

Demande d'avis sur l'évolution des mesures de police sanitaire dans les cheptels ovins ou caprins dans lesquels un cas de tremblante atypique a été détecté

Groupe de travail épidémiologie des ESST animales

La question posée par la saisine 2006-SA-0195 a été examinée par le Groupe de travail épidémiologie des ESST lors de ses séances des 26 septembre, 25 octobre et 29 novembre 2006.

1. Contexte de la demande d'avis et indication des limites du champ de l'expertise

Les réflexions entamées par le biais de la feuille de route ESST sur la police sanitaire de petits ruminants se précisent au sein de la Commission européenne. Cette dernière proposerait de ne plus appliquer de police sanitaire pour les cheptels infectés dont le cas index de tremblante serait caractérisé comme atypique. De tels troupeaux feraient uniquement l'objet, pendant une durée à définir, d'un dépistage systématique pour toute ou partie des animaux abattus et équarris de plus de 18 mois.

L'Afssa est saisie par la DGAl afin qu'elle se prononce sur l'option envisagée par la Commission et qu'elle précise les mesures complémentaires nécessaires pour assurer la santé publique et animale et pour améliorer les connaissances relatives à la tremblante atypique.

2. Méthode d'expertise

L'expertise a consisté en l'analyse des données issues des programmes de surveillance active des EST des petits ruminants menés en France depuis 2002, de données provenant des mêmes programmes au niveau européen et de la littérature scientifique disponible à ce jour.

3. Analyse de l'objet à expertiser suivant la méthode d'expertise décrite

3.1. Définition de la tremblante atypique

La tremblante atypique est une encéphalopathie spongiforme expérimentalement transmissible, commune aux ovins et aux caprins. Elle a été définie par l'AESA sur la base de critères phénotypiques (EFSA 2005). La définition proposée fait en particulier appel aux résultats donnés par les différents tests diagnostiques :

- tests rapides positifs : en pratique en France, il s'agit des tests Bio-Rad et Idexx (annexe 1 : « *Aspects relatifs aux tests rapides de dépistage des ESST chez les petits ruminants* » (annexe 2 de l'avis du 20/07/06 sur la saisine 2006-SA-0099))
- Western Blot avec fort traitement à la Protéinase K négatif,

- Western Blot avec traitement modéré à la Protéinase K positif et présentant une bande basse inférieure à 15 kD,
- immuno-histochimie et histopathologie variables, avec des lésions de vacuolisation et un immunomarquage plus réguliers dans le cervelet que dans le tronc cérébral.

La question de savoir si tous les cas de tremblante atypique correspondent à la souche Nor98 ou à plusieurs souches n'est pas totalement élucidée. Cependant les résultats les plus récents ne permettent pas de différencier les cas de tremblante atypique des cas Nor98 (par ex. en France, Arsac et al., 2006, EID, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/13/1/06-0393.htm>).

3.2. Bilan des connaissances sur la physiopathologie de la tremblante atypique

Chez les animaux atteints de tremblante atypique, la PrP^{Sc} est surtout détectée dans le cerveau et dans le cervelet ; elle n'est pas toujours détectée dans l'obex.

Jusqu'à présent, elle n'a jamais été détectée en dehors du système nerveux central ni chez des ovins (Benestad, Sarradin et al. 2003), ni dans des modèles murins (Le Dur, Beringue et al. 2005; 2006) ; en particulier elle n'a jamais été détectée dans le système lymphoïde.

Cela n'exclut pas la possibilité d'une présence de PrP^{Sc} à un niveau non détectable ou la présence d'une forme de PrP intermédiaire (faiblement résistante et insoluble). Il conviendrait en particulier d'étudier l'infectiosité des formations lymphoïdes.

3.3. Transmissibilité de la tremblante atypique

La transmissibilité de la tremblante atypique a été démontrée dans des conditions expérimentales sur des souris transgéniques VRQ/VRQ (Le Dur, Beringue et al., 2005; J.-N. Arsac et al., 2006), et parmi les expériences d'inoculations intracérébrale en cours sur des ovins, la transmissibilité après inoculation IC a été rapportée chez un ovin de génotype AHQ/AHQ avec un temps d'incubation d'environ 300 jours (Marion Simmons, VLA, communication orale, réunion Neuroprion, Porto Carras – Grèce, mai 2006). La transmissibilité par voie orale à des ovins n'a pas été démontrée expérimentalement à ce jour. Dans les conditions naturelles, la contagiosité n'est pas démontrée. Une première étude cas-témoins réalisée en Norvège (Hopp et al., 2006) ne met pas en évidence de facteurs de risque d'occurrence de la tremblante atypique liés aux introductions d'animaux ou aux contacts, contrairement à une étude de même nature réalisée en Norvège également sur des cas de tremblante classique (Hopp et al., 2001) ; il faut cependant noter que l'étude sur les cas atypiques a une puissance limitée en raison du nombre de cas inclus (n = 28).

3.4. Aspects cliniques et âge des cas

L'existence de cas cliniques de tremblante atypique, questionnée jusqu'à un passé récent, a été rapportée dans différents pays européens : France, Irlande, Italie, Norvège, Royaume-Uni (étude européenne en cours). A noter qu'en Norvège, les cas cliniques représentent environ la moitié des cas de tremblante atypique (S. Benestad, communication personnelle).

Les signes cliniques de la tremblante atypique semblent différer de ceux de la tremblante classique (pas de prurit, ataxie marquée), mais restent fortement évocateurs de tremblante (Onnasch, Gunn et al., 2004; Konold, Davis et al., 2006).

Les cas de tremblante atypique sont, semble-t-il, en moyenne plus âgés que les cas de tremblante classique (étude européenne en cours, (Gavier-Widen, Noremark et al., 2004)). Cette différence d'âge plaiderait pour une plus longue durée d'incubation de la tremblante atypique. Une part des animaux atteints de tremblante atypique pourrait donc être éliminée avant l'apparition de signes cliniques. Ces connaissances partielles devraient être analysées en prenant en compte l'âge des animaux testés et les différentes susceptibilités génétiques des animaux.

3.5. Susceptibilité génétique

Chez les ovins, le déterminisme génétique de la tremblante atypique diffère de celui de la tremblante classique. A l'effet pour la tremblante classique des mutations décrites sur les codons 136, 154 et 171 du gène PrP, s'ajoute celui d'une mutation sur le codon 141 (L : Leucine → F : Phénylalanine), mutation qui n'est observée à ce jour qu'avec l'allèle ARQ. Les allèles AHQ et AFRQ sont associés à une plus grande sensibilité à la tremblante atypique.

Dans une étude récemment rendue publique, (Moreno, Laurent et al., 2006) montrent qu'en France, l'odds ratio associé au portage des allèles AFRQ et AHQ était respectivement de 14,1 [8,9-22,4]_{5%} et 8,0 [4,4-14,8]_{5%}, en référence à l'allèle ALRQ. Dans cette étude, les fréquences alléliques dans la population ovine (dénominateur) ont été estimées à partir d'un échantillon limité d'animaux : la fréquence du codon F₁₄₁ dans la population a été extrapolée à partir d'un échantillon limité d'animaux ayant fait l'objet d'un génotypage des 4 codons ; la fréquence des différents allèles a été extrapolée de deux études plus larges portant sur le génotype des trois codons. Ces données ont été également exploitées pour décrire la situation française dans l'opinion de l'AESA sur le programme de résistance génétique (EFSA, 2006). Dans cette étude, l'odds ratio des autres allèles n'est pas significativement différent de l'allèle de référence (ALRQ). Dans d'autres pays européens, l'estimation des risques associés aux allèles est différente ; cependant la plus grande susceptibilité conférée par les allèles AFRQ et AHQ est retrouvée (EFSA 2006). Dans les différentes études disponibles, l'allèle ARR semble conférer une certaine sensibilité et l'allèle VRQ semble protecteur, mais aucun de ces effets n'est statistiquement significatif (Moreno, Laurent et al. 2006).

3.6. Organisation de la lutte contre les EST des petits ruminants

La lutte contre les EST des petits ruminants a été mise en place en réponse aux risques associés à la tremblante classique et à l'encéphalopathie spongiforme bovine, avant que le phénomène de la tremblante atypique ne soit découvert. La lutte contre les EST des petits ruminants comprend les dispositifs de surveillance, la gestion des foyers et la sélection de la résistance génétique.

La surveillance des EST comporte un volet de surveillance passive qui correspond au réseau de surveillance clinique. En France l'intensité de la surveillance clinique de la tremblante a fortement diminué depuis la mise en place de la surveillance active (tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de suspicions et de cas de tremblante détectés par la surveillance clinique (classiques et atypiques confondus)

Année	Ovins		Caprins	
	Suspensions	Cas	Suspensions	Cas
2002	91	91	1	1
2003	56	41	5	3
2004	32	12	0	0
2005	22	14	0	0
Total	201	158	6	4

La surveillance active a été mise en place depuis 2002 à l'abattoir et à l'équarrissage suivant une obligation communautaire (Règlement 999/2001). Ce programme vise à tester chaque année un nombre minimal d'animaux de plus de 18 mois prélevés au hasard, d'une part dans la population des animaux abattus pour la consommation humaine (surveillance à l'abattoir), et d'autre part dans la population des animaux trouvés morts ou euthanasiés en élevage et collectés à l'équarrissage (surveillance à l'équarrissage). L'évolution de la perception des risques a conduit à augmenter progressivement la portée des programmes de surveillance (tableau 2).

