

Bull. Acad. Vét. de France, 1999, 72, 169-178

COMMUNICATION

Aspects épidémiologiques actuels de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Europe

par Jeanne BRUGÈRE-PICOUX* et Henri BRUGÈRE**

RÉSUMÉ

Suite à la contamination de sujets britanniques par l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) (avec l'apparition de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou nvMCJ), il importe de vérifier si la décroissance du nombre des cas d'ESB déclarés au Royaume-Uni permet effectivement de prédire la disparition de l'épidémie en l'an 2001. Il faut aussi comparer la situation épidémiologique des autres pays européens, expliquer l'origine des cas d'ESB observés chez les animaux "nés après l'interdiction des farines" (NAIF). Enfin, en raison des nombreux franchissements constatés de la barrière d'espèce par l'agent bovin, l'hypothèse d'une contamination du cheptel ovin ne peut pas être exclue.

Mots-clés : Encéphalopathie spongiforme bovine, tremblante, épidémiologie, prion.

SUMMARY

ACTUAL EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (BSE) IN EUROPE

After the contamination of british people by the agent of bovine spongiform encephalopathy (BSE) and the identification of the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease nvCJD), it is important to ascertain if the number of confirmed BSE cases in United Kingdom is really in a phase of rapid decline and will reach zero at 2001. Comparison with epidemiological aspects of BSE in others european countries is also necessary to explain the etiology of the "born after the ban on ruminant protein in cattle feed" cases. With the crossing of the "species barrier" by the bovine agent, the hypothesis of the contamination of sheep cannot be excluded.

Key word : Bovine, spongiform encephalopathy, scrapie, epidemiology, prion.

* Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour, École nationale vétérinaire, 7, av. Gal-de-Gaulle, 94704 Maisons-Alfort Cedex, France.

** Physiologie et thérapeutique, École nationale vétérinaire, 7, av. Gal-de-Gaulle, 94074 Maisons-Alfort Cedex, France.

Depuis le diagnostic des premiers cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) au Royaume-Uni en 1985, cette affection a été tout d'abord un problème de santé animale, puis rapidement une réelle préoccupation dans le domaine de la santé publique à partir de 1990. C'est en effet à partir de mai 1990, lors de l'apparition du premier cas naturel d'encéphalopathie spongiforme féline chez un chat domestique anglais, que l'on a découvert que l'agent bovin est susceptible de franchir la barrière d'espèce. Ceci fut confirmé expérimentalement en septembre de la même année par l'atteinte de l'espèce porcine après l'inoculation intracérébrale de l'agent bovin. Mais c'est surtout lors de l'annonce d'une contamination possible de l'espèce humaine, en mars 1996, que la crise dite de la "vache folle" commença réellement.

Depuis octobre 1997, les publications de BRUCE et coll. (1) et de COLLINGE et coll. (2), ont établi formellement que l'agent bovin est à l'origine de la nouvelle forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ). Par ailleurs, on peut détecter l'agent pathogène dans les tissus lymphoïdes (amygdale, rate) des sujets atteints par la nvMCJ, comme dans les cas de certaines espèces animales infectées expérimentalement par la voie orale, alors que l'atteinte des tissus lymphoïdes n'est pas retrouvée dans les autres formes de la MCJ (sporadiques, familiales, iatrogènes) ou le syndrome de GERSTMANN STRÄUSSLER SCHEINKER (3). Au 28 février 1999, on dénombre 40 cas de nvMCJ en Grande-Bretagne (*Données du département de la santé britannique sur Internet au 12 avril 1999*) (figure 1).

Une augmentation relative du nombre des cas de nvMCJ déclarés au cours du dernier trimestre de l'année 1998 (10 cas) a suscité une certaine inquiétude. Il est cependant impossible de prédire le nombre de cas de nvMCJ pouvant être observés dans les années à venir en raison de la méconnaissance de nombreux critères (temps moyen d'incubation, dose infectante, importance de la prédisposition génétique sur le codon 129,...). Les nombreuses questions soulevées à chaque nouvelle publication scientifique signalant un risque éventuel de contamination interhumaine (par exemple, lors d'une transfusion sanguine ou à l'occasion d'une intervention chirurgicale comme l'ablation des amygdales) témoignent de cette incertitude.

