

RAPPORT DE LA RÉUNION DU GROUPE *AD HOC* DE L'OIE SUR L'ÉVALUATION DU RISQUE ET LA SURVEILLANCE DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE

Paris, 18-21 mars 2019

Le Groupe *ad hoc* de l'OIE sur l'évaluation du risque et de la surveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) (ci-après dénommé le Groupe) s'est réuni du 18 au 21 mars 2019 au siège de l'OIE pour achever la révision des normes relatives à l'ESB. Cette révision fût initiée par le Groupe *ad hoc* sur l'évaluation du risque d'ESB, qui s'est réuni en juillet et novembre 2018, et par le Groupe *ad hoc* sur la surveillance de l'ESB, qui s'est réuni en octobre 2018.

1. Ouverture

Le Dr Matthew Stone, Directeur général adjoint de l'OIE pour les « Normes internationales et Science », a souhaité la bienvenue au Groupe au nom de la Dre Monique Eloit, Directrice générale de l'OIE. Il a indiqué que tous les experts avaient participé à au moins un des deux précédents Groupes *ad hoc*, sur l'évaluation du risque et sur la surveillance de l'ESB.

Le Dr Stone a reconnu les progrès importants réalisés à ce jour pour la révision des normes relatives à l'ESB et a insisté sur le fait que cette réunion visait à achever la révision des dispositions, notamment celles pour lesquelles les groupes *ad hoc* précédents n'étaient pas parvenus à un consensus. Il a souligné l'importance des discussions ouvertes, supportées par des éléments de preuve scientifique, en vue d'élaborer des dispositions fondées sur les risques.

Le Dr Bernardo Todeschini, représentant de la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres (ci-après dénommée « la Commission du Code »), a souligné que la révision des normes relatives à l'ESB était considérée comme une priorité par les Membres de l'OIE.

Le Dr Baptiste Dungu, représentant de la Commission scientifique pour les maladies animales (ci-après dénommée « la Commission scientifique »), a informé le Groupe que lors de la réunion de février 2019, la Commission scientifique avait insisté sur le fait qu'il importait que les dispositions relatives à l'ESB atypique soient fondées sur des preuves et sur les risques. Il s'est félicité que le Groupe ait préparé une étude sur l'ESB atypique pour étayer ses discussions.

Les experts ont été remerciés pour avoir signé les formulaires d'engagement de confidentialité et de déclaration de conflits d'intérêts. Aucun conflit d'intérêts relatif à la révision des normes en matière d'ESB n'a été déclaré.

2. Adoption de l'ordre du jour et nomination du président et du rapporteur

Le Dr Stephen Cobb a été nommé président et la Dre Alicia Cloete a officié comme rapporteur, avec le concours du Secrétariat de l'OIE. Le Groupe a adopté l'ordre du jour proposé pour la réunion.

Le Dr Stone a félicité le Dr Noel Murray pour avoir présidé les Groupes *ad hoc* sur l'évaluation du risque et la surveillance de l'ESB.

Le mandat, l'ordre du jour et la liste des participants figurent respectivement en annexes I, II et III.

3. ESB atypique

Le Groupe a examiné et validé, avec des révisions mineures, une revue la littérature pertinente portant sur le risque de recyclage de l'ESB atypique dans une population bovine et sur son potentiel zoonotique ; cette revue avait été préparée avant la réunion par un expert du Groupe. Cette revue est présentée en annexe IV et ses principales conclusions sont décrites ci-dessous.

En ce qui concerne le risque de recyclage de l'ESB atypique, des recherches récemment publiées ont confirmé que le prion de l'ESB de type L (ESB-L), un type de prion de l'ESB atypique, peut être transmis aux veaux par voie orale¹. Compte tenu de ces éléments de preuve et de la probabilité que l'ESB atypique puisse apparaître spontanément dans n'importe quel pays, bien qu'à une incidence très faible, le Groupe a estimé qu'il était raisonnable de conclure que l'ESB atypique peut potentiellement être recyclée dans une population bovine, si le bétail est exposé à des aliments contaminés. Il convient par conséquent de prévenir le recyclage des souches atypiques chez les bovins et, plus largement, dans les populations de ruminants.

Le Groupe a reconnu qu'il est difficile de démontrer dans des scénarios d'exposition naturelle que la transmission zoonotique de souches atypiques de l'ESB est possible. Dans l'ensemble, le Groupe a été d'avis qu'à ce stade, il était prématuré de tirer une conclusion autre que celle indiquant que l'ESB atypique présente un risque zoonotique potentiel, qui peut différer selon les souches atypiques.

4. Définitions des farines de viande et d'os et des cretons

Le Groupe a examiné et approuvé un document portant sur les définitions des farines de viande et d'os et des cretons, établi avant la réunion par deux experts du Groupe.

Selon le Glossaire du *Code sanitaire pour les animaux terrestres* (ci-après dénommé « le Code terrestre »), le terme « farines de viande et d'os » désigne actuellement « *les produits protéiques solides obtenus par traitement thermique (à l'équarrissage) des tissus d'animaux, ainsi que tous les produits protéiques intermédiaires autres que les peptides d'un poids moléculaire inférieur à 10 000 daltons et les acides aminés* », et les cretons désignent « *les résidus protéiques obtenus après séparation partielle de la graisse et de l'eau durant le processus d'équarrissage* ». Le Groupe a estimé que la raison justifiant de différencier les farines de viande et d'os des cretons n'était pas claire. Il a également souligné une absence de compréhension commune entre différents pays, de ce que sont les cretons, ainsi que l'existence de pratiques variées quant à la manière dont ils sont utilisés.

