



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS



La tremblante atypique : approche épidémiologique d'une maladie sporadique

Alexandre Fediaevsky (1), Christian Ducrot (2), Didier Calavas (3)

(1) Ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche, Direction générale de l'Alimentation, Bureau de la santé animale

(2) Inra Theix, UR346 EA, 63122 Saint Genès Champanelle

(3) Afssa, Laboratoire d'études et de recherches en pathologie bovine et hygiène des viandes, Lyon

La tremblante atypique des petits ruminants a été découverte de façon fortuite. Les caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques de cette maladie sporadique la séparent clairement de la tremblante classique. La tremblante atypique semble peu ou pas contagieuse et se développe chez des animaux âgés, sous l'influence de facteurs de risque génétiques et/ou environnementaux. Les mesures de contrôle ont été adaptées aux connaissances actuelles mais aussi à leurs limites, certaines questions restant en suspens.

INTRODUCTION

La tremblante est une encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), dont les premières descriptions cliniques remontent au XVIII^e siècle (mais qui n'a été scientifiquement caractérisée qu'à la fin du XIX^e siècle). C'est une maladie neurodégénérative, d'évolution toujours fatale qui affecte les ovins et les caprins. Bien qu'étant une maladie rare, c'est une maladie réputée contagieuse (MRC) depuis 1996, souvent difficile à appréhender qui reste d'actualité. La forme de tremblante dite atypique a été découverte il y a une dizaine



MINISTÈRE
DE L'ALIMENTATION,
DE L'AGRICULTURE
ET DE LA PÊCHE

d'années. Cet article synthétise les éléments de connaissance qui ont été produits récemment grâce aux efforts de recherche dont elle a fait l'objet et grâce aux programmes de surveillance des EST.

RAPPELS SUR LES EST

Les EST se caractérisent par une évolution lente et l'accumulation spécifique d'une protéine anormale, la protéine prion pathologique (PrP^{Sc}). La PrP^{Sc} est un isomère d'une métalloprotéine physiologique (PrP^C) dont le rôle n'est pas totalement élucidé et qui pourrait jouer un rôle dans la régulation du stress oxydatif. Selon la théorie du prion, désormais largement admise, la PrP^{Sc} serait l'agent infectieux responsable des EST en induisant la transconformation de la PrP^C en PrP^{Sc}.

Chez l'Homme, on distingue des formes d'EST résultant de l'exposition à une PrP^{Sc} exogène et des formes d'EST d'origine génétique résultant de la production de PrP^{Sc} endogène à la faveur de mutation génétique portant sur le gène PRNP codant pour la protéine prion. Les EST sont généralement assez spécifiques d'une espèce mais peuvent infecter une autre espèce, notamment dans le cas de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dont l'agent infectieux peut induire une forme d'EST humaine, le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La transmission de l'agent responsable de la tremblante à l'Homme n'a jamais été démontrée.

CONTEXTE DE LA DÉCOUVERTE DE LA TREMBLANTE ATYPIQUE

La possibilité biologique d'un passage de l'ESB chez les petits ruminants a été associée au risque de développement d'une maladie zoonotique cliniquement proche de la tremblante. Pour cette raison des programmes européens de surveillance des EST des petits ruminants ont été mis en place, d'abord sur la base d'une surveillance clinique puis sur la base d'une surveillance active à l'abattoir et à l'équarrissage, réalisées à partir de tests de dépistage sur l'encéphale.

C'est dans ce cadre que des formes inhabituelles de tremblante ont été détectées, d'abord en Norvège en 1998 (baptisée Nor98) [1] puis dans le reste de l'Europe à partir de 2002 [2]. En 2005, l'Autorité européenne de sécurité des aliments a publié une définition phénotypique de la tremblante atypique (comprenant Nor98) [3].

La tremblante atypique se distingue de la forme classique sur des critères diagnostiques, physiopathologiques, génétiques et épidémiologiques. Ces différences conduisent à concevoir un modèle étiologique et épidémiologique différent de celui de la tremblante classique et à adopter des mesures de police sanitaire spécifiques.