Dans cette étude, des aspects épidémiologiques actuels de l'ESB en Europe, il importe d'une part de vérifier si la décroissance du nombre des cas d'ESB déclarés au Royaume-Uni permet effectivement de prédire la disparition de l'épidémie en l'an 2000 et d'autre part de comparer la situation épidémiologique des autres pays européens. Il faut aussi expliquer l'origine des cas d'ESB observés chez les animaux "nés après l'interdiction des farines" (NAIF).

Enfin, en raison des nombreux franchissements constatés de la barrière d'espèce par l'agent bovin, l'hypothèse d'une contamination du cheptel ovin ne peut pas être exclue.

Nombre de cas d'ESB déclarés par mois au R.U.

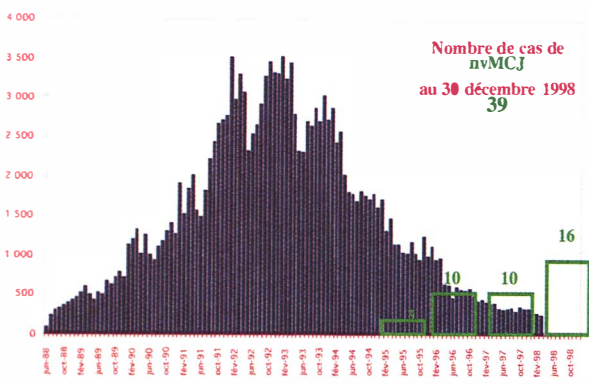


Figure 1.

Nombre de cas d'ESB confirmés d'ESB confirmés par mois au Royaume-Uni et un nombre de cas de nvMCJ au 30 décembre 1998

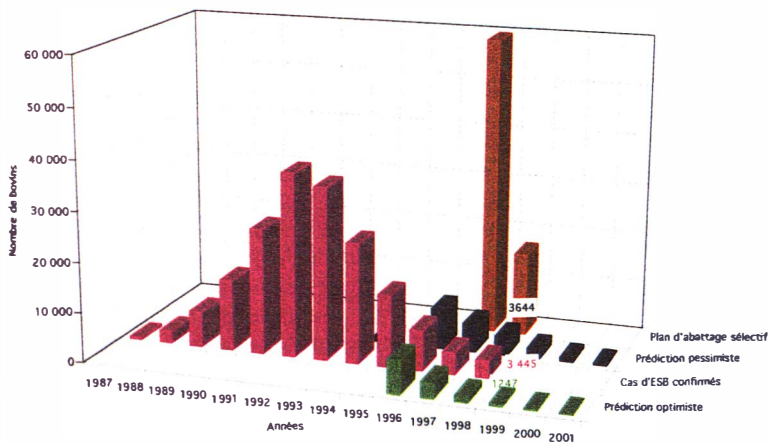


Figure 2.

Épidémiologie de l'ESB au Royaume-Uni et nombre de bovins abattus dans le cadre du plan d'abattage sélectif en décembre 1998.

Aspects épidémiologiques de l'ESB en Europe.

