

EPIDEMIOLOGIE DE LA TREMBLANTE ATYPIQUE EN ITALIE *

**Maria Cristina Bona¹, Maria Caramelli¹, Andrea Maroni Ponti²,
Cristiana Maurella¹, Romolo Nonno³, Alice Zaira Perazzini¹,
Rosaria Possidente¹ et Giuseppe Ru¹**

RESUME : La tremblante est une maladie des petits ruminants qui appartient au groupe des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), maladies neuro-dégénératives du système nerveux central, touchant aussi bien l'homme que l'animal. Depuis la mise en place en 2002 de la surveillance active en EU, beaucoup de nouveaux foyers ont été détectés, avec une augmentation de l'incidence de la maladie. Avec l'affinement de l'investigation de caractérisation des souches d'EST qui circulent, au cours des dernières années, de nombreux cas d'EST présentant des caractéristiques atypiques ont été enregistrés. En Italie, le premier cas de tremblante atypique chez un ovin a été identifié en mai 2005. Dans ce travail on décrit l'épidémiologie de la tremblante classique et atypique en Italie, avec les instruments de l'épidémiologie descriptive. La période considérée dans l'étude présentée va du 1er janvier 2005 jusqu'au 31 décembre 2006.

Mots-clés : EST, tremblante atypique, épidémiologie, surveillance.

SUMMARY: Scrapie is a rare, fatal neurological disease of sheep and goats, belonging to the group of animal Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs). A substantial increase in the number of diagnosed conventional scrapie cases was recorded following the implementation of an active surveillance programme for scrapie in sheep and goats in the EU. With the improvement of the PrP^{Sc} detection techniques, some cases of scrapie, with unusual features, therefore called atypical scrapie cases, were found in Italy. The first case of atypical scrapie was detected in May 2005. The purpose of our forms of the disease in Italy is based on data from outbreaks reported during the period 2005-2006.

Keywords: TSE, Atypical scrapie, Epidemiology, Surveillance



I - INTRODUCTION

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) regroupent un ensemble de maladies neuro-dégénératives du système nerveux central, touchant aussi bien l'homme que l'animal. Elles se caractérisent

essentiellement par l'accumulation dans le système nerveux central d'une iso forme pathologique (PrP^{Sc}) de la protéine prion cellulaire (PrP^C).

* Texte de la communication orale présentée lors de la Journée AEEMA, 1^{er} juin 2007

¹ Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, CEA, Torino, Italy (cristina.bona@izsto.it)

² Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria, la Nutrizione e la Sicurezza degli Alimenti, Ministero della Salute, Roma, Italy

³ Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy

Si l'intérêt médiatique pour ces maladies date de l'émergence d'une nouvelle EST, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), en Grande-Bretagne en 1986, puis de sa forme humaine, le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les premières données concernant les EST remontent à la première moitié du 17^e siècle, par la description d'une maladie touchant les petits ruminants, "la tremblante du mouton".

La tremblante du mouton est une maladie naturelle qui en plus de son caractère transmissible, est également contagieuse. Enzootique dans de nombreux pays, sa transmissibilité à l'homme n'a pas été démontrée; cependant, les résultats d'études expérimentales sur la transmission de l'ESB au mouton ont conduit à considérer cette maladie comme un problème de santé publique. En effet, l'ESB des petits ruminants ne peut se distinguer de la tremblante naturelle sur le plan clinique, histopathologique ou biochimique [Foster *et al.*, 2001]. A la suite de la confirmation d'un cas d'ESB caprine le 28 janvier 2005 en France, en supposant donc l'existence d'une ESB des petits ruminants, confondue avec la tremblante dans les conditions naturelles, le risque de transmission de l'ESB à l'homme via le mouton ne peut donc pas être négligé.

La manifestation de la maladie chez la brebis est contrôlée, d'une manière essentielle, par des facteurs génétiques; des profils génétiques différents influencent chez les ovins la résistance/susceptibilité à la tremblante [Hunter *et al.*, 1997].

