

L'encéphalopathie spongiforme bovine au Royaume-Uni: Mémoire d'une réunion de l'OMS*

Ce mémoire fait le point des recherches actuelles sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST); l'on y analyse les résultats des études épidémiologiques menées au Royaume-Uni sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La conclusion en est que l'ESB épidémique est sur son déclin et que les politiques adoptées au Royaume-Uni suffisent à minimiser le risque d'exposition à l'ESB de toutes les espèces, y compris l'homme.

Cette réunion a fait suite à une demande exprimée par les membres du Conseil exécutif de l'OMS en janvier 1993, et aux préoccupations suscitées par la progression continue de l'incidence de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) au Royaume-Uni en 1992 et au début de l'année 1993, dont se sont fait l'écho divers médias, et par la survenue d'un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez une personne ayant été, de par sa profession, en contact avec une vache atteinte d'ESB.

Recherche: le point

Jusqu'en 1985, on ne connaissait que six types d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), trois chez l'homme et trois chez l'animal, à savoir la tremblante du mouton et de la chèvre, la "cachexie chronique" de certaines espèces de cervidés en captivité (uniquement aux Etats-Unis d'Amérique) et l'encéphalopathie transmissible du vison (ETV); cette dernière n'a jamais été retrouvée dans les îles Britanniques. Entre 1985 et mai 1993, neuf autres espèces ont présenté des EST contractées naturellement, à savoir cinq espèces d'ongulés sauvages en

captivité (13 cas confirmés au total), des chats domestiques (41), 1 puma, 2 guépards et des mouflons, en dehors des cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) survenus chez les bovins. Seuls ces derniers cas ont eu une incidence importante et se sont déclarés dans les troupeaux indigènes uniquement au Royaume-Uni (plus de 92 000 cas), en Irlande (69), en Suisse (34) et en France (5).

Le programme de recherche sur l'ESB et les autres EST est très important et dépend au Royaume-Uni de nombreux organismes de financement, les recherches les plus importantes étant effectuées au Central Veterinary Laboratory de Weybridge, et à l'Institute for Animal Health, Neuropathogenesis Unit, d'Edimbourg. Des fonds ont récemment été alloués à d'autres instituts, en provenance de la Communauté européenne (CE), des UK Agriculture and Food et Medical Research Councils et des Departments of Health and Industry. Divers aspects relatifs à la santé vétérinaire et aux problèmes de médecine humaine y sont étudiés. Hors d'Europe, et en particulier aux Etats-Unis d'Amérique, les bovins font l'objet d'une surveillance attentive des EST, et la recherche porte sur la transmission, la chimie moléculaire et la génétique de ces maladies.

Etudes sur la transmission des EST

Au Royaume-Uni, les études sur la transmission ont pour objectif:

- de déterminer l'éventail des hôtes expérimentaux de l'ESB;
- de mesurer l'infectiosité des tissus de bovins présentant une ESB confirmée;
- de déterminer s'il y a une transmission maternelle et quelle est son incidence;
- de confirmer que les embryons issus de bovins atteints d'une ESB confirmée à la phase clinique de la maladie, ne transmettent pas l'ESB aux femelles porteuses ni à leur descendance;

* Ce mémoire a été rédigé d'après le rapport d'une consultation informelle de l'OMS qui s'est tenue à Genève le 7 mai 1993 (document OMS non publié VPH/93.119, 1993). *Participants:* R. Bradley et J.W. Wilesmith, Weybridge, Surrey, Angleterre; D. Matthews et K.C. Meldrum, Surbiton, Surrey, Angleterre; et R.G. Will, Edimbourg, Ecosse. *Représentants d'autres organisations:* T. Chillaud, Office international des Epizooties, Paris, France et B. Marchant, Commission des Communautés européennes, Bruxelles, Belgique. *Secrétariat OMS:* J.W. Le Duc, M. Leonardi, F.-X. Meslin (*Secrétaire*), et R.J. Waldman. Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Chef du Service de la Santé publique vétérinaire, Division des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse. La version originale en anglais de cet article a été publiée dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 71(6): 691-694 (1993).

Tiré à part N°: 5448

— de déterminer l'infectiosité du tissu cérébral d'autres espèces récemment touchées par l'encéphalopathie spongiforme (ES).

