



Maisons-Alfort, le 23 janvier 2008

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif aux conséquences sur les conclusions de l'avis du 20 juillet 2007¹
des récents travaux britanniques sur l'identification d'une signature
« ESB-like » à partir de 2 isolats ovins**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 2 janvier 2008 par la Direction générale de l'alimentation, la Direction générale de la santé et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, d'une demande d'avis relatif aux conséquences des récents travaux britanniques sur l'avis du 20 juillet 2007, et plus précisément sur la possibilité d'allègement du programme de surveillance des petits ruminants en France.

1. Contexte général

L'Afssa, précédemment saisie sur l'évolution des programmes de surveillance des petits ruminants en France, a rendu un avis en date du 20 juillet 2007 qui précise que :

« compte tenu des éléments en sa possession, le Comité (ESST) :

- considère qu'il a, par rapport aux avis précédents, une plus grande assurance que la prévalence de l'ESB, si cette dernière est passée aux petits ruminants dans les conditions naturelles, se situe à un niveau extrêmement faible dans la population générale. En revanche, les dispositifs de surveillance actuels ne permettent en aucune manière de garantir, à l'échelle des troupeaux, que ceux-ci sont indemnes d'EST (ESB, tremblante classique ou tremblante atypique). Par ailleurs les dispositifs existant à l'abattoir ne permettent pas de garantir entièrement la sécurité du consommateur. Comme mentionné dans les précédents avis, une amélioration de la sécurité du consommateur, garantissant un niveau de garantie supérieur au niveau actuel, ne pourrait être atteint qu'au travers d'un dépistage exhaustif à l'abattoir qui combinerait un test sur obex et un test sur organes lymphoïdes ;

- propose que soit défini un programme de surveillance active permettant de détecter une évolution importante de la prévalence globale des EST chez les petits ruminants. Selon l'analyse du Groupe de travail, un doublement de la prévalence de la tremblante classique (cas parmi lesquels peuvent être identifiés des cas d'ESB) ou de la tremblante atypique, par rapport à 2006, pourrait être mis en évidence en testant 20 000 à 30 000 ovins à l'équarrissage par an. Pour mettre en évidence une diminution de moitié de cette prévalence, il faudrait tester 40 000 ovins à l'équarrissage par an. Considérant la faible prévalence des EST chez les caprins, il faudrait tester l'ensemble des caprins de plus de 18 mois envoyés à l'équarrissage pour pouvoir suivre l'évolution de la prévalence. »

¹ Avis de l'Afssa du 20 juillet 2007 relatif à l'évolution du programme de surveillance des EST chez les petits ruminants au regard du risque ESB pour le consommateur.

Cet avis, basé sur l'étude des données épidémiologiques françaises, intègre dans le calcul de la prévalence, la possibilité que les 4 cas d'ovins français actuellement suspectés d'ESB soient *in fine* confirmés (à ce jour, en France, seul un cas d'ESB chez une chèvre a été confirmé).

En décembre 2007, le SEAC (Spongiform Encephalopathy Advisory Committee-Royaume-Uni) a mis sur son site Internet² un rapport du sous-groupe "mouton" (rapport 99-2) concernant des résultats obtenus par bio-essais dans le cadre de la caractérisation de souches dans des cas provenant de foyers britanniques de tremblante classique. A partir de 204 cas de tremblante examinés, deux cas ont montré, après passages successifs dans deux lignées de souris sauvages, des caractéristiques qui ne permettent pas d'exclure une souche similaire à l'ESB, d'après la durée d'incubation de la maladie et la distribution des lésions neuropathologiques. Ces deux cas, nés en 1992 et 1996, ne présentaient pas de caractéristiques similaires à l'ESB expérimentale ovine par les tests discriminants ESB-tremblante.

2. Analyse des résultats par le CES ESST

Au cours de la séance du 16 janvier 2008, le Comité a examiné les données britanniques concernant l'identification d'une signature « ESB-like » à partir de 2 isolats ovins (génotype ARQ/ARQ) issus de foyers de tremblante identifiés au Royaume-Uni en 1996 et 2000 chez des animaux nés en 1992 et 1996 respectivement.

Pour fonder son avis, le Comité s'est appuyé, à la fois sur les données présentées au SEAC et sur celles présentées pendant la réunion du STEG³ qui s'est tenue le 20 décembre 2007 à Weybridge (Grande-Bretagne) et à laquelle plusieurs experts du Comité ont participé. Les travaux en question concernent des bio-essais chez la souris pour le typage de l'agent infectieux dans le cadre d'une étude à grande échelle de caractérisation des souches de tremblante en Grande-Bretagne. Dans les 2 cas incriminés, les caractéristiques des isolats de mouton ne révèlent aucune similitude avec l'ESB expérimentale ovine au regard des tests discriminants réalisés (Western blot et immunohistochimie).

Dans l'un de ces cas, les données montrent l'isolement d'une souche classique de tremblante dans 2 lignées de souris (RIII et C57Bl), ainsi que dans 12 souris sur 13 de la lignée VM, au premier passage et dans les passages successifs. Pour une seule souris testée de la lignée VM (1/13), les caractéristiques lésionnelles se sont cependant révélées similaires à l'ESB établie dans cette lignée (souche dite 301V). Seule cette souris a été utilisée pour la réalisation de passages successifs ultérieurs dans cette même lignée. Les caractéristiques observées se sont avérées également similaires à l'ESB dans ce modèle de souris (durée d'incubation et distribution cérébrale de la protéine prion pathologique) lors des passages successifs.

