

Maisons-Alfort, le 12 mai 2004

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments concernant la mise en évidence de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) présentant des caractéristiques atypiques

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est auto-saisie le 9 mars 2004 d'une réflexion suite à la mise en évidence récente au Japon, en Italie et en France, de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) présentant des caractéristiques atypiques.

I Le contexte

Considérant que la description de ces cas atypiques a été rapportée dans deux publications scientifiques^{1,2} ; que les principales différences entre ces cas et les animaux atteints de la forme classique de l'ESB résident essentiellement dans certaines caractéristiques physiopathologiques ainsi que dans le profil de la PrP-res observé après migration en Western Blot ;

Considérant que cinq cas d'ESB atypiques ont été rapportés en France, deux en Italie et un au Japon ; qu'afin d'évaluer les conséquences de ces observations, l'Afssa a saisi le Comité d'experts spécialisé sur les ESST ;

II Analyse scientifique

Considérant que le Comité a rendu l'avis suivant en date du 5 mai 2004 :

« Le Comité a été saisi d'une demande d'avis datée du 9 mars 2004 portant sur des rapports et publications scientifiques récents qui font état au Japon, en Italie et en France de cas de bovins atteints d'ESB présentant des caractéristiques atypiques.

En effet, les données récentes ont montré, sur la base de travaux de caractérisation moléculaire et éventuellement histopathologique, deux types distincts de caractéristiques dans les maladies à prion des bovins, tous deux distincts de l'encéphalopathie spongiforme bovine telle qu'elle est connue depuis 1986 (Casalone et al., Proc. Natl Acad. Sci., 2004¹; Biacabe et al., EMBO reports, 2004²).

Ces données résultent pour partie de la mise au point de nouvelles méthodes de différenciation moléculaire des maladies à prions, et la découverte de tels cas a été permise par l'étude approfondie de certains cas de cette maladie. Il est cependant probable que de tels cas ne constituent pas un phénomène nouveau et récent, mais qu'ils soient restés inaperçus et notamment par comparaison aux nombreux cas présentant des caractéristiques typiques de l'ESB.

L'avis du Comité était sollicité 1) sur les hypothèses quant à l'origine de ces nouveaux cas, 2) sur la possibilité d'établir ou d'exclure un lien avec d'autres formes d'ESST, notamment avec des souches de Creutzfeldt-Jakob sporadiques ou de tremblante de petits ruminants, 3) sur leur transmissibilité à l'homme 4) sur l'opportunité de modifier le système actuel de protection du consommateur et 5) sur les implications en matière d'échantillons de système nerveux central à prélever pour le dépistage.

27-31, avenue
du Général Leclerc
BP 19, 94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

¹ Casalone et al., Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy : molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Proc. Natl Acad. Sci., 2004, 101, 3065-3070.

² Biacabe et al., Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. EMBO reports, 2004, 5, 110-114.

1 – Hypothèses concernant l'origine des cas atypiques de maladies à prion bovines

La mise en évidence de différents types de maladies à prions chez les bovins pourrait relever de plusieurs hypothèses.

1.1- Evolution de l'agent infectieux impliqué dans l'épizootie d'ESB

La première hypothèse concerne une modification de l'agent infectieux à l'origine de l'ESB typique.

Certains travaux expérimentaux ont ainsi décrit des modifications phénotypiques, moléculaires ou/et histopathologiques, suite à l'infection de souris transgéniques exprimant la protéine prion humaine par l'agent impliqué dans le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (agent indistinguishable de l'ESB). De telles modifications peuvent être observées suite à une modification de la séquence primaire du gène prion du receveur. Dans d'autres cas de souris transgéniques humanisées, l'hypothèse de l'implication de fonds génétiques différents a été évoquée pour expliquer des variations des caractéristiques de la maladie selon les individus.

Chez les bovins, dans les 2 cas rapportés en Italie et dans quatre des cas identifiés en France, l'hypothèse d'une modification de la séquence codant pour la protéine prion a été exclue. L'hypothèse d'une modification phénotypique de l'agent de l'ESB pour une autre aison encore non identifiée ne peut toutefois être exclue. Ceci pourrait inclure l'implication de facteurs génétiques autres que celui directement lié à la séquence codante de la protéine prion.

