

LES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES

Pastoret P.P.

Service d'Immunologie – Vaccinologie de l'Université de Liège

ABSTRACT

Mad cow crisis (Bovine Spongiform Encephalopathy) had many consequences on the regulatory framework in several fields. It is now obvious that the agent of bovine spongiform encephalopathy is transmissible to man, provoking a new condition which differs from the sporadic form of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) called variant or new variant (vCJD). This paper tries to review the most important new findings in the scientific field of spongiform encephalopathies.

La crise de la vache folle (ou encéphalopathie spongiforme bovine) a eu des répercussions dans de nombreux domaines, surtout depuis que l'on sait que l'agent responsable est transmissible à l'homme, chez qui il est à l'origine d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) appelée variant ou nouveau variant (vCJD).

La présente contribution fait le point sur les plus importantes données récentes concernant les encéphalopathies spongiformes.

Introduction

L'attribution en 1997 du prix Nobel de Médecine à Stanley PRUSINER récompensait les travaux du père de la théorie des prions qui, d'après lui, seraient les agents responsables des encéphalopathies spongiformes. Cette attribution survenait en pleine crise provoquée par l'une de ces encéphalopathies spongiformes, la maladie dite de la «vache folle» ou encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Cette affection décrite au Royaume-Uni en 1986 (Wells et al., 1987) et dont les premiers cas remontent à 1985 a été diagnostiquée pour la première fois en Belgique en 1997 (Vanopdenbosch et al., 1998) dans le cadre du réseau d'épidémio-surveillance qui avait été mis en place (Brochier et al., 1992). L'histoire du début de l'Épizootie en Grande-Bretagne a été relatée par Kimberlin (1992).

La crise de la vache folle a eu des répercussions dans de très nombreux domaines, surtout depuis que l'on soupçonne que l'agent responsable est transmissible à l'homme (Pastoret et al., 1997) chez qui il serait à l'origine d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) appelée variant (vCJD). L'intervention de l'agent de l'ESB dans les cas de vCJD semble actuellement confirmée, car l'agent responsable de vCJD se comporte en tous points comme celui responsable de l'ESB (Bruce et al., 1997). La présente contribution se propose de faire le point des plus importantes données récentes sur les encéphalopathies spongiformes.

Les encéphalopathies spongiformes et la maladie des vaches folles

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) sont des maladies caractérisées par une dégénérescence vasculaire des neurones de la substance grise, progressive et fatale. Elles sont provoquées par l'accumulation d'une protéine prion : Pr Psc (Protéine Prion Scrapie) qui est une forme modifiée de la protéine normale : Pr Pc (Protéine Prion cellulaire). La Pr Psc a la même composition en acides aminés que la Pr Pc mais en diffère par sa structure tri-dimensionnelle. En plus elle est résistante à la chaleur et à la protéinase K. Ces propriétés lui permettent de s'accumuler dans le cytoplasme des cellules nerveuses et d'en paralyser le fonctionnement. La Pr Psc est à l'origine de la formation des fibrilles (Scrapie Associated Fibrils: SAFs) visibles lors de l'examen en microscopie électronique. Les EST se caractérisent par une période d'incubation particulièrement longue, l'absence de réponse immune et la dégénérescence exclusive du système nerveux central qui s'objective sur le plan anatomopathologique par des lésions vacuolaires dans le cytoplasme des neurones et/ou du neuropile conférant ainsi un aspect spongieux au tissu.

L'encéphalopathie spongiforme bovine fait partie de ces entités. Les signes cliniques apparaissent après une longue période d'incubation de cinq ans en moyenne. Ils sont dominés par des troubles nerveux d'ordre sensitif et moteur évoluant très lentement vers la mort: hyper-excitabilité, ataxie