La tremblante est devenue une maladie à déclaration obligatoire, en Italie, dès 1991, avec la mise en place d'un volet de surveillance passive qui correspond au réseau de surveillance clinique. La surveillance active a été mise en place depuis 2002, à la suite d'une obligation communautaire (Règlement 999/2001); ce programme vise à tester chaque année, un nombre minimal d'animaux de plus de 18 mois prélevés aux hasard, d'une part, dans la population des animaux abattus pour la consommation humaine (surveillance à l'abattoir) et, d'autre part, dans la population des animaux trouvés morts (surveillance à l'équarrissage). Dans le cadre de la surveillance, des prélèvements d'obex sont réalisés puis transmis afin d'être analysés par un test rapide dans les laboratoires des "Istituti Zooprofilattici Sperimentali". Ensuite, les échantillons non négatifs sont confirmés et typés.

L'existence de variants phénotypiques, ou souches, est un phénomène au cœur des recherches sur les EST; les souches peuvent être différenciées entre elles sur une base biologique, par la nature des manifestations cliniques et anatomo-pathologiques engendrées lors de leur propagation chez un même hôte, et sur une base biochimique, par le profil moléculaire de la PrPsc présente dans le cerveau des individus atteints [Sarradin *et al.*, 2004].

Avec l'affinement de l'investigation de caractérisation des souches d'EST qui circulent, au cours des dernières années, de nombreux cas d'EST présentant des caractéristiques atypiques ont été enregistrés. L'existence de cas de tremblante atypique a été rapportée dans différents pays européens et aussi aux Etats-Unis (le premier cas en mars 2007).

Il s'agit d'abord d'animaux infectés par la souche Nor-98, identifiée pour la première fois en Norvège en 1998 [Benestad *et al.*, 2003]. La tremblante atypique diffère de la forme classique soit à un niveau histopathologique et immunohistochimique (la PrPsc est surtout dans le cerveau et le cervelet), soit dans les caractéristiques épidémiologiques et génétiques [Moum *et al.*, 2005].

Les animaux atteints par la forme atypique sont généralement plus âgés que les cas de tremblante classique; ils ne présentent pas, ou très rarement, des signes cliniques, bien que les premiers cas aient été détectés par la surveillance passive en Norvège. De plus, la forme atypique a une faible prévalence à l'intérieur du troupeau (presque toujours un seul animal par élevage), même si dans les conditions naturelles la contagiosité n'est pas démontrée [Hoop *et al.*, 2006 ; EFSA, 2005].

Par ailleurs, chez les ovins, le déterminisme génétique de la tremblante atypique diffère de celui de la tremblante classique, parce que ce sont les sujets qui ont des génotypes semi-résistants ou résistants à la forme classique qui tombent malades de la forme atypique [Le Dur *et al.*, 2005].

Dans ce travail, on entend illustrer l'épidémiologie de la tremblante atypique en Italie, avec les instruments de l'épidémiologie descriptive. De plus, car les cas de tremblante atypique sont, semble-t-il, en moyenne, plus âgés que les cas de tremblante classique [Health & Consumer Protection Directorate General., 2006], on entend vérifier la même chose chez les animaux italiens.

II - MATERIELS ET METHODES

On a utilisé les données contenues dans la base de données nationale du système de surveillance de la tremblante et dans la base de données qui rassemble les renseignements des foyers de maladie; ces bases de données sont gérées par le Service d'épidémiologie du Centre national de référence (CEA) de l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta.

La diffusion de la tremblante atypique a été décrite, pour chaque espèce, par la distribution de la maladie dans les années, d'un point de vue géographique et selon le type de surveillance utilisée.

Pour le calcul de la prévalence on a utilisé les données de la surveillance active; la prévalence brute annuelle de la tremblante

atypique est calculée comme le rapport du nombre de cas de tremblante atypique sur le nombre de test capables de détecter la forme atypique, en surveillance active, par 10 000 tests. La prévalence brute annuelle de la tremblante classique est calculée comme le rapport du nombre de cas de tremblante classique sur le nombre de tests réalisés, en surveillance active, par 10 000 tests. Les intervalles de confiance exacts sont calculés (loi binomiale) au 95% (pour un risque de première espèce de 5%).

