

RAPPORT DU HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE
SUR LES ENCÉPHALOPATHIES SUBAIGUES SPONGIFORMES
TRANSMISSIBLES HUMAINES ET ANIMALES

Octobre 1996

RAPPORT
SUR LES ENCEPHALOPATHIES SUBAIGUES
SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES HUMAINES ET ANIMALES

Par lettre en date du 9 juillet 1996, le secrétaire d'État à la Santé et à la Sécurité sociale demandait au Haut Comité de la santé publique de définir la forme que pourrait revêtir sa contribution à la réflexion sur le problème des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles humaines et animales (ESST).

A cet effet, une commission s'est constituée et a procédé à "l'audition" de personnalités reconnues pour leurs travaux dans ce domaine ou particulièrement concernées en raison de leur poste de responsabilité :

- 1° Madame le Professeur C. Alperovitch (Inserm - responsable du réseau d'épidémiologie de la MCJ) ;
- 2° Madame le Professeur J. Brugère-Picoux, chef de service à l'École nationale vétérinaire de Maisons-Alfort ;
- 3° Monsieur le Docteur Yves Coquin, Sous-Directeur de la Veille Sanitaire à la Direction générale de la Santé.
- 4° Monsieur le Docteur D. Dormont (CEA - Président du Groupe d'experts interministériel mis en place le 17/04/96) ;
- 5° Monsieur P. Gabrié, Chef de service de la consommation, de la qualité et de la sécurité à la DGCCRF (Ministère de l'Économie) ;
- 6° Monsieur le Professeur J.F. Girard, Directeur général de la Santé ;
- 7° Monsieur le Professeur M. Savey, Directeur du CNEVA ;
- 8° Monsieur B. Vallat, Chef de service à la DGAL (Ministère de l'Agriculture).

Tout en plaçant ces auditions dans le cadre général des E.S.S.T. humaines et animales, l'intérêt de la commission s'est surtout axé sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (E.S.B.) et ses possibles conséquences en matière de santé publique.

QUELQUES REPÈRES HISTORIQUES

- Les E.S.S.T. sont connues depuis plus de deux siècles en ce qui concerne la "tremblante du mouton" et depuis plus de 50 ans pour la maladie de Creutzfeld-Jacob (M.C.J.). A ce jour, aucun lien n'a pu être établi entre ces deux affections,

- jusqu'à une date très récente (fin des années 1980), elles n'avaient suscité la curiosité ni de la communauté scientifique, ni des pouvoirs publics ; les rares chercheurs qui s'en préoccupaient étaient tenus pour des originaux et à ce titre leurs travaux ne bénéficiaient d'aucune aide ou subvention,

- trois événements sont venus bouleverser cette analyse :

. 1985 : description du premier cas de M.C.J. iatrogène imputé à l'hormone de croissance (premier cas français en 1989),

. 1985-1986 : apparition des premiers cas d'E.S.B. au Royaume-uni ; très rapidement la multiplication des notifications transforme ces cas sporadiques en une épizootie catastrophique. Très tôt, dès 1988, celle-ci est rapportée à une contamination alimentaire liée à l'utilisation, dans l'alimentation des bovins, de farine de viandes et d'os (F.V.O.) d'origine ovine dont le procédé de fabrication avait été modifié, pour des raisons de rentabilité, à partir de 1980. Le phénomène d'amplification ultérieurement constaté était la conséquence du recyclage de l'agent contaminant à partir de carcasses infectantes non soustraites du monde de l'industrie agro-alimentaire,

. Le 20 mars 1996, le gouvernement britannique annonce la possible relation existant entre l'E.S.B. et dix cas d'une variété nouvelle de M.C.J., dénommée variant (V.M.C.J.) ayant une signature clinique et neuropathologique homogène la distinguant très nettement des formes classiques jusqu'alors décrites. L'âge peu élevé des cas (<35 ans) semblait une autre caractéristique des V.M.C.J..

Cette hypothèse d'une possible transmission à l'homme de l'agent de l'E.S.B. avait été évoquée dès le début de l'épizootie par les scientifiques et ce risque avait été pris en considération par les pouvoirs publics comme en témoignent le rapport établi le 30 juin 1992 par le Docteur Dormont à la demande du ministre de la Recherche et de la Technologie et les mesures prises à la suite de ce rapport.

LA SITUATION ACTUELLE

E.S.B.