locomotrice. L'attention de l'éleveur est attirée en premier lieu par une modification du comportement de l'animal. Ce dernier est nerveux (craintif), refuse d'entrer dans la salle de traite ou peut réagir violemment par des coups de patte lors d'une manipulation. Il reste à l'écart du troupeau au pâturage. L'animal gratte le sol ou se lèche continuellement le mufle. On peut aussi noter des grincements de dents. L'éleveur signale également des troubles locomoteurs, en particulier une ataxie au niveau du train postérieur. Parfois les animaux présentent une posture caractéristique, les membres postérieurs ramenés sous le corps et la queue relevée. Dans d'autres cas, on observe une hypermétrie: la démarche est hésitante, incertaine, accompagnée de trébuchements. Les chutes sont fréquentes, le relever difficile. L'état général se détériore: l'animal maigrit et la production lactée diminue. L'appétit est toujours conservé sauf chez les animaux présentant une difficulté de préhension des aliments. D'autres anomalies peuvent être observées: tremblements, mouvements fréquents de l'oreille, grattage de la tête avec le membre postérieur. Il n'a pas été observé de prurit important comme dans la tremblante chez le mouton. Dans ce cas, en effet, le prurit, la perte de laine et l'amaigrissement sont les signes cliniques prédominants. «Le réflexe de grignotement», avec mouvements des lèvres et extension de l'encolure, peut cependant être noté lors de la palpation de la région lombo-sacrée. Lors de l'aggravation des troubles moteurs avec l'ex-tension des lésions nerveuses, l'animal restant en décubitus, les efforts de relever sont infructueux. Les signes cliniques peuvent aussi passer inaperçus et ne se révéler qu'après un stress: vêlage, transport vers l'abattoir. La durée de la maladie est variable. Après l'apparition des signes cliniques, la durée de l'évolution jusqu'à la mort de l'animal varie de 7 jours à plusieurs mois (6 à 8 semaines dans la majorité des cas).

L'agent responsable de la maladie des vaches folles

Selon l'hypothèse de Stanley PRUSINER (1995, 1997), la protéine prion anormale serait capable à elle seule de transmettre une encéphalopathie spongiforme. Cette hypothèse est cependant contestée par plusieurs expériences, réalisées notamment chez les moutons infectés par l'agent de la tremblante, qui semblent indiquer que d'autres gènes que celui codant pour la protéine prion peuvent être impliqués dans cette transmission. D'autre part, Lasmézas et collaborateurs (1997a) ont été capables de transmettre expérimentalement l'agent de l'ESB à la souris en l'absence de toute protéine prion anormale détectable, ce qui semble démontrer que l'ESB est transmise par un agent actuellement non encore identifié. La controverse sur l'étiologie réelle des encéphalopathies spongiformes reste donc ouverte et s'il y a de nombreux arguments en faveur de l'hypothèse de PRUSINER (protéine prion anormale infectieuse), il en existe, de bien réels, en défaveur de cette hypothèse (Lasmézas et al., 1997b). S'il n'est donc pas certain que la protéine prion anormale soit suffisante pour la transmission des EST, il n'en reste pas moins vrai qu'elle est nécessaire au déclenchement du processus lésionnel (Agut et Weissman, 1997) comme le démontre l'état réfractaire des souris knock-out chez lesquelles le gène qui code pour la protéine prion a été inactivé. La première hypothèse formulée sur l'origine de l'ESB attribuait la contamination initiale à des aliments pour bétail contaminés par l'agent de la tremblante du mouton. Néanmoins, le

recyclage des abats d'origine bovine est probablement à l'origine de la véritable explosion précoce du nombre de cas chez les bovins (Kimberlin, 1992) en Grande-Bretagne. En réalité, l'ESB pourrait être directement d'origine bovine, car une maladie sporadique pourrait exister chez les bovins, à très faible incidence (1/100 000) (Wilesmith et al., 1988) comme semble le démontrer la description de cas de « tremblante » chez le bœuf au siècle dernier (Sarradet, 1883). Ceci est confirmé par l'encéphalopathie spongiforme décrite aux États-Unis chez des visons après consommation d'abats d'origine bovine (Marsh et al., 1991). Contrairement à ce qui est observé pour les souches de tremblante, l'unicité de l'agent responsable de l'ESB est frappante. En effet, cet agent reproduit une maladie d'évolution similaire et de même profil lésionnel quelle que soit l'espèce contaminée (Collinge et al., 1996; Bruce et al., 1997). Actuellement, deux hypothèses concernant l'origine de l'ESB se confrontent donc, car il faut pouvoir expliquer la source de l'unicité de l'agent responsable de l'ESB. Il peut soit s'agir de la sélection d'une souche de l'agent responsable de la tremblante notamment du fait des modifications intervenues dans les procédés de décontamination des aliments pour le bétail en Grande-Bretagne; soit un agent d'origine bovine a été responsable dès le début des premières contaminations, amplifiées ultérieurement par le recyclage des abats d'origine bovine. Cette question n'est pas simplement de nature académique. En effet, si l'agent responsable est initialement d'origine bovine, cela signifie que le risque est permanent et que la seule façon de prévenir le renouvellement de pareil accident est d'interdire définitivement l'utilisation de protéines animales dans l'alimentation du bétail. D'autre part, cela signifie également qu'aucun pays n'est à priori indemne et à l'abri de ce type d'accident.