DIAGNOSTIC DE LA TREMBLANTE ATYPIQUE

Le diagnostic de confirmation des EST repose sur la mise en évidence de fragments protéiques (PrP^{Res}) issus de la dégradation enzymatique partielle de la PrP^{Sc} par la protéinase K. Le profil biochimique de la PrP^{Res} est caractéristique du type d'EST.

La première difficulté diagnostique de la tremblante atypique provient de la plus grande sensibilité de sa PrP^{Sc} à la protéinase K. Il en résulte que certains kits de diagnostic, associés à un traitement de dégradation protéique important, ne détectent pas de PrP^{Res} et concluent à tort à un résultat négatif. À partir du même échantillon, des tests incluant un traitement de dégradation protéique modéré concluent à un résultat positif, d'où la notion de résultats discordants qui a fait partie des caractéristiques initiales de la tremblante atypique [4]. L'étude plus poussée des propriétés biochimiques de la PrP^{Res} associée à la tremblante atypique montre un profil électrophorétique caractéristique à cinq bandes.

La seconde difficulté majeure pour le diagnostic de la tremblante atypique provient de la localisation des lésions et des dépôts de PrP^{Sc}. Dans le cas de la tremblante classique, la PrP^{Sc}, comme l'infectiosité, est détectable dans de nombreux tissus périphériques (les plus riches en formation lymphoïdes secondaires) et dans le système nerveux central, notamment dans la région de l'obex au niveau du tronc cérébral, qui est aussi le prélèvement de choix pour détecter l'ESB chez les petits ruminants et donc le prélèvement retenu pour les programmes de surveillance active. Dans le cas de la tremblante atypique, le tronc cérébral n'est pas le siège privilégié de la PrP^{Sc} ni des lésions. Celles-ci sont détectées plus fréquemment dans le cervelet et occasionnellement au niveau du cortex cérébral, jamais en dehors du système nerveux central [4].

ÉTIOLOGIE

Le caractère transmissible de la tremblante atypique a été démontré expérimentalement par inoculation intra-cérébrale chez la souris et le mouton [4]. Toutefois, certains éléments suggèrent que la tremblante atypique pourrait avoir un développement complexe dont certaines caractéristiques ne sont pas classiquement associées à une origine infectieuse. Tout d'abord, la typologie des lésions de tremblante atypique et leur localisation très centrale sont évocatrices d'une EST humaine d'origine présumée génétique, le syndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheinker [1].

D'un point de vue génétique, chez les ovins, certains génotypes s'avèrent particulièrement touchés, notamment les porteurs des allèles AFRQ et ALHQ [4]. Contrairement aux EST génétiques humaines, tous les génotypes sont susceptibles et la pénétrance ne semble pas complète chez les génotypes les plus sensibles (propension des porteurs d'allèles de sensibilité à développer la maladie). Par ailleurs la sensibilité génétique à la tremblante atypique ne correspond pas à celle de la tremblante classique [5].

L'âge élevé des cas, en moyenne cinq ans et demi [2], est également compatible avec un processus neurodégénératif très progressif. Cependant cet âge élevé peut aussi correspondre à une longue période d'incubation suivant une exposition pendant le jeune âge.

Les recherches de facteurs de risque n'ont pas montré l'effet de pratiques associées à des hypothèses d'origine infectieuse comme l'introduction d'animaux infectés ou l'utilisation d'aliments contaminés [6, 7], contrairement à la tremblante classique. Ces études ont contribué à montrer le rôle probable de la qualité de l'apport minéral et vitaminique, un rôle éventuel de l'exposition à des produits neurotoxiques et l'influence prépondérante de la génétique [7].

La tremblante atypique pourrait donc être une EST dont la PrP^{Sc} aurait une origine endogène et s'accumulerait tardivement, sous l'influence de facteurs de prédisposition génétiques et éventuellement métaboliques. La situation épidémiologique de la tremblante atypique est également compatible avec cette hypothèse.

SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Compte tenu des contraintes diagnostiques, la prévalence de la tremblante atypique a été calculée en ne comptabilisant que les tests susceptibles de la détecter. Grâce aux programmes de surveillance européens, les prévalences de la tremblante atypique et classique ont pu être estimées et comparées sur plusieurs années et pour plusieurs sous-populations d'animaux de plus de 18 mois. Ces sous-populations comprennent d'une part les animaux prélevés aléatoirement à l'abattoir qui reflètent la population générale, d'autre part les animaux prélevés aléatoirement à

Tableau 1 : Prévalence et intervalle de confiance à 95 % de la tremblante atypique et de la tremblante classique ovine détectées par la surveillance active en France entre 2002 et 2008

	Année	Tremblante atypique				Tremblante classique			
		Tests	Cas	Prévalence (‰)	IC 95% (‰)	Tests	Cas	Prévalence (‰)	IC 95% (‰)
Abattoir	2002	14 627	11	0,75	0,38 - 1,34	33 663	16	0,48	0,27 - 0,77
	2003	25 477	22	0,86	0,54 - 1,31	44 267	19	0,43	0,26 - 0,67
	2004	8 366	4	0,48	0,13 - 1,22	12 377	6	0,48	0,18 - 1,05
	2005	7 544	8	1,06	0,46 - 2,09	12 170	3	0,25	0,05 - 0,72
	2006	195 942	107	0,55	0,45 - 0,66	263 181	21	0,08	0,05 - 0,12
	2007	66 183	34	0,51	0,36 - 0,72	78 654	6	0,08	0,03 - 0,17
	2008	13 725	6	0,44	0,16 - 0,95	14 813	1	0,07	0 - 0,38
Équarrissage	2002	3 839	4	1,04	0,28 - 2,66	17 323	104	5,97	4,88 - 7,23
	2003	5 611	7	1,25	0,5 - 2,57	18 864	24	1,27	0,81 - 1,89
	2004	5 183	2	0,39	0,05 - 1,39	12 228	19	1,55	0,93 - 2,42
	2005	7 980	5	0,63	0,2 - 1,46	22 073	29	1,31	0,88 - 1,88
	2006	110 872	82	0,74	0,59 - 0,92	228 465	161	0,7	0,6 - 0,82
	2007	171 087	135	0,79	0,66 - 0,93	249 240	73	0,29	0,23 - 0,37
	2008	60 161	34	0,56	0,39 - 0,79	71 456	17	0,24	0,14 - 0,38

l'équarrissage qui représentent une population à risque et enfin les animaux issus des troupeaux soumis à des mesures de police sanitaire après identification d'un cas. Compte tenu de la rareté de la maladie chez les caprins, les études de prévalence ont porté essentiellement chez les ovins.

En France, la prévalence de la tremblante atypique a été globalement stable entre 2002 et 2008 et d'un niveau similaire chez les ovins testés à l'abattoir et à l'équarrissage, entre 6 et 7 cas pour 10 000 animaux testés (Tableau 1). Pendant la même période, la prévalence de la tremblante classique a été nettement supérieure pour les ovins issus de l'équarrissage par rapport à ceux issus de l'abattoir et a diminué dans ces deux plans de surveillance, passant d'un niveau supérieur à celui de la tremblante atypique, à un niveau inférieur. Des situations similaires ont été également observées dans d'autres pays européens [2].

En France entre 2002 et 2008, la répartition géographique des deux formes de tremblante était différente. Une seule zone présentait un risque de tremblante atypique légèrement augmenté et les cas étaient répartis de façon homogène en fonction de la répartition de la population ovine. Cette situation contrastait avec la distribution de la tremblante classique qui présentait des zones de risque nettement accru ou diminué (Figure 1).

L'homogénéité spatio-temporelle de la tremblante atypique conjuguée à une prévalence très faible suggère que la survenue de la maladie ne dépend pas de l'exposition à un agent infectieux dont l'abondance à un moment et un endroit donné est tributaire d'un processus dynamique. Cette répartition suggère davantage un processus aléatoire pouvant être influencé par d'éventuels facteurs de risque, comme l'âge et la génétique. La détection récente d'un cas de tremblante atypique chez un ovin néo-

