

Direction de l'évaluation des risques

Comité d'experts spécialisé « Santé et bien-être des animaux »

Procès-verbal de la réunion du 14 mai 2019

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

- Membres

Mmes C. BELLOC, M.H. FILIPPITZI, E. GILOT-FROMONT, N. HADDAD, V. HENAUXT, E. JOURDAIN, S. LE BOUQUIN-LENEVEU, S. LE PODER, V. MICHEL (par téléphone), E. MONCHATRE-LEROY, C. PEROZ, C. PONSART, G. SIMON

MM. S. BERTAGNOLI, A. BOISSY, H. J. BOULOUIS (l'après-midi), E. COLLIN, J.C. DESFONTIS, D. FRETIN, E. GIRAUD, L. GRISOT, P. MORMEDE, H. MORVAN, C. SAEGERMAN, J.P. VAILLANCOURT

- Invités

Mr. J.P. GANIÈRE pour la saisine 2018-SA-0017

- Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

Mmes M. L'HOSTIS, C. PARAUD, A. PAYNE,
MM. H. J. BOULOUIS (le matin), F. MEURENS, M. PEPIN

Présidence

M. G. MEYER



1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est relative au traitement de la saisine 2018-SA-0017 relative au déploiement de la vaccination des bouquetins du massif du Bargy contre la brucellose.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLITS D'INTERETS

Le président du CES SABA rappelle la définition d'un conflit d'intérêts (CI). Il y a un lien identifié comme pouvant présenter un risque de conflit d'intérêt pour Mme C. Ponsart, qui a été la coordinatrice principale de l'étude expérimentale sur l'innocuité du vaccin Rev.1¹ sur laquelle le GT « vaccination brucellose bouquetins Bargy » a travaillé (saisine 2018-SA-0017 relative au déploiement de la vaccination des bouquetins du massif du Bargy contre la brucellose). Ce lien est considéré comme un lien majeur, et C. Ponsart sortira de la salle au moment du débat sur ce dossier.

Le président interroge les membres du CES sur d'éventuels nouveaux liens d'intérêts à déclarer. Les autres membres du CES SABA confirment l'absence d'autres liens à déclarer au regard des sujets inscrits à l'ordre du jour.

3. SYNTHESE DES DEBATS, DETAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 23 membres du CES SABA présents le matin et 24 l'après-midi, sur les 31 membres du Comité d'experts spécialisé « Santé et bien-être des animaux » (CES SABA) ne présentant pas de risque de conflit d'intérêt pour le dossier étudié 2018-SA-0017.

Contexte et questions posées

L'Anses a été saisie le 26 janvier 2018 par le Directeur Général de l'Alimentation et le Directeur général de l'aménagement, du logement et de la nature, pour la réalisation d'une expertise sur le déploiement de la vaccination des bouquetins du Bargy contre la brucellose.

Suite à la découverte de deux cas humains de brucellose en France en 2012/2013, associés à la consommation, en 2011, d'un fromage frais au lait cru issu d'un élevage bovin laitier de Haute-Savoie (74) atteint de brucellose, la présence d'un réservoir sauvage de *Brucella melitensis* biovar 3 a été confirmée en 2012 dans la population de bouquetins des Alpes du massif du Bargy.

En parallèle à la mise en œuvre des investigations par les agents de l'ONCFS pour caractériser le foyer de brucellose identifié au sein de la population des bouquetins du massif du Bargy et des mesures de lutte sur le terrain, plusieurs saisines ont été traitées par l'Anses et ont donné lieu à plusieurs avis. Ces saisines portaient notamment sur l'évaluation des risques de transmission aux cheptels domestiques et à l'Homme, ainsi que sur l'analyse et l'évaluation de mesures de gestion adaptées au contexte particulier de l'évolution de l'infection brucellique au sein d'une espèce animale sauvage dispersée dans un massif montagneux.