Dans le second cas, les quelques souris malades en transmission primaire (4/57) présentaient des caractéristiques similaires à l'ESB, dans les lignées VM (3) et C57Bl (1). Ces similitudes sont observées au premier passage et dans les passages successifs dans ces lignées de souris. Cependant le très faible nombre de souris développant la maladie au premier passage (taux d'attaque: 0/18 RIII, 1/19 C57Bl et 3/20 VM) contraste avec les taux d'attaques élevés classiquement observés dans les expériences de transmission de l'ESB ovine à partir d'animaux expérimentalement infectés au stade clinique. En particulier, aucune des souris de la lignée RIII, très largement décrite pour l'identification de l'ESB, n'a développé la maladie.

² <http://www.seac.gov.uk/agenda/agen141207.htm>

³ Strain Typing European Group: au cours de cette réunion, à laquelle assistaient trois membres du Comité, des données nouvelles concernant les expériences de transmission expérimentale réalisées avec des mélanges d'isolats de tremblante et d'ESB dans différentes proportions ont été présentées.

Ces données ont été discutées dans le contexte des résultats disponibles relatifs aux bio-essais dans le cas de co-infection par une souche de tremblante et d'ESB. Bien que très parcellaires, l'ensemble de ces résultats converge vers la conclusion qu'une souche de tremblante peut masquer largement les caractéristiques de la souche d'ESB, même lorsque cette dernière est présente dans des proportions majoritaires.

Le Comité considère que les données portées à sa connaissance ne permettent pas de conclure à la présence de la souche ESB dans les deux isolats ovins de départ et envisage les mêmes hypothèses explicatives que celles évoquées par le SEAC et le STEG concernant l'origine et les caractéristiques de la souche isolée dans ces deux cas :

- isolement de l'agent de l'ESB chez des animaux co-infectés par la tremblante ;
- ou identification d'une souche de tremblante dont le phénotype évolue au cours des passages chez la souris pour présenter des similitudes avec l'ESB.

Il considère également qu'il n'est pas possible d'éliminer l'hypothèse d'une contamination en laboratoire, en particulier lorsque les caractéristiques de la souche 301V sont identifiées. Cette souche est en effet celle qui se transmet le plus rapidement dans un modèle de souris sauvage et son inactivation est particulièrement difficile.

Il lui apparaît clairement que de nombreux travaux expérimentaux sont encore indispensables pour caractériser ces deux cas, avec la nécessité de répéter les expériences de transmission à partir des échantillons ovins initiaux, notamment dans l'hypothèse d'une contamination de laboratoire. Il est également essentiel que ces nouveaux travaux prennent en compte la disponibilité d'autres modèles expérimentaux, en particulier les souris transgéniques « bovinisées », qui peuvent aider largement à la recherche d'une éventuelle origine bovine de l'agent infectieux.

Dans le contexte de l'ensemble des résultats disponibles sur l'identification des souches d'EST, ces études britanniques renforcent les interrogations quant à la fiabilité des méthodes d'identification et de discrimination des souches d'EST et sur la nature et l'origine de ces souches largement définies sur la base de phénotypes observés au cours de transmissions expérimentales.

En tout cas, elles démontrent clairement les limites des méthodes d'identification de l'ESB basées sur des bio-essais, fondées sur les données historiques accumulées dans les lignées de souris sauvages.

Concernant les implications éventuelles de ces données sur les avis du Comité relatifs à la surveillance des EST des petits ruminants, et en particulier de l'avis du 20 juillet 2007, le Comité considère que ces données ne remettent pas en cause ses précédentes conclusions.

En effet, les conclusions n'étaient pas fondées sur l'absence d'ESB dans l'espèce ovine mais sur l'estimation que la prévalence de l'ESB chez les petits ruminants en France était extrêmement faible, et diminuait avec le temps compte tenu de la réduction des sources d'exposition potentielles. La présence éventuelle de deux cas d'ESB chez des ovins britanniques n'est donc pas de nature à modifier le contexte dans lequel le Comité a énoncé ses avis.

Le Comité a, par ailleurs, toujours considéré que les tests discriminants réalisés suite au diagnostic des cas d'EST chez les petits ruminants ne permettaient pas d'exclure formellement l'infection par l'ESB lorsque les caractéristiques du prion ne présentent aucune similitude moléculaire avec cette souche. Les données expérimentales disponibles, montrant qu'une souche de tremblante peut aisément masquer les caractéristiques de l'ESB dans l'éventualité d'une co-infection ont, en particulier, été soulignées et prises en compte dans ses précédents avis.

3. Conclusion :

Au regard de l'analyse du CES ESST, l'Afssa estime que les données britanniques présentées ne sont pas de nature à modifier l'avis du Comité du 17 juillet dernier sur la possibilité d'allègement de la surveillance des ESST des petits ruminants en France.

La Directrice Générale

Pascale BRIAND

Mots clés : Petits ruminants, EST, programme de dépistage.