

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles animales. Aspects épidémiologiques

J. BRUGÈRE-PICOUX*, H. BRUGÈRE**

* Professeur de pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort

** Professeur de physiologie et thérapeutique, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort

Résumé

Cet article présente les dernières données épidémiologiques concernant les encéphalopathies spongiformes transmissibles animales, en particulier l'encéphalopathie spongiforme bovine en Grande-Bretagne et dans d'autres pays où cette maladie est sporadique.

La réceptivité génétique de la tremblante du mouton, les modes de transmission de ces encéphalopathies spongiformes chez l'animal et le risque éventuel d'une transmission à l'homme sont discutés.

Les moyens de lutte concernant la santé publique et la santé animale sont présentés.

Mots-clés : Encéphalopathies spongiformes transmissibles, Encéphalopathie spongiforme bovine, Tremblante, Prion, Epidémiologie.

Summary

Transmissible spongiform encephalopathy in animals. Epidemiology

This article presents an update of data about the transmissible spongiform encephalopathies which affect some animal species, particularly bovine spongiform encephalopathy in Great Britain and in other countries where this disease is sporadic.

The genetic susceptibility of scrapie in sheep and the natural transmission of these spongiform encephalopathies are discussed.

The control measures for public health and animal health are presented.

Keywords: Transmissible spongiform encephalopathies, Bovine spongiform encephalopathy, Scrapie, Prion, Epidemiology.

Introduction

Des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) animales on ne connaissait en 1985 que la tremblante du mouton et de la chèvre, l'encéphalopathie transmissible du vison d'élevage et la maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages américains. L'apparition en Grande-Bretagne de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) sous une forme enzootique a suscité un intérêt grandissant tant dans le domaine vétérinaire que dans celui de la recherche biologique et médicale en raison des incertitudes concernant les risques liés à ce type d'affection due à un agent transmissible non conventionnel (ATNC) ou prion.

Epidémiologie des ATNC chez l'animal

Répartition géographique et espèces affectées

Maladie connue depuis plus de deux siècles et décrite chez les moutons anglais sous le nom de « Scrapie », la tremblante sévissait en fait dans toute l'Europe. L'utilisation de moutons européens comme reproducteurs assura la diffusion de cette affection sur les autres continents. Actuellement, la tremblante du mouton et de la chèvre connaît une répartition mondiale. S'agissant d'une affection considérée comme une maladie honteuse, son incidence reste encore mal évaluée car les éleveurs de moutons ne souhaitent pas toujours signaler son existence dans leurs troupeaux contaminés (où l'incidence clinique est relativement modérée, de l'ordre de 5 à 10 % de la production annuelle) [1].

Si l'on attachait peu d'importance à la description en 1980 de la maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages américains [2], il n'en fut pas de même lors de l'apparition de l'ESB [3] au Royaume-Uni du fait de ses retombées économiques et de la réaction de l'opinion publique. Le nombre de cas de suspicion n'a cessé d'augmenter (Figure 1) jusqu'à l'époque charnière actuelle, où l'on peut enfin observer une diminution relative du nombre de cas déclarés [4]. Ainsi, en neuf ans, on a enregistré, au 31 mars 1994, 123 904 cas dans 30 024 troupeaux en Grande-Bretagne et 1 231 cas en Irlande du Nord [5]. Dans les troupeaux affectés, on retrouve régulièrement une faible incidence indiquant qu'il ne s'agit pas d'une maladie infectieuse au sens pastorien du terme : 40 % des troupeaux n'ont eu qu'un

seul cas d'ESB et 75 % n'ont pas eu plus de quatre cas [4].

L'ESB n'est rencontrée sous une forme enzootique que dans le Royaume-Uni. La maladie a été reconnue officiellement en 1989 en République d'Irlande (80 cas en mai 1994), en 1990 en Suisse (72 cas en mai 1994) [6] et en 1991 en France (9 cas en juin 1994). Elle a été aussi déclarée chez des bovins importés d'Angleterre (1 à 4 cas en mai 1994), avant 1990 dans le sultanat d'Oman et dans les Iles Falkland, puis en 1993 au Danemark, au Portugal, en Allemagne et au Canada [6]. Les Américains ont suspecté la possibilité d'une contamination d'élevages de visons ayant consommé les carcasses de vaches abattues suite à un syndrome de la « vache couchée » [7] car une EST avait été décrite en 1947 chez le vison sur le continent américain [8] et retrouvée ensuite en Finlande ainsi qu'en Allemagne et en Russie.

Parallèlement à la maladie bovine, d'autres cas d'encéphalopathie spongiforme transmissible furent décrits depuis 1986 chez des ruminants exotiques dans les zoos ou les parcs naturels britanniques, en particulier chez le grand koudou (*Tragelaphus strepsiceros*) [9] et le mouflon [10].

L'apparition dès 1990 d'une encéphalopathie spongiforme transmissible chez des chats domestiques anglais [11] a montré que la notion de barrière d'espèce, établie et acceptée avec la tremblante depuis de nombreuses années, pouvait être remise en question avec l'agent de l'ESB. En mai 1994, environ 50 cas ont été confirmés [6].

D'autres cas d'encéphalopathie spongiforme ont été décrits chez des félinés sauvages en captivité sans que l'on puisse conclure à une EST.