Dans le rapport d'expertise collective de l'Anses 2014-SA-0218 paru en juillet 2015, qui consistait notamment à évaluer a priori et comparer différents scénarios de lutte sanitaire, le groupe de travail avait estimé que la vaccination du bouquetin pourrait être intéressante comme outil complémentaire susceptible d'améliorer l'efficacité des scénarios de base, exclusivement sanitaires. Dans cette estimation, les experts faisaient l'hypothèse, en raison de la proximité phylogénétique entre le bouquetin des Alpes (*Capra ibex*) et la chèvre domestique (*Capra hircus*),

¹ cf. rapport « Expérimentation visant à comparer le niveau d'innocuité du vaccin Rev.1 conjonctival chez le bouquetin des Alpes (*Capra ibex*) et la chèvre domestique (*Capra hircus*)



Procès-verbal du CES Santé et bien-être des animaux – [14 mai 2019]

que le vaccin atténué REV.1 destiné à la vaccination des ovins et caprins domestiques contre la brucellose donnerait des résultats équivalents, en termes d'innocuité et d'efficacité, à ceux observés chez la chèvre. En l'absence de données scientifiques étayant cette hypothèse, les experts avaient néanmoins recommandé, en préalable à toute éventuelle campagne de vaccination, de vérifier *a minima* l'innocuité de ce vaccin chez le bouquetin avant son utilisation sur le terrain.

Une expérimentation, visant à vérifier une innocuité équivalente du vaccin conjonctival OCUREV® chez le bouquetin des Alpes et la chèvre domestique, ainsi qu'à évaluer la capacité de diffusion de la souche dans l'environnement, a été réalisée entre octobre 2016 et juillet 2017.

Dans le même temps, l'Anses travaillait, à la demande de la DGAL et de la DGALN, à l'évaluation de plusieurs scénarios de gestion du foyer, à la lumière des nouvelles données disponibles sur la situation épidémiologique et populationnelle des bouquetins du massif du Bargy montrant une spatialisation de l'infection brucellique chez ces animaux. Le rapport correspondant (2016-SA-0229) n'évaluait cependant pas les scénarios avec vaccination, les résultats de l'expérimentation sur l'innocuité vaccinale n'étant pas disponibles au moment des travaux.

Cette nouvelle saisine vise donc à compléter la réponse apportée par la saisine 2016-SA-0229 en prenant en compte les résultats de l'expérimentation vaccinale.

Deux questions sont posées :

- « En tenant compte des résultats de l'étude vaccinale et des modalités possibles de son déploiement, quelle est la probabilité de pouvoir éradiquer la circulation de l'infection chez le bouquetin, en développant un scénario basé sur la vaccination ? »
- « Quels sont les risques et bénéfices des scénarios de gestion avec ou sans vaccination en particulier en matière d'innocuité de l'outil vaccinal pour l'Homme et l'animal et de persistance de la bactérie dans la faune sauvage, y compris à partir du vaccin vivant atténué ? ».

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail « Vaccin Bouquetins », rattaché au CES « SABA ». La sélection des experts pour ce Groupe de Travail visait deux objectifs complémentaires : disposer, au sein du groupe, de la connaissance de l'historique des huit avis déjà rendus par l'Anses sur ce sujet d'une part et, d'autre part, intégrer un regard et une expérience extérieurs à la problématique spécifique de la brucellose des bouquetins du Bargy.

Outre les éléments apportés par la bibliographie scientifique, les données nécessaires à l'évaluation relevaient, d'une part, de l'expérimentation vaccinale sur le bouquetin et la chèvre (rapport disponible) et, d'autre part, des résultats des suivis populationnel et sanitaire de la population de bouquetins du massif du Bargy sur les années 2016-2017, puis 2018. Ces résultats n'étaient pas disponibles à la date de réception de la saisine et devaient être produits par l'ONCFS entre mai et septembre 2018. Cependant, le rapport n'a pas été produit et n'est pas disponible à ce jour, ce qui a compliqué les travaux d'expertise, les experts n'ayant que des informations orales partielles sur la situation. Le niveau d'incertitude associé au rapport s'en trouve augmenté.

Discussions (synthèse des échanges en réunion des 19 février, 19 mars, 16 avril et 14 mai 2019)

Les discussions du CES ont porté sur les points suivants :

- Brucellose chez le bouquetin : en dehors des avortements (qui sont supposés, sur la base de données biologiques, leur réalité étant particulièrement difficile à mettre en évidence sur une telle espèce), il y a peu de signes cliniques (quelques orchites et arthrites constatées au début de la mise en évidence du foyer).
- En matière d'évaluation de risque de la brucellose du bouquetin pour le cheptel domestique : les experts l'ont estimé qualitativement depuis le début des saisines portant sur ce sujet. Ce risque est considéré comme « quasi-nul » à « minime » (1-2 sur une échelle ordinaire de 0 à 9) : un seul foyer (élevage bovin) a été identifié depuis 2012. En outre, si la séroprévalence chez les bouquetins est élevée, le risque pour les cheptels domestiques dépend aussi de l'interface bouquetins-élevages et notamment des occasions de cohabitation. Celles-ci sont évaluées comme très peu fréquentes en général, avec l'identification ponctuelle de quelques



Procès-verbal du CES Santé et bien-être des animaux – [14 mai 2019]

pâtures à risque à certaines périodes de l'année. Des mesures de biosécurité sont donc envisageables dans ces situations ponctuelles.