Au Royaume-Uni, où l'on a authentifié plus de 178 000 bovins atteints d'ESB, on peut remarquer une diminution du nombre des cas confirmés cinq années après les mesures d'interdiction des farines de viandes dans l'alimentation des bovins (soit à partir de 1993 ou de 1994 pour la Grande-Bretagne et le reste du Royaume-Uni respectivement, cinq ans représentant la durée moyenne d'incubation de la maladie bovine). Si l'on compare le nombre de cas d'ESB déclarés en 1998 (3 448) aux chiffres avancés par ANDERSON et coll. (4) pour prédire l'évolution de la maladie en Grande-Bretagne, on peut remarquer que ce chiffre se situe au-dessus de la prédiction moyenne (comprise entre 1 247 et 3 644 pour les prédictions optimiste et pessimiste respectivement) (figure 2). Ceci d'autant plus que, suite aux accords de Florence de juillet 1996, le plan d'abattage sélectif des bovins à risque, qui a permis d'éliminer 75 000 animaux entre 1997 et 1998, peut avoir diminué le nombre potentiel de cas d'ESB qui auraient été déclarés en 1998. C'est pourquoi l'extinction annoncée de l'ESB en l'an 2001 en Grande-Bretagne ne peut être acceptée comme une certitude. Pour cette raison la décision récente de lever l'embargo sur le bœuf britannique peut aussi être considérée comme prématurée.

L'étude des courbes épidémiologiques observées dans les autres pays d'Europe témoigne des difficultés rencontrées par les réseaux d'épidémiosurveillance pour diagnostiquer sur le terrain les cas d'ESB. En effet, en l'absence d'un test de diagnostic préclinique, seule une suspicion clinique permet une détection précoce de la maladie. Comme les premiers symptômes correspondent à un trouble du comportement, l'éleveur sera le premier averti et, du fait des conséquences économiques et psychiques d'une déclaration, la dissimulation de certains cas d'ESB ne peut pas être formellement exclue dans les pays atteints sous une forme enzootique (cas du Royaume-Uni où, de plus, l'éleveur sait qu'un bovin âgé de plus de trente mois ne rentrera pas dans la chaîne alimentaire). Il en est de même dans les pays où la maladie est sporadique ou dans les pays "indemnes". Seule la mise en place d'un test de diagnostic *post mortem* sur les encéphales des bovins adultes, par la recherche de la protéine prion pathologique, peut permettre une certaine sécurité pour le consommateur en évitant ainsi l'entrée d'une carcasse contaminée dans la chaîne alimentaire. Aujourd'hui quatre tests (d'origine anglaise, irlandaise, suisse et française) ont été sélectionnés au niveau européen, pour déterminer lequel sera le plus sensible. L'utilisation obligatoire d'un tel test dans toute l'Europe dont les pays n'ayant découvert que très tardivement des cas comme la Belgique et les Pays-Bas ou dans les pays dits "indemnes" (Allemagne, Espagne...) représenterait une certaine garantie.

En avril 1999, le nombre des cas d'ESB déclarés dans les pays européens sous une forme sporadique sont de 291 en Suisse, 365 en Irlande, 245 au Portugal, 57 en France, 7 aux Pays-Bas, 8 en Belgique, 2 au Liechtenstein et 1 au Luxembourg. Pour d'autres pays comme l'Allemagne

(6 cas), l'Italie (2 cas), le Danemark (1 cas), les cas observés étaient en majorité importés de Grande-Bretagne.

Les variations observés dans les courbes représentant l'évolution de l'ESB en Europe, hors Royaume-Uni (figures 3 à 5) traduisent,

- la régularité des déclarations en Suisse (courbe épidémiologique en "cloche"),

- les déclarations tardives de certains pays (Belgique, Pays-Bas, Liechtenstein),

- une réaction à l'annonce de mars 1996 avec une augmentation significative du nombre de cas déclarés,

- l'effet bénéfique d'une augmentation de la subvention accordée pour la déclaration des suspicions (au Portugal, le fait de tripler cette subvention explique vraisemblablement le passage de 30 cas en 1997 à 106 cas en 1998),

- on ne peut exclure également une sous-estimation du nombre des déclarations en France en 1992 (aucune) et 1993 (une seule) (figure 3), les éleveurs ayant découvert en 1991 qu'une déclaration entraînait l'élimination de la totalité de leur troupeau. Ceci a pu permettre le recyclage de carcasses bovines françaises dans des farines de viande fabriquées en France pendant cette période 91/93, voire jusqu'en mars 96.