Le mécanisme pathogène

S'il n'est pas certain que la protéine prion anormale soit suffisante pour transmettre une encéphalopathie Spongiforme, il n'en demeure pas moins qu'elle est absolument nécessaire au déclenchement du processus lésionnel. Des expériences déjà anciennes avaient montré que le taux de synthèse de la protéine prion ne différait pas, que la souris ait ou non été préalablement infectée par l'agent murinisé de la tremblante; la maladie se développe donc sur un fond de synthèse de protéine prion endogène. En fait, la formation d'un isoforme anormal de la protéine prion, protéase résistant, responsable de dépôts amyloïdes joue un rôle central dans la pathogénie des EST. La présence d'un isoforme anormal de la protéine prion provoquerait la transformation des protéines normales en protéines anormales. Alors que les protéines normales sont transportées au niveau membranaire, ces protéines anormales au contraire s'accumulent au niveau intracytoplasmique. Cette conversion d'une protéine normale en protéine anormale en présence d'aggrégats de protéines anormales peut être reproduite expérimentalement dans des extraits acellulaires (Caughey et al., 1995; Koscisko et al., 1994). Cette conversion ne se produit qu'en présence de protéine anormale préexistante; ceci démontre que la protéine anormale dérive de l'interaction entre une protéine normale et une protéine anormale. Cette interaction est spécifique d'espèce et la conversion est d'autant plus efficace que les protéines qui interagissent sont plus proches au niveau séquentiel (Koscisko et al., 1995), ce qui confirme le rôle joué par la

protéine prion dans la transmissibilité interspécifique (Pastoret et al., 1997; Bessen et al., 1995); la dissémination de l'agent responsable dans l'organisme pourrait se faire par voie sanguine, associé aux leucocytes.

Transmission de l'ESB à d'autres espèces

La description d'une encéphalopathie spongiforme chez le chat postérieure à l'éclosion de la maladie chez les bovins (Aldhous, 1990) a immédiatement posé la question de la transmissibilité éventuelle de l'agent de l'ESB à d'autres espèces (Pastoret et al., 1997). En effet les lésions observées chez les bovins (Bruce et al., 1997) et une enquête rétrospective menée sur des prélèvements archivés a montré que tous les cas observés chez le chat étaient postérieurs à ceux observés chez les bovins et relevaient vraisemblablement de la même cause. Des études cliniques et expérimentales ont montré que l'ESB était transmissible à nombre d'espèces y compris une espèce de singe, le macaque (Lasmézas, 1996; Collinge et al. 1996). Le cas particulier, du mouton est exemplaire. Un des scénarios initiaux proposé pour expliquer l'origine de l'ESB n'a pu être reproduit expérimentalement. En effet, les bovins infectés par voie orale à l'aide d'abats de moutons contaminés par l'agent de la tremblante ne développent pas la maladie, ce qui est un fort argument en faveur de l'origine bovine de la maladie; Par contre, les bovins sont facilement infectés par l'agent de l'ESB (Dawson et al., 1990) de même que les moutons (Fbster et al., 1996) qui développent une maladie rappelant la tremblante y compris dans la répartition de l'agent infectieux, puisque l'agent de l'ESB est retrouvé dans la rate, ce qui n'a jamais été observé chez les bovins. Cette observation a d'importantes conséquences, puisque dès lors qu'un mouton présente les signes cliniques de la tremblante, celle-ci peut résulter soit d'une infection par l'agent de la tremblante lui-même, soit d'une infection par l'agent de l'ESB. Or, s'il est admis que l'agent de la tremblante n'est pas transmissible à l'homme (Pastoret et al., 1990). il est par contre actuellement admis que l'agent de l'ESB l'est. Dès lors, les nouvelles mesures législatives prises au niveau de l'Union européenne ne font plus la distinction entre abats bovins, ovins ou caprins. Vu l'incertitude actuelle où l'on est concernant la nature de la contamination, le principe de précaution imposé de traiter tous les abats de ruminants de la même manière. De plus, comme les agents responsables de tremblante ou d'ESB diffèrent quant à leur répartition chez les animaux infectés, le même principe de précaution a fait en sorte de choisir le mouton comme modèle d'infectivité des différents tissus puisque c'est dans cette espèce que la répartition est la plus large. La souris est également sensible à l'agent de l'ESB (Fraser et al., 1988; Bruce et al. 1994), y compris par voie orale (Barlow et Middleton, 1990) et constitue un modèle expérimental particulièrement utile, puisqu'il a permis de démontrer de manière quasi définitive que l'agent de l'ESB est transmissible à l'homme (Bruce et al. 1997) contrairement à ce que d'autres expériences avaient pu faire espérer (Collinge et al. 1995).

