

1.1 La maladie

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) sont un groupe de maladies neurodégénératives lentement évolutives qui frappent tant les humains que les animaux. Elles ont une longue période d'incubation, sont causées par un agent infectieux nouveau et leur issue est toujours fatale. Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) englobent :

- la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le kuru, le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS) et l'insomnie familiale fatale (IFF), chez les humains;
- la tremblante, chez les moutons et les chèvres;
- l'encéphalopathie transmissible du vison (ETV);
- la maladie du dépérissement chronique des cervidés (MDCC), chez les cerfs et les wapitis; et
- l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), chez les bovins.

En outre, il existe des EST qui seraient, croit-on, le résultat de l'exposition à du matériel d'origine bovine infecté par l'agent de l'ESB, telles que l'encéphalopathie spongiforme féline (ESF) et la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

Étiologie

1. Même si on a effectué énormément de recherche depuis que l'ESB a été décrite pour la première fois au Royaume-Uni (R.-U.) en 1985-1986, la nature précise de l'agent causal demeure une source de controverse, comme c'est le cas d'ailleurs de toutes les maladies associées aux EST.

Plusieurs théories ont été mises de l'avant pour expliquer l'étiologie de la maladie, mais la théorie de la protéine seule, ou **théorie du prion**, domine dans la littérature. Cette théorie est fondée sur le fait qu'une forme aberrante d'une protéine prion membranaire normale codée par l'hôte est la seule macromolécule spécifique de la maladie à être systématiquement isolée chez les animaux atteints d'ESB. La théorie du prion attribue l'infectivité à une forme structurellement modifiée de la protéine prion (PrP), qui favorise à son tour la conversion d'autres molécules prions en la même forme anormale. L'accumulation de ces isoformes anormales (PrP^{sc}) à l'intérieur du cytoplasme de la cellule infectée, perturbe la fonction cellulaire, contribue aux transformations spongiformes caractéristiques et finit par entraîner la mort de la cellule.

La PrP^{sc} est extrêmement résistante à la chaleur, aux rayons ultraviolets et ionisants et à toute une gamme de désinfectants chimiques. Elle est insoluble dans les détergents et a une structure dans laquelle prédominent les feuilletés bêta, ce qui la rend relativement résistante aux protéases, caractéristique qui a été exploitée dans la mise au point de tests diagnostiques rapides de la maladie sur l'animal mort.

Jusqu'à récemment, les épreuves biologiques démontraient que, contrairement à la tremblante du mouton, l'ESB est causée par une souche ou isoforme unique. Des données plus récentes laissent croire à l'existence possible de plus d'une souche.

Espèces sensibles

2. Les chercheurs sont parvenus à infecter des bovins, des moutons, des chèvres, des porcs, des souris, des visons et des marmousets dans des conditions expérimentales avec l'agent de l'ESB (injecté par voie intracrânienne). La transmission par voie orale à des moutons, à des chèvres et à des visons a également été démontrée. Les porcs et les poulets n'ont montré aucun signe de maladie après une exposition par voie orale, en dépit d'une longue période d'incubation.

L'Office international des épizooties (OIE) indique que toutes les espèces de la famille des *Bovidae* sont sensibles à l'ESB, notamment les bovins, les bisons et les buffles d'Inde.

Distribution mondiale

3. L'ESB a été décrite pour la première fois au R.-U. il y a presque deux décennies. En Juillet 2005, la maladie aura été diagnostiquée chez des bovins indigènes de 24 pays d'Europe, du Moyen-Orient, d'Amérique du Nord et l'Asie.

Épidémiologie

4. Bien que l'on sache que le génotype influe sur la période d'incubation d'autres EST chez d'autres espèces, il n'a pas encore été établi cependant qu'il pouvait avoir un effet sur la pathogenèse de l'ESB chez les bovins. De même, on n'observe aucune prédisposition d'une race ou d'un sexe.

Période d'incubation

La période d'incubation observée chez les bovins infectés par l'agent de l'ESB est variable, s'échelonnant de 2 à 8 ans, la majorité des animaux atteints étant diagnostiqués à l'âge de 4 ou 5 ans. Le plus jeune bovin sur lequel un diagnostic de l'ESB ait jamais été posé avait 20 mois et ne présentait pas de signes cliniques (Italie). Il est généralement reconnu que l'exposition à une source d'infection à un très jeune âge serait associée à une période d'incubation plus courte. L'exposition à une plus forte dose d'infectivité raccourcirait la période d'incubation.