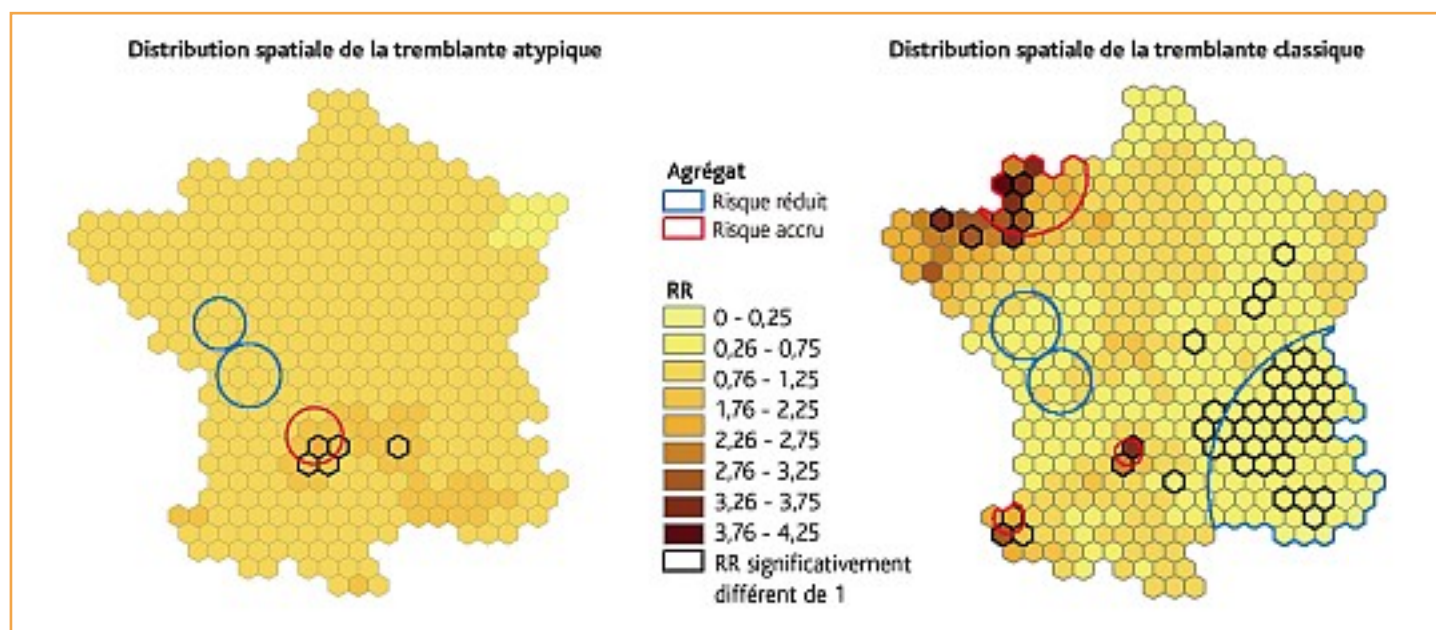


Figure 1 : Distribution spatiale de la tremblante atypique et de la tremblante classique entre 2002 et 2008. Les cercles correspondent à des agrégats de cas (rouges) ou d'absence de cas (bleus) détectés par la méthode de Kulldorff. La couleur des hexagones correspond au risque relatif établi par modèle spatial bayésien hiérarchique autorégressif.

zélandais, pays considéré comme officiellement indemne de tremblante, renforce cette hypothèse.

Dans les troupeaux d'appartenance des cas, des mesures de police sanitaire ont été appliquées, les mêmes pour la tremblante atypique et la tremblante classique. Ces mesures consistaient soit en l'abattage sanitaire des animaux génétiquement sensibles à la tremblante classique, ce qui ne permet pas de repérer tous les cas de tremblante atypique (puisque les génotypes résistants à la tremblante classique peuvent aussi être touchés), soit en une surveillance renforcée pendant trois ans par dépistage systématique des animaux de ces troupeaux à l'abattoir et à l'équarrissage. La prévalence de la tremblante atypique dans les élevages trouvés positifs n'a pas été supérieure à celle observée dans la population générale, quel que soit le type de mesure de police sanitaire appliqué [8]. À l'inverse, les prévalences de tremblante classique dans les troupeaux où le premier cas de tremblante détecté était classique étaient nettement supérieures (3,67 % en abattage sanitaire et 0,25 % en surveillance renforcée) à la prévalence de la tremblante classique à l'abattoir et à l'équarrissage. Un constat similaire a été fait dans d'autres pays européens. Les mesures de police sanitaire ayant permis ces observations n'étaient pas adaptées à l'épidémiologie de la tremblante atypique soit du fait de la sélection génétique ciblant des animaux sensibles à la tremblante classique, soit du fait d'une durée de surveillance courte par rapport à la période d'incubation probablement supérieure à cinq ans. En dépit de ces limites, ces résultats montrent que la tremblante atypique n'est pas ou très peu contagieuse et renforcent l'hypothèse d'une maladie pouvant se développer indépendamment d'une exposition à un agent infectieux.

