

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 mars 2017

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

### **relatif à l'allègement des matériels à risque spécifiés (MRS)** **pour les petits ruminants (ovins et caprins)**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 16 février 2017 par la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : saisine relative à l'allègement des matériels à risque spécifiés (MRS) pour les petits ruminants (ovins et caprins).

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

La feuille de route EST (Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles) n°2 du 16 juillet 2010 engagée par la Commission européenne sur la période 2010-2015 visait à poursuivre progressivement les révisions des mesures mises en place suite à la crise de l'ESB (Encéphalopathie Spongiforme Bovine), dans la continuité de la feuille de route n°1 du 15 juillet 2005, tout en souhaitant préserver la sécurité sanitaire des aliments. Parmi les révisions proposées se trouve l'allègement de la liste des matériels à risque spécifiés (MRS). Dans sa feuille de route n°2, la Commission prévoit d'aligner la liste des MRS de l'Union européenne sur celle de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), tout en s'assurant que les modifications soient effectuées sur la base de connaissances scientifiques actualisées.

Dans ce but, la Commission a récemment proposé une nouvelle modification de l'annexe V du règlement (CE) n°999/2001. Cette révision porte sur l'allègement de la liste des MRS pour les petits ruminants. La modification du règlement (CE) n°999/2001 est la suivante : réduire la liste des MRS des petits ruminants au crâne y compris l'encéphale et les yeux des animaux âgés de plus de 12 mois ou qui présentent une incisive permanente ayant percé la gencive, ou estimés âgés de plus de 12 mois par une méthode approuvée par l'autorité compétente de l'Etat membre.

La Commission propose de supprimer la moelle épinière, les amygdales, la rate et l'iléon des ovins et caprins de tout âge de la liste actuelle des MRS pour les petits ruminants qui ne seraient plus interdits dans le circuit de l'alimentation humaine.

La liste des MRS chez les petits ruminants avait été initialement mise en place pour protéger la santé publique du risque ESB, considérant que cette maladie pouvait aussi survenir dans ces espèces.

Toutefois, il semble pertinent de s'interroger sur le risque que représente cet allègement pour la santé publique, au regard de la tremblante classique. A ce titre, les éléments suivants sont à prendre en compte :

- Des désaccords existent autour de l'éventuel caractère zoonotique de la tremblante et de la possibilité qu'une ESB soit masquée par la tremblante. Des scientifiques ont récemment réussi à transmettre en conditions expérimentales la tremblante classique depuis des ovins à des souris (inoculation intra-crâniale du prion pathogène à des souris dont les gènes ont été modifiés pour ressembler à des gènes humains). Suite à cette publication, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority, EFSA) a produit un avis scientifique indiquant qu'il n'y a toujours « aucune preuve de menace pour l'Homme en conditions de vie réelle » (<https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/150805>).
- Dans l'avis de l'Anses du 30 septembre 2010, il est indiqué « la maîtrise des risques d'exposition humaine aux agents des EST repose sur trois éléments :
  - le retrait systématique de la chaîne alimentaire des tissus susceptibles de contenir des niveaux élevés d'infectiosité (MRS) ;
  - l'interdiction de recyclage des produits animaux pour l'alimentation d'une même espèce ;
  - les programmes de surveillance des EST dans les populations animales destinées à l'alimentation humaine. »
- La situation épidémiologique de la tremblante tend aujourd'hui, en France, à s'améliorer. En effet, en 2016, 3 cas de tremblante classique ont été détectés (2 chez les ovins et 1 chez les caprins) et 7 cas de tremblante atypique (4 chez les ovins et 3 chez les caprins).
- Le plan de surveillance et de contrôle de la tremblante classique est basé sur un dépistage annuel de 40 000 petits ruminants à l'abattoir et à l'équarrissage puis l'éradication des animaux sensibles dans les foyers détectés, ainsi que sur le plan national d'amélioration génétique contre la tremblante classique (PNAGRTc), basé sur la réalisation annuelle de 30 000 génotypages et la sélection des animaux résistants.
- L'OIE considère que seule l'ESB représente un risque zoonotique. En conséquence, l'OIE différencie clairement l'ESB chez les bovins de toutes les formes de tremblante chez les petits ruminants.

La suppression des tissus de la liste des MRS pour les ovins et caprins mentionnés précédemment pose la question de la sécurité du consommateur si ces tissus potentiellement infectés entrent dans le circuit de l'alimentation humaine.

La question posée à l'Anses est la suivante : Au regard des connaissances scientifiques (infectiosité des tissus et aspect zoonotique), de la situation épidémiologique actuelle, la proposition de la Commission d'allègement de la liste des MRS pour les petits ruminants (limitée au crâne, à l'encéphale et aux yeux) présente-t-elle un risque pour la santé publique ?

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) « MRS de petits Ruminants » entre le 1<sup>er</sup> mars et le 14 mars 2017. Ce groupe s'est réuni physiquement le

1<sup>er</sup> mars 2017, et par conférence téléphonique les 6 et 14 mars 2017, date à laquelle les travaux ont été adoptés.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GECU « MRS DE PETIT RUMINANTS »

Pour répondre à la question posée, le GECU a abordé l'infectiosité présente dans les carcasses de petits ruminants infectés, le potentiel zoonotique et l'évolution de la situation épidémiologique de la tremblante chez les petits ruminants.

#### 3.1. S'agissant de l'infectiosité des tissus d'ovins infectés par une souche de tremblante

##### 3.1.1. Niveaux d'infectiosité dans les MRS

Un outil développé par le panel BIOHAZ (Biological Hazard) de l'EFSA en 2010 permet d'estimer les quantités d'infectiosité associées à une carcasse de petit ruminant infecté par la tremblante classique ou l'ESB en fonction des tissus considérés comme « matériaux à risque spécifiés ». Cette étude n'a pas pu prendre en compte la tremblante atypique faute de données suffisantes. Le GECU considère néanmoins que l'analyse réalisée pour la tremblante classique et l'ESB peut être transposée à la tremblante atypique.

Cet outil permet de distinguer les animaux en fonction de leur âge (<3 mois, de 3 à 6 mois, de 6 à 12 mois et >12 mois) et de leur espèce (ovins et caprins).

Il estime les quantités d'infectiosité sous la forme de titres infectieux obtenus après inoculation par voie intracérébrale dans un modèle de souris conventionnelles (C57Bl6).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de moyen d'évaluer la signification des titres infectieux estimés dans ce modèle de souris en termes de risques de transmission (dose minimale infectieuse) chez les petits ruminants ou chez l'Homme.