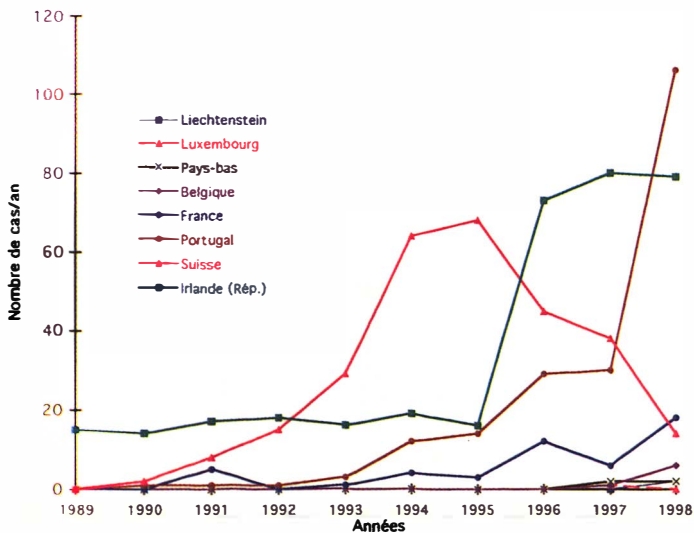


Figure 3.

Nombre de cas d'ESB confirmés en Europe (hors Royaume-Uni) au mois de décembre 1998.

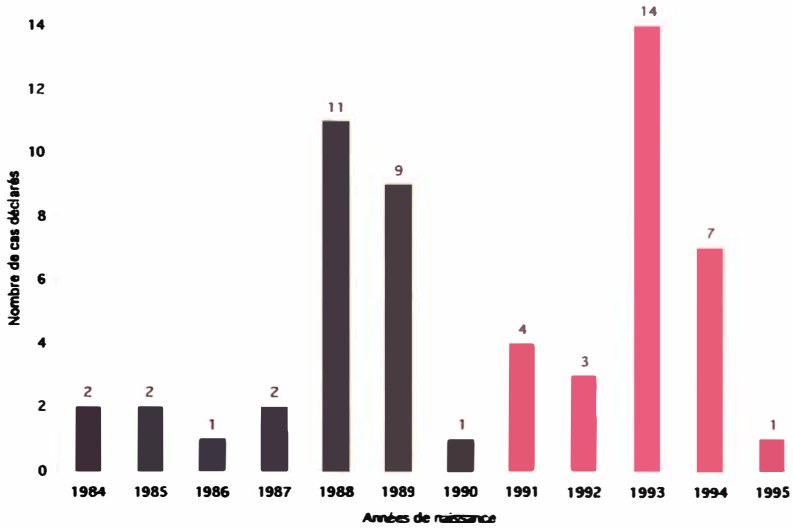


Figure 4.

Nombre de cas NAIF (nés après 1990) en France, en avril 1999.

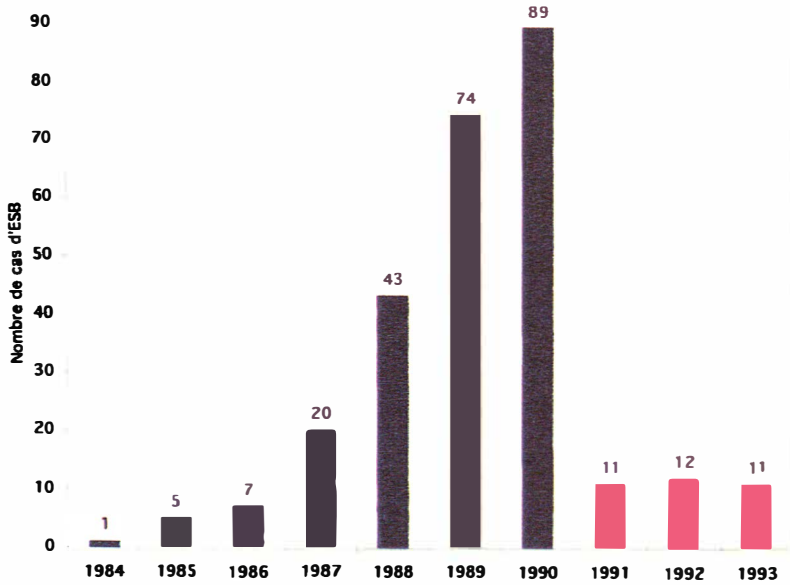


Figure 5.