La transmission de l'ESB à l'homme : le nouveau variant de la maladie de creutzfeldt-Jakob

Tout a commencé par un communiqué émanant du secrétaire d'Etat à la Santé publique au Royaume-Uni; ce communiqué faisait état de récentes conclusions du comité consultatif national sur les encéphalopathies spongiformes. Ce comité, présidé par le professeur John Pattison avait été établi en 1990 afin de réunir des experts en neurologie, en épidémiologie et en microbiologie chargés de fournir des avis scientifiques sur les implications pour les santés humaine et animale des différentes formes d'encéphalopathie spongiforme (Pastoret et al., 1997). Les arguments avancés au départ étaient essentiellement de nature épidémiologique (O'Brien, 1996). L'essentiel résidait dans la découverte de 10 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob qui constituaient une nouvelle entité clinique chez l'homme, notamment dans la mesure où elle intervenait chez des patients tous âgés de moins de 42 ans, alors que la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique est principalement observée chez des individus plus âgés (Ridley et Baker, 1996). Le communiqué du comité a précédé la publication de la description de ces cas (Will et al., 1996). Une démonstration épidémiologique est cependant difficile à apporter du fait de la très faible incidence de la maladie sporadique chez l'homme et du biais introduit par une surveillance accrue. En plus de son apparition précoce, ce variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se distingue de la forme classique par son aspect lésionnel et le fait que tous les individus atteints présentent le même génotype homozygote (Met-Met) au niveau du codon 129 du gène qui code pour leur protéine prion (Bradley, 1996). Ce génotype est également celui qui montre le plus de sensibilité, contrairement à l'homozygote (Val-Val) ou à l'hétérozygote (Met-Val) lors d'exposition iatrogène à de l'hormone de croissance humaine contaminée par l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le génotype hétérozygote est le mieux représenté dans la population humaine (>50%); il faut remarquer que le génotype (Met-Met) prédomine également chez les individus qui présentent une maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) sporadique spontanée. Actuellement, les preuves de la transmissibilité de l'agent de l'ESB à l'homme sont basées sur plusieurs types d'arguments d'inégales valeurs:

ARGUMENTS LÉSIONNELS:

Les lésions présentées par les individus décédés du variant CJD rappellent à s'y méprendre celles rencontrées chez les bovins, ou d'autres espèces, ayant souffert d'ESB et diffèrent de celles observées chez les individus décédés de CJD sporadique (Bruce et al., 1997);

ARGUMENTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES:

Comme chez le chat victime d'encéphalopathie spongiforme féline (ESF), l'examen de prélèvements anatomopathologiques archivés chez l'homme n'a pas pu démontrer l'existence de cas de vCJD avant l'apparition des premiers cas d'ESB chez les bovins;

ARGUMENTS BIOCHIMIQUES:

Les souches isolées des individus décédés de vCJD sont biochimiquement comparables à celles isolées de souris infectées par l'agent de l'ESB (Collinge et al., 1996);

ARGUMENTS BIOLOGIQUES, LES PLUS CONVAINCANTS:

Les souches isolées chez les individus décédés de vCJD diffèrent de celles isolées d'individus décédés de CJD mais se comportent comme celles responsables d'ESB et d'ESF chez le chat.

Tableau 1. Nombre de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine de 1991 à 1997

Pays	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Total	1998
Allemagne	0	0	0	4	0	0	2	6	0
Autriche	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Belgique	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Danemark	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Espagne	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Finlande	0	0	0	0	0	0	0	0	0
France	5	0	1	4	3	12	6	31	2
Grèce	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irlande	17	18	16	19	16	73	77	236	15
Luxembourg	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Pays-Bas	0	0	0	0	0	0	2	2	0
Portugal	0	0	1	7	14	29	25	76	2
Suède	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total CEE	22	19	18	36	33	114	114	356	19
sans le Royaume-Uni									

Tableau 2.