Enfin, un cas d'encéphalopathie spongiforme a été observé en 1991 chez une autruche dans un zoo allemand sans que l'on puisse établir également le caractère transmissible de l'affection. Il faut remarquer que des lésions de spongieuse ne sont pas spécifiques d'une maladie due à un agent transmissible non conventionnel ou prion et que la transmissibilité ne peut se démontrer formellement que par inoculation, au mieux à un animal de l'espèce impliquée.

Par ailleurs, il n'a jamais été observé de cas naturels ou expérimentaux chez les volailles. Quant au porc, seule une inoculation intracérébrale de matériel d'origine bovine a permis de reproduire une encéphalopathie [12].

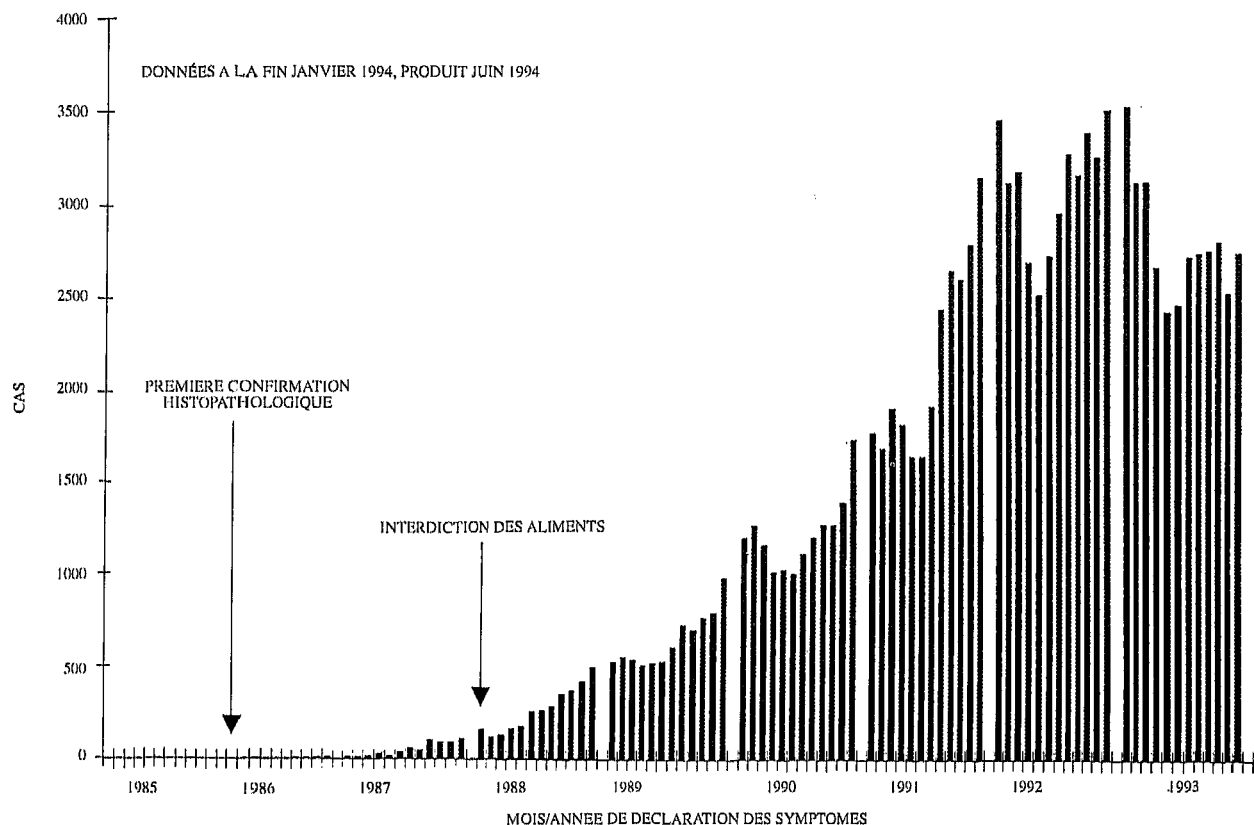


Figure 1

Nombre de cas d'ESB confirmés par mois et par année d'apparition des symptômes [6].

La flèche indique la date de la première confirmation histologique. Les cas recensés auparavant furent identifiés par analyse rétrospective des tableaux cliniques.

Etiologie

Les affections dues aux ATNC présentent le caractère original d'être à la fois des maladies transmissibles et de dépendre d'une sensibilité génétique qui peut laisser penser qu'il s'agit de maladies héréditaires chez les animaux atteints.

Maladie transmissible

Le caractère transmissible de la tremblante du mouton a été montré dès 1936 par Cuillé et Chelle [13, 14] qui ont aussi souligné la très longue période d'incubation.

Dose infectante/voie d'inoculation/durée d'incubation

Le caractère inoculable des EST a permis une expérimentation aussi bien chez l'espèce sensible que chez les espèces de laboratoire. Toutes ces expériences

ont établi la dépendance de la durée d'incubation vis-à-vis de la dose infectante.