Modes de transmission

Farine de viande et d'os (FVO) : De nombreuses recherches effectuées jusqu'à maintenant montrent que l'incorporation de FVO contaminée dans les aliments du bétail constitue le principal véhicule de transmission.

D'après les connaissances scientifiques actuelles, l'infectivité de l'ESB a été mise en évidence, à des degrés divers, dans les tissus suivants qui, s'ils sont utilisés dans l'alimentation d'espèces sensibles, pourraient entraîner la transmission de l'agent infectieux :

Comité scientifique directeur		
Estimation de la dose infectieuse bovine (DI)₅₀		
Tissus	Dose infectieuse (DI)₅₀ bovine par cas d'ESB	Pourcentage de la charge infectieuse totale par bovin
Cerveau	5000	64,1 %
Moelle épinière	2000	25,6 %
Ganglions trigéminés	200	2,6 %
Ganglions de la racine dorsale	300	3,8 %
Iléon	260	3,3 %
Yeux	3	0,04 %
Amygdales	1	0,01 %

L'OIE a établi que les matières suivantes ne sont pas infectieuses :

- la gélatine et le collagène préparés exclusivement à partir de peaux;
- le lait et les produits laitiers;
- le sperme et les embryons produits *in vivo*, tel qu'indiqué aux paragraphes 2 et 5 de la section 3.3 *Mesures de contrôle des lieux*;
- le suif exempt de protéines (teneur maximale en impuretés insolubles de 0,15 % en poids) et les dérivés de ce suif;
- l'hydrogénophosphate de calcium (exempt de toute trace de protéines ou de graisses);
- le cuir et les peaux.

Transmission horizontale et verticale : L'ESB n'est pas considérée comme une maladie contagieuse, mais il ne faut pas écarter d'autres modes de transmission potentiels.

- Transmission horizontale :
Les données scientifiques disponibles à l'heure actuelle permettent de conclure qu'il n'y a pas de transmission horizontale de la maladie.

- Transmission verticale - par le père :
Des études épidémiologiques ont établi que le sperme utilisé pour l'insémination artificielle commerciale et préparé conformément aux protocoles internationalement reconnus, n'est pas associé à un risque quelconque de transmission.

- Transmission maternelle :

Des expériences ont montré que, dans le cas des embryons bovins produits *in vivo* et prélevés conformément aux protocoles reconnus à l'échelle internationale, il n'y a pas de risque de transmission de l'ESB.

Bien qu'il n'existe aucune preuve directe de transmission de l'ESB de la vache au veau, on présume qu'une transmission maternelle pourrait survenir. On estime que les veaux nés de vaches infectées au cours du dernier sixième de la période d'incubation pourront contracter l'infection (dans moins de 10 % des cas). S'il s'avérait que la transmission maternelle proprement dite se produise, le taux de transmission serait insuffisant pour déclencher ou propager la maladie.

Vecteurs : Rien n'indique que des insectes ou des arthropodes vecteurs interviennent dans la transmission de l'ESB.

Matières contaminées et transmission iatrogène : En général, les objets associés à l'élevage agricole normal ne présentent pas de risque de transmission de l'ESB. Mais le fait que la transmission iatrogène de certaines EST dans les populations ovines et humaines ait été bien documentée montre que cette possibilité existe chez les bovins. On doit garder à l'esprit que l'infection pourrait être transmise par les instruments et les interventions utilisés en médecine vétérinaire, lorsque ceux-ci sont susceptibles de transférer du tissu nerveux ou lymphoïde.

Pathogenèse

5. S'il est vrai que d'innombrables recherches ont été effectuées depuis que l'ESB a été décrite pour la première fois au R.-U., la nature exacte de l'agent causal ne fait toujours pas l'unanimité, ce qui est également le cas pour toutes les maladies du groupe des EST. La protéine prion est une protéine membranaire normale qu'on retrouve surtout dans le système nerveux central. Il s'agit d'un facteur important dans la pathogenèse des EST. Des formes aberrantes de cette protéine sont associées à l'infectivité et représentent une découverte importante dans l'étude de la neuropathologie de l'ESB. La fonction de la protéine prion normale, c'est-à-dire non aberrante, n'a pas été établie avec certitude.