Tableau 2 : Objectifs de sondage des ovins et caprins pour la surveillance active de la tremblante à l'abattoir et à l'équarrissage

Année	Ovins		Caprins	
	Abattoir	Equarrissage	Abattoir	Equarrissage
2002	10%	10%	25%	25%
2003	10%	10%	25%	25%
2004	2%	4%	0%	10%
2005	2%	4%	50%	100%
2006	2% puis 100%	100%	100%	100%

Dans le cadre de la surveillance active et passive, des prélèvements d'obex sont réalisés puis transmis pour être analysés par un test rapide dans les laboratoires départementaux agréés. Les échantillons non négatifs sont transmis au Laboratoire national de référence (AFSSA Lyon) pour être confirmés et typés (cas index uniquement). Seul le typage des échantillons positifs permet la caractérisation du caractère atypique des cas.

Les grandes lignes de la police sanitaire sont les suivantes (cf. annexe 2) :

- pour les troupeaux ovins, éliminer sélectivement les animaux dits génétiquement sensibles et très sensibles, et repeupler le cheptel à partir d'animaux résistants ;
- pour les troupeaux caprins, éliminer l'ensemble des animaux, avec la possibilité d'entrer dans un protocole expérimental (avec prélèvements d'amygdales notamment) et déroger ainsi à l'abattage total.

3.7. Etat des lieux des connaissances épidémiologiques sur la tremblante atypique en France

1. Nombre de cas et canaux de détection

Le nombre de cas de tremblante atypique détectés entre le 1^{er} janvier 2002 et le 30 septembre 2006 toutes espèces et tous programmes de surveillance confondus s'élève à 195 (tableaux 3 et 4).

Tableau 3 : Nombre de cas de tremblante atypique chez les ovins (du 1^{er} janvier 2002 au 30 septembre 2006)

Programme	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Equarrissage	4	7	2	5	57	75
Abattoir	11	21	7	8	50	97
Surveillance clinique					2	2
CSO		1	2			3
Police sanitaire			1	2	5	8
Total	15	29	12	15	114	185

Tableau 4: Nombre de cas de tremblante atypique chez les caprins (du 1^{er} janvier 2002 au 30 septembre 2006)

Programme	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Equarrissage	1	2		3	1	7
Abattoir				2		2
CSO			1			1
Total	1	2	1	5	1	10

Surveillance active

La surveillance active représente la principale voie de détection des cas de tremblante atypique : 52% des cas sont détectés à l'abattoir et 41 % des cas sont détectés à l'équarrissage. La prévalence de la tremblante atypique dans le cadre de la surveillance active à l'abattoir et à l'équarrissage est décrite plus loin dans le document.

Cas cliniques

En 2006, deux cas ont été diagnostiqués dans le cadre de la surveillance clinique.

Contrôle sanitaire officiel

Le Contrôle sanitaire officiel a abouti à la détection de quatre cas de tremblante atypique dans quatre élevages (tableau 5) ; ce sont les seuls cas où la surveillance CSO a conduit à la détection d'une EST. Les cas atypiques dans ces quatre élevages ont été détectés après avoir réalisé un relativement faible nombre de tests capables de détecter cette forme d'EST (entre 7 et 24 selon les élevages). Il faut cependant relativiser ce constat, en prenant en compte que les animaux inclus dans le CSO (jusqu'en 2005) étaient des animaux de réforme, censément plutôt âgés. Il faudrait d'autre part rapporter ces données au nombre total d'animaux testés depuis 2002 dans le cadre du CSO.

Pour ces élevages, il conviendrait d'analyser précisément les paramètres de mise en oeuvre du CSO : séquence de mise en oeuvre, génotype des cas, etc., ce qui nécessite de disposer de données complémentaires.

Enfin, les élevages inscrits au CSO sont répertoriés au niveau départemental par les services vétérinaires. L'absence de compilation des données départementales au niveau national fait qu'on ne connaît pas le nombre total d'élevages inscrits au CSO, et que l'on ignore dans quelle mesure les tests effectués dans le cadre du CSO sont systématiquement répertoriés.

Tableau 5 : Elevages inscrits au CSO dans lesquels un cas de tremblante atypique a été détecté

			Surveillance précédant la découverte du cas atypique		Tests suivant la découverte du premier cas atypique (Police sanitaire)
Foyer	Espèce	Effectif	Durée (en mois)	Nombre de tests (n ; % Biorad + Idexx)	Nombre de tests (% Biorad ou Idexx)
1	ovins	ND	13	17 (6 = 35%)	133 (20%)
2	ovins	ND	21	24 (24 = 100%)	165 (60%)
3	ovins	820	19	7 (6 = 85%)	139(85%)
4	caprins	528	20	18 (3 = 16%)	97 (50%)

Police sanitaire

Le typage des cas positifs détectés dans les foyers après le cas index n'est pas prévu dans le cadre de la police sanitaire. Sur environ 2 000 isolats positifs issus de police sanitaire, certains ont cependant été typés soit à des fins de recherche (environ 80 isolats), soit en raison d'une erreur de classement dans la base de données nationale (19 isolats). La présence de cas secondaires de tremblante atypique et la coexistence éventuelle de tremblante atypique et de tremblante classique sont donc très peu documentées et font l'objet d'une discussion dans la suite de ce document

2. Capacité de détection

Tests utilisés

Sur les 195 cas de tremblante atypique, 14 ont été initialement détectés par le test Idexx Herdcheck (sur environ 17 500 tests) et 181 par l'un des tests Bio-Rad (sur environ 600 000 tests) (Platelia/TeSeE ou TeSeE Sheep/goat).

Chez les ovins, les tests capables de détecter la tremblante atypique (Idexx et Bio-Rad) représentent globalement 41% des tests réalisés à l'équarrissage et 61% des tests réalisés à l'abattoir (tableau 6). Chez les caprins, l'utilisation de tests capables de détecter la tremblante atypique est inférieure avec respectivement 49% et 15% des tests.

Tableau 6 : Nombre et type de tests par programme de surveillance (du 1^{er} janvier 2002 au 30 septembre 2006)

	OVINS			CAPRINS		
	Bio-Rad + Idexx	Nombre total de tests	Bio-Rad+ Idexx / Nombre total de tests (%)	Bio-Rad + Idexx	Nombre total de tests	Bio-Rad+ Idexx / Nombre total de tests (%)
Equarrissage	96 414	234 033	41	56 182	113 744	49
Abattoir	91 287	149 567	61	30 700	192 277	15

La quasi totalité (633/652) des cas de tremblante détectés par la surveillance active ont fait l'objet d'un typage, soit au moment de la détection (cas incidents) soit de façon rétrospective (cas historiques).

Nombre de tests

Globalement au cours de la période de surveillance, la part des tests capables de détecter la tremblante atypique a augmenté (figures 1 et 2).

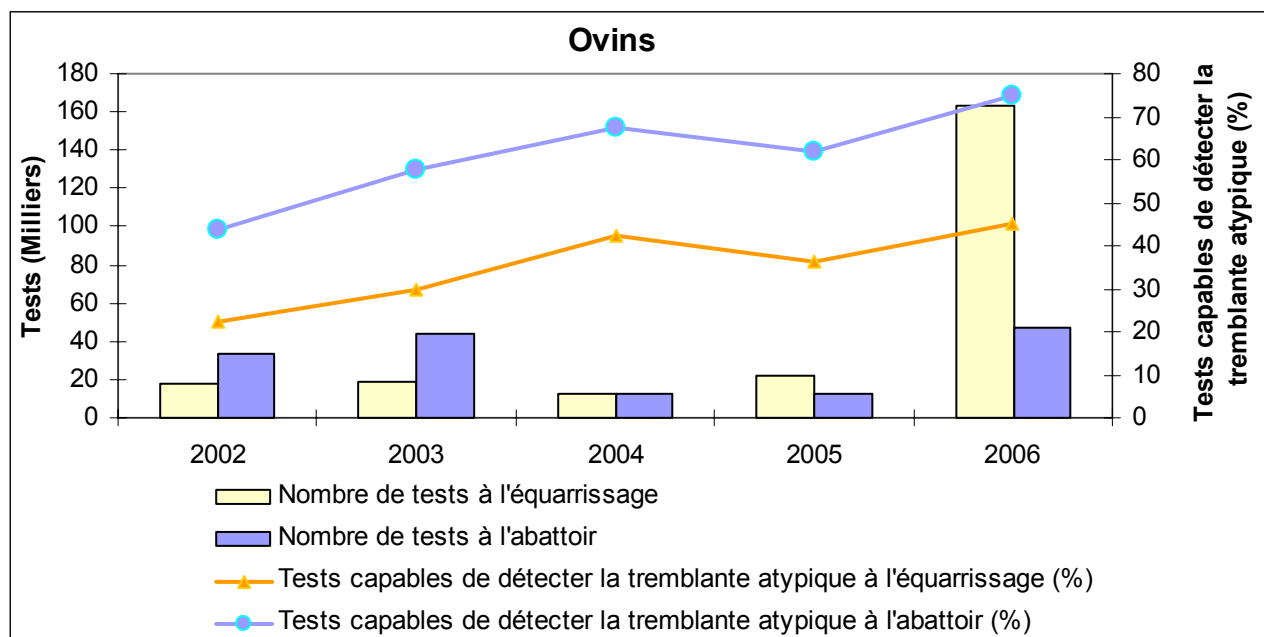


Figure 1: Nombre de tests et part des tests capables de détecter la tremblante atypique du 1^{er} janvier 2002 au 31 juillet 2006 chez les ovins