Classiquement, on admet que la transmission par la voie intracérébrale (IC) est la plus efficace et qu'une hiérarchie peut être établie dans l'ordre suivant : IC, intraveineuse, intrapéritonéale (IP), sous-cutanée puis voie orale. Cette règle établissant pour une même dose inoculée une durée d'incubation plus courte pour la voie intracérébrale vient d'être remise en cause [15] : lors du premier passage de cinq souches d'ATNC ovins chez des souris inoculées par les voies IC et IP, les durées d'incubation ont été identiques pour les voies IC et IP pour trois souches, la voie IC s'est révélée plus efficace dans un cas alors que le cinquième isolat n'a permis la reproduction de la maladie que par la voie IP. Ceci a également été observé avec divers ATNC bovins inoculés par les voies IC et IP chez différentes souches de souris [16]. Les résultats obtenus avec ces divers inoculats bovins permettent par ailleurs de

suggérer l'existence d'un même agent bovin à l'origine de l'ESB au Royaume-Uni, ce qui n'est pas le cas avec la tremblante des petits ruminants où l'on distingue plusieurs souches d'ATNC (Bruce 1994). Il a, par ailleurs, été possible de reproduire la tremblante chez le mouton et la chèvre par la voie orale avec l'ATNC bovin en n'utilisant que 10 fois la dose infectante par voie IC [17].

Modes de contamination

Ces données permettent de comprendre les modes de contamination des ruminants dans les conditions naturelles, où la voie orale semble tenir une place privilégiée :

- la tremblante a été reproduite expérimentalement chez le mouton et chez la chèvre après l'ingestion de placenta de brebis infectées [18],
- lors de l'apparition de l'ESB, le seul dénominateur commun entre les bovins atteints était l'administration d'un aliment comportant des farines de viandes ou d'os dont le mode de préparation avait changé en 1980, permettant ainsi d'estimer que les jeunes bovins avaient pu être infectés à partir de 1981, le plus souvent vers l'âge de 6 mois,
- l'interdiction des farines de viandes dans l'alimentation des bovins en juillet 1988 a diminué l'incidence de la maladie dans la classe des 2 ans à partir de 1991, puis dans la classe des 3 ans en 1992 [19],
- la reproduction expérimentale de la tremblante avec administration de l'ATNC bovin par la voie orale a été très efficace chez la souris [20], ainsi que chez le mouton et la chèvre [17],
- les premiers cas d'encéphalopathie spongiforme transmis par l'intermédiaire d'un aliment contaminé par des carcasses de ruminants ont été observés il y a plusieurs années chez le vison [7].

D'autres modes de contamination « accidentels » ont été notés comme, par exemple chez le mouton, la transmission iatrogène de l'agent infectieux par l'intermédiaire d'un vaccin formolé contre le « louping-ill » [21].

La transmission « verticale », c'est-à-dire de la mère au fœtus, des EST reste toujours un sujet de discussion. Bien que toujours évoquée dans le cas de la tremblante, les recherches actuelles sur l'ESB ne la confirment pas pour l'instant [6]. La contamination de l'agneau par le placenta au moment de l'agnelage ou plus tard du fait de la contamination de l'environnement, en raison de la résistance de l'ATNC dans le milieu extérieur [22] est une explication. Les risques de transmission de la mère au jeune selon la date de leur séparation avaient d'ailleurs été étudiés par

Hourrigan *et al.* [23] : 10 % à la naissance, 16 % à 4 mois, 29 % à 9 mois et 41 % à 20 mois.

Certaines observations chez les antilopes Koudou en Grande-Bretagne montrent que les possibilités de transmission de la mère au jeune (après un contact pendant 6 mois) [24] ou d'un individu à l'autre [25] sont possibles.

Enfin, les expériences de transfert d'embryons chez la brebis semblent maintenant exclure la possibilité d'une contamination de la mère à l'embryon [26]. Des expériences sont en cours pour confirmer l'absence de ce risque [27].

À la suite de l'inoculation, l'ATNC se distribue et se réplique dans le système réticulolymphocytaire, ceci correspondant à la période d'incubation. À partir des tissus viscéraux, l'infection du système nerveux périphérique (SNP) provoquera ultérieurement l'atteinte du système nerveux central. Les organes lymphoïdes d'un animal atteint peuvent ainsi être infectés largement avant l'apparition des symptômes (dépendants de l'atteinte ultérieure du système nerveux central). Sur un modèle souris (inoculé par la voie IP avec 6 souches ovines), Kimberlin [28] a montré que la durée de l'incubation est proportionnelle à celle de la réplique de l'agent dans l'encéphale. Dans le cas d'une période d'incubation de longue durée, les symptômes cliniques peuvent ne pas apparaître et conduire à la conclusion erronée qu'il n'y a pas eu de transmission.

Maladie à forte composante génétique

Dès 1962, Parry [29] considérait la tremblante comme étant une maladie génétique dont le caractère transmissible ne relèverait que des conditions artificielles de l'expérimentation. En réalité s'il y a bien un agent pathogène transmis dans les conditions évoquées plus haut, la réceptivité des animaux est liée à des conditions étroitement dépendantes du génome. La première acquisition a été la démonstration chez le mouton d'un contrôle de la durée d'incubation par un gène appelé « Sip » (Scrapie incubation period). Une prévention génétique de la tremblante avait même été envisagée en 1985 par la sélection de reproducteurs résistants à une inoculation expérimentale (études effectuées sur 7 ans sur 294 moutons en Angleterre ayant permis d'obtenir des résultats satisfaisants) [30]. Cependant des expériences ultérieures ont montré que si certains moutons pouvaient se révéler « résistants » à une souche donnée d'ATNC ovine, ils pouvaient être sensibles à une autre souche ovine [31].

