sur les autres critères disponibles pour définir les animaux à risque et en particulier sur le fait

que, compte tenu de nos connaissances actuelles de la physiopathologie, l'âge minimal où le SNC pourrait être infectieux est de trente mois.

Sur la base des résultats de l'enquête et des données du système passif d'épidémirosurveillance, les animaux suivants entrent dans la catégorie des animaux à risque :

- (i) les animaux abattus d'urgence pour accident chez qui l'enquête a révélé un taux d'infection élevé, même si les effectifs absolus restent faibles
- (ii) les animaux nés avant 1997, et particulièrement ceux nés en 1993 à 1995. Cette typologie d'âge observée résulte à la fois de la combinaison de facteurs d'exposition et aujourd'hui du délai nécessaire à l'accumulation de l'infectiosité dans le SNC. Elle peut évoluer avec le temps et, si elle devait être retenue, nécessiterait un suivi en continu de la prévalence de l'infection dans les cohortes nées après 1996, afin de procéder aux réajustements dans le temps si nécessaire.

Dans l'état actuel des informations disponibles, et compte tenu 1) des résultats de l'enquête qui suggèrent fortement une sous-déclaration des cas, 2) de l'augmentation du nombre de cas de nvCJD au Royaume-Uni en 2000, le Comité estime donc que les mesures suivantes seraient susceptibles d'apporter de meilleures garanties pour la santé publique que le dispositif actuel :

- que les animaux de la catégorie (i) fassent l'objet d'un retrait de la consommation humaine et animale.
- que les animaux de plus de trente mois, incluant prioritairement ceux de la catégorie (ii) fassent l'objet

soit d'un retrait de la consommation soit, au moins, d'une entrée dans la chaîne alimentaire conditionnée par un test de détection de la PrP-res négatif.

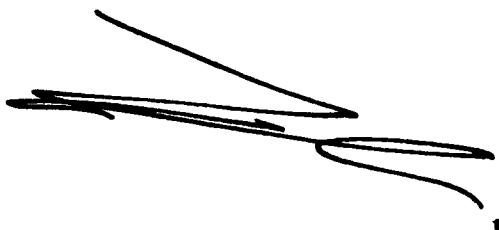
Le Comité n'a pas pu retenir à ce stade des critères complémentaires permettant de définir au sein des animaux de plus de trente mois et particulièrement ceux de la catégorie (ii) des sous-populations d'animaux qui pourraient ne pas être visées par ces mesures. En effet, à ce jour, les éléments d'information disponibles ne permettent pas d'assurer que, par exemple, les seuls critères géographiques ou de type de production, même combinés, puissent représenter une garantie équivalente à ces mesures. Néanmoins, le Comité est prêt à examiner des propositions visant à hiérarchiser les niveaux de risque en fonction de certaines sous-populations bovines, si les éléments pertinents et validés pour l'analyse de risque lui sont communiqués.

Par ailleurs, compte tenu des performances actuelles des tests validés, il est nécessaire que les acteurs des filières bovines et le public soient informés du domaine de validité de ces tests, de façon à éviter qu'un sentiment de fausse sécurité ne soit systématiquement associé à la négativité d'un test chez un animal donné.

Le Comité souligne que la mise en place de tests systématisés à certaines populations bovines, dont on rappelle qu'ils ne sont actuellement possibles que dans le cadre d'un examen post-mortem du système nerveux central, ne doit pas conduire à un relâchement des précautions de base essentielles pour la protection du consommateur, et en particulier de l'élimination des tissus à risque : quelles que soient les mesures retenues, le retrait des

MRS reste une mesure fondamentale de la sécurisation de la chaîne alimentaire humaine et animale, au regard de laquelle les mesures préconisées sont en partie redondantes. Le Comité souhaite donc disposer dans les délais les meilleurs des résultats relatifs à l'ensemble des contrôles réalisés sur l'application des mesures réglementaires correspondantes par la filière.

Fontenay aux Roses, le 23 décembre 2000,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "DOMINIQUE DORMONT". The signature is fluid and somewhat abstract, with a long, thin line extending upwards and to the left, and a shorter, curved line extending downwards and to the right.

Dominique Dormont
Président du Comité interministériel sur les ESST