L'hypothèse du prion attribue l'infectivité à une forme structurellement modifiée de la protéine prion qui, à son tour, induit la transformation d'autres molécules de protéine prion en cette même forme aberrante. Le processus qui intervient dans ce changement conformationnel n'a pas été élucidé de façon précise. L'accumulation de ces isoformes anormales de la protéine prion modifie le fonctionnement et l'apparence de la cellule nerveuse infectée. L'une des principales critiques de l'hypothèse de la protéine prion est qu'en l'absence d'acide nucléique, elle n'explique pas les variations de souches observées dans d'autres EST. On soupçonne que les différences de souches pourraient résulter de mutations dans le gène PrP entraînant des changements conformationnels tertiaires de la protéine prion.

Une fois ingéré, le prion modifié pourrait être absorbé à travers la paroi intestinale au niveau des plaques de Peyer. Cette hypothèse pourrait expliquer l'observation selon laquelle il y aurait une sensibilité vis-à-vis de l'agent infectieux qui est liée à l'âge. On estime en effet que les jeunes bovins seraient jusqu'à dix fois plus sensibles que les adultes. Plusieurs chercheurs ont calculé que la sensibilité culmine entre 0,5 et 1,5 an pour ensuite diminuer progressivement au cours des années suivantes et s'établir à un niveau correspondant à environ 10 % de la valeur maximale. L'agent responsable de l'ESB n'a pas été détecté dans le sang des animaux infectés, ce qui incite certains chercheurs à avancer l'hypothèse que la neuro-invasion peut se produire directement par les nerfs périphériques ou par le système lymphoréticulaire et ensuite par les nerfs périphériques. On se demande encore si la rate constitue ou non une source infectieuse. Si l'infectivité existe dans le sang ou la rate, elle pourrait être présente à un degré inférieur à la sensibilité des méthodes de détection actuelles.

Distribution de l'infectivité

Des expériences menées sur une longue période, au cours desquelles on a exposé par voie orale des veaux à des matières cérébrales provenant de cas confirmés d'ESB, sont maintenant terminées. Les résultats de ces expériences indiquent que dès six mois après l'infection et jusqu'à 18 mois après l'infection, l'infectivité n'était détectable que dans l'iléon distal, ce qui correspond à l'emplacement des plaques de Peyer.

À partir de 18 mois suivant l'infection, l'infectivité a été détectée dans les tissus suivants: l'intestin grêle (iléon distal), le cerveau, la moelle épinière, les ganglions de la racine dorsale et trigéminals. Dans une étude, on a constaté que la moelle osseuse était légèrement infectieuse dans les cas où l'animal présentait des signes cliniques de la maladie; ces résultats n'ont toutefois pas été reproduits. En dépit de nombreuses tentatives, ces expériences n'ont pas permis de mettre en évidence des changements

systematiques, dans le cerveau des animaux atteints, plus de trois mois avant l'apparition des signes cliniques.

Dose infectieuse

Des données expérimentales confirment qu'à peine 0,001 gramme de matériel cérébral infecté administré par voie orale à des bovins sensibles entraînera l'apparition de l'ESB clinique.

- Diagnostic*
6. Le diagnostic de l'ESB repose sur la détection de la protéine prion anormale dans l'encéphale. Le tronc cérébral, y compris l'obex, doit être prélevé pour les analyses. Les tissus soumis doivent être frais. Plusieurs tests permettent d'établir un diagnostic préliminaire d'ESB (Western blot, ELISA). L'outil diagnostique officiel de confirmation de la maladie au Canada est l'examen de certaines régions spécifiques du cerveau par des techniques d'histopathologie et/ou l'immunoblot des fibrilles associés à la tremblante du mouton pour détecter des changements caractéristiques et par des techniques d'immunohistochimie pour détecter la présence de protéines prions résistantes aux protéases.

Signes cliniques

L'ESB est une maladie neurodégénérative afebrile qui affecte les bovins adultes. Les premiers signes de l'ESB sont non spécifiques et essentiellement de nature comportementale. Par conséquent, le diagnostic clinique précoce exige l'observation répétée et la connaissance du comportement normal de l'animal. Les principaux aspects du diagnostic différentiel observés au R.-U. sont l'apparition insidieuse et l'évolution chronique des signes cliniques.

Les signes cliniques peuvent être regroupés en trois catégories, les observations principales dans chacune de ces catégories étant classées par ordre de fréquence décroissante.

- Troubles du comportement
 - appréhension, crainte
 - agressivité
 - trémulations : tremblements et contractions musculaires
- Troubles de la locomotion
 - posture anormale
 - manque de coordination, surtout au niveau des membres

postérieurs

- tendance à demeurer couché dans les derniers stades
- Troubles de la sensibilité
 - tressaillements au moindre stimulus externe (bruit ou mouvement de personnes ou d'animaux)
 - hypersensibilité à la lumière, au toucher et au bruit
- En outre, on note souvent une perte de poids corporel et une diminution de la forme physique et de la production de lait, malgré un appétit conservé.