La possibilité d'une incompatibilité entre la PrPc synthétisée par l'hôte et la PrPsc du prion infectant observée partiellement au sein d'une même espèce permet d'expliquer la notion de **barrière d'espèce**.

Le polymorphisme génétique ovin a été recherché par Goldmann *et al.* [32] qui ont mis en évidence ce polymorphisme au niveau du codon 136 du gène codant la protéine prion sur des moutons de race Cheviot infectés expérimentalement. Ce polymorphisme a été retrouvé dans des cas de tremblante naturelle : dans deux races françaises d'origines géographiques différentes (Romanov et Ile-de-France), on a démontré une forte association entre l'allèle du gène PrP codant pour la Valine en position 136 (136 Val) et la susceptibilité à la tremblante. Les moutons homozygotes de ces deux races portant cet allèle développent la tremblante beaucoup plus jeunes que les hétérozygotes [33]. L'âge d'apparition de la maladie dépend donc de la génétique de l'hôte. Mais, dans certaines races (Lacaune, Manech et Préalpes), ce polymorphisme du codon 136 n'existe pas [34]. D'autres déterminants génétiques de la susceptibilité ont été mis en évidence sur les codons 154 et 171 dans des races anglaises [35].

Etude clinique des affections dues aux ATNC : Exemple des ruminants domestiques

Cliniquement, les encéphalopathies spongiformes transmissibles sont caractérisées, après une longue période d'incubation, par l'apparition de troubles nerveux sensitifs et moteurs évoluant très lentement, de façon apyrétique, vers une issue toujours fatale. Du point de vue anatomo-pathologique, il s'agit d'affections dégénératives du système nerveux central.

Symptômes

La symptomatologie des EST est très caractéristique chez les ruminants. Après une période d'incubation remarquablement longue (en général 1 à 2 ans chez les petits ruminants, 3 à 4 ans chez les bovins) apparaissent les manifestations cliniques. Celles-ci peuvent présenter de nombreuses variations mais elles traduisent toujours des troubles nerveux sensitifs et moteurs.

Les premiers signes sont très discrets et, souvent, seul l'éleveur sera capable d'identifier les modifications du comportement de l'animal atteint : nervo-

sité, agressivité, inquiétude (pouvant se traduire par des mouvements de défense), grincements de dents, position anormale des oreilles...

D'autres symptômes traduisant des troubles de la sensibilité peuvent être notés : prurit (symptôme dominant, à l'origine de la dénomination de « scrapie » chez le mouton), léchage excessif, hyperesthésie...

Enfin, des troubles locomoteurs ou des anomalies de postures sont observés : ataxie locomotrice (en particulier au niveau des membres postérieurs) accentuée lors du trot, tremblements musculaires, port de tête anormal, chutes...

Des troubles neurovégétatifs sont aussi notés : troubles de la miction avec un taux élevé de contractions vésicales en phase de remplissage de la vessie et une instabilité urétrale [36], baisse de la motricité gastrique et réduction du temps de rumination [37]. L'appétit est conservé mais fortement réduit, d'où un amaigrissement. L'évolution clinique est insidieuse et tend toujours vers une aggravation et la mort au bout d'un à six mois.

Chez le mouton, l'expression clinique peut présenter des variations considérables qui ont été à l'origine de la recherche des différentes souches d'ATNC ovines.

Lésions

Les lésions caractéristiques sont observées à l'examen histologique de l'encéphale. Les localisations anatomiques diffèrent selon l'espèce concernée et la souche d'ATNC. Elles concernent les neurones (rétraction et augmentation de la basophilie, vacuolisation du corps cellulaire) et le neuropile (spongiose interstitielle). Enfin, on peut remarquer parfois la présence de plaques amyloïdes et une atteinte des astrocytes (hypertrophie des astrocytes et astrogliose).

D'autres lésions associées à la tremblante ont été signalées :

- lésions rétinienues [38, 39],
- lésions musculaires identiques à la dégénérescence cireuse de Zenker [40, 41].

Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique positif repose sur des données épidémiologiques et sur l'examen clinique des animaux adultes. Le diagnostic différentiel est important à considérer car, par exemple, 15 % des cas

d'ESB déclarés au Royaume-Uni se révèlent négatifs lors des examens histopathologiques.

Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de ces affections spongiformes est essentiellement histologique bien qu'il ne s'agisse pas d'un moyen fiable à 100 % pour confirmer l'existence de la maladie [42]. L'astrocytose, les vacuolisations neuronales ou la spongiose du neuropile, sans être pathognomoniques des EST, constituent néanmoins une forte présomption surtout lorsqu'elles sont associées. L'immunohistochimie (avec des anticorps anti-PrP^{sc}) représente une aide importante pour ce diagnostic histologique mais ne permet pas une utilisation en routine [43].

L'observation au microscope électronique des filaments associés à la tremblante ou « scrapie-associated fibrils » (SAF), utilisée pour la confirmation des suspicion d'ESB au Royaume-Uni, peut représenter une aide au diagnostic rapide (48 h) des EST [44, 45].