- Près de 163 000 cas, intéressant plus de la moitié des troupeaux laitiers, ont été déclarés au Royaume-Uni. Après avoir atteint son apogée en 1993, la courbe d'incidence connaît, actuellement, un rapide déclin. Selon certaines études épidémiologiques récentes (R.M. Anderson - Nature, août 1996), la maladie devrait connaître une extinction en 2001 - 2002 (ceci explique l'attitude actuelle du gouvernement britannique tenté de revenir sur ses décisions d'abattage systématique). La démonstration récente de la réalité d'une transmission verticale ne réduit en rien l'optimisme de cette prévision puisque cette modalité épidémiologique ne concernerait que 10% des veaux nés de vaches atteintes d'E.S.B.

- En Europe continentale, la situation apparaît radicalement différente puisque l'affection y est sporadique (tous les cas ne seraient pas en relation avec la consommation de F.V.O.) ; à ce jour, 23 cas ont été déclarés en France, 223 en Suisse, 47 au Portugal.

V.M.C.J.

- 15 cas ont été confirmés (14 Anglais - 1 Français) ; plusieurs cas incertains seraient en observation (une quinzaine au Royaume-Uni, trois en France).

- Tous les malades identifiés actuellement ont en commun les mêmes lésions neuropathologiques et la même séméiologie clinique. Ceci laisse supposer qu'ils ont été exposés au même agent ayant une origine supposée commune. Toutefois la notion d'âge qui avait primitivement été retenue (sujets jeunes) paraît devoir être abandonnée puisque l'un des derniers malades avait 51 ans.

- Un faisceau d'arguments plaide en faveur d'une transmission de l'agent de l'E.S.B. à l'homme. En effet de nombreux faits expérimentaux et d'observation ont établi que le dogme de barrière d'espèce pouvait être transgressé et que, dans ce cadre, le spectre de transmissibilité de l'E.S.B. était beaucoup plus étendu que celui de la tremblante du mouton (chats domestiques, ongulés sauvages en captivité...). Démontrée expérimentalement, la transmission "naturelle" de l'E.S.B. au mouton ne peut être affirmée ; si cette hypothèse se confirmait, cela transformerait radicalement les perspectives épidémiologiques et leurs conséquences en matière de santé publique.

- La preuve formelle de la transmission de l'E.S.B. à l'homme ne pourra être apportée que par le typage de la souche responsable de l'affection chez l'homme. Obtenu par inoculation intracérébrale à la souris, ce typage est très aléatoire en raison de l'inconstance du passage interspécifique (évalué à 15%) et nécessite des délais de 18 mois à 2 ans...

Actuellement, en prenant en compte l'ensemble des données scientifiques disponibles, on ne peut évaluer le risque potentiel de transmission de l'E.S.B. à l'homme et encore moins apprécier la réalité de "l'épidémie" chez l'homme. Dans l'hypothèse d'une contamination de ce dernier à partir de l'E.S.B. et compte tenu de la longue durée d'incubation des E.S.S.T. (2-35 ans), il est vraisemblable que les malades recensés aujourd'hui ont été contaminés avant que des mesures réglementaires aient été prises ; ainsi il existe une grande incertitude sur le nombre de sujets ayant été contaminés et pouvant être en phase d'incubation. Ce doute ne pourra pas être levé avant plusieurs années. Cependant l'E.S.B. connaissant un développement apparemment très limité en Europe continentale, on peut penser que le phénomène restera réduit à quelques cas. Si le risque n'est pas nul, il est difficilement appréciable au plan scientifique.

LES DIFFICULTÉS

Elles tiennent :

- au profond "déficit des connaissances", ce qui fait que les interrogations sont plus nombreuses et plus essentielles que les certitudes. Cet état est la conséquence de la situation de "paupérisme" dans laquelle se trouvait la recherche dans ce domaine et d'un certain degré d'opacité entretenu par les Britanniques quant à la nature et aux résultats de leurs recherches ;

- au caractère nouveau de l'agent de transmission, appelé agent de transmission non conventionnel (A.T.N.C.), dont la nature fait encore l'objet de conjectures. Si la théorie d'une protéine infectieuse ou "prion" (PrP) a le plus de faveur, rien ne permet d'écarter de manière définitive l'hypothèse virale ou l'existence d'un cofacteur. L'agent causal est particulièrement résistant aux agents chimiques (désinfectants usuels) et physiques (température et radiations ionisantes), ce qui pose de délicats problèmes d'inactivation ;