1.2 – Contamination croisée par un agent infectieux d'une autre espèce

La seconde hypothèse est représentée par l'apparition d'une infection suite à une contamination par un agent infectieux impliqué dans une maladie à prion d'une autre espèce. Une transmission d'un agent de la tremblante des petits ruminants représente une possibilité. L'étude réalisée à partir de bovins français a ainsi montré des similitudes, sous l'aspect du profil électrophorétique de la protéine prion pathologique, entre les cas atypiques et un exemple de transmission expérimentale de la tremblante issue de cas ovins britanniques à des bovins. Il doit être souligné qu'une telle hypothèse a fréquemment été évoquée comme explication concernant l'origine de l'épizootie d'ESB.

1.3 – Existence d'une éventuelle maladie « sporadique » chez les bovins

Enfin, une dernière hypothèse concerne l'existence éventuelle d'une maladie « sporadique » qui résulterait d'une transformation accidentelle, sans facteur causal identifié, de la protéine prion de l'hôte en forme pathologique. Cette hypothèse représenterait des circonstances d'apparition de la maladie comparables à celles observées dans les cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob dite « sporadique » chez l'homme. Dans les deux cas décrits en Italie, les données histopathologiques, qui montrent l'absence d'accumulation de la protéine prion pathologique dans le noyau dorsal du nerf vague, suggèrent un mécanisme d'invasion du système nerveux central différent de celui observé dans l'ESB typique. Ces données pourraient être en faveur d'une physiopathologie caractérisée par l'absence de migration de l'agent infectieux à partir des tissus périphériques, ce qui, par analogie avec ce qui est observé dans les cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob « sporadique » irait dans le sens de cette hypothèse pour les bovins.

2 – Liens avec d'autres ESST

Les données actuelles ne permettent d'établir aucun lien causal avec d'autres maladies à prions rencontrées dans d'autres espèces, animales ou humaines. Ces données restent en effet limitées à l'étude des caractéristiques phénotypiques, moléculaires ou/et histopathologiques, chez les bovins. Quand bien même certaines données laissent apparaître des caractéristiques phénotypiques communes entre ces cas atypiques bovins et d'autres maladies à prions rencontrées dans d'autres espèces, ces observations sont insuffisantes pour envisager une relation causale entre ces maladies. Il est cependant également impossible d'exclure un tel lien. Il n'existe en effet actuellement aucune donnée concernant la caractérisation de l'agent infectieux impliqué dans ces cas, dont on attend d'abord de vérifier s'il s'agit ou pas d'un agent infectieux distinct de celui impliqué dans l'épizootie d'ESB. Ces travaux, qui reposent sur la caractérisation de la maladie éventuellement transmise à un panel de souris conventionnelles et transgéniques,

permettront aussi d'évaluer l'existence d'une éventuelle similitude de l'agent infectieux isolé dans ces cas, en comparaison avec celui impliqué dans d'autres maladies animales ou humaines. Ces résultats qui reposeront sur des travaux déjà initiés ne seront obtenus que dans un délai de plus d'une année.

Les données expérimentales actuellement disponibles ne nous renseignent pas sur le potentiel pathogène pour l'espèce humaine de l'agent infectieux impliqué dans ces cas. D'une façon générale les risques de transmission inter-spécifiques d'une maladie à prion sont limités par l'existence d'une barrière d'espèce, principalement liée à l'existence de différences entre les protéines prion des différentes espèces, mais la souche d'agent infectieux impliquée joue également un rôle important. Il est ainsi possible que la souche d'agent infectieux impliqué dans des cas atypiques bovins présente un potentiel pathogène pour l'homme distinct de l'ESB, éventuellement moindre, par exemple s'il s'agissait d'une souche de tremblante des petits ruminants. Cependant, la démonstration que la barrière d'espèces bovins/homme peut être franchie dans le cas de la souche d'ESB doit faire considérer qu'une transmission est a priori également possible dans le cas où des bovins pourraient héberger une souche d'agent infectieux différente. La réalisation d'infections expérimentales chez des primates non humains, notamment dans les espèces connues comme sensibles à l'agent de l'ESB, constituerait une source d'information très utile.