Le GECU a néanmoins utilisé cet outil pour comparer des scénarios dans lesquels :

- La liste actuelle des MRS serait maintenue ;
- La moelle épinière ne serait plus retirée chez les animaux de plus de 12 mois ;
- L'iléon ne serait plus retiré ;
- La rate ne serait plus retirée ;
- L'iléon et la rate ne seraient plus retirés ;
- Le scénario proposé par la Commission serait appliqué (la rate, l'iléon et la moelle épinière des animaux de plus de 12 mois ne seraient plus retirés).

Les résultats détaillés de ces simulations sont présentés dans les tableaux 1 et 2 (en annexe) et permettent d'envisager les conséquences de scénarios alternatifs.

Il ressort de ces estimations que dans les trois cas de figure envisagés (tremblante classique des ovins, tremblante classique des caprins et ESB ovine) :

- **Chez les animaux âgés de plus de 12 mois** et dont la carcasse est susceptible de contenir les quantités les plus élevées de prion (jusqu'à 1000 fois plus que chez des animaux infectés âgés de 3 mois) :
  - Les mesures de MRS actuelles permettent de réduire l'infectiosité pouvant entrer par le biais d'une carcasse issue d'un animal infecté dans la chaîne alimentaire d'un facteur supérieur à 17 (élimination de plus de 94% de l'infectiosité).

- L'application des mesures proposées par la Commission **multiplieraient par au moins 7 les quantités d'infectiosité** susceptibles d'entrer dans la chaîne alimentaire par le biais de la carcasse d'un animal infecté (autrement dit 41 % de l'infectiosité initiale qui entrerait dans la chaîne alimentaire), la moelle épinière contribuant à l'essentiel de cette augmentation d'infectiosité.
- Chez les animaux âgés de 3 à 6 mois, **qui sont les plus consommés en France** :
  - Les mesures de MRS actuelles permettent une réduction des niveaux d'infectiosité entrant dans la chaîne alimentaire d'un facteur allant selon l'âge et l'espèce considérée de 4 à 90 pour la tremblante.
  - L'application des mesures proposées par la Commission équivaldraient à laisser entrer dans la chaîne alimentaire **l'ensemble de l'infectiosité** associée aux carcasses des animaux infectés de cette classe d'âge (forte contribution de l'iléon et de la rate).

### **3.1.2. Disparités de l'âge à l'abattage des ovins et caprins en fonction des Etats membres de l'UE**

L'impact du retrait des MRS sur l'infectiosité résiduelle d'une carcasse entrant dans la chaîne alimentaire est fonction de l'âge auquel l'animal est abattu.

En France, 26% des ovins abattus ont moins de 3 mois, 61% entre 3 et 12 mois et 12% plus de 12 mois (cheptel de 4,4 millions de têtes, document EFSA, données 2009). Les âges d'abattage des caprins sont superposables.

Au regard de ces données, l'arrêt du retrait de la rate et de l'iléon apparaît comme la mesure qui aurait le plus d'impact sur la classe d'âge la plus abattue en France.

La France importe 59% de la viande consommée sur son territoire (source Interbev 2014). En l'absence de données précises sur l'origine et l'âge des animaux dont sont issus ces produits, la situation à l'échelle de l'Union européenne aura très vraisemblablement un impact direct sur l'exposition des consommateurs français aux agents des EST de petits ruminants.

A cet égard, l'âge à l'abattage des petits ruminants varie considérablement entre les pays de l'Union européenne.

Le Royaume-Uni et l'Irlande, principaux pays fournisseurs de la France (40% et 15% des importations de viande ovine, France Agrimer 2014), n'abattent aucun agneau de moins de 3 mois, et abattent environ 85% de leur production entre 3 et 12 mois. Par ailleurs, le Royaume-Uni abat plus de 2 millions de têtes de plus de 12 mois (soit quasiment la moitié de l'abattage ovin français tous âges confondus) alors que 41% du cheptel ovin et 50% du cheptel caprin roumain (producteur équivalent en nombre de têtes à la France) est abattu à plus de 12 mois.

Les données relatives à l'âge d'abattage des petits ruminants pour chaque Etat membre sont indiquées en annexe (tableau 4).

### **3.1.3. Conclusions**

L'application des mesures proposées par la Commission européenne engendrerait une augmentation très marquée des quantités de prion pouvant entrer dans la chaîne alimentaire. A titre illustratif :

- pour les ovins de plus de 12 mois, le non retrait **de la moelle épinière** entraînerait des niveaux d'infectiosité d'une carcasse infectée de l'ordre de 7 fois supérieurs.
- pour les ovins de moins de 12 mois, le **non retrait de la rate et de l'iléon** entraînerait des niveaux d'infectiosité d'une carcasse infectée jusqu'à 7 fois supérieures.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la distribution de l'infectiosité dans les tissus, l'entrée d'une carcasse (et de ses MRS) dans la chaîne alimentaire ne se traduirait pas par une augmentation homogène de l'exposition des consommateurs mais par une surexposition massive de certains consommateurs aux prions des petits ruminants (consommation de moelle épinière d'animaux de plus de 12 mois notamment).

Du fait des disparités marquées des âges d'abattage des petits ruminants dans les Etats membres de l'Union européenne et de l'importance des importations de viande ovine en France (59% de la viande consommée) l'arrêt du retrait de la moelle épinière et des organes lymphoïdes (rate, iléon) sont tous deux susceptibles d'avoir un impact majeur sur les niveaux d'exposition des consommateurs aux prions de petits ruminants.

Le GECU tient à souligner que les mesures proposées par la Commission ne présentent aucune cohérence en matière de réduction du risque d'exposition du consommateur au prion des petits ruminants puisqu'elle autoriserait la consommation de la moelle épinière tout en maintenant les mesures de restrictions pour l'encéphale : à âge égal l'encéphale et la moelle épinière ont des niveaux d'infectiosité équivalents.

### 3.2. S'agissant du potentiel zoonotique des souches de tremblante

L'Afssa et l'EFSA ont émis des avis sur le risque zoonotique de la tremblante (Afssa 2010, EFSA 2011). Un avis complémentaire de l'EFSA (EFSA 2015) a été émis à la suite de la parution en 2014 de nouvelles données expérimentales en faveur du risque zoonotique de la tremblante.

Ces trois avis convergent sur l'impuissance des données épidémiologiques actuellement disponibles à mettre en évidence ou à réfuter un lien causal entre la tremblante et les maladies à prion humaines. Les réserves quant à l'adéquation et la capacité de l'approche épidémiologique pour répondre à cette question sont rappelées en annexe (voir annexe II). Ces avis précisent que **la possibilité qu'une partie des cas de MCJ (maladie de Creutzfeldt-Jakob) sporadique soit zoonotique ne peut pas être exclue** (Afssa 2010 ; EFSA 2011).