Pays	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Total*	1998
Royaume-Uni	25.032	36.681	37.37	28.944	14.062	9.556	3.957	169.804	318
* y compris avant '91									

Tableau 3.

Pays	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Total	1998
Suisse	9	15	29	63	68	45	37	256	?

Le tableau suivant (4) nous donne la repartition actuelle des cas dans l'Union européenne du 01/01/1998 au 09/02/1998.

Tableau 4. *Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)*

Pays	Total
Irlande	15
Grande-Bretagne	318
France	2
Portugal	2

Source : Ministère belge des Classes moyennes et de l'Agriculture

La sensibilité génétique à l'infection

Comme précédemment décrit, l'homme peut présenter une prédisposition génétique aux CJD. Le rôle du polymorphisme du gène qui code pour la protéine prion chez les bovins (Grobet et al., 1994) est mal éclairci (Wijeratne et Curnow, 1990). Aussi contrairement à la situation décrite chez le mouton où, dans une même race, on peut distinguer des individus sensibles ou résistants à la tremblante sur base génotypique (ClousCardé al., 1995), le rôle de la variabilité génétique chez les bovins dans la sensibilité à l'ESB n'est pas clairement démontré. De ce fait, le rôle de la transmission transplacentaire évalué à 1% dans les conditions naturelles et à 10% en conditions expérimentales n'est pas définitivement démontré, contrairement à la situation observée chez le mouton (Anderson et al., 1996). Néanmoins, par souci de précaution, les produits issus des vaches infectées sont éliminés dans les exploitations au même titre que les autres animaux adultes qui ont été exposés, par voie alimentaire, au même risqué que l'animal infecté. De l'analyse des cas observés en Grande-Bretagne, il ressort que seuls 6 parmi les 180.000 animaux ayant présenté les signes cliniques de l'ESB étaient âgés de moins de 2 ans.

Le diagnostic des est

Le diagnostic histopathologique est complété par l'examen au microscope électronique de transmission et la mise en évidence des SAFs. Cette technique est rapide (réponse dans les 96 heures). Il n'existe encore aucune méthode fiable permettant d'effectuer un diagnostic pendant la période d'incubation (phase préclinique), sauf l'examen immunocytochimique des amygdales chez les moutons (Schreuder et al., 1996). Ce dernier, pratiqué à partir de l'âge de 10 mois, donc à peu près 6 mois avant les premiers signes cliniques, peut fournir une réaction positive. De nouveaux tests de diagnostic, vulgarisables ont été développés pour l'examen des animaux après abattage mais doivent encore être validés. Chez l'homme, le diagnostic de vCJD se base sur des critères cliniques et anatomo-pathologiques (Zeidler et al., 1997a et b); un examen sur biopsie d'amygdales peut également être réalisé (Hill et al., 1997).

Evolution de l'incidence de l'ESB dans les différents états de l'Union européenne et en Suisse

Les trois tableaux qui suivent (1,2, 3) donnent l'état de la situation de 1991 à 1997 (source ministère belge des Classes moyennes et de l'Agriculture).

Comme on peut le constater, l'incidence de la maladie est en régression au Royaume-Uni. Le pic d'incidence s'est présenté en 1993 avec un total de 37.370 cas. Le nombre actuel de cas répertoriés en Grande-Bretagne depuis le début de l'épizootie se situe, au 31 décembre 1997, à 169.804 cas. Le déclin actuel observé de l'incidence permet de présager l'extinction de la phase épizootique aux alentours de 2002 en Grande-Bretagne.

Impact de l'apparition de l'ESB au niveau de l'élevage et de la consommation de viande bovine