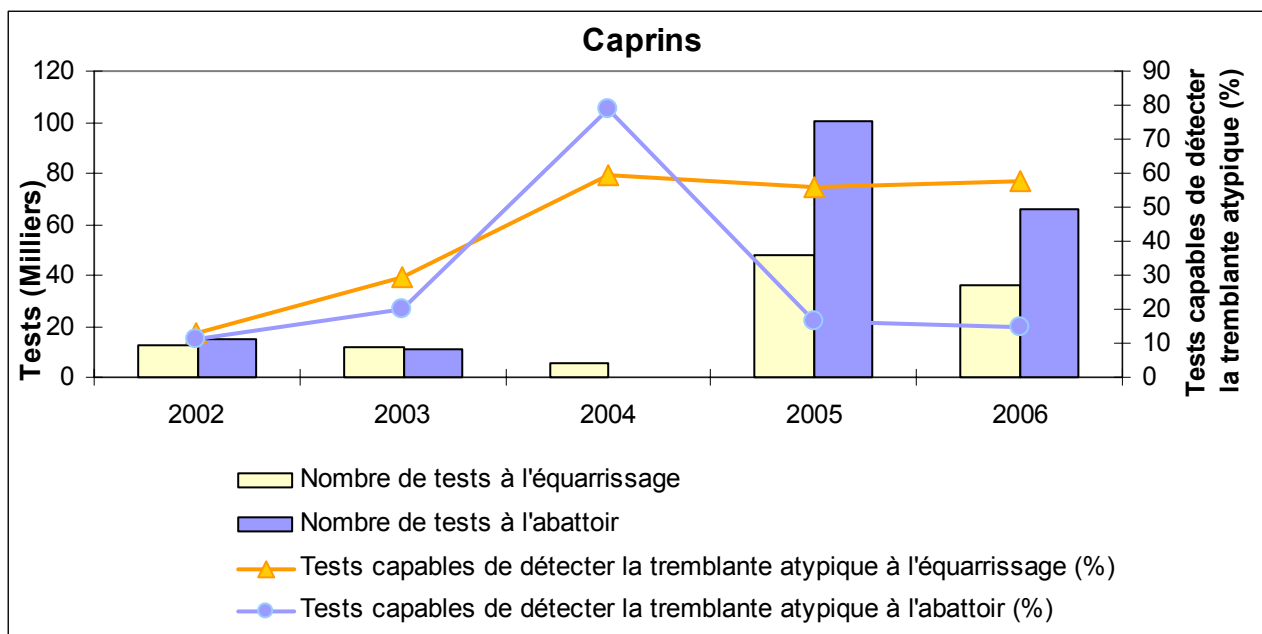


Figure 2 : Nombre de tests et part des tests capables de détecter la tremblante atypique du 1^{er} janvier 2002 au 31 juillet 2006 chez les caprins

3. Estimation de la prévalence en France

Le calcul de la prévalence annuelle porte sur la période de surveillance allant du 01/01/2002 au 31/07/2006 pour laquelle sont disponibles à la fois les données issues de la DGA1 sur la surveillance et les données sur le typage des isolats. Pour cette période, le nombre total de cas s'élève à 140. Il faut noter que l'augmentation du nombre de tests en 2006 n'a pas conduit à une modification du niveau de prévalence brute détectée, mais a permis une plus grande précision dans l'estimation de cette prévalence (diminution de l'amplitude des intervalles de confiance) pour la tremblante atypique et la tremblante classique.

La prévalence brute annuelle de la tremblante atypique est calculée comme le rapport du nombre de cas de tremblante atypique sur le nombre de tests capables de détecter la tremblante atypique. Les intervalles de confiance exacts sont calculés (loi binomiale) pour un risque de première espèce de 5%.

La prévalence de la tremblante classique est donnée à titre de comparaison. Celle-ci est calculée comme le rapport du nombre de cas de tremblante classique sur le nombre total de tests réalisés. Les intervalles de confiance exacts sont calculés (loi binomiale) pour un risque de première espèce de 5%.

Dans tous les cas, l'hypothèse est faite que les différents tests ont des sensibilités identiques, d'une part Biorad et Idexx vis-à-vis de la tremblante atypique, et d'autre part l'ensemble des tests vis-à-vis de la tremblante classique.

Les sites de prélèvement (équarrissages et abattoirs) ayant recours à des laboratoires départementaux n'utilisant pas les mêmes tests, les populations à partir desquelles sont calculées les prévalences de la tremblante atypique et de la prévalence classique peuvent différer ; il convient donc d'être prudent sur l'interprétation des différences.

De même la comparaison de la prévalence au cours du temps doit prendre en compte l'évolution des programmes de surveillance : biais de sélection des animaux, qualité de conservation des prélèvements, hétérogénéité géographique, passage à l'exhaustivité des tests.

Prévalence à l'équarrissage

Chez les ovins, la prévalence brute de la tremblante atypique à l'équarrissage, estimée à 0,069 %, est globalement inférieure à celle de la tremblante classique, estimée à 0,132 % (tableau 7). Elle apparaît relativement stable au cours du temps, contrairement à la tremblante classique (figure 3). La plus forte prévalence de la tremblante classique à l'équarrissage en 2002 a été partiellement attribuée à l'inclusion de cas de police sanitaire aux résultats du programme de surveillance (Morignat, Cazeau et al. 2003).

Tableau 7: Prévalence brute de la tremblante classique et atypique chez les ovins à l'équarrissage

Année	Prévalence atypique (%)	IC atypique 95%	Prévalence classique (%)	IC classique 95%
2002	0,103	[0,028 ; 0,264]	0,595	[0,486 ; 0,72]
2003	0,124	[0,05 ; 0,256]	0,217	[0,156 ; 0,294]
2004	0,038	[0,005 ; 0,139]	0,171	[0,106 ; 0,262]
2005	0,062	[0,02 ; 0,145]	0,086	[0,052 ; 0,134]
2006	0,067	[0,049 ; 0,088]	0,076	[0,063 ; 0,09]
Total	0,069	[0,054 ; 0,088]	0,132	[0,117 ; 0,147]

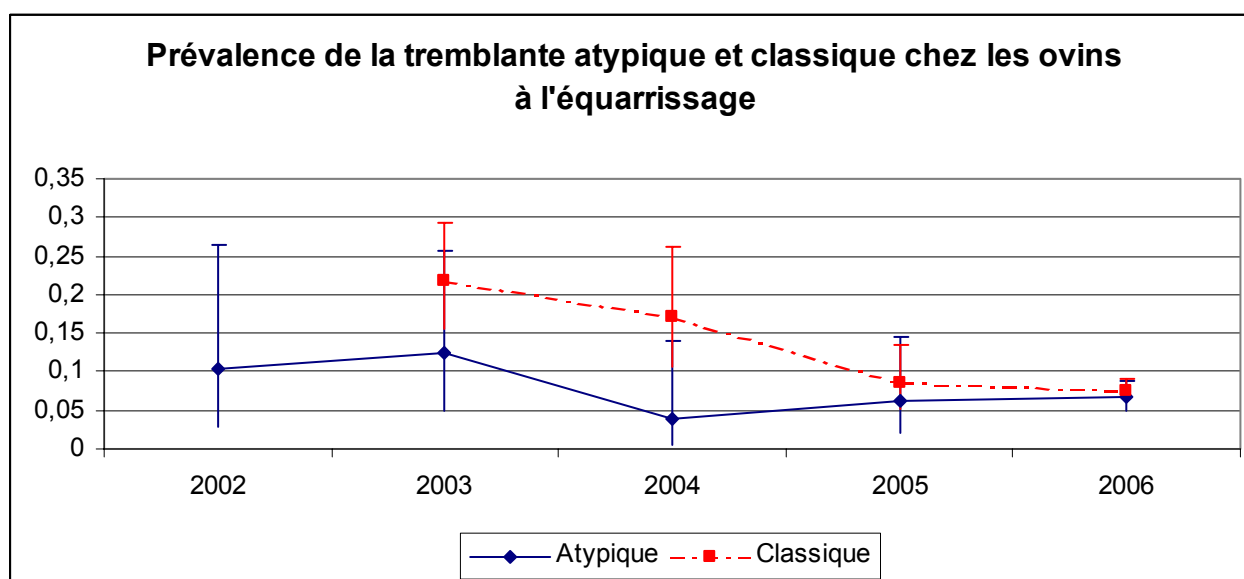


Figure 3: Prévalence brute (en %) de la tremblante ovine classique et atypique à l'équarrissage (la prévalence de la tremblante classique n'est pas représentée pour l'année 2002 en raison des erreurs de classement d'animaux en police sanitaire)

Chez les caprins, la prévalence brute de la tremblante atypique à l'équarrissage est estimée à 0,012% et n'est pas significativement différente de la prévalence de la tremblante classique, estimée à 0,019% (tableau 8 et figure 4). Pour les deux formes, la prévalence est inférieure à celle observée chez les ovins.