Pour l'analyse des données, on a utilisé un logiciel d'élaboration statistique, Stata8. On a comparé l'âge des animaux touchés par les deux formes de tremblante, pour chaque espèce, en utilisant le test U de Mann Whitney.

III - RESULTATS

En Italie, de 1995, année du premier cas de tremblante officiellement confirmé, jusqu'en 2006, on a rapporté 310 foyers de tremblante : 267 cheptels ovins, 29 cheptels caprins et 14 troupeaux avec les deux espèces. Depuis la mise en place en 2002 de la surveillance active, beaucoup de nouveaux foyers ont été détectés, avec une augmentation de l'incidence de la maladie (figure 1).

Dans le cadre de la surveillance active, en septembre 2004, en Italie aussi, on a utilisé un nouveau test rapide (Biorad TeSeE) qui est capable de détecter les formes atypiques de tremblante; en mai 2005, on a identifié le premier cas atypique chez un ovin.

La période considérée dans l'étude présentée s'étend du 1er janvier 2005 jusqu'au 31 décembre 2006 ; 27 cas de tremblante atypique ont été détectés chez les ovins et six chez les chèvres (tableau 1). Chez les ovins, dans trois foyers, on a eu deux cas par foyer

de tremblante atypique; dans un foyer, le deuxième cas a été un cas index et dans les deux autres foyers, des cas secondaires. Dans deux foyers, il y a eu coexistence de tremblante atypique et de tremblante classique.

La surveillance active représente la voie principale de détection des cas atypiques; 70% des cas sont détectés à l'abattoir et 21% à l'équarrissage. La plus grande partie des animaux ne présentait aucune expression clinique; un cas seulement, en 2005, a été diagnostiqué dans le cadre de la surveillance clinique.

D'un point de vue géographique, les foyers sont concentrés dans les régions centrales et méridionales de l'Italie (figure 2), tandis que la maladie dans sa forme classique est répandue dans tout le pays.

Figure 1
Incidence de la tremblante (au 31 décembre 2006)

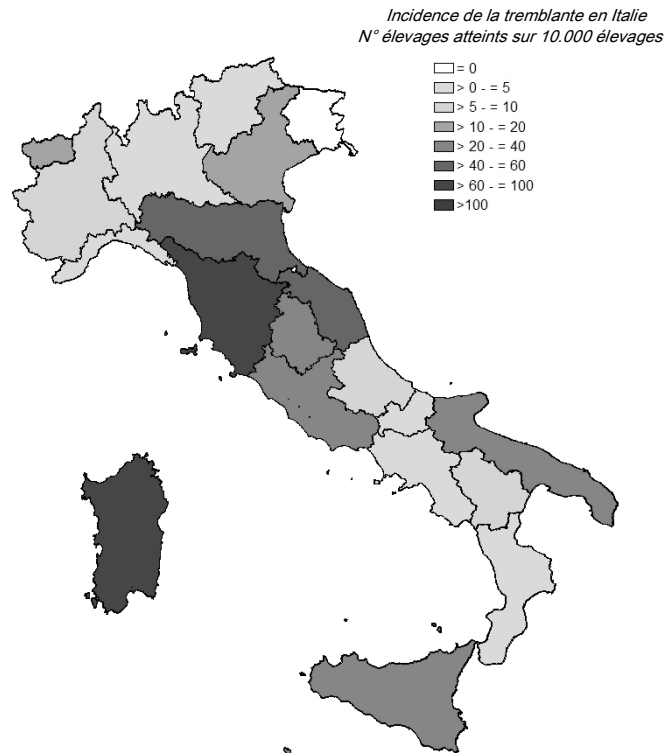
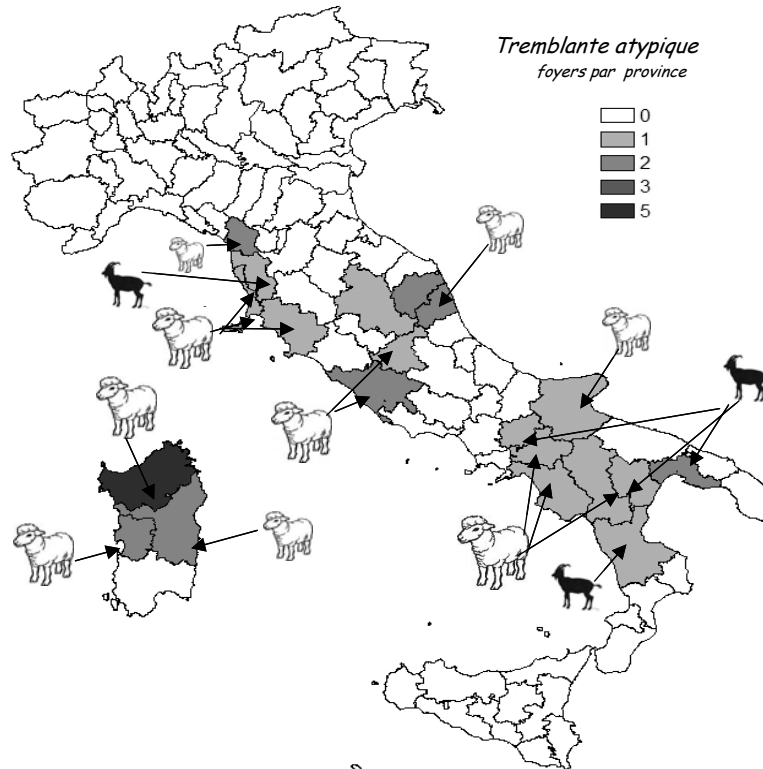