- aux incertitudes quant aux modes de transmission et aux mécanismes physiopathologiques qui aboutissent à la neurodégénérescence du système nerveux central. Il s'agit vraisemblablement d'une maladie multifactorielle pour laquelle la notion de susceptibilité génétique apparaît essentielle. Le gène de la protéine PrP, notamment au niveau du codon 129, serait le déterminant génétique majeur de la sensibilité aux E.S.S.T. et jouerait un rôle primordial dans la barrière d'espèce ;

- à la probablement très longue durée de la phase d'incubation, à son caractère totalement silencieux au plan clinique, et actuellement non accessible au diagnostic biologique ; le diagnostic formel ne peut être arrêté que par les données anatomo-pathologiques cérébrales.

Des espoirs récents sont nés de la mise au point d'un test diagnostique reposant sur la détection d'une protéine (14.3.3) normalement absente du liquide céphalo-rachidien (L.C.R.). Les résultats prometteurs de ce test (sensibilité et spécificité supérieures à 90%) méritent confirmation mais, en tout état de cause, celui-ci ne permettra pas de différencier M.C.J. classiques et V.M.C.J.

Ainsi, avec les E.S.S.T. nous sommes dans un champ nouveau de l'épidémiologie infectieuse et probablement dans un nouveau concept de l'infection pour lequel nous ne disposons d'aucun cadre, d'aucun modèle de référence, ce qui interdit ou rend malaisée l'évaluation du risque, donc la gestion adaptée du problème posé en santé publique.

Cette situation, entretenue par les incertitudes scientifiques, a des conséquences économiques et un impact sociologique qui mériteront d'être analysés. Le traumatisme collectif est d'autant plus prégnant que celui du "sang contaminé" n'a pas encore épuisé ses effets et rend le public très suspicieux quant aux déclarations ou décisions venant des pouvoirs publics.

Dès 1989, les premières mesures ont été prises en France puis complétées et adaptées au prorata des connaissances ou hypothèses nouvelles. Ces directives ministérielles, particulièrement nombreuses, s'articulent autour de quatre axes :

- contrôle de la maladie animale ;
- contrôle du risque professionnel ;

- contrôle du risque de transmission iatrogène à partir de médicaments ou de biomatériaux issus de bovins infectés (mesures prises dès 1992) ; dans le même esprit, contrôle des cosmétiques ;

- contrôle du risque de transmission à l'homme par une stricte surveillance de la chaîne alimentaire et l'exclusion des abats "spécifiés" de l'alimentation.

Dans le même temps, diverses dispositions ont été prises concernant la surveillance de la M.C.J. et ses risques de transmission (mesures concernant les différentes pratiques hospitalières, la stérilisation et les greffes).

D'une manière générale, toutes ces mesures ont été prises en référence au principe de précaution tenant pour établie la transmissibilité de l'E.S.B. à l'homme. Dans l'impossibilité de hiérarchiser et d'évaluer les risques, ces mesures s'imposent même si elles peuvent apparaître (notamment à nos partenaires européens) excessives ; elles s'appuient sur un scénario volontairement pessimiste qui a permis, au moins en partie, de gérer les incertitudes scientifiques dans un sens ne pouvant être que favorable à la santé publique.

Cet arsenal très contraignant connaît un certain nombre de limites tenant :

. au retard initial de l'interdiction d'utilisation des farines de viandes et d'os dans l'alimentation des ruminants (bovins et ovins) ;

. à la variabilité de ces mesures dans le temps, imposée par une situation devant être constamment réévaluée, et aux nombreuses dérogations qui en rendent l'application et le contrôle malaisés ;

. aux doutes quant aux conditions dans lesquelles ces mesures sont appliquées, faute d'une parfaite traçabilité des aliments ;

. à l'absence d'harmonie européenne, certains États arrêtant leurs décisions en fonction de leurs propres intérêts économiques qui ne rejoignent pas obligatoirement ceux de la santé publique.

Au terme de cette rapide revue, plusieurs axes de propositions peuvent être dégagés :

- 1° De l'analyse des données précédemment exposées, il apparaît que l'incapacité dans laquelle nous sommes d'évaluer, donc de gérer le risque d'E.S.S.T. conditionne la politique de santé publique. Celle-ci repose actuellement, par nécessité, sur le principe de précaution dont les frontières devront être adaptées en fonction de l'état des connaissances.