L'annonce de la transmissibilité éventuelle de l'ESB à l'homme par le communiqué du secrétaire d'Etat à la Santé publique en Grande-Bretagne a provoqué une crise sans précédent au sein de l'Union européenne, essentiellement liée à un problème de Santé animale et à ses répercussions éventuelles en Santé publique (Pastoret et al., 1997; Masood. 1996). Il faut cependant remarquer que cette crise avait été précédée d'un malaise de plus longue durée au Royaume-Uni où l'on constatait depuis plusieurs mois une baisse sensible de la consommation de viande bovine. Une analyse des répercussions de cette crise au niveau de la consommation de viande bovine a été réalisée par les services de l'INRA en France (Petitjean, 1996). En France, l'évolution des achats des ménages au cours de la crise a été suivie par l'Ofival et la Sécodip. Au cours de la première vague de crise que l'on peut situer du 20 mars 1996 à début juin, les achats de viande de bœuf des ménages étaient en baisse de 16% en avril et de 17% en mai (par rapport aux mêmes périodes de 1995). Début juin, ils se sont stabilisés à -15%. Les achats de viande de veau, qui avaient enregistré une baisse de 11% en avril, étaient progressivement revenus à leur niveau antérieur début juin. Par contre, les achats d'abats de bœuf se situaient sur toute cette période à environ -35% par rapport à la même période l'année précédente. Au cours de la deuxième vague de crise, lors de la deuxième quinzaine de juin, provoquée par l'annonce de la transmissibilité de l'ESB au macaque et la suspicion d'une circulation en France de farines anglaises potentiellement contaminées, les analyses de la Sécodip n'ont pas fait état d'une nouvelle baisse de la consommation. Les achats de bœuf se situaient à -25% par rapport à 1995 au 7 juillet 1996, tandis que les achats d'abats ont poursuivi leur baisse avec une chute de -45% par rapport à 1995 (source Ofival). Dans le secteur de la restauration, selon une enquête diffusée le 15 avril 1996 par la société d'études Coach Omnium, près de la moitié des restaurateurs français ont observé depuis le début de la crise une diminution moyenne de 32% des commandes de plats à base de viande de boeuf. A l'inverse. 27% des restaurateurs évoquaient une forte augmentation de la demande en poisson, de la demande en

volaille (+15%) et en agneau (+12%). Une enquête réalisée début mai par le ministère des Finances auprès de 720 entreprises de restauration montrait que 11 % des établissements avaient supprimé la viande bovine (10% les abats). Cette moyenne était plus forte dans les crèches avec 22% contre 11% dans les cantines scolaires et 10% dans les maisons de retraite. Ces décisions n'avaient cependant duré, précise le ministère, que pendant les quelques semaines les plus aigües de la crise. Avant la crise, la lente érosion de la consommation de viande bovine était liée à une baisse de consommation sur l'ensemble des ménages. Quatre-vingt-dix-sept d'entre eux achetaient alors de la viande bovine. La chute brutale enregistrée en avril correspond à une perte de clientèle et non pas à une diminution uniforme de la consommation des ménages. En effet, environ 20% des ménages ont totalement cessé d'acheter de la viande bovine, alors que les ménages fidèles à la viande ont peu réduit leur consommation. Fin mai, environ 15% des ménages ayant cessé de consommer de la viande bovine n'avaient toujours pas repris leurs achats. Les conséquences de ces baisses de consommation se sont répercutées au niveau des élevages qui ont été soumis à des contraintes supplémentaires du fait des nouvelles réglementation mises en place.

Répercussions au niveau de l'alimentation humaine et de la boucherie

Les risques posés par l'encéphalopathie spongiforme bovine au niveau de l'alimentation humaine a fait l'objet de multiples réglementations. La plupart se basent sur les normes d'infectivité établies par l'organisation mondiale de la Santé à Genève (O.M.S.). Ces normes se basent sur la répartition de l'infectivité détectable dans les différents tissus du mouton (EMEA, 1996). (Tableau 1). Il faut remarquer que ni le lait (Taylor et al., 1995), ni les muscles squelettiques ne sont suspects. La récente controverse quant à la consommation de côtes à l'os n'a pas encore eu de répercussions légales en Belgique vu la faiblesse actuelle des arguments. scientifiques qui pourraient justifier pareille interdiction.

RELATIVE SCRAPIE INFECTIVITY TITRES IN TISSUES AND BODY FLUIDS FROM NATURALLY INFECTED SHEEP AND GOATS WITH CLINICAL SCRAPIE

Category I High infectivity	Brain, spinal cord, (eye)
Category II Medium infectivity	Ileum, lymph nodes, proximal colon, spleen, tonsil, (dura mater, pineal gland, placenta), cerebrospinal fluid, pituitary, adrenal
Category III Low infectivity	Distan colon, nasal mucosa, sciatic nerve, bone marrow, liver, lung, pancreas, thymus
Category VI No detectable infectivity	Blood clot, faces, heart, kidney, mammary gland, milk. Ovary, saliva, salivary gland, seminal vesicle, serum, skeletal muscle, testis, thyroid, uterus, foetal tissue, (bile, bone, cartilaginous tissue, connective tissue, hair, skin, urine).