La maladie clinique peut durer de moins de deux semaines à un an. Dans la majorité des cas, cependant, il faudra euthanasier l'animal dans les deux mois suivant l'apparition de la maladie.

Pathologie

Il n'existe aucun changement pathologique macroscopique qui soit associé à l'ESB. À l'examen histopathologique on note la présence d'une dégénérescence spongiforme symétrique bilatérale touchant les cellules nerveuses des noyaux du tronc cérébral. Le degré de dégénérescence spongiforme est variable tandis que l'ampleur de la gliose réactive est proportionnelle au degré de perte neuronale.

Mortalité/morbidité

La maladie est toujours fatale. Il n'existe ni traitement ni vaccin.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'ESB devrait inclure les maladies neurologiques bovines causées par des agents viraux, des bactéries ainsi que d'autres perturbations de nature infectieuse, toxique ou métabolique qui affectent le système nerveux central. Ainsi, les troubles suivants sont ceux qui, du point de vue clinique, ressemblent le plus à l'ESB;

- rage
- listériose – encéphalite bactérienne
- cétose nerveuse
- hypomagnésémie de la vache (tétanie de pâturage)
- hypocalcémie
- méningoencéphalite thromboembolique
- abcès ou néoplasie de la moelle épinière ou du cerveau
- traumatisme
- intoxication par le plomb ou autre intoxication
- polioencéphalomalacie

- Résistance et immunité* 7. Chez les bovins infectés par l'agent de l'ESB, on n'observe aucune réponse immunitaire, passive ou acquise, à la présence de l'agent de l'ESB.
- Vaccination* 8. Il n'existe aucun vaccin.
- Santé publique 9. Bien que l'ESB soit une maladie des bovins, la maladie humaine appelée variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (vMCI) a été associée à la consommation de produits de bovins infectés par l'agent de l'ESB. Le matériel à risque spécifié (MRS) désigne les tissus qui, chez les bovins atteints de l'ESB, renferment l'agent qui peut transmettre la maladie. Chez les animaux atteints, l'agent infectieux est concentré dans certains tissus tels que l'encéphale et la moelle épinière. Les tissus bovins identifiés comme faisant partie du MRS ne sont pas en général des aliments destinés à la consommation. Toutefois, au cours du processus de transformation, le MRS pourrait accidentellement être incorporé dans les produits de viande destinés à la consommation humaine.

Le gouvernement du Canada a modifié le *Règlement sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur la santé des animaux* afin d'empêcher que le MRS ne se retrouve dans les produits destinés à l'alimentation humaine. Ces règlements définissent ce qu'on entend par MRS et interdisent la vente ou l'importation en vue de la vente de produits alimentaires contenant du MRS (selon le *Règlement sur les aliments et drogues*) qui proviennent de pays non exempts de l'ESB. Des modifications apportées au *Règlement sur la santé des animaux* exigent qu'on retire le MRS des carcasses et interdisent l'exportation et l'utilisation du MRS dans les aliments destinés à la consommation humaine.

Actuellement, le MRS englobe le crâne, la cervelle, les ganglions de Gasser, les yeux, les amygdales, la moelle épinière et les ganglions de la racine dorsale (nerfs attachés à la moelle épinière) des bovins de 30 mois ou plus, ainsi que l'iléon distal (portion de l'intestin grêle) des bovins de tous âges. On a entrepris de modifier le règlement pour ajouter les amygdales à la liste des tissus à retirer chez les bovins de tous âges.

L'enlèvement du MRS est reconnu à l'échelle internationale comme la mesure de santé publique la plus efficace pour prévenir la transmission de l'ESB. Le Canada n'est pas en faveur du testage systématique des bovins présentés pour abattage car ce n'est pas une mesure de protection de la santé publique aussi efficace et d'un aussi bon rapport coût-efficacité que l'enlèvement du MRS.

À cause du risque potentiel de transmission de l'ESB des animaux à l'homme, des précautions en vue de prévenir l'exposition à l'agent de l'ESB doivent être prises par le personnel de laboratoire et le personnel sur

le terrain qui effectue des échantillonnages de tissus potentiellement infectieux (cerveau) chez des animaux suspects ou présentant un risque équivalent d'ESB, tel qu'indiqué à la section *6.2 Annexe 2 - Précautions sanitaires/désinfectants*.