On a réussi à transmettre l'encéphalopathie spongiforme à la souris, au mouton, à la chèvre, au porc, au ouistiti, au vison et aux bovins (données non publiées), après administration parentérale de tissu cérébral de bovins présentant une ESB confirmée. Au Royaume-Uni, la transmission n'a pu être réalisée chez le hamster. L'administration par voie parentérale et orale de doses d'épreuve de matériel infecté chez la volaille en juin/juillet 1990 n'avait rien donné en mai 1993.

L'administration directe, par voie orale ou alimentaire, de matériel infecté provenant d'animaux présentant une ESB confirmée a conduit à l'apparition de la maladie chez la souris, le mouton et la chèvre. Des bovins ayant reçu du tissu placentaire de bovins par voie bucco-nasale, et du tissu cérébral par voie orale, et des porcs ayant reçu du tissu cérébral par voie orale, sont restés en bonne santé (mai 1993); l'étude chez les bovins (avec le placenta) a débuté en novembre/décembre 1989, et celle chez le porc en mai/juin 1990.

La transmission par voie parentérale réalisée chez le porc au moyen de doses massives (et de voies d'administration parentérale multiples) a permis d'obtenir sept transmissions sur huit (deux autres porcs étant morts très précocement d'infections intercurrentes). La période d'incubation s'est située entre 17 et 37 mois (données non publiées).

Les résultats de l'étude sur le ouistiti ont été publiés récemment.^a Deux ouistitis ont chacun reçu par voie parentérale une dose d'épreuve de cerveau de mouton atteint de tremblante ou de cerveau de vache atteinte d'ESB. Dans les deux cas la période moyenne d'incubation a été plus longue (environ 41 mois pour la tremblante et 49 mois pour l'ESB) qu'avec du matériel humain infecté par une EST, ou qu'avec du matériel ayant subi plusieurs passages chez le ouistiti (<30 mois).

Jusqu'ici, l'infectiosité n'a été retrouvée que dans le cerveau et la moelle épinière des bovins atteints d'ESB. On n'a jamais pu la retrouver dans le liquide céphalo-rachidien lors des dosages biologiques effectués chez la souris après administration parentérale.

Les tissus ne présentant aucune infectiosité décelable dans les dosages biologiques effectués chez la souris sont les suivants:

1) *Exposition orale (alimentaire)*:^b lait et mamelles, rate, placenta, carcasse, ganglions mésentériques et ganglions sus-mamellaires.

2) *Exposition parentérale (intracérébrale, intrapéritonéale)*: rate, sperme, muscles squelettiques, couche leucocytaire, placenta, moelle osseuse, ganglions mésentériques, ganglions pré-fémoraux, foie et liquide céphalo-rachidien.

Un certain nombre d'autres tissus ont été administrés à des souris sans qu'on puisse observer aucun signe de transmission: sang de fœtus de veau et piliers du rumen.

Certaines de ces données sont en contradiction avec celles de la tremblante naturelle du mouton Suffolk dans laquelle les tissus lymphoréticulaires et parfois d'autres, sont toujours infectieux dès l'âge de 10 mois. Dans l'ESB, tout porte à croire que l'infectiosité est plus restreinte chez les animaux touchés, et se limite peut-être au système nerveux central.

On a réussi à transmettre l'encéphalopathie spongiforme à la souris à partir du chat domestique (cerveau congelé et fixé), du nyala (cerveau fixé) et du grand koudou (cerveau fixé). La maladie qui en résulte chez la souris est semblable à celle observée après une dose d'épreuve de cerveau provenant d'un animal atteint d'ESB.

Techniques d'extraction des graisses

L'étude à grande échelle sur l'extraction des graisses, financée conjointement par l'European Renderers Association (EURA) et les ministères britanniques de l'agriculture, des pêcheries, de l'alimentation et de l'industrie, est en cours, mais insuffisamment avancée pour pouvoir en tirer des conclusions. Cette étude comporte le titrage d'un mélange de cerveaux utilisé pour contaminer des déchets d'abattoirs, qui sont ensuite subdivisés puis soumis à une extraction par les diverses méthodes habituellement employées dans les pays de la Communauté européenne. La viande et la farine d'os qui en résultent sont également soumises à un dosage, et l'on teste certains échantillons de suif chez la souris. Lors d'expériences séparées et successives, on prend comme source infectieuse des cerveaux atteints d'ESB (étude en cours) et des cerveaux atteints de tremblante en provenance d'Europe continentale (étude en attente).