Conclusion

La réglementation concernant les encéphalopathies spongiformes transmissibles est en constante évolution. Il est très difficile, à un moment précis d'en donner le contenu, en matière de conduite des élevages, d'expertise vétérinaire, d'alimentation animale, d'alimentation humaine, d'industrie du médicament tant humain que vétérinaire. Au cours de l'année 1997, de nombreuses données scientifiques ont contribué à cet état de choses. Tout d'abord, la démonstration que l'ESB est transmissible à l'homme chez lequel elle provoque le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Ensuite, le fait que ovins et caprins sont également sensibles à l'infection par l'agent de la ESB ce qui se traduit dans les législations par l'abandon du terme ESB au profit du terme EST (encéphalopathies spongiformes transmissibles). Enfin, la question de la nature de l'agent responsable des EST reste posée et attend toujours clarification.

References

- Agut A., Weissman C., Prion research: the next frontiers. *Nature*, 1997, 389,795-798.
- Aldhous P., Spongiform encephalopathy found in a cat. *Nature*, 1990, 345, 194.
- Anderson R. M., Donnelly C. A., Ferguson N. M., Woolhouse M. E. J., Watt C. J., Udy H. J., Mawkinney S., Dunstan S. P., Southwood T. R. E., Wilesmith J. W, Ryan J. B. M., Hoinville L. J., Hillerton J. E., Austin A. R., Wells G. A. H., Transmission dynamics and epidemiology of BSE in british cattle. *Nature*, 1996, 382,779-788.
- Barlow R. M., Middleton P. J. Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.*, 1990, 126, 111-112.
- Bessen R, A., Kocisko D. A., Raymond C. J., Nandan S., Lansbury P. T., Caughey B., Non-genetic propagation of strain-specific properties of scrapie prion protein. *Nature*, 1995,375, 698-700.
- Bradley R., BSE/Scrapie/CJD: what possibility is there for a vaccine. 5th Annual Veterinary Medicines in Europe Conference, 22-23 May 1996, Brussels.
- Brochier B., Vanopdenbosch E., Coppens P., Thoonen H., Costy F., Coignoul E, Lacaeyse D., Pastoret P. P., Réseau d'épidémio-surveillance des encéphalopathies spongiformes en Belgique : premiers résultats. *Ann. Méd. Vét.*, 1992,136,245-247.
- Bruce M., Chree A., McConnell I., Foster J., Pearson G., Fraser H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice-strain variation and the species barrier. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1994 , 343,405-411.
- Bruce M. E., Will R. G., Ironside J. W., McConnell I., Drummond D., Suttie A., McCardle L., Chree A., Hope J., Birkett C., Cousens S., Fraser H., Bostock C. J., Transmissions to mice indicate that «new variant» CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 1997.
- Caughey B., Kocisko D. A., Raymond G. J., Lansbury P. T. Aggregates of scrapie-associated prion protein induce the cell-free conversion of protease-sensitive prion protein to the protease-resistant state. *Chemistry and Biology*, 1995,2, 807-817.
- Clouscard C., Beaudry P., Eisen J. M., Milan D., Dussaucy M., Bounneau Ç., Schelcher E, Chatelain J., Launay J. M., Laplanche.J. L., Different allelic effects of the codon 136 and 171 of the prion proteingene in sheep with natural scrapie. *J. Gen. Virol.*, 1995,76,2097-2101.
- Collinge J., Palmer M. S., Sidle K. C. L., Hill A. E, Cowland I., Meads J., Asante E., Bradley R., Doey L. J., Lantos P. L., Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. *Nature*, 1995,378,779-783.
- Collinge J., Sidle K. Ç. Lm Meads J., Ironside J., Hill A. F., Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant CJD». *Nature*, 1996,
- Commission européenne, parlement européen. Conférence scientifique internationale sur les farines animales. Bruxelles, Juillet 1997.
- Dawson M., Wells G. A. H., Parker B. N. J., Preliminary evidence of the experimental transmissibility of bovine spongiform encephalopathy to cattle. *Vet. Rec.*, 1990,126, 112-113.

EMEA, 1996, Note for guidance for minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products.

Foster J. D., Bruce M., McConnell I., Chree A., Fraser H. Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep. *Vet. Rec.*, 1990, 126, 546-548.

Fraser H., McConnell I., Wells G. A. H., Dawson M. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.*, 1988, 123, 472.