Tableau 1
Nombre de cas de tremblante atypique chez les ovins et les caprins

Programme	2005		2006		Total
	Ovins	Caprins	Ovins	Caprins	
Abattoir	4	3	14	2	23
Equarrissage	2		4	1	7
Surv. clinique	1				1
Cas secondaires	1		1		2
Total	8	3	19	3	33

Figure 2
Elevages atteints par la tremblante atypique par province (au 31 décembre 2006)



Chez les ovins, l'analyse génétique des cas de tremblante atypique indique que les animaux ayant l'allèle AHQ et la mutation L/F141 (L: Leucine -> F: Phénylalanine), pour ceux porteurs de l'allèle ARQ, sont sensibles à la maladie; mais il y a aussi de nombreux cas parmi les animaux porteurs de l'allèle ARR, qui, au contraire, est associé à une plus grande résistance à la tremblante classique. Même trois animaux ayant le génotype ARR/ARR ont été atteints de cette forme de tremblante.

Chez les ovins, la prévalence brute de la tremblante atypique en surveillance active est globalement inférieure à celle de la forme classique (tableau 2). Les deux formes de maladie apparaissent relativement stables à l'abattoir; au contraire, il y a une plus forte prévalence de la tremblante classique à l'équarrissage. Cette différence peut être due à une plus longue durée d'incubation de la forme atypique et donc la plupart des animaux atteints par cette forme pourraient être des animaux de réforme, envoyés à l'abattoir avant l'apparition de signes cliniques.

Tableau 2
Prévalence brute de la tremblante classique et atypique chez les ovins

Année 2005				
	Prévalence classique (+ives/10 000 tests)	IC classique 95%	Prévalence atypique (+ives/10 000 tests)	IC atypique 95%
Abattoir	7,1	3,4 - 13,0	4,2	1,1 - 10,6
Equarrissage	22,5	13,1 - 36,0	3,5	0,4 - 12,5
Année 2006				
	Prévalence classique (+ives/10 000 tests)	IC classique 95%	Prévalence atypique (+ives/10 000 tests)	IC atypique 95%
Abattoir	6,6	4,4 - 9,5	4,7	2,6 - 8,0
Equarrissage	35,6	24,6 - 49,7	5,4	1,5 - 13,9