En effet, ces avis rappellent que l'identification du caractère zoonotique de l'ESB était liée à une situation très particulière, à savoir l'émergence d'une nouvelle maladie chez l'Homme se distinguant des MCJ sporadiques une décennie après le début d'une nouvelle épizootie chez le bovin, avec de plus une concomitance spatiale (Royaume-Uni). Il est vraisemblable que le lien entre ESB et cette forme de MCJ n'aurait pas été établi ou aurait *a minima* été retardé si les patients avaient présenté une forme en tous points semblables à la MCJ sporadique.

Depuis la parution des deux premiers avis (Afssa 2010 ; EFSA 2011), il n'y a pas eu de nouvelle donnée épidémiologique permettant de faire évoluer le débat sur le potentiel zoonotique de la tremblante. En revanche, la capacité de la tremblante à franchir la barrière d'espèce vers l'Homme a fait l'objet de nouvelles publications :

- En 2014, Cassard *et al.* (Cassard *et al.*, 2014) décrivent pour la première fois la transmission de certains isolats de tremblante naturelle à des souris transgéniques surexprimant la PrP humaine (transmission après deux passages successifs de 4 isolats sur 6 testés).
- En 2015, la transmission d'une EST par voie intracérébrale à un macaque *Cynomolgus* à partir d'un isolat de tremblante classique est décrite (Comoy *et al.*, 2015). La maladie survient après une période d'incubation de 10 ans (dans les mêmes conditions expérimentales, l'ESB classique et l'ESB atypique de type L sont transmissibles en moins de trois ans, Lasmezaz *et al.*, 1996 ; Comoy *et al.*, 2008).

Dans ces 2 modèles, le phénotype de la maladie obtenue est similaire à celui de la MCJ sporadique transmise dans les mêmes conditions, établissant ainsi un possible lien de causalité entre tremblante et MCJ.

Ces données concernent la tremblante classique, des études sont en cours pour ce qui concerne la tremblante atypique.

L'EFSA, dans son avis de 2015 consacré à l'étude de ces données expérimentales (EFSA, 2015), intègre ces observations et reconnaît ainsi que le critère expérimental, un des 9 critères définis par Bradford Hill comme nécessaires pour établir qu'une maladie animale est une zoonose, est par conséquent rempli, en complément de celui de la cohérence biologique et du critère analogie.

Cependant, l'EFSA note dans ce même rapport qu'il n'y a aucune preuve de transmission par voie alimentaire (dans les conditions naturelles) de la tremblante à l'Homme. Pourtant, il convient de noter que la démonstration de la susceptibilité d'une espèce donnée à un prion (et donc de son caractère zoonotique) est classiquement acceptée sur la base d'études expérimentales réalisées par **voie intracérébrale** : ce fut notamment le cas de l'ESB (Lasmézas *et al.*, 1996, Bruce *et al.*, 1997). L'efficacité de la voie orale fut rapportée chez le macaque quasiment 10 ans après (Lasmézas *et al.*, 2005). Les études par voie orale sont conçues pour évaluer l'efficacité de cette voie d'exposition ; de nombreux paramètres incluant notamment la dose, la fréquence d'exposition, la primo-réplication dans le tissu lymphoïde peuvent fortement moduler la susceptibilité de l'hôte à l'infection.

Par ailleurs, des expositions par voie orale nécessiteraient des études à très long terme difficilement concevables. En effet, dans le cadre de l'ESB, les périodes d'incubation par voie orale (Lasmézas *et al.*, 2005 ; Holznagel, 2013) sont doublées par rapport à la voie intracérébrale chez le macaque (Lasmézas *et al.*, 1996 ; Ono *et al.*, 2011). En parallèle, l'exposition par voie orale chez le macaque permet d'obtenir des durées d'incubation deux à trois fois plus courtes que celle supposée chez l'Homme pour la v-MCJ. Si les mêmes facteurs multiplicatifs sont appliqués à la tremblante, on peut s'attendre à ce qu'une transmission efficace de la tremblante par voie orale ne soit observée qu'au terme de périodes d'incubation de l'ordre de vingt ans chez le macaque. Pour l'Homme, les périodes d'incubation attendues pourraient être de l'ordre de 40 à 60 ans, ce qui est plausible dans le cadre des maladies à prions (des incubations allant jusqu'à près de 50 ans ont été décrites pour le Kuru, Collinge *et al.*, 2006), et cohérent avec l'âge classique d'apparition des MCJ.

**Tableau 1 : durée de la période d'incubation selon l'espèce et la voie d'exposition**

	ESB voie intracérébrale	ESB voie orale	Tremblante voie intracérébrale	Tremblante voie orale
Macaque	2,5 – 3 ans	5 ans	10 ans	20 ans
Homme	-	10-15 ans	-	40-60 ans

Depuis, des travaux complémentaires non encore publiés relatent une transmission réussie d'un second isolat de tremblante classique au singe (E. Comoy, communication personnelle) ainsi qu'à la souris transgénique, avec observation de signes cliniques dès le premier passage (O. Andreoletti, communication personnelle). Ces travaux renforcent les résultats des précédentes études.

### **Conclusion :**

Les études épidémiologiques réalisées jusqu'à présent sont demeurées impuissantes à établir ou exclure un lien causal entre tremblante et MCJ.

Au cours des deux dernières années, de nouveaux arguments expérimentaux sont venus renforcer l'hypothèse du caractère zoonotique de certaines souches de tremblante.

La contamination expérimentale par voie orale est de nature à documenter l'efficacité de transmission par voie alimentaire. Elle n'est pas de nature à remettre en cause le caractère zoonotique lorsque celui-ci est établi par inoculation intracérébrale à des modèles animaux de la barrière de transmission humaine.

### 3.3. Evolution épidémiologique de la tremblante

Le GECU rappelle en premier lieu que l'analyse de l'évolution de la situation épidémiologique de la tremblante doit être réalisée au niveau européen et non pas uniquement au niveau français dans la mesure où plus de la moitié (59%) de la viande ovine consommée en France est importée (source Interbev 2014), pour l'essentiel sous forme de carcasses.

L'évolution de la situation épidémiologique des EST chez les petits ruminants a fait l'objet d'un avis récent de l'EFSA (EFSA, 2014a) qui conclut que si la situation s'est améliorée pour la France (détails en annexe 3), **il n'est pas observé de baisse de la prévalence de la maladie à l'échelle européenne (EU27) (tremblante classique et tremblante atypique)**. Les données les plus récentes (EFSA, 2016) montrent une situation stable et permettent de calculer une **prévalence de 2,5 cas positif pour 10 000 ovins testés à l'abattoir en 2015 en Europe<sup>1</sup>** Pour les caprins, la **prévalence est de 1,8 cas positifs pour 10 000 caprins testés à l'abattoir en 2015 en Europe**.