^a Baker, H.F. et al. Experimental transmission of BSE and scrapie to the common marmoset. *The veterinary record*, **105**: 403-406 (1993).

^b Middleton, D.J. & Barlow, R.M. Failure to transmit bovine spongiform encephalopathy to mice by feeding them with extra-neural tissues of affected cattle. *The veterinary record*, **105**: 545-547 (1993).

Méthodes d'inactivation

Les résultats préliminaires des études d'inactivation effectuées avec les agents de la tremblante et de l'ESB indiquent qu'ils réagissent de la même façon vis-à-vis des procédés chimiques et physiques. Avec les méthodes actuellement recommandées pour inactiver les agents de type tremblante après traitement par l'hydroxyde de sodium ou à la vapeur humide sous pression, en prenant la limite inférieure de température, il peut rester une certaine infectiosité même si celle-ci a été fortement abaissée.

D'autres grandes expériences sont en cours chez les bovins, mais insuffisamment avancées pour qu'on puisse les interpréter. Il s'agit par exemple d'une étude du taux d'atteinte et de la pathogénie de la maladie après ingestion de cerveau atteint d'ESB par des veaux, d'études de transfert d'embryons, de dosages comparatifs au niveau du cerveau et d'études de la rate et des ganglions lymphatiques chez la souris et les bovins.

Survenue des ESB

Surveillance

Au Royaume-Uni, la surveillance de l'ESB peut se résumer comme suit. Toute personne qui possède ou qui s'occupe d'un animal présentant des signes cliniques évocateurs d'une ESB doit le signaler au "divisional veterinary officer" local. On a distribué aux communautés agricoles et vétérinaires des notices d'information concernant les signes cliniques de l'ESB, ainsi que des cassettes vidéo. Tout animal suspect ainsi signalé et pour lequel le vétérinaire ne peut exclure un diagnostic d'ESB est abattu et son cerveau soumis à une analyse histopathologique. On recueille également des données épidémiologiques concernant l'animal et le troupeau d'où il provient (y compris son troupeau d'origine si ce n'est pas le même). Ces données, accompagnées des résultats de l'examen histopathologique et des données relatives aux mesures réglementaires (telles que les dates auxquelles tous les formulaires nécessaires doivent être remplis, etc.) visant à empêcher tout déplacement de l'animal, de la date d'abattage, etc, constituent la base de données épidémiologiques de l'ESB.

La principale difficulté réside dans la manière dont l'incidence est exprimée dans le temps. Elle ne peut être calculée que rétrospectivement en prenant la date de début des manifestations cliniques. Il faut donc six mois avant de pouvoir présenter toutes les données, car un cas notifié aujourd'hui peut avoir présenté des manifestations cliniques il y a six mois. Un autre type de présentation, inapproprié sur le plan épidémiologique, consiste à indiquer l'incidence à la date de notification.

Indicateurs montrant l'efficacité de la mesure d'interdiction portant sur les aliments pour animaux

Le premier effet de cette interdiction, introduite le 18 juillet 1988, a été une diminution de l'incidence de la maladie chez les animaux de 2 ans en 1991. Cette tendance à la diminution s'est poursuivie en 1992 où l'on a également observé que l'incidence diminuait chez les animaux de 3 ans. Un examen préliminaire de l'incidence par âge des cas déclarés dans les premiers mois de l'année 1993 a révélé une diminution dans le groupe des animaux de 4 ans.

Au cours du second semestre 1992, le taux de notification a nettement chuté. Pendant les quatre premiers mois de l'année 1993, on a rapidement observé qu'il y aurait une diminution de l'incidence, car pendant un certain nombre de semaines le nombre des cas suspects a été inférieur à celui relevé au cours des mêmes semaines de l'année 1992. On peut donc s'attendre à une diminution observable de l'incidence nationale en 1993.

Les études à l'aide de modèles ont permis de comparer l'incidence observée avec l'incidence à laquelle on aurait pu s'attendre si l'interdiction n'était pas entrée en vigueur. On a pu ainsi faire une évaluation prudente de la diminution de l'incidence ainsi obtenue (car la probabilité de l'exposition en 1992 aurait augmenté sans cette interdiction), soit quelque 20 000 animaux (c'est-à-dire une diminution d'un tiers par rapport au nombre total des cas attendus).