Tableau 8: Prévalence brute de la tremblante atypique et de la tremblante classique chez les caprins à l'équarrissage

Année	Prévalence atypique		Prévalence classique	
	Prévalence atypique (%)	IC atypique 95%	Prévalence classique (%)	IC classique 95%
2002	0,064	[0,002 ; 0,355]	0,065	[0,028 ; 0,129]
2003	0,057	[0,007 ; 0,206]	0,033	[0,009 ; 0,086]
2004	0	[0 ; 0,109]	0,018	[0 ; 0,098]
2005	0,011	[0,002 ; 0,033]	0,008	[0,002 ; 0,021]
2006	0,005	[0 ; 0,027]	0,014	[0,005 ; 0,032]
Total	0,012	[0,005 ; 0,026]	0,019	[0,012 ; 0,029]

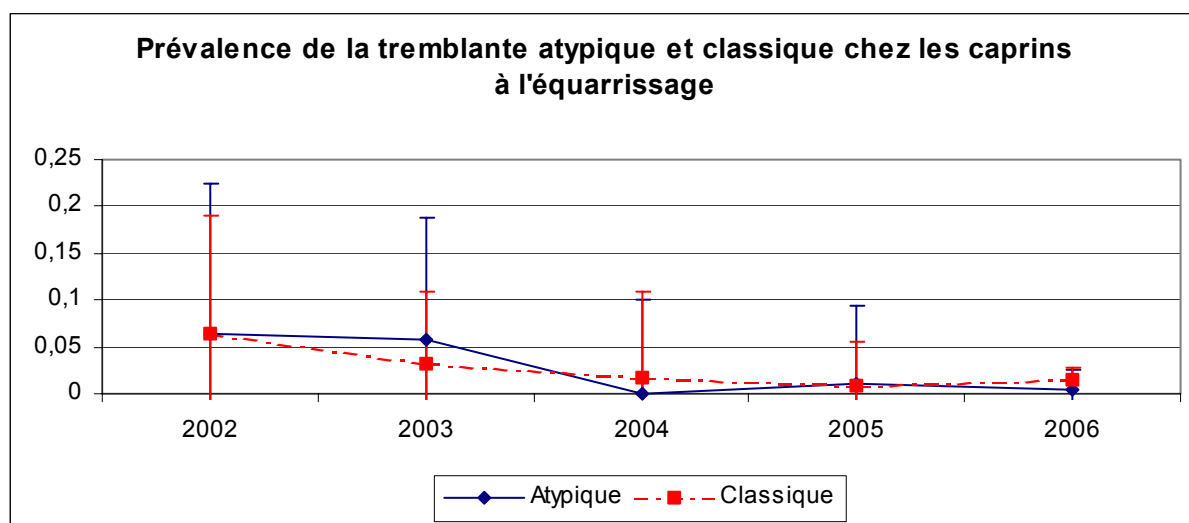


Figure 4:Prévalence brute (en %) de la tremblante caprine classique et atypique à l'équarrissage

Prévalence à l'abattoir

Chez les ovins, la prévalence brute de la tremblante atypique à l'abattoir, estimée à 0,073 %, est légèrement supérieure à celle de la tremblante classique, estimée à 0,033 % (tableau 9). Elle apparaît relativement stable au cours du temps comme la tremblante classique (figure 5).

La prévalence de la tremblante atypique est très proche à l'équarrissage et à l'abattoir bien qu'en moyenne, à l'abattoir, les tests permettant de détecter la tremblante atypique soient 1,5 fois plus utilisés qu'à l'équarrissage.

Tableau 9: Prévalence brute de la tremblante classique et atypique chez les ovins à l'abattoir

Année	Prévalence atypique	IC atypique 95%	Prévalence classique	IC classique 95%
2002	0,075	[0,037 ; 0,134]	0,047	[0,027 ; 0,077]
2003	0,082	[0,051 ; 0,125]	0,043	[0,026 ; 0,067]
2004	0,083	[0,034 ; 0,172]	0,056	[0,023 ; 0,116]
2005	0,106	[0,046 ; 0,208]	0,025	[0,005 ; 0,072]
2006	0,057	[0,035 ; 0,088]	0,009	[0,002 ; 0,022]
Total	0,073	[0,057 ; 0,093]	0,033	[0,024 ; 0,043]

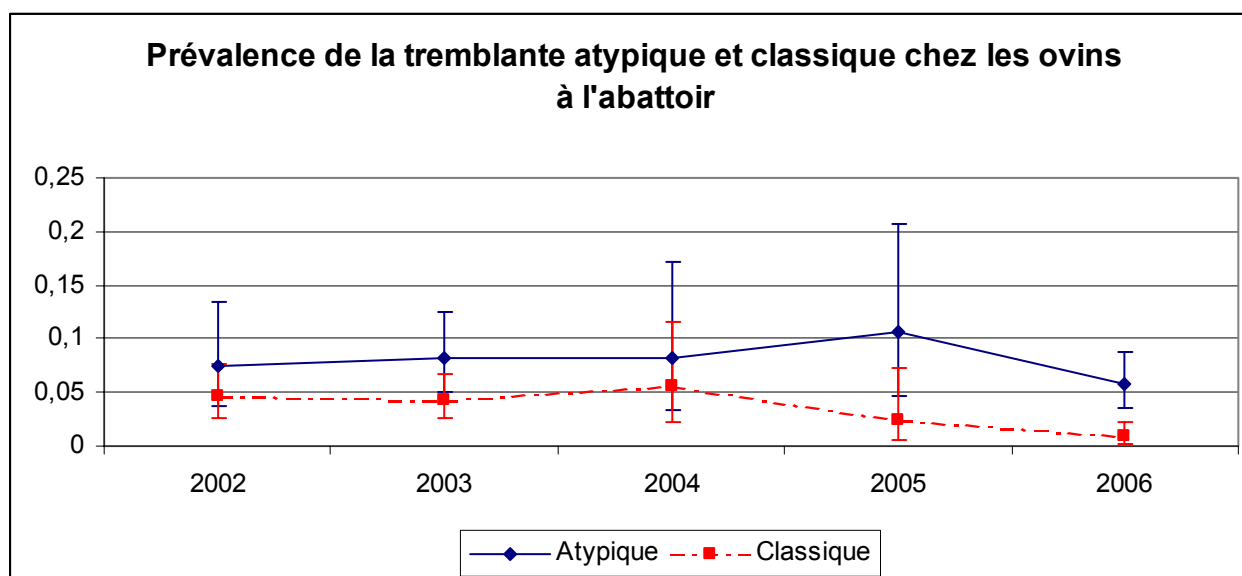


Figure 5 : Prévalence brute (en %) de la tremblante ovine classique et atypique à l'abattoir

Chez les caprins (tableau 10 et figure 6), la prévalence brute de la tremblante atypique à l'abattoir est estimée à 0,007%, ce qui est comparable à la prévalence de la tremblante classique estimée à 0,002%, et très inférieur à ce qui est observé chez les ovins.

Tableau 10: Prévalence brute de la tremblante atypique et de la tremblante classique chez les caprins à l'abattoir

Année	Prévalence atypique (%)	IC atypique 95%	Prévalence classique	
			(%)	IC classique 95%
2002	0	[0 ; 0,223]	0,007	[0 ; 0,037]
2003	0	[0 ; 0,167]	0,018	[0,002 ; 0,064]
2004	pas de tests			
2005	0,012	[0,001 ; 0,044]	0	[0 ; 0,004]
2006	0	[0 ; 0,038]	0	[0 ; 0,006]
Total	0,007	[0,001 ; 0,024]	0,002	[0 ; 0,005]

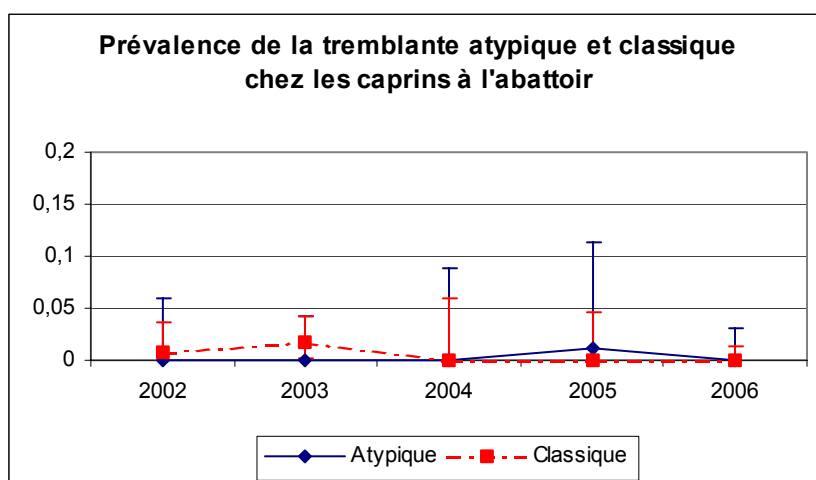


Figure 6: Prévalence brute (en %) de la tremblante caprine classique et atypique à l'abattoir

Globalement la prévalence de la tremblante atypique est faible mais comparable à celui de la tremblante classique. De plus l'incidence annuelle de la maladie ne semble pas évoluer de façon significative.

4. Existence de cas secondaires et prévalence intra-troupeaux

L'existence de plusieurs cas de tremblante atypique dans un même troupeau plaiderait en faveur d'une maladie acquise (exposition à un facteur commun et/ou contagiosité), la probabilité que plusieurs cas indépendants coexistent dans un même élevage étant a priori très faible¹.

De même, la coexistence de cas de tremblante atypique et de tremblante classique dans un même troupeau pose la question de l'indépendance entre ces deux maladies².

Si cette coexistence n'était pas aléatoire, elle pourrait être interprétée comme l'exposition à des facteurs de risque communs s'ils existent ou/et comme deux manifestations phénotypiques de l'exposition à une même souche d'agent.

Le tableau 11 présente les foyers pour lesquels plusieurs cas de tremblante ont été diagnostiqués, dont au moins un cas de tremblante atypique. Plusieurs élevages peuvent être associés à un même foyer. Les données sont parfois incomplètes et des recherches sont en cours afin de décrire plus en détail ces foyers ; enfin des vérifications individuelles de ces données doivent avoir lieu auprès des services vétérinaires concernés et une interprétation statistique à ce stade serait prématurée.

¹ Si ces cas sont indépendants, la probabilité de coexistence de cas = prévalence atypique² * effectif du troupeau dépisté par un test capable de détecter la tremblante atypique.

² Si ces maladies sont indépendantes, la probabilité de coexistence de cas = prévalence tremblante classique * prévalence atypique * effectif du troupeau dépisté par un test capable de détecter la tremblante atypique).