Il convient par ailleurs de rappeler que la surveillance de la tremblante et son suivi dans le temps sont basés uniquement sur un échantillonnage d'animaux, il ne s'agit en aucun cas de surveillance individuelle systématique. De plus, les tests ne détectent qu'une partie (environ 50%) des animaux infectés dans la mesure où l'infectiosité peut être présente plus tardivement dans le cerveau que dans les organes lymphoïdes (Afssa, 2007).

Enfin, concernant les programmes d'amélioration génétique, si la diffusion de l'allèle ARR dans la population ovine a été poursuivie avec efficacité en France (annexe 3), ce n'est pas le cas dans tous les pays européens. Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de programme génétique de lutte contre les EST chez les caprins.

#### Conclusions :

La prévalence des maladies à prion dans les populations européennes de petits ruminants demeure à un niveau non négligeable.

La politique de sélection génétique (animaux résistant à la tremblante classique) ne permet pas de garantir à l'heure actuelle l'absence de prions dans les carcasses de petits ruminants.

Les mesures MRS constituent le seul outil qui permet de limiter l'exposition du consommateur aux prions issus de petits ruminants.

### 3.4. Risque connexe à l'allègement des mesures de retrait des MRS

Les MRS de caprins et ovins sont actuellement définis comme sous-produits de catégorie 1 (règlements (CE) n°999/2001, n°1069/2009 et n°149/2011). Ces MRS suivent donc une procédure d'élimination et de destruction précise afin de limiter la recirculation des prions et leur diffusion dans l'environnement. Les eaux résiduaires des établissements traitant de ces matières de catégories 1 subissent parallèlement un traitement thermique réduisant l'infectiosité prion en cas de réutilisation pour l'irrigation des cultures<sup>2</sup>.

La suppression de la moelle épinière, des amygdales, de la rate et de l'iléon des ovins et caprins propres à l'alimentation humaine de la liste actuelle des MRS reclasseraient certains de ces sous-produits en catégorie 3<sup>3</sup> s'ils ne sont pas valorisés en alimentation humaine. Ce type de sous-produit est majoritairement transformé dans des établissements spécifiquement agréés en protéines animales transformées (PAT), corps gras animaux ou autres produits. D'une façon

<sup>1</sup> Intervalle de confiance 95% 1,6-3,8 (Wilson score, OpenEpi 3.0 website)

<sup>2</sup> Arrêté du 2 août 2010 relatif à l'utilisation d'eaux issues du traitement d'épuration des eaux résiduaires urbaines pour l'irrigation de cultures ou d'espaces verts

<sup>3</sup> coproduits d'abattage provenant d'animaux propres à la consommation humaine mais non utilisés pour raisons économiques ou de sous-produits issus de la production agroalimentaire.

générale, certaines PAT peuvent être valorisables en alimentation animale (Pet Food ou alimentation des poissons en fonction de l'espèce d'origine), ou en fertilisant ou en biocarburant/comburant. Les PAT ne sont pas systématiquement traitées par des méthodes réduisant le risque prion (en fonction des espèces d'origine et de l'utilisation). Bien que les PAT de ruminants ne soient pas autorisées pour l'alimentation animale des espèces de rente, plusieurs avis de l'Anses (Anses, 2011, Anses, 2014a) soulignaient toute la difficulté de garantir des filières dédiées par espèces à toutes les étapes (notamment le transport) et exclure ainsi les contaminations croisées. Ces aspects sont à prendre en compte notamment dans les projets de réutilisation des PAT dans l'alimentation des non ruminants.

Les eaux et boues résiduelles des établissements traitant de sous-produits de catégorie 3 ne sont pas traitées pour le risque prion et sont directement valorisées (arrosage/épandage) sur des terrains destinés aux cultures et aux pâturages (Afssa, 2010 ; Anses, 2014b).

Les prions peuvent persister dans le sol durant des années, sans diminution notable de leur infectiosité, et contribuer à la transmission horizontale des EST, en particulier la tremblante des petits ruminants.

### **Conclusions :**

L'allègement de la liste des MRS ferait entrer en catégorie 3 des sous-produits hautement infectieux, non inactivés pour le risque prion. Cela augmenterait le risque de transmission de ces prions par le biais des contaminations croisées de l'alimentation animale ou des matières fertilisantes.

La présence de prion dans l'environnement constitue un risque avéré de transmission horizontale des EST dans les cheptels ovins et caprins. Les eaux et boues résiduelles issues des établissements de collecte et de traitement des sous-produits de catégorie 3, qui peuvent être épandues sur les cultures et les zones de pâturage, pourraient constituer une source de contamination.

### **3.5. Conclusion générale du GECU**

Compte tenu du niveau des importations de viande de petits ruminants en France (59%) le GECU a mené sa réflexion à l'échelle européenne. La situation épidémiologique ne montre pas, à l'échelle européenne, d'évolution favorable pour les EST des petits ruminants. Le retrait des MRS demeure le seul outil permettant de limiter l'exposition du consommateur aux prions des petits ruminants.

L'application des mesures proposées par la Commission européenne engendrerait une augmentation très marquée des quantités de prion pouvant entrer dans la chaîne alimentaire. A titre illustratif :

- pour les ovins de plus de 12 mois, le non retrait de la moelle épinière entraînerait des niveaux d'infectiosité d'une carcasse infectée de l'ordre de 7 fois supérieurs.
- pour les ovins de moins de 12 mois, le non retrait de la rate et de l'iléon entraînerait des niveaux d'infectiosité d'une carcasse infectée jusqu'à 7 fois supérieures.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la distribution de l'infectiosité dans les tissus, l'entrée d'une carcasse (et de ses MRS) dans la chaîne alimentaire ne se traduirait pas par une augmentation homogène de l'exposition des consommateurs mais par une surexposition massive de certains consommateurs aux prions des petits ruminants (consommation de moelle épinière d'animaux de plus de 12 mois notamment).

Le GECU tient à souligner que les mesures proposées par la Commission ne présentent aucune cohérence en matière de réduction du risque d'exposition du consommateur au prion des petits ruminants puisqu'elles autoriseraient la consommation de la moelle épinière tout en maintenant les

mesures de restrictions pour l'encéphale : l'encéphale et la moelle épinière ont des niveaux d'infectiosité équivalents (à âge égal).