Grobet L., Vandevenne S., Charlier C., Pastoret P. P., Hanset R. Polymorphisme du gène de la protéine prion chez des bovins belges. *Ann. Méd. Vét.*, 1994, 138, 581-586.

Kimberlin R. H. Bovine spongiform encephalopathy. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1992, 11, 347-390.

Kocisko D. A., Come J. H., Priola S. A., Chesebro B., Raymond G. J., Lansbury P. T., Caughey B. Cell-free formation of protease-resistant prion protein. *Nature*, 1994, 370, 471-474.

Kocisko D. A., Priola S. A., Raymond G. J., Chesebro B., Lansbury P. T., Caughey B. Species specificity in the cell-free conversion of prion protein to protease-resistant forms: a model for the scrapie species barrier. *P.N.A.S.*, 1995, 92, 3923-3927.

La transmissibilité interspécifique des encéphalopathies spongiformes. *Ann. Méd. Vét.*, 1997, 141, 5-12.

Lasmézas C. I., Deslys P., Dormont D., Robain O. L'agent secret des maladies à prions. L'idée iconoclaste est devenue un dogme. *La recherche*, 1997, 299, 46-53.

Lasmézas C. I., Deslys J. P., Robain O., Jaegly A., Beringue V., Peyrin J. M., Fournier J. G., Hauw J. J., Rossier J., Dormont D. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science*, 1997, 275, 402-405.

Marsh R. E., Bessen R. A., Lehmann S., Hartsough G. R. Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy. *J. Gen. Virol.*, 1991, 72, 589-594.

Masood E. «Madcow» scare threatens political link between food and agriculture. *Nature*, 1996, 380, 273-274.

O'Brien C. Scant data cause widespread concern. *Science*, 1996, 271, 1798.

Pastoret P. P., Belayat E., Coignoul E., Hallet L. Les encéphalopathies spongiformes et la maladie des vaches folles (ESB). *Ann. Méd. Vét.*, 1990, 134, 331-336.

Pastoret P. P., Hamers C., Brochier B. La transmissibilité interspécifique des encéphalopathies spongiformes. *Ann. Méd. Vét.*, 1997, 141, 5-12.

Petitjean S. Les dossiers de l'environnement de l'INRA. 13. Vache folle Document INRA, 1996.

Prusiner S. Les maladies à prions. *Pour la Science*, 1995, 209, 42-50.

Prusiner S. B. Prion diseases and the BSE crisis. *Science*, 1997, 278, 245-251.

Ridley R. M., Baker H. F. Variation on a theme of Creutzfeldt-Jakob disease: implications of new cases with a young age of onset. *J. Gen. Virol.*, 1996, 77, 2895-2904.

Sarradet M. Un cas de tremblante sur un bœuf. *Revue vétérinaire de Toulouse*, 1883, 310-312.

Schreuder B. E. C., Vankeulen L. J. M., Vromans M. E. W., Langeveld J. P. M., Smits M. A. Preclinical test for prion diseases. *Nature*, 1996, 381, 563.

Scott A. C., Wells G. A. H., Stack M. J., White H., Dawson M. Bovine spongiform encephalopathy: detection and quantification of fibrils, fibril protein (PrP) and vacuolation in brain. *Vet. Microbiol.*, 1990, 23, 295-304.

Taylor D. M., Ferguson C. E., Bostock C. J., Dawson M. Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 1995, 136, 392.

Taylor D. M., Woodgate S. L. Bovine spongiform encephalopathy: the causal role of ruminant derived protein in cattle diet. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1997, 16, 187-198.

Vanopdenbosch E., Dechamps R, Dufey J., Roels St., Mullier R, Hallet L., Brochier B., Costy E, Pastoret R P. Le premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine diagnostiqué en Belgique. *Ann. Méd. Vét*, 1998, 142,'sous presse.

Wells G. A. H., Scott A. C., Johnson C. T., Gunning R, E, Hancock R. D., Jeffrey M., Dawson M., Bradley R., A noval progressive spongiform éncephafopathy in cattle. *Vet, Rec.*, 1987,121,419-420.

Wijeratne W. V. S., Cumow R. N. A study of the inheritance of susceptibility to bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 1990,126,5-8.

Wilesmith J. W., Wells G. A. H., Cranwell M. P., Ryan J. B. M. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet. Rec.*, 1988,123,638-644.

Will R. G., Ironside J. W., Zeidler M., Cousens S. N., Estibeiro K., Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M., Hofman A., Smith P. G. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, 1996, 347,921-925