- Sur la situation sanitaire dans le massif du Bargy : le CES recommande d'insister davantage sur l'incertitude par rapport à la durabilité de l'amélioration sanitaire constatée sur la période 2016-2018. En effet, compte tenu des données disponibles, il n'est pas possible de savoir si cette baisse de séroprévalence est uniquement liée à l'effet mécanique de l'euthanasie sélective ou si l'on assiste à une baisse plus durable de l'infection, qui se traduirait par une baisse d'incidence. L'incidence étant inconnue à ce stade, aucune hypothèse ne peut être formulée pour les années à venir.
Les experts ont donc souligné la nécessité pour le GT de se prononcer vis-à-vis de l'introduction de la vaccination dans les scénarios de gestion, non seulement au vu de la situation sanitaire actuelle, mais également dans l'hypothèse où l'infection ré-augmenterait.
- En matière de gestion, le CES a discuté sur l'existence éventuelle d'un seuil de population de bouquetins sous lequel on parviendrait à diminuer la séroprévalence. Toute la question est de savoir si la brucellose chez le bouquetin est une maladie densité-dépendante ou fréquence-dépendante. Les quelques rares publications sur ce sujet laissent à penser que l'infection dans ces populations sauvages dépend un peu de la densité de la population, mais aussi d'occasions particulières de contact entre animaux.
- Concernant le vaccin :
 - En matière d'efficacité, l'incertitude est totale pour l'espèce bouquetin. Pour le CES, il y a autant de possibilité que le vaccin soit efficace ou qu'il ne le soit pas. Au cours du débat, il a été souligné que la multiplication de la souche vaccinale chez le bouquetin n'est pas forcément un inconvénient, mais pourrait être un avantage vis-à-vis de l'efficacité du vaccin. Le rapport devrait traduire cette incertitude en restant équilibré sur les possibilités ou non d'efficacité.
 - En matière d'innocuité, un expert souligne que la virulence de Brucella dépend des souches, mais également, pour chaque souche, de l'espèce hôte. Au vu de l'expérimentation, il est clair que cette souche vaccinale est virulente pour le bouquetin.
 - Concernant le risque, via l'excrétion dans l'environnement, qu'un ruminant domestique soit contaminé par la souche vaccinale, le rapport conclut que cela n'aurait aucun impact, dans la mesure où l'effet de ce vaccin est connu dans les espèces domestiques et où la souche pourrait être distinguée à l'analyse. Un expert souligne que le passage de souches sur des espèces différentes est un moyen de modifier la virulence. Il faut donc au moins évoquer la probabilité que le passage de la souche REV.1 sur du bouquetin puisse modifier la virulence (dans le mauvais sens) pour les ruminants domestiques.
 - La virulence pour l'Homme du vaccin REV.1 : celle-ci concerne quasi-exclusivement les manipulateurs des bouquetins capturés. Il est souligné que la vaccination par instillation conjonctivale des cheptels domestiques de petits ruminants n'a eu que de très rares répercussions chez l'Homme. Des consignes de protection sont néanmoins à respecter.
 - Enfin, un expert a demandé s'il fallait se poser la question d'avoir plutôt recours à un vaccin inactivé (le H 38 a été évoqué).
- Concernant la surveillance de la brucellose dans le massif du Bargy :
 - Interférence de la vaccination : le CES recommande d'insister davantage sur l'impact de la vaccination en matière de surveillance. Non seulement cela limite le nombre d'animaux contrôlables pour la surveillance, mais cela impose également, si l'on veut pouvoir vérifier en fin de processus que l'infection a bien diminué dans la population de bouquetins, d'arrêter la vaccination assez longtemps avant de procéder aux captures, afin d'éviter les interférences.
 - La question se pose également de savoir, compte tenu de la baisse de l'efficacité de capture, et avec l'arrivée probable de nouveaux jeunes animaux sensibles, si l'on sera en capacité de surveiller l'évolution de l'infection de façon suffisante, pour mettre en évidence un éventuel rebond de l'infection.