Données actuelles sur la transmission maternelle et horizontale

La comparaison entre l'incidence observée dans la progéniture des cas confirmés et celle à laquelle on pourrait s'attendre chez ces mêmes animaux en raison d'une infection par voie alimentaire, n'a pas révélé de différence. Cela laisse à penser que s'il y a eu transmission maternelle, elle a été faible et non décelable. Les études précédentes avaient montré que la transmission maternelle à elle seule ne pouvait suffire à maintenir durablement la maladie dans la population bovine.

Une étude de cohorte spécifique est en cours qui vise à déterminer s'il existe une transmission maternelle. Il est trop tôt pour avoir des résultats définitifs, mais jusqu'ici, aucune incidence inattendue n'a été observée.

Les résultats généraux des analyses épidémiologiques de la surveillance détaillée de l'épidémie n'ont pas montré une transmission entre animaux (en l'absence de source alimentaire) suffisante pour entretenir l'épidémie dans la population bovine du Royaume-Uni.

Bien que les médias se soient fait l'écho des préoccupations suscitées par la progression de l'ESB au cours de l'année 1992 et des premiers mois de l'année 1993, l'incidence de la maladie a évolué de la façon prévue par les études effectuées en 1992 sur les modèles. La principale cause de l'ampleur de l'incidence a été due au recyclage de tissus bovins infectés par l'ESB, qui ont augmenté la probabilité d'exposition des bovins entre 1984/1985 et l'interdiction de 1988. Toutefois, il apparaît, d'après l'incidence par âge, que cette interdiction a porté ses fruits et l'on observe les premiers signes de diminution de l'incidence nationale pour 1993 (voir plus haut).

Le point sur l'épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Surveillance

Au Royaume-Uni, la principale source d'orientation-recours des cas au sein du réseau de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est constituée par les neurologues, qui sont environ au nombre de 200. Neurologues, neurophysiologistes et neuropathologistes reçoivent régulièrement des circulaires où il leur est demandé de notifier tout cas présumé de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces cas sont également notifiés par un certain nombre d'autres sources, notamment les psychiatres, les gérontologues et les généralistes. Pour plus de sûreté, tous les certificats de décès correspondant aux rubriques particulières à la maladie de Creutzfeldt-Jakob sont régulièrement adressés à l'unité de surveillance par l'Office of Population Censuses and Surveys en Angleterre et d'autres organismes équivalents en Ecosse et en Irlande du Nord.

Les instituts des neurosciences sont largement répartis dans tout le pays et principalement basés dans les universités, même si de nombreux neurologues sont également détachés dans les hôpitaux de district. Le postulat sur lequel repose la méthodologie adoptée pour l'étude est que les cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob ont une forte probabilité d'être adressés à un neurologue, compte tenu de l'évolution rapide et dévastatrice de la maladie. Les résultats des études actuelles et antérieures effectuées au Royaume-Uni, ainsi que ceux des enquêtes effectuées en France entre 1970 et 1984, incitent fortement à penser que ce postulat se vérifie.

Les cas présumés ont une définition assez vague et regroupent en fait tous les cas évocateurs de la maladie de Creutzfeldt-Jakob rapportés par les médecins (en général les neurologues). La politique qui consiste à ne pas définir un cas présumé de façon détaillée est une politique délibérée qui permet d'obtenir un large spectre clinique d'orientations

chez les spécialistes et d'éviter ainsi que des cas n'échappent au diagnostic. Dans un tel contexte, la confirmation neuropathologique du diagnostic est très importante; post-mortem, elle avoisine les 70% de tous les cas suspects pour les trois premières années de l'étude.

Les cas sont définis comme confirmés ou probables en appliquant les critères décrits à l'origine en 1979.^c Ces critères sont ensuite validés et, en bref, pour qu'un cas soit confirmé, il doit y avoir confirmation histologique du diagnostic et pour qu'un cas soit probable, la présence d'un certain nombre de paramètres cliniques caractéristiques, associés à un EEG typique, est nécessaire.

Les critères de diagnostic originaux ont été modifiés en fonction des progrès scientifiques et un article détaillé sur le sujet a été analysé par un groupe de travail du Medical Research Council en 1991. Ces critères de diagnostic ont également été discutés récemment en rapport avec la proposition BIOMED1 de coordination des programmes de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans la Communauté européenne. La seconde réunion de ce groupe s'est tenue en juillet 1993 et a défini les critères diagnostiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, d'un commun accord.