Des progrès, que l'on peut espérer décisifs, ne pourront être obtenus qu'au prix d'un renforcement de la recherche en lui assurant les moyens financiers nécessaires et en les garantissant dans le temps.

La recherche fondamentale est d'une importance majeure à terme, mais c'est de la recherche biologique (mise au point de tests de dépistage) et épidémiologique que l'on est en droit d'espérer des hypothèses fortes qui auront le plus de poids sur les décisions politiques.

Pour cette raison, prenant en compte les insuffisances actuelles, le HCSP recommande de :

- renforcer le réseau d'épidémiologie-surveillance de la M.C.J. mis en place en 1991 au niveau de l'Inserm en l'étendant à l'ensemble des E.S.S.T. humaines. Le diagnostic histologique étant essentiel pour identifier la maladie, il apparaît indispensable que des vérifications anatomiques du cerveau soient également faites chez les sujets décédés au terme d'une encéphalopathie dont l'origine n'a pas été déterminée. Pour cela, il faut mettre les salles d'autopsie des centres hospitaliers universitaires en conformité avec la circulaire du 11 décembre 1995 et prévoir des centres de référence pour l'étude anatomopathologique du cerveau ;

- développer une véritable épidémiologie vétérinaire s'appuyant sur les réseaux de surveillance des E.S.S.T. animales créés en 1990 pour l'E.S.B et actuellement mis en place pour les petits ruminants. L'établissement de protocoles rigoureux s'impose comme une urgente nécessité et devrait comporter le contrôle histologique systématique des animaux "sains" contacts d'animaux malades au moment de l'abattage du troupeau (étude transversale) et le suivi dans le temps, en milieu scientifique, de troupeaux au sein desquels un ou des cas d' E.S.B. se sont déclarés afin de mieux connaître l'histoire naturelle de l'affection (étude longitudinale).

Afin d'être réellement opérantes, ces deux approches épidémiologiques (humaine et animale), doivent être concertées et une coordination mise en place afin de garantir une étroite collaboration et de dégager des analyses convergentes en matière d'évaluation du risque.

Le HCSP pourrait émettre chaque année un avis sur le bilan du suivi des actions entreprises et des résultats enregistrés dans le domaine épidémiologique humain et animal.

- 2° Mieux apprécier le risque devrait permettre de le gérer en utilisant de façon adaptée le principe de précaution. Dans son avis sur le bilan annuel de la situation épidémiologique, le HCSP pourrait donner son appréciation sur l'adéquation entre l'évaluation actualisée du risque et les mesures prises en matière de sécurité sanitaire. S'agissant de questions tout à fait fondamentales dans le domaine de la décision, le HCSP souhaite que des recherches en sciences humaines et sociales soient menées afin d'améliorer nos connaissances sur les conditions de l'émergence, de l'évolution et du traitement des situations de crise en santé publique.
- 3° L'irruption brutale dans le champ de la santé publique des E.S.S.T. fait apparaître une nouvelle fois les limites, en termes interventionnels, de notre système sanitaire. Pour prévenir de telles situations, le HCSP émet le vœu de voir la fonction d'observation des maladies émergentes assurée à l'échelon national, par exemple par le RNSP.
- 4° Quelle qu'ait été la qualité de la cohésion interministérielle pour gérer la "crise", on peut s'interroger sur l'efficacité d'un dispositif de contrôle dépendant de tutelles ministérielles multiples dont les finalités et les intérêts ne sont pas obligatoirement identiques. Le HCSP recommande que soit envisagée la création d'une agence de sécurité sanitaire de l'ensemble de la chaîne alimentaire rattachée au ministère de la Santé. Une telle structure pourrait, notamment, s'attacher à obtenir que soient améliorées la traçabilité des aliments et la lisibilité des arrêtés les concernant.

Ces dispositions visant à approcher le problème de façon globale et instituant une vigilance permanente permettront d'éviter les situations de crise génératrices de réactions émotionnelles dont les conséquences économiques sur certaines catégories de la population ne peuvent pas être sous-estimées.

COMMISSION DU HCSP
SUR LES ENCEPHALOPATHIES SUBAIGUES
SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES HUMAINES ET ANIMALES

Pr Daniel Gautier, *responsable de la Commission*

Pr François Grémy,

Pr Albert Hirsch,

Pr Roland Sambuc,

membres du Haut Comité de la Santé publique.

Pierre Ducimetière, *Vice-Président*

Pr Guy Nicolas, *Rapporteur général*