On a rassemblé les données relatives à l'âge de tous les animaux atteints par l'une ou l'autre des deux formes de tremblante (pendant les deux années étudiées: 2005 et 2006). Chez les ovins, l'âge des cas atypiques varie de 19 à 162 mois (moyenne 79,3 ; médiane 76,0) alors que l'âge des animaux atteints de la forme classique varie de 18 à 124 mois (moyenne 48,1 ; médiane 52,0). Chez les chèvres, l'âge des cas atypiques va de 29 à 120 mois (moyenne 69,17 ; médiane 65,5) alors que l'âge des animaux atteints de la forme

classique va de 19 à 129 mois (moyenne 65,06 ; médiane 65,0).

L'élaboration statistique a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les âges des ovins ($p = 0,0001$) et ceci confirme les données citées dans les autres pays. Pour les chèvres, il n'y a pas de différence entre l'âge des animaux atteints par la forme classique et celui des animaux atteints par la forme atypique (figure 3 et figure 4).

Figure 3

Distribution de l'âge des cas de tremblante chez les ovins italiens (années 2005-2006)

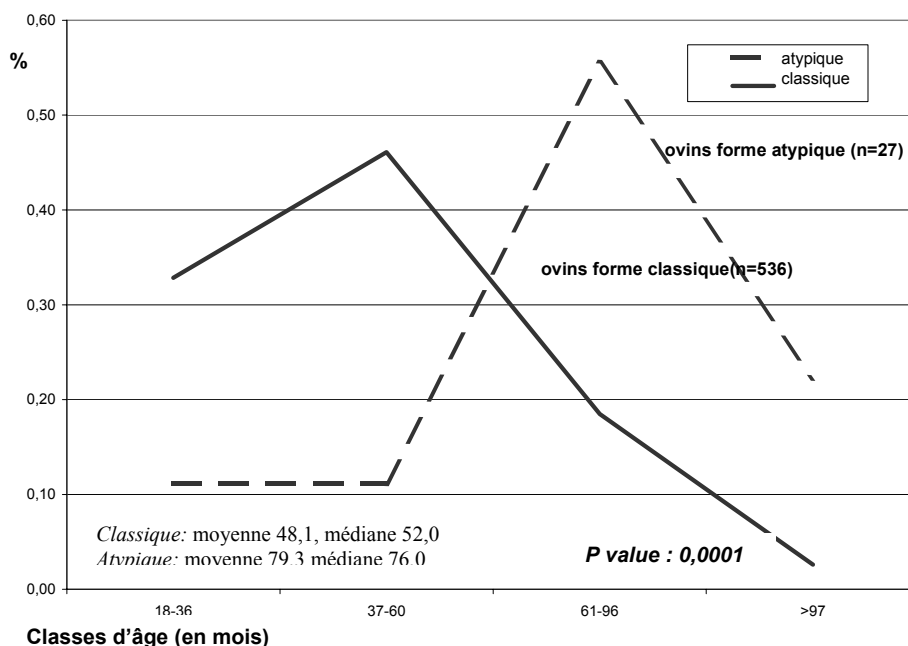
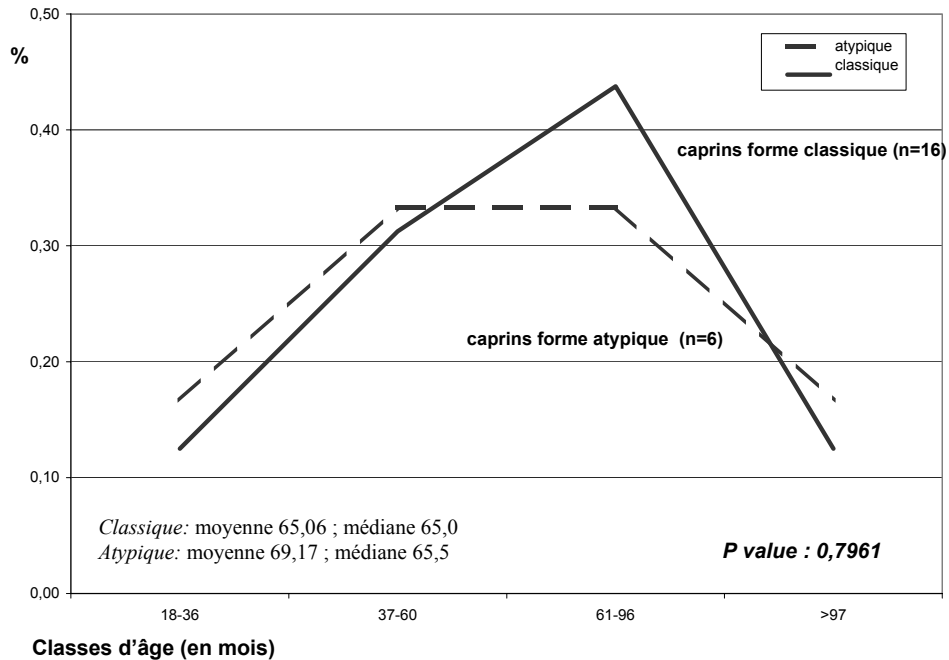