Tableau 11 : Elevages dans lesquels plusieurs cas d'EST ont été diagnostiqués dont un cas de tremblante atypique (période du 1^{er} janvier 2002 au 31 septembre 2006)

N°	Département	Isolat du cas index	Nombre de positifs	Nombre d'atypiques	Non typés (Biorad-Idexx)	police sanitaire Biorad + Idexx	Police sanitaire tout test	Surveillance active tout test	Surveillance active Biorad + Idexx
1	64	?	4	1	1	117	229	20	4
2	80	classique	4	1	1	116	124	105	21
3	64	classique	31	1	4	31	107	155	63
4	12	atypique	3	1	0	5	71	114	81
5	46	pas atypique	18	1	0	311	1024	1451	743
6	46	atypique	2	2	0	15	21	12	6
7	48	atypique	5	1	0	20	238	55	25
8	64	classique	37	1	2	181	270	185	185
9	12	classique	3	1	0	21	69	264	215
10	9	atypique	2	1	0	359	372	90	46
11	64	atypique	2	2	0	28	28	48	30
12	87	classique	23	1	0	0	171	851	8
13	64	classique	8	2	0	87	112	16	57
14	46	classique	2	1	0	5	6	86	110
15	12	classique	2	1	0	16	16	166	61
16	64	atypique	3	2	0	107	107	30	13
17	12	atypique	6	1	0	30	30	95	55

Dans 4 foyers, deux cas de tremblante atypique ont été diagnostiqués (dont 3 cas index) et dans 14 foyers il y avait coexistence de tremblante atypique et de tremblante classique.

La détection d'un cas de tremblante atypique a conduit à la mise en évidence de cas secondaires de tremblante classique dans 6 foyers.

Si les maladies sont indépendantes, la probabilité de trouver des cas de tremblante classique dans des foyers de tremblante atypique devrait être égale à la prévalence de la tremblante classique pour des élevages à facteurs de risque équivalents (géographique, pratiques d'élevage...), ce qui n'est pas quantifiable à l'heure actuelle. De même, si les maladies sont indépendantes, le taux de détection de tremblante atypique parmi les animaux issus de foyer de tremblante classique devrait être comparable à la prévalence de la tremblante atypique pour des facteurs de sensibilité génétique équivalents (en l'absence d'autres facteurs de risque connus).

L'absence de typage des cas de police sanitaire et l'absence de lien univoque entre les animaux testés, les cheptels de provenance et les foyers de rattachement dans le cadre de la police sanitaire obèrent cette comparaison.

Il est possible que le nombre de foyers avec plusieurs cas de tremblante atypique et le nombre de foyers dont le cas index est classique et dans lesquels existent des cas atypiques soient sous estimés. En effet :

- les isolats détectés dans le cadre de la police sanitaire ne sont pas systématiquement typés ;
- tous les animaux issus d'un même foyer et abattus en application de la police sanitaire ne sont pas nécessairement testés avec un test capable de détecter la tremblante atypique ;
- seule une partie des animaux sensibles à la tremblante atypique est testée en vertu de l'arrêté du 27 janvier 2003 fixant les mesures de police sanitaire relatives à la tremblante ovine, qui prévoit l'abattage des animaux sensibles à la tremblante classique. Il en résulte que les femelles de génotype ARR/ARR, ARR/ARQ et ARR/AHQ et les mâles ARR/ARR sont conservés. Leur statut vis-à-vis de la tremblante atypique reste donc indéterminé.

On peut donc considérer que la situation épidémiologique intra-troupeau n'est pas connue.

5. Situation en Europe

La déclaration des cas de tremblante atypique auprès de la Commission européenne n'est obligatoire que depuis 2005. Une première enquête descriptive au niveau européen a permis de recenser les cas dans 21 pays (Noremark and Hopp 2006). La tremblante atypique a été rapportée dans 15 pays européens, certains de ces pays ne détectant pas ou exceptionnellement des cas de tremblante classique malgré des programmes de surveillance active (Danemark, Finlande, Portugal, Suisse). Cette enquête fait l'objet d'un second volet, en cours, visant à décrire et à comparer la prévalence de la tremblante atypique et de la tremblante classique à travers la surveillance active.

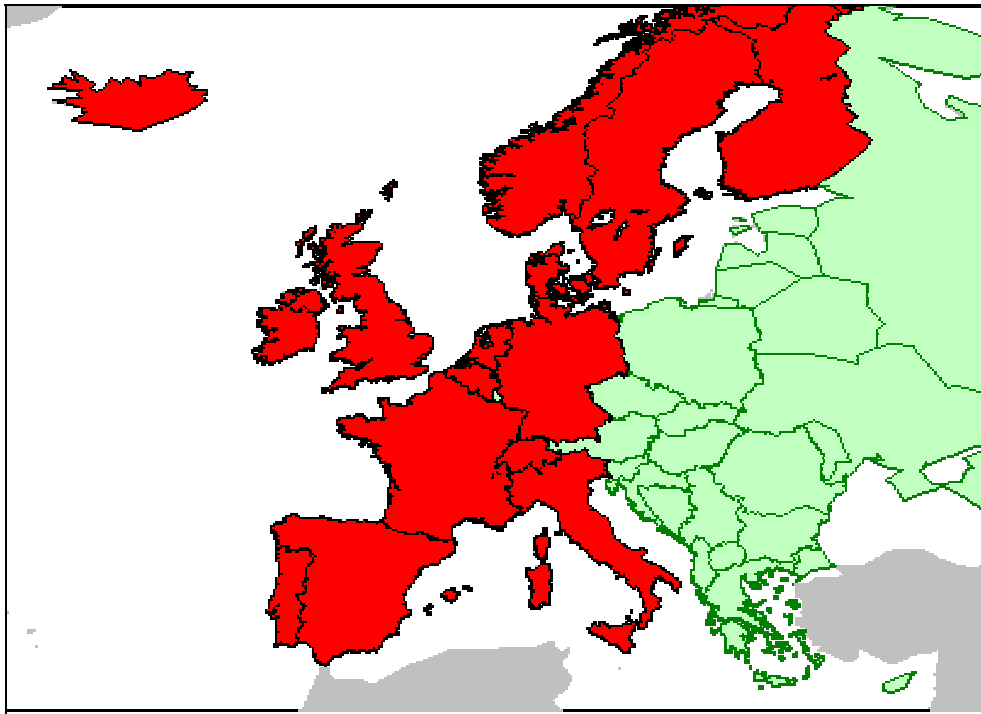


Figure 7 : Carte des pays où au moins un cas de tremblante atypique a été diagnostiqué (en rouge) d'après (Noremark and Hopp 2006) (au 30/10/06)

Comme pour la France, il semble que dans les autres pays européens, l'observation de cas de tremblante atypique secondaires soit limitée, les moyens mis en œuvre pour les détecter étant assez différents d'un pays à l'autre et allant d'une surveillance systématique pendant 5 ans (Portugal) à l'absence complète de mesures (Royaume-Uni). En Allemagne, des cas secondaires de tremblante atypique ont été détectés à plusieurs reprises (dans 7 foyers sur 83) dans des élevages de grande taille (supérieure à 500 animaux) (A. Buschmann, communication personnelle).

Il semble que la tremblante atypique soit une maladie rare et cosmopolite sévissant avec un très faible taux d'attaque dans les foyers. Ces caractéristiques sont peu évocatrices d'une maladie acquise ; cependant les données sont trop fragmentaires pour permettre d'exclure l'hypothèse d'une maladie acquise à faible taux d'attaque.

Il faut par ailleurs noter que dans certains pays, les programmes de surveillance n'ont mis en évidence que des cas atypiques (en particulier le Portugal) ; il conviendrait donc au niveau européen d'étudier de manière comparative les prévalences des formes classique et atypique de tremblante.

La connaissance de l'évolution de la maladie sur une plus longue période et la description de la situation épidémiologique dans les troupeaux seraient de nature à apporter des arguments en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses.

3.8. Risques associés à la tremblante atypique

Les risques associés à la tremblante atypique concernent d'une part la santé publique et d'autre part la santé animale.

Risques pour la santé publique

Jusque là, le risque zoonotique associé à la tremblante classique reste hypothétique. S'agissant d'une pathologie différente, le risque associé à la tremblante atypique doit cependant être évalué indépendamment, ce qui dépasse le cadre de cette saisine et nécessiterait de plus amples connaissances notamment sur la physiopathologie de la maladie.

En l'état actuel des connaissances, les éléments suivants doivent être pris en compte :

- le potentiel zoonotique de la tremblante atypique est inconnu, la prudence engage à considérer qu'un risque existe potentiellement ;
- bien que la PrPres semble localisée dans le SNC en tremblante atypique, les études de physiopathologie sont encore peu développées et dans certains modèles expérimentaux, des isolats présentant de faibles doses de PrP^{Sc} apparaissent avoir un titre infectieux élevé ;
- la capacité de détection des animaux atteints est mauvaise dès lors que ne sont pas utilisés un test et un type de prélèvement appropriés.

Risques pour la santé animale

Les éléments disponibles invitent à penser que la prévalence intra-troupeau associée à la tremblante atypique est nettement inférieure à celle de la tremblante classique. Par ailleurs la moyenne d'âge des cas atypiques étant proche de l'âge de réforme normale des animaux et les signes cliniques étant rarement exprimés, l'impact économique de la maladie en élevage peut être supposé négligeable, à l'exclusion de celui des mesures de contrôle prises actuellement.

Toutefois, l'origine et les facteurs de risque de la maladie n'étant pas élucidés, il est possible qu'une évolution épidémiologique de la maladie (amorcée ou à venir) amène à reconsidérer le risque.

3.9. Besoins en connaissances épidémiologiques par rapport à la tremblante atypique

Les connaissances sur la tremblante atypique sont extrêmement parcellaires et des questions cruciales restent en suspens, dont en premier lieu celle de sa transmissibilité en conditions naturelles.