Les études épidémiologiques réalisées jusqu'à présent sont demeurées impuissantes à établir/exclure un lien causal entre tremblante et MCJ. Néanmoins Les données scientifiques les plus récentes (transmission en passage primaire aux souris transgéniques exprimant la protéine prion humaine d'une part, et à des primates d'autres part) viennent renforcer l'hypothèse du caractère zoonotique des prions des petits ruminants.

De manière connexe l'allègement de la liste des MRS pourrait engendrer un risque de recyclage des prions de petits ruminants par le biais de la valorisation des sous-produits de catégorie 3 (épandage et fertilisants).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, le GECU conclut que les mesures d'allègement de la liste des MRS de petits ruminants proposées par la Commission européenne représentent un risque en matière de santé publique.

#### **Recommandation du GECU :**

Un modèle quantitatif a été développé par l'EFSA afin d'estimer l'impact d'une modification de la liste des MRS chez les bovins en matière de risque d'exposition des consommateurs à l'agent de l'ESB classique (EFSA, 2014b). Ce modèle intègre à la fois les données disponibles en matière d'épidémiologie de la maladie et de physiopathologie (distribution et accroissement des niveaux d'infectiosité dans les tissus) de l'agent chez son hôte naturel.

Le GECU recommande, avant toute modification de la liste des MRS de petits ruminants, d'utiliser une approche similaire pour évaluer quantitativement ses conséquences en matière d'exposition des consommateurs aux prions de petits ruminants dans les Etats membres de l'Union européenne.

## **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du GECU « MRS de petits ruminants ».

La tremblante n'est pas à ce jour considérée comme une maladie transmissible à l'Homme (zoonose). Toutefois, il convient de prendre en compte des éléments de preuve récents : la transmission de certains isolats de tremblante classique par voie intracérébrale à des souris transgéniques exprimant la PrP humaine et au macaque.

L'évaluation du niveau de preuve de la transmissibilité de l'agent de la tremblante classique à l'Homme ne peut pas être conclusive avec les données et les outils disponibles (difficultés et intérêt de mener des expérimentations par voie orale, impuissance méthodologique des études épidémiologiques).

Les mesures d'allègement de la liste des MRS de petits ruminants proposées par la Commission européenne représentent un risque potentiel accru en matière de Santé Publique. L'arrêt du retrait de la moelle épinière et des organes lymphoïdes (rate, iléon) entrainerait, pour tous deux, une augmentation du niveau d'exposition des consommateurs aux prions de petits ruminants. Par ailleurs, l'infectiosité de la moelle épinière d'un animal infecté étant équivalente à celle de l'encéphale, il est donc cohérent que ces deux MRS soient conjointement retirés.

L'Agence considère donc comme pertinent de maintenir et d'optimiser toutes mesures susceptibles de réduire l'exposition du consommateur à l'agent de la tremblante.

Les modèles quantitatifs développés par l'EFSA (2014b) et l'Anses (2012) permettent aujourd'hui de quantifier et de comparer entre elles les différentes mesures de gestion à l'échelle française et européenne en termes d'impact global sur la réduction du risque. Il convient cependant de

rappeler que ces modèles se basent sur une estimation globale de la réduction d'infectiosité et ne prennent pas en compte l'exposition des consommateurs à un niveau individuel. La prise en compte de l'exposition individuelle permettrait de mieux caractériser la variabilité et par conséquent mieux estimer les événements rares.

L'impact des mesures d'allègement de la liste des MRS de petits ruminants proposées par la Commission européenne nécessite une évaluation préalable de l'exposition des consommateurs européens à un niveau individuel. Cette évaluation préalable n'a pas été réalisée ni à l'échelle européenne ni à l'échelle de la France. Les ressources allouées à ce GECU (essentiellement en termes de délai) n'ont pas permis de quantifier l'impact sur l'exposition des consommateurs à un niveau individuel. La conclusion du GECU est fondée sur une évaluation rapide de l'augmentation de l'exposition globale des consommateurs français au prion de la tremblante dans le cas d'application de la proposition de la Commission européenne.

Dr Roger Genet

#### **MOTS-CLES**

EST, prion, MRS, matériels à risque spécifiés, petits ruminants, tremblante, ESB ovine, moelle épinière, rate, iléon, amygdales.

#### **BIBLIOGRAPHIE**

Afssa (2007). Avis du 5 décembre 2007 relatif à l'évaluation de la sensibilité diagnostique des tests rapides réalisés chez les petits ruminants sur un échantillon d'*obex* (saisine 2007-SA-371).

Afssa (2010a). Avis du 7 avril 2010 relatif au risque zoonotique des différentes souches connues d'EST chez les petits ruminants (saisine n°2009-SA-0173).

Afssa (2010b). Avis du 19 mai 2010 relatif à l'évaluation des risques sur les effluents issus des établissements de transformation de sous-produits animaux de catégories 1, 2 ou 3 à des fins de réutilisation pour l'irrigation des cultures destinées à la consommation humaine ou animale (saisine 2009-SA-0288).

Anses (2011). Avis du 25 octobre relatif à l'évaluation du risque sanitaire lié à l'introduction des protéines animales transformées dans l'alimentation de certains animaux de rente (saisine n°2011-SA-0014).

Anses (2013). Avis du 13 septembre 2013 relatif à l'analyse de certaines mesures de réduction de l'infectiosité, complémentaires aux mesures européennes et spécifiques à la France, visant à protéger le consommateur vis-à-vis de l'agent des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) dans les filières de petits ruminants (saisine 2012-SA-0090).

Anses (2014a). Note d'appui scientifique et technique du 29 avril 2014 relatif aux traitements et à la gestion des engrais et amendements organiques contenant des protéines animales

transformées (catégorie 3) ou/et des farines de viande et d'os (catégorie 2) (demande n°2012-SA-251).

Anses (2014b). Avis relatif à la question de l'épandage des boues et de la gestion du risque lié aux agents transmissibles non conventionnels (ATNC) (saisine 2012-SA-146).

Anses (2015). Avis du 29 juin 2015 relatif à la valorisation des tissus adipeux récoltés sur les carcasses de ruminants en alimentation animale (saisine 2014-SA-0158).

Baker HF, Ridley RM, Wells GA. Experimental transmission of BSE and scrapie to the common marmoset. *Vet Rec.* 1993 Apr 17;132(16):403-6.

Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, et al. (1997) Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389: 498-501.

Cazeau G., P Chasset, V Loywyck, B Bouffartigue, D Calavas. Bulletin épidémiologique ANSES/DGAI Spécial Maladies réglementées et émergentes (MRE) Bilan 2015.