La mise en évidence de la protéine « prion » à partir du tissu cérébral est possible par la technique du Western-Blot. Cette même méthode a été employée à partir d'une biopsie de nœuds lymphatiques superficiels chez des moutons en période d'incubation [46]. Les études récentes de Muramatsu *et al.* [47] et Farquhar *et al.* [48] confirment que la recherche de cette protéine dans les tissus lymphoïdes représentent un test de diagnostic précoce.

Il n'existe pas pour l'instant de marqueurs utilisables pour un diagnostic de routine *ante mortem*. Un marqueur urinaire non spécifique (retrouvé aussi chez l'homme atteint de la maladie d'Alzheimer), détecté pour l'instant par électrochimie, a été également mis en évidence dans l'urine de moutons et de vaches atteints d'EST [49].

Les encéphalopathies transmissibles animales et risque pour l'homme

Le risque d'une transmission de l'ESB à l'homme a été évoqué lors de l'apparition d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob chez deux fermiers ayant eu des cas d'ESB dans leurs troupeaux [50, 51]. Selon les épidémiologistes anglais, ces cas ne permettent pas d'étayer l'hypothèse d'une transmission animal-homme.

Dès l'apparition de l'ESB, tous les facteurs de risque ont été évalués à partir des travaux effectués

sur la tremblante du mouton. Ces facteurs doivent tenir compte de la notion de barrière d'espèce (souche d'ATNC, hôte), de la voie d'inoculation (cf. § transmission), des tissus contaminants et des mesures mises en œuvre.

Barrière d'espèce

Malgré la notion de barrière d'espèce, le risque de zoonose ne pouvait être écarté avec certitude en raison de la reproduction expérimentale de la tremblante chez la chèvre suite à l'inoculation de tissu cérébral provenant d'une personne morte d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob [52]. De nombreuses expériences de transmission interspèces ont conduit à des résultats positifs fréquemment, mais non systématiquement, soulignant l'existence de plusieurs barrières d'espèces.

Le pouvoir pathogène de l'agent transmissible non conventionnel (ATNC) des encéphalopathies spongiformes peut se révéler différent d'une espèce à l'autre. Cette notion de barrière d'espèce est illustrée par le tableau 1.

En ce qui concerne l'ESB, il a été possible de reproduire expérimentalement la maladie chez d'autres espèces, en particulier par inoculation intracérébrale, comme chez le porc et le singe (ouistiti). On peut cependant remarquer que, dans ce dernier cas, la durée de l'incubation s'est révélée plus longue pour l'agent de l'ESB (4 ans) que dans le cas de la tremblante (3 et 3,5 ans) chez les singes (2 sujets par agent) inoculés respectivement avec l'agent bovin ou l'agent ovine [54].

Il a été longtemps admis que lors de passage en série d'un ATNC sur une autre espèce, celui-ci s'adaptait à l'espèce receveuse. Des études réalisées à partir d'ATNC bovins et provenant d'espèces diverses atteintes spontanément ou inoculées avec l'agent de l'ESB (chat, koudou, nyala, porc, mouton et chèvre) ont montré, après passage sur souris, qu'un premier passage sur une espèce modifie peu l'identité de l'agent de l'ESB qui semble unique [16]. *Ainsi, cette notion de barrière d'espèce est un phénomène complexe, qui doit tenir compte des modalités de l'inoculation, de la pathogénie de l'infection et de la souche d'ATNC utilisée* [16].

Tissus contaminants

En ce qui concerne la sécurité des produits d'origine animale, une liste des « tissus à risque » a été pré-

Tableau 1

Quelques exemples de l'altération du pouvoir pathogène après passage sur différentes espèces [53].

<i>ATNC et espèce</i>	<i>Passage sur une autre espèce</i>	<i>Modification du pouvoir pathogène</i>
Souche scrapie Chandler de la souris et du rat	Passage en série sur hamster	Diminution progressive du pouvoir pathogène pour la souris
Souche naturelle de l'encéphalopathie transmissible du vison	Passage en série sur hamster	Diminution progressive du pouvoir pathogène pour le vison
Souche expérimentale SPG9 d'origine caprine de la souris	1 passage sur singe (atèle) 1 passage sur singe-écureuil	Pouvoir pathogène conservé pour la souris Non pathogène pour la souris
Souche de la tremblante naturelle chez la chèvre	Transmission directe... 1 passage sur vison	à la souris non pathogène pour la souris

sentée par l'OMS à partir de données établies par inoculation à la souris de tissus ovins. Cette liste présente l'inconvénient de ne pas tenir compte de la chronologie de l'infection (les tissus lymphoïdes sont d'abord les plus virulents, le système nerveux central l'étant plus en fin d'évolution) (Tableau 2). Dans le cas de l'ATNC bovin, les premières expérimentations ont laissé penser que seul le système nerveux central s'avérait infectant [55] jusqu'aux études récentes de Wells *et al.* [56]. Ces études, pratiquées chez des veaux inoculés *per os* à l'âge de 4 mois avec du tissu cérébral pathologique (100 g), ont montré l'infectivité de l'iléum distal dès 6 mois après l'inoculation (sans l'apparition de signes cliniques). Cette infectivité de l'iléum distal n'était pas retrouvée chez les bovins atteints cliniquement d'ESB [57]. Cette étude confirme les données connues sur la pathogénie de l'infection due à l'ATNC et a amené les autorités anglaises à étendre l'interdiction des abats bovins aux tissus lymphoïdes des veaux âgés de moins de 6 mois (thymus, intestin) [58].