Pour étoffer progressivement les connaissances disponibles, plusieurs actions seraient à mener :

- pouvoir suivre l'évolution de la prévalence au niveau populationnel, soit par la mise en œuvre d'un programme de détection exhaustif, soit par un programme par sondage scrupuleusement mis en œuvre, avec des tests adaptés à la détection de la tremblante atypique et une mise en œuvre systématique d'un typage sur tout prélèvement positif ;

- connaître la prévalence intratroupeau et son évolution dans le temps, ce qui pourra apporter des informations sur le caractère spontané de la tremblante atypique. Ceci requiert l'utilisation de tests ad hoc, la mise en œuvre systématique d'un typage sur tout prélèvement positif, la traçabilité précise des animaux issus de foyers, et le suivi des troupeaux atteints avec test systématique lors de sortie des animaux (mort ou vente) ;
- évaluer l'indépendance de l'occurrence des formes classique et atypique (étude dans les foyers atteints, étude géographique), ce qui pourra apporter des informations sur son association ou son indépendance d'occurrence par rapport de la tremblante classique ;
- rechercher les facteurs de risque de présence de tremblante atypique dans les élevages, ce qui pourrait également fournir des informations quant au caractère transmissible ou spontané de la maladie ;
- préciser la sensibilité relative à l'infection des différents génotypes chez les ovins. Il y a besoin pour cela d'augmenter le nombre total des animaux testés, mais aussi de mettre en œuvre le typage aux 4 codons d'intérêt, au minimum chez les cas, dans les foyers et dans un échantillon représentatif de la population ovine ;
- hors épidémiologie, mener des travaux sur la pathogénie de la maladie chez les petits ruminants, en particulier sur la distribution de l'infectiosité.

3.10. Analyse des mesures de police sanitaire actuelles

Impacts des mesures d'abattage

La police sanitaire actuelle prévoit l'abattage des animaux génétiquement sensibles à la tremblante classique. Concernant la tremblante atypique, la justification de telles mesures d'abattage en vue de protéger la santé animale est discutable vus les risques semblent ils limités pour la santé animale. Les mesures d'abattage peuvent en revanche se concevoir en vue de protéger la santé publique. Notons en l'occurrence que la police sanitaire appliquée aujourd'hui dans les foyers de tremblante atypique ovins autorise la commercialisation d'animaux positifs vis-à-vis de cette maladie : les animaux résistants ou semi-résistants vis-à-vis de la tremblante classique ne sont pas éliminés, et ils ne sont pas systématiquement testés avant consommation.

Par ailleurs, chez les ovins, les mesures d'abattage actuelles ne concernant pas la totalité des animaux sensibles, elles ne constituent donc pas une méthode d'éradication du foyer.

La tremblante atypique n'est pas spécifiquement recherchée sur les animaux issus d'un foyer de tremblante atypique abattus pour la consommation humaine : (i) ovins résistant à la tremblante classique et (ii) caprins issus de cheptels en protocole dérogatoire. Le retrait des MRS constitue donc la seule prévention systématique à l'égard d'un risque zoonotique de la tremblante atypique. L'efficacité de cette mesure est bonne si l'infectiosité se borne au système nerveux central, sinon l'efficacité de la mesure serait partielle et inconnue.

Conséquences de la sélection génétique chez les ovins

L'application de la sélection génétique telle qu'elle est prévue par la réglementation a pour conséquence une élimination indirecte des génotypes les plus sensibles à la tremblante atypique.

En utilisant les données de génotype précédemment présentées, il est possible de calculer le ratio entre le risque de tremblante atypique dans une population de laquelle sont éliminés les animaux sensibles à la tremblante classique et le risque de tremblante atypique dans la population initiale (tableau 12) ; cet odds ratio est de $(27 / 15\ 576) / (55 / 23\ 720) = 0,75 [0,47-1,19]_{5\%}$. Cet OR n'est pas significativement différent de 1 mais cela peut provenir d'un manque de puissance lié aux faibles effectifs impliqués dans le calcul. L'application de la contre sélection génétique des animaux sensibles à la tremblante classique aboutirait, suivant ce raisonnement, à une réduction du risque de 25% ; ce résultat n'est pas négligeable mais correspond à une mesure de maîtrise partielle. L'effet de cette mesure serait renforcé à terme par la sélection d'animaux ARR/ARR.

Quoi qu'il en soit, l'application complète des mesures de contre sélection génétique dans un foyer conduirait à ce que le risque se rapproche asymptotiquement du risque de tremblante atypique associé au génotype ARR/ARR, dont l'estimation est peu précise aujourd'hui (OR associé à l'haplotype ARR = 1,3 [0,8 – 2,2]_{5%}, prévalence associée au génotype ARR/ARR ~ 0,1 % (6 / 6040) (d'après Moreno, Laurent et al. 2006)).

Tableau 12: Répartition des effectifs ayant servi à estimer la sensibilité génétique par allèle en fonction de la sensibilité définie par l'arrêté du 27 janvier 2002 (d'après EFSA, 2006)

	Atypiques	Total
génotypes sensibles à la tremblante classique	28	8 144
génotypes non sensibles à la tremblante classique	27	15 576

Les mesures de sélection génétique appliquées dans les foyers de tremblante atypique ne permettent donc pas une forte diminution du risque à court terme, mais permettent de faire tendre le risque à un niveau faible, à préciser, à long terme.

Impacts des limitations de mouvements

La police sanitaire actuelle empêche les mouvements d'animaux (ventes et contacts) jusqu'à l'application complète des mesures.

Cette interdiction fait référence à un risque de transmission horizontale de la maladie qui n'est pas avéré en tremblante atypique.

Cependant cette mesure garantit la possibilité de suivre les animaux issus du cheptel. De plus, elle limite le risque de contamination de l'environnement par le tissu nerveux de carcasses

d'animaux infectés morts au pâturage et laissés sur place (par ex. en transhumance). L'existence d'un risque associé à un environnement contaminé, vraisemblable en tremblante classique, n'est pas connu pour la tremblante atypique.

Impacts des mesures de suspension du CSO

Le retrait du CSO pendant trois ans des élevages atteints par la tremblante atypique constitue une mesure de sauvegarde contre la diffusion de facteur de sensibilité génétique (gène PRNP ou autre effet non identifié) dans le berceau de la race, notamment par l'intermédiaire de brebis porteuses des allèles AFRQ ou AHQ. Il n'y a pas de catégories à risque définies chez les caprins.

De facto, sans que cela soit un objectif du dispositif, la suspension du CSO contribue donc à la maîtrise du risque, maîtrise cohérente mais stricte à l'égard d'une maladie dont les risques associés sont incertains.

3.11. Evaluation de la proposition de la Commission européenne

La proposition de la Commission repose sur deux aspects :

- ne plus appliquer la police sanitaire pour les cheptels infectés dont le cas index de tremblante serait caractérisé comme atypique ;
- réaliser pendant deux (ou trois) ans un dépistage systématique (ou par échantillonnage) pour les animaux abattus et équarris de plus de 18 mois avec possiblement interdiction de vente hors de l'Etat membre dans lequel le foyer a été détecté.

Cette proposition :

- n'impose aucune contrainte sur les échanges d'animaux provenant de foyers de tremblante atypique, ni sur les contacts de ces troupeaux avec d'autres troupeaux. A l'extrême, une cession du cheptel atteint dans son intégralité aboutirait à soustraire l'ensemble des animaux de la surveillance ;
- ne recommande pas explicitement l'utilisation d'un test permettant de détecter la tremblante atypique pour le suivi des troupeaux ;
- ne prévoit aucune mesure de sélection génétique (élimination d'animaux portant des allèles de sensibilité, interdiction d'introduction d'animaux portant des allèles de sensibilité).

En conséquence, dans l'hypothèse d'une transmissibilité de la maladie, elle ne permettrait pas le contrôle de la maladie dans le foyer, ni sa dissémination ; elle ne permet donc pas de prévenir une éventuelle diffusion de la maladie mais permet d'estimer le risque qu'une telle diffusion ait lieu. Les moyens proposés pour cette estimation du risque sont cependant limités (conditions des tests inappropriées, observations censurées).

Sur le plan de la Santé publique, elle introduit une protection supplémentaire par rapport au retrait des MRS par le retrait de la consommation des animaux testés positifs (pendant deux (ou trois) ans suivant le cas index). Par ailleurs, l'effet de cette mesure serait limitée aux seuls

foyers de tremblante atypique détectés, i.e. ceux pour lesquels les animaux sont testés par un test ad hoc.

4. Conclusion et proposition d'avis

- **Assurer la protection de la santé publique**

La principale mesure de protection du consommateur, en matière d'EST, est le retrait des MRS, en amont de quelconques tests, et donc sans distinguo en fonction du type d'EST dont les animaux pourraient être atteints.

A ce jour, le risque que représente la tremblante atypique pour la santé publique est inconnu. Cependant, cette incertitude conduit à proposer des mesures de précaution, qui pourront être allégées, voire levées, en fonction de l'évolution des connaissances.

Par précaution, il est donc recommandé de dépister avec un test capable de détecter la tremblante atypique, tout animal ayant atteint l'âge retenu pour le dépistage³, vendu pour la consommation humaine, issu d'un foyer de tremblante atypique, et de l'éliminer de la consommation s'il est positif au test⁴. De plus, si un des animaux testés relève de la tremblante classique au vu du test discriminant qui devrait systématiquement être mis en œuvre, il conviendrait d'appliquer alors la police sanitaire de la tremblante classique.

- **Assurer la protection de la santé animale**

La principale interrogation concernant cette question porte sur la transmissibilité de la tremblante atypique entre animaux dans les conditions naturelles. Les données actuelles ne permettent pas de trancher définitivement, mais conduisent à penser que cette transmissibilité naturelle est vraisemblablement limitée, si elle existe (faible prévalence de la tremblante atypique dans les populations testées, prévalence intra foyer apparemment faible, absence de PrPres détectable hors du système nerveux central).