Nombre de cas NAIF (nés après 1990), en Suisse, en mars 1999.

Ces différences rencontrées dans les courbes épidémiologiques des différents pays européens (figure 3) témoignent surtout des difficultés du diagnostic de l'ESB et de l'importance d'un réseau d'épidémiosurveillance efficace.

Origine des cas nés après l'interdiction des farines (NAIF).

L'interdiction des farines de viande dans l'alimentation des bovins date de 1998 pour le Royaume-Uni, 1990 pour la Suisse et la France et 1994 pour la majorité des autres pays européens.

Les britanniques ont observé près de 38 000 cas d'animaux nés après l'interdiction des farines (NAIF). Plusieurs hypothèses peuvent être émises quant à l'origine des cas d'animaux NAIF :

– contamination par utilisation accidentelle ou frauduleuse de farines contaminées après juillet 1988. La contamination accidentelle peut être expliquée par l'absence de séparation des circuits de fabrication, de stockage et de transport des aliments destinés aux porcs et aux volailles (qui, jusqu'en 1996, pouvaient contenir des farines contaminées).

– transmission maternelle. Si le risque de transmission maternelle de l'ESB est estimé entre 8 et 10 %, on n'en connaît pas les modalités (génétique ? contamination *in utero* ? transmission périnatale par l'intermédiaire des enveloppes fœtales ou du colostrum ?...). La transmission par le lait semble peu probable dans la mesure où celle-ci n'a jamais été suspectée dans le Kuru, la tremblante ou les élevages de bovins allaitants. D'ailleurs la recherche d'une infectiosité dans le lait des ruminants atteints n'a jamais pu être démontrée lors des essais de transmission expérimentale à l'animal de laboratoire.

– l'hypothèse d'une affection naturelle survenant sporadiquement est tout à fait vraisemblable si l'on rappelle le "cas de tremblante sur un bœuf" observé en France et publié en 1883 et pose la question des réservoirs probables de l'agent pathogène dans l'environnement.

L'étude des cas "NAIF" permet surtout d'évaluer l'efficacité des mesures mises en œuvre dans les pays moins atteints que le Royaume-Uni et ayant interdit l'emploi des farines dans l'alimentation des bovins dès l'apparition du premier cas d'ESB (figures 4 et 5). Par exemple, 5 années (durée moyenne de l'incubation de l'ESB) après l'apparition du premier cas d'ESB en Suisse, on peut constater une diminution brutale des déclarations des cas d'ESB selon les années de naissance (de 89 cas pour les animaux nés en 1990 à 11 pour ceux nés en 1991) (figure 5). Le nombre de cas observé par année de naissance par la suite, relativement régulier, suggère un risque résiduel non négligeable (farine ? réservoir ?...). La situation en France est plus complexe car l'interdiction des farines ne semble pas avoir été aussi efficace qu'en Suisse. L'apparente seconde vague de contamination peut faire craindre un nombre plus important de déclarations cette année qu'en 1998.

Autres espèces atteintes par l'agent de l'ESB.

Félinés sauvages et domestiques

Comme dans le cas des félinés sauvages, la contamination des chats domestiques a été surtout importante au Royaume-Uni : en avril 1999, 85 chats domestiques britanniques ont présenté une ESF alors que l'on ne dénombre que trois autres cas, le premier en Irlande du Nord, le second en Norvège et le troisième au Liechtenstein.