Le risque de contamination lié à l'ATNC dans le cas des encéphalopathies spongiformes des ruminants a été évalué à partir des données bibliographiques relatives à la tremblante chez le mouton, en particulier avec les travaux de Hadlow *et al.* en 1980 [60] et 1982 [61] (Tableau 2).

Ce tableau 2 a été établi à partir de données antérieures au problème soulevé par l'ESB. On peut noter que, pour d'autres auteurs comme Hourigan en 1988 [62], l'ATNC peut être retrouvé également dans l'utérus, l'ovaire et le placenta ou dans le rein. Il en est de même pour les glandes salivaires qui

Tableau 2

Classification des tissus contaminants selon le titre infectieux et la période d'incubation de la tremblante naturelle chez le mouton [59].

<i>Titre infectieux</i>	<i>Phase préclinique (Age : 10-25 mois)</i>	<i>Phase clinique (Age : 34-57 mois)</i>
<i>Fort</i>		Cerveau Moelle épinière
<i>Moyen</i>	Ganglions lymphatiques Rate Colon Amygdales Iléum	Amygdales Ganglions lymphatiques Rate Colon Iléum
<i>Faible</i>	Amygdales Cerveau	Nerf sciatique Surrénales Glande pituitaire Muqueuse nasale Thymus Liquide céphalo-rachidien Moelle osseuse Foie Poumon Pancréas
<i>Non détectable</i>		Muscle squelettique, cœur Mamelle, colostrum, lait Caillot sanguin, sérum, fèces Rein, thyroïde, glandes salivaires, salive Ovaire, utérus, testicules, vésicules séminales

pourraient représenter une source infectieuse non négligeable tout du moins pendant la période d'incubation chez les bovins produisant une grande quantité de salive [48].

Moyens de lutte mis en œuvre

Après l'apparition de l'ESB, des mesures ont été prises à la fois pour assurer la protection du consommateur, même si le risque est impossible à évaluer, et garantir la santé animale. Ces mesures concernent essentiellement l'ESB en Europe.

Au Royaume-Uni, des mesures d'interdiction ont visé la consommation des animaux suspects (novembre 1988), de leur lait (décembre 1988) et de tout abat provenant de bovins âgés de plus de 6 mois (novembre 1989) ainsi que les abats contenant des tissus lymphoïdes (thymus, intestin) chez le veau [58].

En ce qui concerne la santé animale, la première mesure britannique a été d'inscrire l'ESB dans les maladies à déclaration obligatoire (21 juin 1988) et d'interdire tout apport protéique d'origine animale (excepté les aliments lactés) dans l'alimentation des ruminants (18 juillet 1988). A la suite de la reproduction expérimentale de la maladie chez le porc [12], les abats furent interdits pour tous les animaux, ainsi que leur exportation au sein de la Communauté Européenne (25 septembre 1990) puis dans tous les pays (10 juillet 1991). Enfin, ces abats ne peuvent pas être utilisés pour la fabrication d'engrais (6 novembre 1991).

Au sein de la Communauté Européenne l'ESB est soumise à déclaration obligatoire dans le cadre d'un réseau d'épidémiologie. Cette surveillance est plus difficile à mettre en place pour la tremblante qui existe souvent de façon endémique et qui n'est pas soumise dans plusieurs pays à une déclaration obligatoire.