Néanmoins, il est d'ores et déjà avéré que dans certains troupeaux, deux voire trois cas de tremblante atypique ont pu être détectés ; la probabilité pour que cela arrive dans le contexte d'une maladie spontanée est faible mais pas nulle, mais nous ne pouvons pas l'analyser correctement, n'ayant pas suffisamment de données précises et exhaustives dans les foyers.

On est donc amené à prendre en compte l'éventualité que la maladie soit transmissible naturellement, et mettre en œuvre un dispositif qui protège les autres troupeaux, en se fondant sur l'hypothèse d'une faible transmissibilité. Dans ce contexte la mesure minimale à prendre consisterait à interdire les ventes de reproducteurs en direction d'autres troupeaux pendant la

³ Le choix de l'âge au dépistage s'argumente au vu de la connaissance de la physiopathologie de la maladie. Les connaissances actuelles ne montrent pas la nécessité de modifier cet âge par rapport à celui retenu pour la tremblante classique.

⁴ Notons que la proposition de la Commission européenne de permettre la consommation des animaux négatifs au test uniquement dans l'Etat membre dans lequel un foyer donné a été détecté n'a pas de rationnel en terme de protection de la Santé publique, si l'on vise une gestion homogène de cette dimension au plan européen.

période de mise sous surveillance. En revanche, les contacts occasionnels entre troupeaux, de type transhumance, pourraient ne pas être restreints.

Le deuxième aspect en matière de santé animale concerne l'utilisation de l'outil sélection génétique. L'insuffisance de données actuelles ne permet pas d'énoncer des conclusions définitives concernant la sensibilité respective des différents génotypes à la tremblante atypique, hormis, chez les ovins, pour les allèles AHQ et AFRQ qui sont plus sensibles. Un programme de sélection génétique pourrait reposer sur différentes stratégies :

- l'élimination préventive des génotypes les plus sensibles, dont on ne sait pas s'ils sont plus souvent infectés dans les foyers que dans la population tout venant ;
- l'interdiction des génotypes les plus sensibles dans les schémas de sélection des races ;
- l'introduction d'allèles de résistance, qui restent à définir.

La portée d'un tel programme serait limitée du fait que les risques vis-à-vis des santé humaine et animale sont faibles, s'ils existent, et que tous les génotypes sont concernés par la tremblante atypique. Dans l'attente de données plus précises, il est donc raisonnable de ne pas instaurer pour l'instant de dispositif de sélection génétique dans les troupeaux atteints de tremblante atypique. Cette position pourrait évoluer en fonction de l'apport de nouvelles connaissances, d'où l'intérêt de mettre en œuvre un dispositif de génotypage approprié dans les foyers (cf. infra).

- Améliorer les connaissances relatives à la tremblante atypique

Les recommandations dans ce domaine découlent de ce qui a été dit précédemment. Il est indispensable de connaître plus précisément la prévalence de la tremblante atypique dans les troupeaux pour estimer son pouvoir de transmissibilité, compléter les connaissances sur la sensibilité génétique et les facteurs de risque de sa présence dans les troupeaux, et approfondir les connaissances sur la physiopathologie.

Dans le contexte de la surveillance des exploitations atteintes, il serait extrêmement important de mettre en œuvre les mesures suivantes, qui contribueront à l'amélioration des connaissances épidémiologiques, seul moyen de permettre l'évolution raisonnée de la police sanitaire :

- tester systématiquement tous les animaux issus du troupeau, morts ou abattus après 18 mois⁵ ;
- mettre en place un dispositif de prélèvement adapté à la recherche de la tremblante atypique ;
- imposer le choix d'un test de dépistage permettant la mise en évidence de tremblante atypique ;
- imposer un typage différentiel tremblante classique - tremblante atypique pour tout prélèvement positif ;
- génotyper aux quatre codons d'intérêt les animaux issus du troupeau.

⁵ Notons que la proposition de la Commission européenne de réaliser des tests par sondage sur les animaux de foyers de tremblante atypique n'a pas de justificatif rationnel :

- s'agissant d'un objectif de Santé publique, cela reviendrait à ne pas tester tous les animaux destinés à la consommation et donc permettre la consommation d'animaux positifs de ces troupeaux ;
- s'agissant d'un objectif d'amélioration des connaissances, cela obérerait dramatiquement l'estimation de la prévalence dans ces foyers, vu la très faible prévalence observée à partir des données disponibles.

Par ailleurs, de manière à permettre une valorisation scientifique des données acquises, ces mesures devraient être absolument accompagnées de la mise en place d'une identification spécifique des animaux de ces troupeaux, individuelle, et reliée aux informations sur l'année de naissance et la filiation.

- **Troupeaux sous surveillance et durée de la surveillance**

Les questions de la définition des troupeaux auxquels s'appliqueraient les mesures, et de la durée de la surveillance dans ces troupeaux se posent :

- s'agissant de la première question, les éléments disponibles plaident pour n'appliquer la police sanitaire qu'au troupeau dans lequel le cas est né⁶ ; ou bien dans lequel il a passé la première année ;
- s'agissant de la seconde question, que l'on considère l'hypothèse maladie infectieuse ou l'hypothèse maladie à déterminisme toxique, la prudence consiste à surveiller le troupeau pendant une durée permettant de tester, à leur sortie du troupeau, la majorité, si ce n'est la totalité des animaux ayant potentiellement été exposés⁷. Cette durée pourrait ensuite être revue à la baisse, au fur et à mesure de la production des connaissances.

5. Annexes (références bibliographiques, sources, etc.)

Arsac J.-N., D. B., C. Feraudet, F. Debeurme, M. Perdriau, S.L Benestad, J. Grassi, and T. Baron (2006). Molecular signature of atypical scrapie as observed in field isolates and after transmission in an ovine transgenic mouse model (TgOvPrP4). PRION 2006, Turin.

Benestad, S. L., P. Sarradin, et al. (2003). "Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type Nor98." The Veterinary Record 153: 202-208.

EFSA (2005). "Scientific Report of the European Food Safety Authority on the Evaluation of Rapid post mortem TSE Tests intended for Small Ruminants." The EFSA Journal 31: 1-17.

EFSA (2005). "Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on classification of atypical Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) cases in Small Ruminants1." The EFSA Journal 276: 1-30.

EFSA (2006). "Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards of the European Food Safety Authority on the Breeding programme for TSE resistance in sheep." The EFSA Journal 382: 1-46.

⁶ Cette mesure prend en compte l'hypothèse d'une maladie acquise (infectieuse, ou due à l'exposition à une toxicité subaiguë) ; sous cette hypothèse, sachant que les cas sont en général âgés, cela implique une durée d'incubation longue et un jeune âge à l'infection (sauf à mobiliser l'hypothèse d'une sensibilité à l'infection croissante avec l'âge, ce qui n'a à notre connaissance jamais été observé pour une maladie infectieuse), ou une exposition à un agent toxique pendant une longue durée.

⁷ Une surveillance et un contrôle pendant cinq ans, à l'instar de ce qui est mis en œuvre au Portugal, paraît une durée satisfaisante.

Gavier-Widen, D., M. Noremark, et al. (2004). "Recognition of the Nor98 variant of scrapie in the Swedish sheep population." *J Vet Diagn Invest* 16(6): 562-7.

Hopp, P., M. J. Ulvund, et al. (2001). "A case-control study on scrapie in Norwegian sheep flocks." *Preventive Veterinary Medicine* 1622: 183-198.

Konold, T., A. Davis, et al. (2006). "Atypical scrapie cases in the UK." *Vet Rec* 158(8): 280.

Le Dur, A., V. Beringue, et al. (2005). "A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes." *PNAS* 102(44): 16031-16036.

Morignat, E., G. Cazeau, et al. (2003). *Surveillance active de la tremblante chez les petits ruminants. Analyse du programme 2002. Synthèse.* AFSSA Lyon: 16.

Moreno, C. R., P. Laurent, et al. (2006). Resistance to atypical scrapie linked to codons 136, 141, 154, 171 of PrnP Gene in France. *Neuropriion 2006*, Turin, Italy.

Onnasch, H., H. M. Gunn, et al. (2004). "Two Irish cases of scrapie resembling Nor98." *The Veterinary Record* 155: 636-637.

Noremark, M. and P. Hopp (2006). Reported occurrence of Atypical Scrapie in Europe. 11th Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics, Cairns.

ANNEXE 1 : ASPECTS RELATIFS AUX TESTS RAPIDES DE DÉPISTAGE DES ESST CHEZ LES PETITS RUMINANTS

En 2005, l'Agence Européenne de Sécurité Sanitaire des Aliments (EFSA) a procédé à l'évaluation des capacités de neuf tests de diagnostic à détecter les EST chez les ovins. Cette étude comparative, la seule disponible au jour de l'écriture de ce document, a été publiée sous la forme de deux rapports, respectivement le 17 Mai et le 26 Septembre 2005.

Dans un premier temps, les tests ont été évalués sur leurs capacités à détecter différentes formes d'EST dans le système nerveux central (SNC) des ovins, plus précisément sur des fragments de tronc cérébral dans le cas d'isolats de tremblante classique et d'ESB, qui constituent la portion du SNC aisément prélevable sur le terrain sans nécessiter une trépanation, et des fragments de cortex pour les isolats de tremblante atypique.