Cassard H, Torres JM, et al. (2014) Evidence for zoonotic potential of ovine scrapie prions. *Nat Commun* 5, 5821.

Comoy EE, Mikol J, Luccantoni-Freire S, Correia E, Lescoutra-Etcheagaray N, Durand V, Dehen C, Andreoletti O, Casalone C, Richt JA, Greenlee JJ, Baron T, Benestad SL, Brown P, Deslys JP. Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Sci Rep.* 2015 Jun 30;5:11573. doi: 10.1038/srep11573.

Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet.* 2006 Jun 24;367(9528):2068-74.

Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etcheagaray N, Zanusso G, Freire S, Marcé D, Auvré F, Ruchoux MM, Ferrari S, Monaco S, Salès N, Caramelli M, Leboulch P, Brown P, Lasmézas CI, Deslys JP. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS One.* 2008 Aug 20;3(8):e3017. doi: 10.1371/journal.pone.0003017

EFSA (2010). Panel on Biological Hazards (BIOHAZ): Scientific Opinion on BSE/TSE infectivity in small ruminant tissues. *EFSA Journal* 2010;8(12):1875[92 pp.].

EFSA (2011). Panel on Biological Hazards (BIOHAZ): Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or molecular association between TSEs in animals and humans *EFSA Journal* 2011; 9(1):1945

EFSA (2014a). Panel on Biological Hazards (BIOHAZ): Scientific Opinion on the scrapie situation in the EU after 10 years of monitoring and control in sheep and goats. *EFSA Journal* 2014;12(7):3781, 155 pp.

EFSA (2014b). Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) Scientific Opinion on BSE risk in bovine intestines and mesentery *EFSA Journal* 2014;12(2):3554.

EFSA (2015) Scientific Opinion on a request for a review of a scientific publication concerning the zoonotic potential of ovine scrapie prions *EFSA Journal* 2015;13(8):4197.

EFSA (2016). Scientific Report. The European Union summary report on data of the surveillance of ruminants for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2015 *EFSA Journal* 2016;14(12):4643.

Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru *Science.* 1977 Sep 2;197(4307):943-60.

Gibbs CJ, Jr., Gajdusek DC (1972). Transmission of scrapie to the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Nature* 236: 73-74.

Holznagel E, Yutzy B, Schulz-Schaeffer W, Kruijff C, Hahmann U, Bierke P, Torres JM, Kim YS, Thomzig A, Beekes M, Hunsmann G, Loewer J. Foodborne transmission of bovine spongiform encephalopathy to nonhuman primates. *Emerg Infect Dis.* 2013 May;19(5):712-20. doi: 10.3201/eid1905.120274.

Lasmezias CI, Deslys JP, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, et al. (1996) BSE transmission to macaques. *Nature* 381: 743-744.

Lasmezias CI, Comoy E, Hawkins S, Herzog C, Mouthon F, et al. (2005) Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates. *Lancet* 365: 781-783.

Ono F1, Terao K, Tase N, Hiyaoka A, Ohyama A, Tezuka Y, Wada N, Kurosawa A, Sato Y, Tobiume M, Hagiwara K, Yamakawa Y, Sata T. Experimental transmission of bovine spongiform encephalopathy (BSE) to cynomolgus macaques, a non-human primate. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(1):50-4.

## ANNEXE 1. INFECTIOSITE

### Infectiosité des tissus exprimée en DL<sub>50</sub> sur souris C57BL6 (d'après EFSA 2010)

Tableau 1 : Tremblante classique des ovins

	<3 mois			3 à 6 mois			6 à 12 mois			>12 mois		
	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles
Pas de SRM	1.2 10 <sup>5</sup>			2.2 10 <sup>7</sup>			1.8 10 <sup>7</sup>			1.4 10 <sup>8</sup>		
Liste actuelle des MRS	1.7 10 <sup>4</sup>	7,1	1	5.3 10 <sup>6</sup>	4,2	1	5.3 10 <sup>6</sup>	3,4	1	7.9 10 <sup>6</sup>	17,7	1
Mesures proposées par la Commission	1.2 10 <sup>5</sup>	1	7,1	2.2 10 <sup>7</sup>	1	4,2	1.8 10 <sup>7</sup>	1	3,4	5.8 10 <sup>7</sup>	2,4	7,3
Liste actuelle moins la rate	2 10 <sup>4</sup>	6,0	1,2	1.5 10 <sup>7</sup>	1,5	2,8	1.5 10 <sup>7</sup>	1,2	2,8	1.7 10 <sup>7</sup>	8,2	2,15
Liste actuelle moins l'iléon	2 10 <sup>4</sup>	6,0	1,2	9.5 10 <sup>6</sup>	2,3	1,8	9.5 10 <sup>6</sup>	0,2	17,9	8.9 10 <sup>6</sup>	15,7	1,1
Liste actuelle moins moelle épinière (>12 mois)										4.8 10 <sup>7</sup>	2,9	6,1

Tableau 2 : Tremblante classique des caprins

	<3 mois			3 à 6 mois			6 à 12 mois			>12 mois		
	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rappor mesures actuelles
Pas de SRM	0			5.1 10 <sup>5</sup>			3.1 10 <sup>7</sup>			7.9 10 <sup>8</sup>		
Liste actuelle des MRS	0			5.7 10 <sup>3</sup>	89,5	1	1.8 10 <sup>7</sup>	1,7	1	2.1 10 <sup>7</sup>	37,6	1
Mesures proposées par la Commission	0			5.1 10 <sup>5</sup>	1	89,5	3.1 10 <sup>7</sup>	1	1,7	1.6 10 <sup>8</sup>	4,9	7,62
Liste actuelle moins la rate	0			5.7 10 <sup>3</sup>	89,5	1	2.8 10 <sup>7</sup>	1,1	1,6	3 10 <sup>7</sup>	26,3	1,4
Liste actuelle moins l'iléon	0			5.1 10 <sup>5</sup>	1	89,5	2.1 10 <sup>7</sup>	1,5	1,2	2.2 10 <sup>7</sup>	35,9	1,05
Liste actuelle moins moelle épinière (>12 mois)										1.5 10 <sup>8</sup>	5,3	7,14