Références

- [1] Chatelain J., Baron H., Baille V., Bourdonnais A., Delasnerie-Lauprêtre N., Cathala F. (1986) Study of endemic scrapie in a flock of Ile-de-France sheep. *Eur. J. Epidemiol.*, **2**, 31-35.
- [2] Williams E.S., Young S. (1980) Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J. Wildlife Dis.*, **16**, 89-98.
- [3] Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T., Gunning R.F., Haddock R.D., Jeffrey M., Dawson M., Bradley R. (1987) A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.*, **121**, 419-420.
- [4] Bradley R., Wilesmith J.W. (1993) Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *British Medical bulletin*, **49**, 932-959.
- [5] Bradley R. (1994) *Communication personnelle*.
- [6] Bradley R. (1994) Les encéphalopathies spongiformes animales en Grande-Bretagne. *Bull. Soc. Vét. Prat. France*, sous presse.
- [7] Marsh R.F. (1991) Risk assessment on the possible occurrence of bovine spongiform encephalopathy in United States. In: Bradley R., Savey M., Marchant B., *Sub-acute spongiform Encephalopathies*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers for the Commission of the European Communities, Bruxelles, 41-46.
- [8] Hartsough G.R., Burger D. (1965) Encephalopathy of mink. I. Epizootologic and clinical observations. *J. Infect. Dis.*, **115**, 387-392.
- [9] Kirkwood J.K., Cunningham A.A., Austin A.R., Wells G.A.H., Sainsbury A.W. (1994) Spongiform encephalopathy in a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) introduced into an affected group. *Vet. Rec.*, **134**, 167-168.
- [10] Wood J.L.N., Lund L.J., Done S.H. (1992) The natural occurrence of scrapie in moufflon. *Vet. Rec.*, **130**, 25-27.
- [11] Wyatt J.M., Pearson J.M., Smeardon G.R., Gruffydd-Jones T.J., Wells G.A.H. (1990) Spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.*, **126**, 513.
- [12] Dawson M., Wells G.A.H., Parker B.N.J., Scott A.C. (1990) Primary parenteral transmission of bovine spongiform encephalopathy to the pig. *Vet. Rec.*, **127**, 338.
- [13] Cuille J., Chelle P.L. (1936) Pathologie animale. La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *C.R. Ac. Sci.*, **26**, 1552-1554.
- [14] Cuille J., Chelle P.L. (1938) La tremblante du mouton est bien inoculable. *C.R. Acad. des Sc.*, **206**, 78-79.
- [15] Kimberlin R.H. (1993) Modified pathogenesis of scrapie of scrapie at first intracerebral passage from sheep to mice. Abstract, *9th International Conference of Virology*, London, p. 318.
- [16] Bruce M., Chree A., McConnell I., Foster J., Pearson G., Fraser H. (1994) Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice: strain variation and the species barrier. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, **343**, 405-411.
- [17] Foster J.D., Hope J., Fraser H. (1993) Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet. Rec.*, **133**, 339-341.
- [18] Pattison I.H., Hoare M.N., Jebbett J.N. (1972) Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie affected sheep. *Vet. Rec.*, **90**, 465-468.
- [19] Hoinville L.J. (1994) Decline in the incidence of BSE in cattle born after the introduction of the feed ban. *Vet. Rec.*, **134**, 274-275.
- [20] Barlow R.M., Middleton, D.J. (1990) Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.*, **126**, 111-112.
- [21] Gordon W.J., Brownlee A., Wilson D.R. (1939) Studies on Louping-ill, tick born fever et scrapie. *Proc. 3rd International Congress of microbiologists* (New York), 362-363.
- [22] Brown P., Gajdusek D.C. (1991) Survival of scrapie virus after 3 years interment. *Lancet*, **337**, 269-270.
- [23] Hourigan J.L., Klingsporn A., Clark W.W., Decamp M. (1979) Epidemiology of scrapie in the United States. In: Prusiner S.B., Hadlow W.J. *Slow transmissible diseases of the nervous system*, New York, Academic Press, **1**, 331-346.
- [24] Kirkwood J.K., Wells G.A.H., Cunningham A.A., Jackson S.I., Scott A.C., Dawson M., Wilesmith J.W. (1992) Scrapie-like encephalopathy in a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) which had not been fed ruminant-derived protein. *Vet. Rec.*, **130**, 365-367.
- [25] Kirkwood J.K., Cunningham A.A., Austin A.R., Wells G.A.H., Sainsbury A.W. (1994) Spongiform encephalopathy in a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) introduced into an affected group. *Vet. Rec.*, **134**, 167-168.
- [26] Foote W.C., Clark, Maciulis A., Call J.W., Hourigan J., Evans R.C., Marshall M.R., De Camp M. (1993) Prevention of scrapie.