Comme l'avait souligné MORGAN dès 1988 (5), on peut se demander si la dysautonomie féline décrite pour la première fois en Grande-Bretagne par KEY et GASKELL en 1980 ne serait pas une forme clinique de l'ESF en raison des analogies physiopathologiques observées : stase digestive induite par une dégénérescence du système nerveux végétatif, cette dégénérescence concernant aussi les voies sympathiques médullaires, le nerf vague et les centres bulbaires. Les analogies géographiques (description essentiellement au Royaume-Uni) et chronologiques (apparition en même temps que l'extension de l'ESB dans le troupeau bovin et régression dans la période actuelle) n'argumentent pas pour écarter l'hypothèse d'une éventuelle relation, sans une analyse plus approfondie.

Primates

Expérimentalement de nombreuses espèces de primates se sont révélées sensibles à l'agent bovin. D'après la récente publication de BONS et coll. (6), la possibilité d'une contamination naturelle chez des primates ayant pu recevoir un aliment britannique susceptible de contenir des farines de viande bovine n'est pas à exclure.

Animaux domestiques

Le risque de passage de l'agent bovin sur d'autres espèces animales domestiques est évoqué souvent en particulier sur l'espèce ovine.

La possibilité d'une répllication de l'agent bovin chez des espèces peu sensibles par la voie orale a été relancée à la suite des travaux de RACE et CHESEBRO (7) dans la revue *Nature* du 23 avril 1998 (l'infectiosité des tissus chez une souris "résistante" inoculée avec le prion du hamster démontrant que l'absence de signes cliniques n'exclut pas l'existence de tissus potentiellement contaminants). C'est le cas en particulier du porc, sensible par la voie intracérébrale et non par la voie orale : des expériences sont en cours à Weybridge pour vérifier l'absence d'infectiosité des tissus lymphoïdes chez ces porcs "résistants".

En revanche, le mouton semble aussi sensible que les bovins à l'agent de l'ESB administré par la voie orale (0,5 gramme de cervelle contaminée suffit) (8) et l'interdiction des farines contaminées n'a concerné que les bovins dans la majorité des pays européens jusqu'en 1994. Ceci explique les mesures de précautions prises vis-à-vis de certains abats ovins (système nerveux central chez les sujets âgés de plus d'un an, rate.). La seule certitude serait d'identifier rapidement le type de la souche de prion responsable des

cas de tremblante. Pour cela deux “méthodes” identifiant l’agent de l’ESB sont signalées dans la littérature :

1) la méthode “John COLLINGE” consistant à comparer la “signature biochimique” de la protéine pathologique accumulée lors de l’ESB (ou de la nvMCJ), reconnaissable par la variation des taux de glycosylation de cette protéine (2,9). Mais cette étude n’a encore jamais été réalisée chez des moutons atteints de tremblante naturelle sur une large échelle. De plus, cette méthode est considérée comme moins significative que la recherche des profils lésionnels. C’est le cas, par exemple, de la souche tremblante CH 1641 pouvant provoquer une tremblante chez des moutons cheviots “résistants” aux souches tremblantes du terrain et dont le profil électrophorétique ressemble à l’agent de l’ESB, ce qui a pu entraîner une certaine confusion mais cette souche CH 1641 n’est pas transmissible à la souris comme l’agent de l’ESB (10).

2) la méthode “Moira Bruce” des “profils lésionnels” est, en effet, la seule actuellement reconnue (1). Par inoculation de plusieurs lignées de souris, la souche d’ESB est identifiée avec l’étude des périodes d’incubation et des lésions observées (profils lésionnels selon la répartition des vacuolisations cérébrales). Une première recherche britannique portant sur 9 souches de tremblante, isolées chez des moutons depuis l’enzootie d’ESB et inoculées à des souris, a permis de montrer que ces souches ovines étaient différentes de l’agent bovin. Cependant, un si faible nombre de souches étudiées n’est pas suffisamment significatif pour extrapoler au cheptel ovin britannique. Cette méthode a permis néanmoins de démontrer que l’on pouvait, après avoir reproduit la maladie après inoculation par la voie orale de l’agent bovin à des moutons cheviots “résistants” (8), reconnaître ce même agent après un passage sur souris (11).