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2017-SA-0037**

**Tableau 3 : ESB ovine**

	<3 mois			3 à 6 mois			6 à 12 mois			>12 mois		
	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rapport mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rapport mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rapport mesures actuelles	Infectiosité résiduelle	Facteur de réduction	rapport mesures actuelles
<b>Pas de SRM</b>	3.6 10 <sup>4</sup>			9.5 10 <sup>6</sup>			1.8 10 <sup>7</sup>			1.4 10 <sup>8</sup>		
<b>Liste actuelle des MRS</b>	5.3 10 <sup>2</sup>	67,9	1	1.3 10 <sup>6</sup>	7,3	1	5.3 10 <sup>6</sup>	3,4	1	7.9 10 <sup>6</sup>	17,7	1
<b>Mesures proposées par la Commission</b>	3.6 10 <sup>4</sup>	1	67,9	9.5 10 <sup>6</sup>	1	7,31	1.8 10 <sup>7</sup>	1	3,4	5.8 10 <sup>7</sup>	2,4	7,34
<b>Liste actuelle moins la rate</b>	2.7 10 <sup>3</sup>	13,3	5,1	2 10 <sup>6</sup>	4,8	1,5	1.5 10 <sup>7</sup>	1,2	2,8	1.7 10 <sup>7</sup>	8,2	2,15
<b>Liste actuelle moins l'iléon</b>	3.4 10 <sup>4</sup>	1,1	64,2	8.8 10 <sup>6</sup>	1,1	6,8	8.3 10 <sup>6</sup>	2,2	1,6	8.9 10 <sup>6</sup>	15,7	1,13
<b>Liste actuelle moins moelle épinière (&gt;12 mois)</b>										4.8 10 <sup>7</sup>	2,9	6,08

**Avis de l'Anses**  
**Saisine n° 2017-SA-0037**

Tableau 3 : nombre de carcasses abattues par classe d'âge et par Etat membre (extrait de l'avis de l'Efsa 2010)

**Table 20:** N° of sheep slaughtered by Member State and age category in 2009

Member State	N° of slaughtered sheep			Total
	below 3 months	3 months – below 12 months	12 months and above	
Austria	23,011	207,100	59,977	290,088
Belgium	548	28,897	105,453	134,898
Bulgaria	141,293	430,805	2,747	574,845
Cyprus	23,000	100,703	11,722	135,425
Czech Republic	6,830	33,329	16,092	56,251
Denmark <sup>1</sup>	0	62,991	26,996	89,987
Estonia	0	4,031	1,985	6,016
Finland <sup>2</sup>	84	26,037	10,097	36,218
France <sup>3</sup>	1,159,436	2,705,352	554,455	4,419,243
Germany <sup>4</sup>	0	825,009	20,709	1,045,718
Greece <sup>5</sup>	296,941	5,641,875	909,545	6,848,361
Hungary	5,314	930	7,042	13,286
Ireland <sup>6</sup>	0	2,313,578	440,681	2,754,259
Italy <sup>7</sup>	5,320,492	592,817	647,747	6,561,056
Latvia	93	5,569	3,620	9,282
Lithuania	65	3,970	1,367	5,402
Luxembourg <sup>8</sup>	575	1,342	310	2,227
Malta <sup>9</sup>	0	41	1,612	1,653
Netherlands <sup>10</sup>	0	595,500	75,400	670,900
Poland <sup>11</sup>	0	29,264	15,769	45,033
Portugal <sup>12</sup>	451,805	580,498	72,642	1,104,945
Romania <sup>13</sup>	1,652,300	1,652,300	2,334,400	5,639,000
Slovakia	69,673	4,051	7,291	81,015
Slovenia <sup>14</sup>	9,291	317	0	9,608
Spain	4,096,735	6,643,355	332,168	11,072,258
Sweden	5,000	215,888	33,782	254,670
Uk	0	13,213,700	2,168,000	15,381,700
EU27	13,262,487	35,919,248	8,061,609	57,220,344

Les pays limitrophes à la France présentent également des politiques disparates, l'Espagne et l'Italie ont une politique d'abattage relativement précoce. L'Italie abat environ 85% des ovins et caprins avant 3 mois, l'Espagne 60% des ovins entre 3 et 12 mois, 37% avant 3 mois et 82% des caprins avant 3 mois. La Belgique, petit producteur mais plus fortement impacté par la tremblante abat 78% de ses ovins au-dessus de 12 mois. Enfin l'Allemagne abat 80% des ovins entre 3 et 12 mois.

## ANNEXE 2 POTENTIEL ZONOTIQUE DE LA TREMBLANTE

### 1) Limites des études épidémiologiques visant à identifier un lien entre tremblante et MCJ (AFSSA 2010)

- La surveillance de la tremblante ne repose pas sur un dépistage systématique des animaux, les informations épidémiologiques sur la prévalence et la distribution de la tremblante sont limitées et incomplètes;
- Les phénomènes d'échanges de biens et des marchandises ainsi que les mouvements des populations compliquent l'analyse des correspondances géographiques entre cas humains et cas animaux ;
- La diversité des agents responsables des EST chez les petits ruminants complique l'analyse. En effet dans l'hypothèse où seules certaines formes (souches) de tremblante auraient un potentiel zoonotique, il faudrait disposer de la capacité d'évaluer l'exposition à ces souches particulières pour pouvoir éventuellement établir un lien épidémiologique entre cette EST animale et la MCJ (étudier le risque spécifique de telle souche de tremblante classique sur tel type de MCJ). Une telle précision dans la caractérisation des souches identifiées grâce à la surveillance des cas d'EST est sur un plan pratique non envisageable du fait de l'extrême lourdeur des méthodes d'identification des souches d'agent des EST ;
- La durée d'incubation de la MCJ limite la pertinence des études rétrospectives, en particulier l'évaluation fiable de l'exposition des individus au cours de leur existence aux facteurs de risque d'intérêt ;
- La connaissance imparfaite des paramètres génétiques de susceptibilité qui peuvent affecter la survenue des cas ;
- La méconnaissance / non prise en compte des différences d'exposition au risque selon différentes sous-populations (par exemple exposition professionnelle ou liée aux loisirs), qui contribue potentiellement à ne pas mettre en évidence de relation par un phénomène de dilution de l'effet.

### 2) Transmission à l'animal de laboratoire

#### a) modèle rongeur

En 2014, la transmission de certaines souches de tremblante à des souris transgéniques surexprimant la PrP humaine (niveau d'expression environ 4 fois celui d'un cerveau humain) est décrite pour la première fois (Cassard et al., 2014) :

- Sur 6 isolats distincts de tremblante, les auteurs observent la transmission de trois isolats aux souris transgéniques homozygotes (Met/Met) après second passage : au bout de deux ans, aucun animal directement inoculé par voie intracérébrale avec ces inocula (premier passage) ne développe de signe clinique ; en revanche, les souris inoculées avec un mélange des cerveaux de ces premières souris (passage secondaire) développent une EST au bout de 12 à 19 mois.
- Un quatrième isolat est transmissible aux souris transgéniques hétérozygotes (Met/Val) après second passage.