Procès-verbal du CES Santé et bien-être des animaux – [14 mai 2019]

- Concernant l'expression d'opinions divergentes dans le Groupe de Travail :

L'absence de connaissances scientifiques sur le bouquetin et les incertitudes liées à ce dossier, conduisent les membres du Groupe de Travail à devoir donner des « avis d'experts » qui s'avèrent ne pas toujours être convergents. Afin que le CES puisse délibérer en connaissant l'ensemble des arguments, il a été décidé que la séance d'avril serait consacrée à l'exposé de ces avis divergents.

Ces points de divergence portent sur les sujets suivants :

- Persistance de la souche vaccinale dans les organes du bouquetin : l'expérimentation a mis en évidence une persistance de la souche vaccinale chez les bouquetins durant toute la durée de l'expérimentation (90 jours). Cette persistance s'est révélée plus élevée (CFU) et plus longue que chez la chèvre. Ces résultats conduisent à s'interroger sur la durée effective de cette persistance (au-delà des 90 jours de l'expérimentation). Compte tenu de cette incertitude au-delà des 90 jours d'expérimentation, l'interprétation des experts du GT sur le long terme diffère : soit persistance toute la vie de l'animal, soit impossibilité de trancher entre une persistance durable et un simple retard sur la décroissance de la bactérie par rapport à la chèvre, à traiter par l'expression de l'incertitude de l'expertise.
- Efficacité : extrapolation à partir d'autres espèces animales : l'expérimentation vaccinale ne prévoyait pas (pour des raisons éthiques, compte tenu des exigences expérimentales) l'étude de l'efficacité du vaccin. Ainsi, aucune donnée, ni expérimentale, ni bibliographique, n'existe vis-à-vis de l'efficacité de Rev.1 chez le bouquetin. Les deux sources bibliographiques disponibles, sont celles relatives à la chèvre en élevage, d'une part et d'autre part aux bisons et wapitis, exposés à *B. abortus* dans le parc du Grand Yellowstone aux Etats-Unis. Ces deux sources ne sont pas concordantes entre elles, quant à une éventuelle protection.

En l'absence de données chez l'espèce cible, l'incertitude est totale en ce qui concerne les données d'efficacité du vaccin chez le bouquetin. Dans ce contexte d'incertitude, l'approche des experts du GT diffère quant aux extrapolations envisageables à partir d'autres espèces : pour un expert, l'extrapolation à partir d'une espèce cible ne paraît pas pertinente car c'est le couple espèce – agent pathogène qui est important à prendre en compte dans une approche de lutte contre l'infection. Pour les autres experts, la distance par rapport à l'espèce-cible de l'AMM du vaccin (i.e. la chèvre) est importante à prendre en compte dans la présente approche, visant à évaluer l'usage de ce vaccin chez les bouquetins, selon le principe de la « cascade ». A ce titre, la grande proximité phylogénétique entre chèvre et bouquetin a guidé les experts depuis 2014 dans leurs travaux relatifs à la vaccination des bouquetins, notamment pour le protocole de l'expérimentation vaccinale.

Suite à la présentation de ces arguments, le CES estime que les connaissances manquent encore considérablement pour pouvoir caractériser ce nouveau couple hôte/agent pathogène. Il est en fait tout aussi difficile de comparer à la chèvre ou au bison et au wapiti. Les experts estiment qu'il est en réalité difficile de pencher d'un côté ou de l'autre et qu'il conviendrait plutôt de souligner les manques de connaissances qu'il conviendrait de combler. C'est de cette façon qu'il vaudrait mieux présenter la controverse.

Enfin, le CES souligne l'importance du proxy de la séroprévalence pour suivre l'infection. Si la vaccination est mise en œuvre, cette surveillance va être difficile à mettre en œuvre.

- Concernant le rapport d'expertise final :

- Le CES a demandé de rappeler que l'un des objectifs de la vaccination est de contribuer à réduire l'incidence de la maladie chez le bouquetin, même s'il y a de nombreuses incertitudes liées à cette évaluation.
- Le doute accompagnant le risque de persistance de la souche vaccinale et les conséquences chez le bouquetin est également lié au fait que les données de terrain sont à ce jour limitées. Ce point sera souligné au niveau du paragraphe 8.4 (Vaccin OCUREV® chez le bouquetin : innocuité – efficacité).



Procès-verbal du CES Santé et bien-être des animaux – [14 mai 2019]

A l'issue des ultimes discussions, et en ayant connaissance de la position divergente exprimée par un expert du GT, le président du CES propose une étape formelle de validation avec vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les experts valident à l'unanimité des présents les conclusions de l'expertise relative au traitement de la saisine 2018-SA-0017 relative au déploiement de la vaccination des bouquetins du massif du Bargy contre la brucellose.