Conclusion

En l’absence d’un test de diagnostic préclinique et du fait de l’évolution chronique de l’ESB, le seul diagnostic précoce de cette affection est réalisé par l’éleveur remarquant le comportement anormal de l’animal atteint. Les incertitudes concernant actuellement l’évolution épidémique de la nvMCJ doivent justifier le strict respect des mesures de précaution préconisées actuellement puisque les conséquences du non respect de ces mesures ne pourront apparaître au plus tôt que quatre années ou de nombreuses années plus tard pour l’ESB ou la nvMCJ respectivement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BRUCE (M.E.), WILL (R.G.), IRONSIDE (J.W.), Mc CONNELL (I.), DRUMMOND (D.), SUTTIE (A.), McCARDIE (L.), CHREE HOPE (J.), BIRKETT (C.), COUSENS (S.), FRASER (H.), BOSTOCK (C.J.). – Transmissions to mice indicate that “new variant” CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 1997, 389 : 498-501.

- [2] COLLINGE (J.), SIDLE (K.C.L.), MEADS (J.), IRONSDIE (J.), HILL (A.F.). – Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature*, 1996, 383: 685-690.
- [3] HILL (A.F.), BUTTERWORTH (R.J.), JOINER (S.), JACKSON (G.), ROSSOR (M.N.), THOMAS (D.J.), FROSH (A.), TOLLEY (N.), BELL (J.E.), KING (A.), AL-SARRAJ (S.), IRONSDIE (J.W.), LANTOS (P.L.), COLLINGE (J.). – Investigation of variant Creutzfeldt-jakob disease and other prion diseases with tonsil biopsy samples. *The Lancet*, 1999, 353: 183-189.
- [4] ANDERSON (R.M.), DONNELLY (C.A.), FERGUSON (N.M.), WOOLHOUSE (M.E.J.), WATT (C.J.), UDY (H.J.), MaWHINNEY (S.), DUNSTAN (S.P.), SOUTHWOOD (T.R.E.), WILESMITH (J.W.), RYAN (J.B.M.), HOINVILLE (L.J.), HILLERTON (J.E.), AUSTIN (A.R.), WELLS (G.A.H.). – Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 1996, 382: 779-788.
- [5] MORGAN (K.L.). – Bovine spongiform encephalopathy: time to tackle scrapie seriously. *Vet. Rec.*; 1988, 122, 445-446.
- [6] BONS (N.), MESTRES-FRANCES (N.), BELLI (P.), CATHALA (F.), GAJDUSEK (C.), BROWN (P.). – Natural and experimental oral infection of non human primates by bovine spongiform encephalopathy agents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, 96: 4046-4051.
- [7] RACE (R.) et CHESEBRO (B.). – Scrapie infectivity found in resistant species. *Nature*, 1998, 392: 770.
- [8] FOSTER (J.D.), HOPE (J.), FRASER (H.). – Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet. Rec.*, 1993, 133: 339-341.
- [9] HILL (A.F.), SIDLE (K.C.L.), JOINER (S.), KEYES (P.), MARTIN (T.C.), DAWSON (M.), COLLINGE (J.). – Molecular screening of sheep for bovine spongiform encephalopathy. *Neuroscience Letters*, 1998, 255: 159-162.
- [10] HOPE, WOOD (S.C.E.R.), BIRKETT (C.R.), CHONG (A.), VRUCE (M.E.), CAIRNS (D.), GOLDMANN (W.), HUNTER (N.), BOSTOCK (C.J.). – Molecular analysis of ovine prion protein identifies similarities between BSE and an experimental isolate of natural scrapie, CH1641. *J. Gen. Virol.*, 1999, 80: 1-4..
- [11] FOSTER (J.D.), BRUCE (M.), McCONNELL (I.), CHREE (A.), FRASER (H.). – Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected shepp. *Vet. Rec.*, 1996, 138: 546-548.
-