Ces souris présentent des maladies similaires des points de vue clinique, lésionnels et biochimiques à celles observées chez les souris infectées avec des souches de MCJ. En 2013, une autre équipe (Wadsworth et al., 2013) n'a pas observé de transmission d'EST à partir de 5 isolats différents de tremblante après passage primaire dans d'autres modèles de souris transgéniques humaines (niveau d'expression 2 à 6 fois celui d'un cerveau

humain). Cependant, la pertinence de ces résultats est discutable car ce modèle de souris transgénique semble très peu sensible, puisque l'ESB n'étant quasiment pas non plus transmissible dans les mêmes conditions expérimentales (3% de transmission).

En conclusion de ces travaux sur les modèles de souris transgéniques humanisées :

- La tremblante classique présente un potentiel zoonotique ;
- Ce potentiel zoonotique pourrait être limité à certaines souches de tremblante ;
- Les périodes d'incubation dans ce modèle seraient très longues, excédant l'espérance de vie des rongeurs (3 à 4 ans).

#### b) Modèles primates

En 2015, la transmission d'une EST par voie intracérébrale à un macaque cynomolgus à partir d'un isolat de tremblante classique est décrite (Comoy et al., 2015). La maladie survient après 10 ans d'incubation, confirmant ainsi la très longue période d'incubation de la tremblante dans les modèles exprimant une PrP de primate (humain pour les souris TG CF ci-dessus ou non-humain), puisque dans les mêmes conditions expérimentales, l'ESB classique et l'ESB atypique de type L sont transmissibles en moins de trois ans dans ce modèle (Lasmezas et al., 1996 ; Comoy et al., 2008).

Des anciennes publications relataient déjà la transmission d'EST à partir d'isolat de tremblante à plusieurs espèces de primates non humains : saïmiri, capucins, macaques (Gibbs and Gajdusek, 1972 ; Gajdusek, 1977) et marmousets (Baker et al., 1993). Chez le macaque, un isolat de tremblante (Compton) transmet la maladie après 5 ½ ans d'incubation mais uniquement lorsque cet isolat avait subi plusieurs passages successifs chez la souris, tandis qu'il ne l'était pas par passage direct au macaque (Gibbs and Gajdusek, 1972). Il convient cependant de noter que l'étude par passage direct s'achève au bout de 7 ans d'incubation : une période de surveillance plus longue (similaire au dix ans observés dans l'étude de 2015) aurait peut-être conduit à une transmission efficace. Un second isolat de tremblante (issu de l'Illinois et à l'origine de la souche de tremblante C506M3 adaptée à la souris) a induit la maladie chez le macaque en 6 ans.

### ANNEXE 3 CONSIDERATIONS EPIDEMIOLOGIQUES

L'EFSA a rendu un avis sur l'analyse de l'évolution de la situation épidémiologique de la tremblante dans les pays européens depuis 10 ans (EFSA 2014). Cette analyse montre une évolution contrastée de la situation selon les pays concernant la tremblante classique chez les ovins». Six pays dont la France ont vu une diminution significative du taux de prévalence observé au fil des années ; en revanche d'autres n'ont pas montré de changement de prévalence significatif .

**Pour les ovins : Globalement, à l'échelle européenne (EU27) il n'est pas observé de baisse de la prévalence de la maladie**, avec une prévalence dans la population testée de 5,5 cas à l'abattoir pour 10 000 animaux testés de plus de 18 mois en 2012. Une tendance stable est observée depuis 2012 (efsa 2016 page 39). Plus précisément les données du rapport EFSA de 2016 (efsa 2016) permettent de calculer une **prévalence de 2,5 cas positif pour 10 000 ovins testés à l'abattoir en 2015 en Europe**<sup>4</sup>.

Cette même analyse (EFSA 2014) et les données plus récentes (EFSA 2016) montrent que la situation française s'est améliorée avec une diminution de la prévalence au fil des années et une prévalence en 2015 de 0% à l'abattoir<sup>5</sup>. Les données les plus récentes confirment cette situation pour 2016 (Cazeau et al 2016 ). Il existe néanmoins quelques cas de tremblante détectés par la surveillance clinique.

**Pour les caprins**, une tendance significative à la baisse de la prévalence de la tremblante classique est observée uniquement pour la France, et non pour les autres pays. Seuls cinq pays ont rapporté des cas de tremblante atypique chez les caprins, sans tendance statistiquement significative en terme d'évolution (EFSA 2014).

En Europe (EFSA 2016), les données permettent de calculer en 2015 une prévalence de 1,8 cas positifs pour 10 000 caprins testés à l'abattoir<sup>6</sup>.

En France, les mêmes données montrent une prévalence de 1,1 cas pour 10 000 caprins testés à l'abattoir<sup>7</sup>

En ce qui concerne la tremblante atypique chez les ovins, elle a été détectée dans 21 pays. Il n'y a pas de modification significative de la prévalence de la tremblante atypique dans la quasi-totalité de ces pays, à l'exception de la France (décroissance significative), et du Royaume-Uni (croissance significative). Seuls cinq pays ont rapporté des cas de tremblante atypique chez les caprins, sans tendance statistiquement significative en terme d'évolution (EFSA 2014)

#### **Amélioration génétique**

L'avis de l'EFSA de 2014 (EFSA Journal 2014 ;12(7) :3781) a aussi analysé le programme d'amélioration génétique de la population ovine basé sur l'élimination progressive de l'allèle VRQ de sensibilité et de sélection de l'allèle ARR de résistance à la tremblante classique. En France ce programme a montré une forte efficacité dans le rameau de sélection qui représente environ 10% de la population ovine française, avec une fréquence de 72% du génotype résistance ARR/ARR observée en 2012. Néanmoins, il a été mentionné dans divers avis (Anses juillet 2010) que la diffusion de cet allèle de résistance dans la population ovine générale est très lente. Il n'y a pas à ce jour d'estimation correcte de la fréquence de l'allèle de résistance dans la population des brebis reproductrices dans la mesure où cela nécessiterait un échantillonnage tenant compte de la variabilité inter-races, ce qui n'est pas le cas avec le sondage effectué aléatoirement chaque année dans le cadre du plan de surveillance européen.

<sup>4</sup> Intervalle de confiance 95% 1,6-3,8 (Wilson score, OpenEpi 3.0 website)

<sup>5</sup> Intervalle de confiance 95% 0-3,7

<sup>6</sup> Intervalle de confiance 95% 0,9-3,5

<sup>7</sup> Intervalle de confiance 95% 0,2-6,2