Entre mai 1990 et le 30 avril 1993, 250 cas présumés de maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été notifiés au service de surveillance; 117 d'entre eux ont été classés comme cas confirmés ou probables.

Epidémiologie descriptive

Une enquête rétrospective sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Royaume-Uni a été menée entre 1985 et avril 1990, et une enquête prospective sur cette même maladie, commencée en mai 1990, est en cours, les données ayant été analysées jusqu'en juillet 1992. L'analyse des données de ces deux enquêtes a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation significative de l'incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et que rien ne permettait de penser qu'il y ait un regroupement des cas dans l'espace et dans le temps. Les caractéristiques cliniques, et celles qui relèvent de la recherche concernant cette maladie au cours de cette période, correspondent à ce que l'on savait précédemment de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en Angleterre et au Pays de Galles entre 1970 et 1984.

^c Masters, C.L. et al. CJD: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Annals of neurology*, 5: 177-188 (1979).

Etude cas-témoins

L'analyse de l'exposition alimentaire à divers produits carnés d'origine bovine n'a fourni aucun élément convaincant d'un risque augmenté de maladie de Creutzfeldt-Jakob en rapport avec l'un quelconque de ces facteurs. L'évaluation des facteurs de risque alimentaires est complexe, en particulier lorsqu'il s'agit d'expositions communes et il est trop tôt pour pouvoir en tirer des conclusions définitives. L'étude cas-témoins n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque chez des groupes professionnels particuliers, notamment chez le personnel médical et paramédical, les employés des abattoirs et les éleveurs.

On a identifié un éleveur ayant présenté une maladie de Creutzfeldt-Jakob et dans le troupeau duquel il y avait eu précédemment un cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Compte tenu des données épidémiologiques antérieures et de l'étude cas-témoins, il semble qu'il s'agisse d'une coïncidence et qu'il n'y ait aucun lien de cause à effet avec l'ESB, sinon théorique.

Biologie moléculaire

L'analyse des échantillons d'ADN provenant de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob fournit des données en faveur de la proposition suivant laquelle le génotype au niveau du codon 129 du gène PrP joue peut-être un rôle dans la sensibilité à cette maladie. L'incidence des mutations du gène PrP et, par voie de conséquence, la transmission familiale de cette maladie, est d'environ 13% dans cette série systématique.

Conclusions et recommandations

1. L'épidémie d'ESB au Royaume-Uni fait l'objet d'une surveillance attentive et est sur son déclin.
2. Les politiques adoptées au Royaume-Uni pour lutter contre l'ESB sont considérées comme suffisantes pour minimiser le risque d'exposition à l'ESB de toutes les espèces, y compris l'homme.

3. Rien n'indique qu'il faille allonger la liste des tissus et organes de bovins actuellement interdits, à savoir: cerveau, moelle épinière, amygdales, thymus, rate et intestins (du duodénum au rectum compris), prélevés chez des animaux de plus de six mois. Ces tissus et organes ne doivent pas entrer dans la chaîne alimentaire humaine ou animale.^d

4. Bien qu'un petit nombre de félinés domestiques et en captivité et d'ongulés sauvages en captivité au Royaume-Uni ait succombé à une ES depuis 1985, on estime qu'il s'agit là d'événements présentant un risque négligeable pour la santé de l'homme.

5. Aucun cas d'ES survenant naturellement chez le porc n'a été signalé au Royaume-Uni, ni dans aucun autre pays. Par conséquent, le risque de transmission alimentaire à partir de cette espèce est considéré comme négligeable.

6. Les données épidémiologiques recueillies au Royaume-Uni entre 1985 et juillet 1992 n'indiquent aucune modification de l'incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob qui puisse être imputée à l'ESB. Si cette constatation est rassurante, il faudra de nombreuses années avant de pouvoir totalement exclure une modification de l'incidence de cette maladie, compte tenu des périodes d'incubation potentiellement très longues de ce groupe de troubles.

7. Aucun des derniers résultats scientifiques concernant l'ESB n'exige la révision du chapitre actuel du code zoosanitaire international de l'OIE concernant l'ESB.

8. Concernant la prévention des risques présentés pour l'homme par les médicaments et les dispositifs à usage médical provenant de tissus bovins, se reporter au compte rendu de la réunion de l'OMS de 1992.^d

^d Questions de santé publique liées aux encéphalopathies spongiformes chez l'animal et chez l'homme: Mémoire d'une réunion de l'OMS. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 70: 573-582 (1992).