Figure 4

Distribution de l'âge des cas de tremblante chez les caprins italiens (années 2005-2006)



IV - DISCUSSION

Les données citées sont une première évaluation de la situation épidémiologique de la tremblante atypique en Italie. Les éléments disponibles invitent à penser que la tremblante atypique soit, en Italie comme dans la plupart des pays d'Europe, une maladie avec une très faible prévalence intra troupeau.

En outre, parmi les foyers ovins italiens on a confirmé l'association supposée entre l'âge des animaux atteints et la souche de tremblante (classique et atypique); en ce qui concerne la chèvre, les données disponibles, encore peu nombreuses, ont mis en évidence une absence d'association entre l'âge des animaux atteints et la souche de tremblante. La distribution des génotypes chez les

animaux atteints de tremblante atypique ressemble à celle du reste de l'Europe.

Ces données devront être confirmées par d'autres études et un plus grand nombre d'informations. La connaissance de l'évolution de la maladie sur une plus longue période et la description de la situation épidémiologique dans les troupeaux pourront apporter des informations sur les facteurs de risque de présence de cette forme de tremblante dans les élevages, sur son origine et sa transmissibilité.

Par ailleurs, toutes les données issues des programmes de surveillance des EST des petits ruminants ont le but d'améliorer les mesures nécessaires pour assurer la santé publique et animale.

BIBLIOGRAPHIE

- Benestad S.L.- Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *The Vet. Rec.*, 2003, **153**, 202-208.
- European Food Safety Authority - Opinion of the scientific panel on biological hazards on the request from the European Commission on classification of atypical transmissible spongiform encephalopathy (TSE) cases in small ruminants. *EFSA J.*, 2005, **276**, 1-30.
- Foster J.D. - Clinical signs, histopathology and genetics of experimental transmission of BSE and natural scrapie to sheep and goats. *Vet. Rec.*, 2001, **148**, 165-171.
- Hoop P. - A case control study of scrapie Nor98 in Norwegian sheep flocks. *J. Gen. Virol.*, 2006, **87**, 3729 -3736.
- Hunter N. - Association between natural scrapie and PrP genotype in a flock of Suffolk sheep in Scotland. *Vet. Rec.*, 1997, **140**, 59-63.
- Le Dur A. - A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes. *PNAS*, 2005, **102**, **44**, 16031-16036.
- Moum T. - Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J. Gen. Virol.*, 2005, **86**, 231-235.
- Health & Consumer protection Directorate General. - Report on the monitoring and testing of ruminants for the presence of Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) in EU in 2005, 20 June 2006.
- Sarradin P. - Diversité des souches d'Encéphalopathie Spongiforme Transmissible chez les ruminants : enjeux, bilan et perspectives. *INRA Prod. Anim.*, 2004, **Numéro hors série**, 13-20.