Tous les tests ont montré une spécificité proche de 100 % (capacité à détecter comme négatifs 1000 échantillons provenant de moutons réputés sains et originaires de Nouvelle-Zélande) ;

Tous les tests, à l'exception d'un seul (FujiRebio), sont recommandés par l'EFSA pour utilisation dans la détection des formes classiques de tremblante. En effet, ces 8 tests retenus ont montré une sensibilité diagnostique proche de 100 % (capacité à détecter comme positifs 219 échantillons provenant de moutons atteints de tremblante au stade clinique) pour la détection des formes classiques de tremblante. En termes de sensibilité analytique (capacité à détecter de fortes dilutions d'un échantillon positif, mimant la capacité à détecter des échantillons d'animaux en cours de périodes d'incubation), les performances des tests sont, dans l'ordre décroissant : Bio-Rad TeSeE Sheep & Goat > IDEXX > Enfer = Institut Pourquier = InPro CDI > Bio-Rad TeSeE > FujiRebio > Prionics LIA (la sensibilité analytique du test Prionics Western Blot n'a pas été évaluée).

Tous les tests évalués ont correctement identifié les trois échantillons de tronc cérébral de moutons infectés expérimentalement par l'agent de l'ESB par voie orale, au stade clinique de la maladie, et sont donc recommandés pour cet usage par l'EFSA.

Tous les tests, à l'exception des tests Prionics LIA et FujiRebio, ont identifié les trois échantillons de cortex de moutons infectés par la souche de tremblante atypique Nor-98, et sont donc recommandés par l'EFSA pour analyser des échantillons de cortex ou de cervelet. En revanche, seuls les deux tests Bio-Rad et le test IDEXX présentent une sensibilité analytique suffisante avec ces isolats (tous les autres tests ne détectent que les échantillons purs), et sont donc les seuls recommandés pour une analyse réalisée sur un échantillon de tronc cérébral. En effet, dans le cas de tremblante atypique, la concentration de la PrPres est plus importante dans le cervelet et le cortex et moindre dans le tronc cérébral, contrairement aux isolats classiques de tremblante.

Le Comité d'Experts considère que, dans le cadre de dépistage à grande échelle, les tests utilisés pour la recherche d'EST chez les ovins doivent être capables de détecter tous les isolats d'EST dans ces espèces, en l'absence d'argument solide infirmant la pathogénicité des isolats de tremblante atypique pour l'Homme. En conséquence, tous les tests évalués par l'EFSA à l'exception des tests FujiRebio et Prionics LIA peuvent donc être utilisés, à condition qu'ils soient réalisés en parallèle sur le tronc cérébral et sur un échantillon de cortex ou cervelet (seules zones permettant la détection des souches de tremblante atypique pour 4 de ces tests). En pratique, la seule alternative au tronc cérébral est le cervelet qui peut être prélevé lui aussi (dans des conditions plus ou moins satisfaisantes) par le trou occipital, le prélèvement du cortex nécessitant la trépanation, lourde et dangereuse à mettre

en oeuvre. Si les tests ne sont réalisés que sur le tronc cérébral (tel que recommandé par la note de Service N2006-8079 de la DGAL en date du 27 mars 2006 recommandant l'utilisation du tronc cérébral en première intention), qui par ailleurs constitue la seule zone facilement prélevable sans trépanation et donc en toute sécurité, le Comité considère que seuls les tests Bio-rad Sheep and Goat et IDEXX devraient être utilisés, car eux seuls permettent de détecter toutes les souches de tremblante dans ce type d'échantillon. A défaut, l'utilisation du cervelet comme seul prélèvement, nonobstant les problèmes techniques que le prélèvement de cette zone anatomique pose, diminuerait fortement la sensibilité de la surveillance à l'égard de l'agent de l'ESB, compte-tenu de la faible expression de la PrPres dans le cervelet en cas d'ESB, et ne doit donc pas être retenue comme alternative.

Dans un second temps, l'EFSA a évalué la capacité de ces tests à utiliser les organes lymphoïdes pour la mise en évidence des EST chez les ovins. Seuls les ganglions mésentériques et la rate ont été testés, et uniquement par certains tests (Bio-Rad TeSeE, Bio-Rad TeSeE Sheep and Goat et IDEXX sur les ganglions mésentériques et la rate, le test de l'Institut Pourquier et le test Prionics WB uniquement pour les ganglions mésentériques). L'EFSA recommande que seuls ces tests soient utilisés sur les organes périphériques vis-à-vis desquels ils ont été évalués.

Dans le cadre d'un dépistage post mortem à grande échelle des EST chez les ovins, l'utilisation des organes lymphoïdes aurait comme intérêt de détecter les animaux infectés plus précocement, avant que le système nerveux central ne soit infecté ou ne présente de taux de PrPres mesurable. Des études réalisées à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse suggèrent que l'utilisation de ces organes périphériques permette de doubler le nombre d'animaux détectés positifs par rapport à la seule utilisation de tests sur le SNC (Andreoletti, communication personnelle). Cependant, il faut souligner que les programmes de dépistage des EST chez les petits ruminants sont davantage réalisés dans le but de détecter et écarter les troupeaux atteints (logique de population), plutôt que dans un but d'élimination individuelle d'animaux en vue de la protection du consommateur (logique d'individu). En conséquence, l'utilisation d'organes lymphoïdes permet uniquement d'identifier des troupeaux atteints quelques jours / semaines plus tôt que lorsque seuls les tests au niveau du SNC sont réalisés, ces mêmes troupeaux seraient dans ce dernier cas identifiés de toute façon, mais plus tard, et à la condition que les tests soient réalisés de façon systématique.

Ainsi, en cas de dépistage systématique, tous les troupeaux seront tôt ou tard détectés par les tests sur le SNC, seuls ces tests pourraient donc être appliqués. En revanche, en cas de dépistage par échantillonnage, la combinaison de tests sur le SNC et sur les organes lymphoïdes permettrait d'améliorer les performances du réseau de dépistage.

En pratique, parmi les organes lymphoïdes testés dans le cadre de l'évaluation de l'EFSA, les ganglions mésentériques sont les plus facilement prélevables. Il convient de noter que la possibilité de l'utilisation d'autres organes lymphoïdes, comme les ganglions rétropharyngiens ou les amygdales, mériterait d'être étudiée pour des notions de traçabilité, compte-tenu du fait que ces organes restent localisés sur la tête avec le SNC.

Source Saisine 2006-SA-0099 - rapport CES ESST - juillet 2006

ANNEXE 2 - POLICE SANITAIRE DE LA TREMBLANTE

Les mesures de police sanitaire de la tremblante sont décrites précisément dans les arrêtés du 27 janvier 2003 fixant les mesures de police sanitaire relatives à la tremblante caprine et ovine. Ces mesures peuvent être résumées comme suit :

Lorsqu'un cas de tremblante est confirmé, deux cas de figure sont distingués :

- soit l'animal atteint a toujours séjourné dans la même exploitation depuis sa naissance et jusqu'à 6 mois au moins avant que la suspicion de tremblante ne soit établie ;
- soit l'animal atteint a séjourné dans plusieurs exploitations depuis sa naissance.

Dans le premier cas (l'animal atteint a toujours séjourné dans la même exploitation), l'élevage de naissance est mis sous APDI et soumis à des mesures d'assainissement.

Dans un cheptel ovin, l'assainissement fait appel à l'euthanasie et la destruction sélective des animaux dits génétiquement sensibles (ovins portant deux allèles ARQ, ARH ou AHQ ; béliers portant au moins un allèle ARQ, ARH ou AHQ) et très sensibles (ovins portant au moins un allèle VRQ). L'euthanasie doit habituellement être opérée dans les meilleurs délais, mais elle peut être retardée pendant une durée maximum de deux campagnes de reproduction dans les cheptels où la proportion d'animaux sensibles est élevée.

Dans un cheptel caprin, l'ensemble des animaux est euthanasié et détruit dans les meilleurs délais. Certains cheptels peuvent toutefois être soumis à un protocole expérimental (avec prélèvements d'amygdales notamment) et déroger à l'abattage.

Que ce soit dans les cheptels ovins ou caprins, les animaux qui sont issus de cheptels sous APDI et qui ont vécu, alors qu'ils étaient âgés de moins de un an, avec l'animal atteint alors que lui-même était âgé de moins de un an, sont considérés à risque vis-à-vis de la tremblante. Ils sont recherchés et éliminés (mesure restreinte aux animaux sensibles ou très sensibles pour les ovins).

Une fois l'assainissement achevé et l'APDI levé, il est prévu que les cheptels soient soumis à une surveillance sanitaire pendant trois ans. Pendant cette même période, toute réintroduction d'ovins n'est autorisée qu'avec des animaux dits génétiquement résistants (béliers homozygotes ARR/ARR exclusivement ; autres ovins portant au moins un allèle ARR et aucun allèle VRQ).

Dans le second cas (l'animal atteint a séjourné dans des exploitations différentes), les élevages à risque sont mis sous APMS de suivi et soumis à des mesures de surveillance intensive pendant 3 ans.

Sont réputés à risque :

- l'exploitation de naissance de l'animal suspect ;
- toutes les exploitations où l'animal suspect a mis bas s'il s'agit d'une femelle.

Les cheptels à risque doivent :

- déclarer chaque mouvement (entrée et sortie) d'animaux vivants ;
- les animaux âgés de plus de 12 mois destinés à la consommation doivent être directement acheminés à l'abattoir ;
- déclarer toute mortalité d'animaux de plus de 12 mois ;
- les animaux morts de plus de 12 mois doivent être obligatoirement livrés à l'équarrissage, même si leur masse est inférieure à 40 kilogrammes.

Un test rapide de diagnostic de la tremblante est effectué sur tous les animaux âgés de plus de 12 mois conduits à l'abattoir ou collectés par l'équarrissage.

Si un cas de tremblante est détecté au cours de la surveillance, une enquête est conduite et les cheptels à risque concernés sont placés sous APDI ou sous APMS de suivi. Si aucun cas n'est trouvé pendant trois ans, la surveillance intensive est interrompue.