PERSPECTIVES

Étant données la prévalence de la maladie et son apparente absence de contagiosité, la tremblante atypique ne constitue pas un enjeu majeur en santé animale. À cet égard, il ne semble pas utile de mettre en place un programme de sélection génétique destiné à réduire la fréquence des allèles les plus sensibles à la tremblante atypique (allèles AFRQ et ALHQ), dont la fréquence est par ailleurs très basse. Cela d'autant plus que le programme actuel de sélection génétique de la résistance à la tremblante classique (allèle ALRR) ne devrait pas entraîner d'augmentation de la prévalence de la tremblante atypique, la prévalence chez les animaux ALRR/ALRR n'étant pas différente de celle de la population générale.

Du point de vue de la santé publique, la dangerosité de la tremblante atypique pour l'Homme n'est pas encore bien documentée. Des expériences d'inoculation à des souris transgéniques exprimant la protéine prion humaine sont en cours. L'interprétation, toujours délicate pour ce type d'expérience, indiquera la possibilité éventuelle de franchissement de la barrière d'espèce par l'agent transmissible impliqué dans la tremblante atypique. Par ailleurs, la PrP^{Sc} et les lésions n'étant pas détectées en dehors du système nerveux central, il est probable que le retrait des matériaux à risque spécifié soit une mesure suffisante pour garantir la sécurité sanitaire du consommateur.

Toutefois, de nombreux aspects de la physiopathologie de la maladie sont encore au stade d'hypothèses à confirmer, y compris l'apparente absence de contagiosité. Les nouvelles mesures de police sanitaire de la tremblante atypique sont davantage adaptées aux connaissances actuelles de la maladie et pourront éventuellement permettre d'acquérir des éléments de connaissance supplémentaires.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Benestad S. L., Sarradin P., Thu B., Schonheit J., Tranulis M. A., Bratberg B. (2003) Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Veterinary Record*, 153(7): 202-208.
- [2] Fediaevsky A., Tongue S. C., Noremark M., Calavas D., Ru G., Hopp P. (2008) A descriptive study of the prevalence of atypical and classical scrapie in sheep in 20 European countries. *BMC Veterinary Research*, 4: 19.
- [3] EFSA (2005) Opinion of the Scientific Panel on Biological Hazards on classification of atypical Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) cases in Small Ruminants (Question number EFSA-Q-2005-073) adopted on 26 October 2005. 1-30.
- [4] Benestad S. L., Arzac J. N., Goldmann W., Noremark M. (2008) Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology. *Veterinary Research*, 39(4): 19.
- [5] Moreno C. R., Moazami-Goudarzi K., Laurent P., Cazeau G., Andréoletti O., Chadi S., Elsen J. M., Calavas D. (2007) Which PrP haplotypes in a French sheep population are the most susceptible to atypical scrapie? *Archives of Virology*, 152(6): 1229-1232.
- [6] Hopp P., Omer M. K., Heier B. T. (2006) A case-control study of scrapie Nor98 in Norwegian sheep flocks. *Journal of General Virology*, 87(Pt 12): 3729-3736.
- [7] Fediaevsky A., Morignat E., Ducrot C., Calavas D. (2009) A case-control study on the origin of atypical scrapie in sheep, France. *Emerging Infectious Diseases*, 15(5): 710-718.
- [8] Fediaevsky A., Gasqui P., Calavas D., Ducrot C. (2010) Discrepant epidemiological patterns between classical and atypical scrapie in sheep flocks under French TSE control measures. *Vet J, under press*.