3 – Nécessité d'une modification du système de protection du consommateur

Les données expérimentales disponibles ne démontrent pas actuellement la nécessité d'une modification du système actuel de protection du consommateur. Ce système repose sur l'élimination systématique des matériels à risque spécifiés de la chaîne alimentaire associée au dépistage généralisé des bovins positifs par les tests de dépistage fondés sur la détection de la protéine prion résistante à la digestion par la protéinase K. Il n'existe pas de données qui montreraient que ces deux mesures de protection ne jouent pas leur rôle et les cas atypiques identifiés à ce jour ont en particulier été détectés dans ce contexte.

Une modification du système de protection du consommateur devrait être éventuellement envisagée si de nouvelles données montraient :

- une physiopathologie différente dans les cas atypiques et en particulier une dissémination éventuellement plus large dans l'organisme, notamment dans les tissus lymphoïdes et nerveux périphériques,
- une absence de détectabilité par les tests de dépistage de l'ESB dans leurs modalités actuelles d'utilisation.

De tels éléments ne pourront être apportés que par une étude plus approfondie de tels cas qui nécessiteraient de pouvoir disposer de matériel biologique représentatif du système nerveux central et des tissus périphériques.

4 – Implications sur la zone de prélèvement utilisée pour la réalisation des tests de dépistage.

Les cas atypiques rapportés jusqu'à présent ont été détectés suite à la surveillance active de la maladie fondée sur la réalisation de tests rapides de dépistage de l'ESB dans la région du tronc cérébral.

Les données obtenues dans les deux cas identifiés en Italie montrent que le tronc cérébral n'est pas, contrairement à la situation rencontrée dans l'ESB typique, la région cérébrale dans laquelle l'accumulation de protéine prion pathologique est la plus abondante. Les niveaux d'accumulation les plus importants sont en revanche observés dans le bulbe olfactif. Les observations réalisées dans les cas identifiés en France montrent également une accumulation relativement faible de protéine prion pathologique dans le tronc cérébral, en comparaison avec l'ensemble des cas d'ESB.

Il est ainsi probable que la sensibilité des tests de dépistage réalisés dans la région de l'obex soit plus limitée que dans l'ESB typique, sans que cette diminution de sensibilité puisse être quantifiée.

Une modification de la zone de prélèvement suggérée par de telles observations reposerait sur l'addition de l'examen d'une autre région cérébrale.

Ceci se situe dans un contexte d'incertitude sur la fréquence de tels cas et l'absence de connaissance sur la représentativité des données déjà obtenues en termes d'analyse de la répartition de la protéine prion pathologique dans le système nerveux central dans les cas atypiques bovins.

La disponibilité de matériel biologique représentatif de la totalité du cerveau dans les cas atypiques permettrait d'appréhender de façon plus précise la variabilité de la distribution neuro-anatomique de la protéine prion pathologique et d'évaluer plus précisément ses conséquences sur le diagnostic de ces maladies. »

III Conclusions et avis de l'Agence

Compte tenu de ces éléments l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime :

- que l'avis rendu par le Comité d'experts sur les ESST apporte les éléments scientifiques disponibles, avec leur marge d'incertitude, concernant l'origine des cas d'ESB atypiques et leurs liens possibles avec d'autres souches d'ESST humaines ou animales ;
- qu'il est nécessaire de caractériser plus précisément la physiopathologie de ces cas atypiques, notamment par la mise en place d'un protocole visant à collecter et tester des prélèvements de système nerveux central et de tissus lymphoïdes de bovins atteints de cette forme d'ESB ;
- qu'en l'état actuel des connaissances sur ces cas atypiques, il n'existe pas d'élément susceptible de justifier une modification du système de protection du consommateur vis-à-vis du risque lié à l'ESB. Toutefois, conformément aux conclusions du Comité d'experts sur les ESST, une modification de ce système devrait être envisagée si de nouvelles données montraient soit « *une physiopathologie différente dans les cas atypiques et en particulier une dissémination éventuellement plus large dans l'organisme, notamment dans les tissus lymphoïdes et nerveux périphériques,* », soit « *une absence de détectabilité par les tests de dépistage de l'ESB dans leurs modalités actuelles d'utilisation.* ».

Martin HIRSCH