- pie transmission in sheep using embryo transfer. *Am. J. Vet. Res.*, 54, 1863-1868.
- [27] Wilesmith J.W. (1994) An epidemiologist's view of bovine spongiform encephalopathy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 343, 357-361.
- [28] Kimberlin R.H., Walker C.A. (1988) Incubation periods in six models of intraperitoneally injected scrapie depend on the dynamics of agent replication within the nervous system and not the lymphoreticular system. *J. Gen. Virol.*, 69, 2953-2960.
- [29] Parry H.B. (1962) Scrapie: a transmissible and hereditary disease of sheep. *Hereditary*, 17, 75-105.
- [30] Davies D.C., Kimberlin R.H. (1985) Selection of swaledale sheep of reduced susceptibility to experimental scrapie. *Vet. Rec.*, 116, 211-214.
- [31] Foster J.D., Dickinson A.G. (1988) The unusual properties of CH 1641, a sheep-passaged isolate of scrapie. *Vet. Rec.*, 123, 5-8.
- [32] Goldmann W., Hunter N., Foster J.D., Salbaum J.M., Beyreuther, Hope J. (1990) Two alleles of a neuronal protein gene linked to scrapie in sheep. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 2476-2480.
- [33] Laplanche J.L., Chatelain J., Westaway D., Thomas S., Dussauby M., Brugère-Picoux J., Launay J.M. (1993) PrP polymorphisms associated with natural scrapie discovered by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics*, 15, 30-37.
- [34] Laplanche J.L., Chatelain J., Beaudry P., Dussauby M., Bounneau C., Launay J.M. French autochthonous scrapied sheep without the 136 PrP polymorphism. *Mammalian Genome* (sous presse).
- [35] Goldmann W., Hunter N., Smith G., Foster J., Hope J. (1994) PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J. General Virology*, 75, 989-995.
- [36] Combrisson H., Robain G., Brugère-Picoux J., Chatelain J., Brugère H. (1991) Modifications des paramètres urodynamiques chez la brebis atteinte de tremblante. *Bull. Acad. Vét. de France*, 64, 257-266.
- [37] Austin A.R., Simmons M.M. (1993) Reduced rumination in bovine spongiform encephalopathy and scrapie. *Vet. Rec.*, 132, 324-325.
- [38] Barnett K.C., Palmer A.C. (1971) Retinopathy in sheep affected with natural scrapie. *Res. Vet. Sci.*, 12, 383-387.
- [39] Cuille J., Darraspen E., Chelle P.L., Florio R. (1938) Des lésions oculaires dans la tremblante du mouton. *Rev. Méd. Vét.*, 114, 281-283.
- [40] Bosanquet F., Daniel P.M., Parry H.B. (1956) Myopathy in sheep; its relationship to scrapie and to dermatomyositis and muscular dystrophy. *Lancet*, 271, 737-746.
- [41] Parry H.B. (1957) Scrapie and related myopathies in sheep. *Vet. Rec.*, 69, 43-55.
- [42] Clark A.M. (1991) Diagnosis of scrapie. *Vet. Rec.*, 128, 214.
- [43] Miller J.M., Jenney A.L., Taylor W.D., Marsh R.F., Rubenstein R., Race R.E. (1993) Immunohistochemical detection of prion protein in sheep with scrapie. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 5, 309-316.
- [44] Dawson M., Mansley L.M., Hunter A.R. (1987) Comparison of scrapie associated fibril detection and histology in the diagnosis of natural sheep scrapie. *Vet. Rec.*, 121, 591.
- [45] Scott P.R., Done S.H., Venables C., Dawson M. (1987) Scrapie-associated fibrils as an aid to the diagnosis of natural sheep scrapie. *Vet. Rec.*, 120, 280-281.
- [46] Ikegami Y., Ito M., Isomura H. *et al.* (1991) Pre-clinical and clinical diagnosis of scrapie by detection of PrP protein in tissues of sheep. *Vet. Rec.*, 128, 271-275.
- [47] Muramatsu Y., Onodera A., Horiuchi M., Ishiguro N., Shinagawa M. (1993) Detection of PrPSc in sheep at the preclinical stage of scrapie and its significance for diagnosis of insidious infection. *Arch. Virol.*, 134, 427-432.
- [48] Farquhar C.F., Dornan F., Somerville R.A., Tunstall A.M., Hope J. (1994) Effect of Sinc genotype, agent isolate and route of infection on the accumulation of protease-resistant PrP in non-central nervous system tissues during the development of murine scrapie. *J. General Virology*, 75, 495-504.
- [49] Brugère H., Banissi-Sabourdy C., Brugère-Picoux J., Wilesmith J.W., Bradley R. (1993) Electrochemical studies of urine of sheep with scrapie and cows with BSE. In: « Bovine spongiform encephalopathy. Where are we now ». Proceedings of a consultation on BSE with the Scientific Veterinary Committee of the Commission of the European Communities, 14-15, September, Bruxelles (sous presse).
- [50] Ridley R.M., Baker H.F. (1993) Occupational risk of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 341, 641-642.
- [51] Sawcer S.J., Yuill G.M., Esmonde T.G.F., Estibeiro P., Ironside J.W., Bell J.E., Will R.G. (1993) Creutzfeldt-Jakob disease in an individual occupationally exposed to BSE. *Lancet*, 341, 642.
- [52] Hadlow W.J., Prusiner S.B., Kennedy R.C., Race R.E. (1980) Brain tissue from persons dying of Creutzfeldt-Jakob disease causes scrapie-like encephalopathy in goats. *Ann. Neurol.*, 89, 628-631.
- [53] Kimberlin R.H., (1991) Agent host interactions and pathogenesis. In: Bradley R., Savey M., Marchant B. *Sub-acute spongiform Encephalopathies*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers for the Commission of the European Communities, Bruxelles, p. 137-147.
- [54] Baker H.F., Ridley R.M., Wells G.A.H. (1993) Experimental transmission of BSE and scrapie to the common marmoset. *Vet. Rec.*, 132, 403-406.
- [55] Middleton D.J., Barlow R.M. (1993) Failure to transmit bovine spongiform encephalopathy to mice by feeding them with extraneural tissues of affected cattle. *Vet. Rec.*, 132, 545-557.
- [56] Wells G.A.H., Dawson M., Hawkins S.A.C., Green R.B., Dexter I., Francis M.E., Simmons M.M., Austin A.R., Horgan M.W. (1994) Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 135, 40-41.
- [57] Fraser A., Foster J.D. (1994). In: « Bovine spongiform encephalopathy. Where are we now ». Proceedings of a consultation on BSE with the Scientific Veterinary Committee of the Commission of the European Communities, 14-15, September 1993, Bruxelles (sous presse).
- [58] Government extends ban on specified bovine offals (1994). *Vet. Rec.*, 135, 26.
- [59] Will R.G. (1991) Is there a potential risk of transmission of BSE to the human population and how may this be assessed? In: Bradley R., Savey M., Marchant B. *Sub-acute spongiform Encephalopathies*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers for the Commission of the European Communities, Bruxelles, 179-186.
- [60] Hadlow W.J., Kennedy R.C., Race R.E. *et al.* (1980) Virologic and neurohistologic findings in dairy goats affected with natural scrapie. *Vet. Pathol.*, 17, 187-199.
- [61] Hadlow W.J., Kennedy R.C., Race R.E. (1982) Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J. Infect. Dis.*, 146, 657-664.
- [62] Hourigan J.L. (1988) Epidemiology of scrapie in the United States. In: Proc. 92th Annual Meeting U.S. Animal Health Assoc., 386-401.