Le Groupe a fait remarquer que, sur la base de cette définition, il n'était pas clair si les cretons peuvent être considérés comme des produits protéiques intermédiaires. Dans l'affirmative, il serait pertinent de regrouper les cretons et les farines de viande et d'os sous une définition unique.

Le Groupe a proposé la définition suivante pour le terme « *farines protéiques* », qui couvre à la fois les farines de viande et d'os et les cretons : « *les farines protéiques désignent tout produit, final ou intermédiaire, contenant des protéines solides, obtenu par traitement thermique (à l'équarrissage) des tissus animaux, à l'exclusion du sang et des produits sanguins, des peptides d'un poids moléculaire inférieur à 10 000 daltons et des acides aminés* ».

Le Groupe a indiqué que les farines de viande et d'os (et les cretons) s'appliquent non seulement à l'ESB mais aussi à d'autres maladies figurant sur la liste de l'OIE (à savoir, le chapitre 8.1. Fièvre charbonneuse ; le chapitre 8.4. Infection à *Brucella abortus*, *B. melitensis* et *B. suis* ; le chapitre 8.11. Infection par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* ; le chapitre 14.8. Tremblante ; et le chapitre 15.3. Infection par le virus du syndrome dysgénique et respiratoire du porc).

Le Groupe a recommandé que la définition proposée pour le terme « *farines protéiques* » soit pour le moment appliqué aux chapitres 11.4. et 1.8. du *Code terrestre*. La question de savoir si cette définition s'applique également aux autres chapitres spécifiques aux maladies énumérées ci-dessus devra faire l'objet d'une évaluation plus approfondie par l'OIE. Si elle est jugée pertinente pour d'autres maladies, la définition proposée pourrait remplacer les définitions de « farines de viande et d'os » et de « cretons » dans le Glossaire du *Code terrestre*.

¹ Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Miyazawa K, Matsuura Y, Masujin K, Murayama Y, Yokoyama T. Oral transmission of L-Type bovine spongiform encephalopathy agent among cattle. *Emerging Infectious Diseases*. 2017 Feb; **23**(2):284.

5. Révision du chapitre 11.4. du Code terrestre

5.1. Projet d'article 11.4.1. Dispositions générales

Le Groupe a révisé le projet d'article 11.4.1. afin de l'aligner à la structure recommandée des chapitres spécifiques à des maladies du *Code terrestre*. Pour plus de clarté, le Groupe est convenu d'ajouter les définitions de termes applicables à ce chapitre, notamment une définition d'un cas.

Pour répondre à une question posée par la Commission scientifique lors de la réunion de février 2019, et conformément à la justification du Groupe *ad hoc* sur l'évaluation du risque d'ESB, présentée lors de la réunion de novembre 2018, le Groupe a conclu que l'apparition d'un cas atypique d'ESB, quelle que soit son origine (importée ou autochtone), n'aurait pas en soi d'effet sur le statut du risque d'ESB du pays (voir la section 5.4 du présent Rapport). Toutefois, en se basant sur l'examen de résultats récents concernant l'ESB de type L, présentés ci-dessus et en annexe IV, le Groupe a insisté sur le fait que le recyclage potentiel de tous les agents de l'ESB, et pas seulement ceux de l'ESB classique, était important à prendre en compte pour l'appréciation de l'exposition. Pour cette raison, l'ESB atypique ne peut être totalement ignorée dans la reconnaissance du statut selon le risque d'ESB d'un pays, comme l'implique l'article 11.4.1. actuel. Afin d'éviter des déclarations trompeuses, il a été proposé de supprimer dans l'article 11.4.1 la phrase « *Aux fins de la reconnaissance officielle du statut selon le risque d'encéphalopathie spongiforme bovine, l'encéphalopathie spongiforme bovine exclut l'encéphalopathie spongiforme bovine « atypique », une forme de la maladie qui surviendrait spontanément dans toutes les populations bovines à une fréquence très basse* ». Par conséquent, le Groupe a modifié les projets d'articles 11.4.1. et 11.4.2. point 1.b., afin de mentionner le recyclage potentiel de l'ESB atypique dans une population bovine, si les bovins sont exposés à des aliments contaminés, ainsi que les projets d'article 11.4.3. points 3.a et 4., afin de préciser l'impact et la manière de traiter les cas atypiques (section 5.4 du présent rapport).

5.2. Projet d'article 11.4.1.bis. Marchandises dénuées de risques

Au sujet des marchandises dénuées de risques, le Groupe a pris note de la définition proposée dans le Glossaire du Code terrestre (à savoir, marchandise dénuée de risques « désigne une *marchandise* qui peut faire l'objet d'un échange commercial sans qu'aucune mesure d'atténuation du *risque* spécifiquement dirigée contre une maladie, une *infection* ou une *infestation listée* ne soit nécessaire et ce, quel que soit le statut du pays ou de la *zone* d'origine vis-à-vis de cette maladie, de cette *infection* ou de cette *infestation*. »), ainsi que des dispositions du récent chapitre 2.2 du Code terrestre (Critères appliqués par l'OIE pour l'évaluation de la sécurité sanitaire des marchandises, adopté initialement en mai 2017).

Le Groupe a noté que pour les marchandises énumérées aux points 1.g. et 1.h de l'article 11.4.1. actuel, des mesures ciblant spécifiquement l'ESB en vue d'atténuer le risque de contamination croisée par l'agent de l'ESB étaient explicitement formulées. Point 1.g. : « viandes désossées issues de tissus musculaire squelettiques (à l'exclusion de la viande séparée mécaniquement) de bovins qui n'ont été ni étourdis, préalablement à leur *abattage*, par injection d'air ou de gaz comprimés dans la boîte crânienne ni soumis au jonchage, qui ont présenté des résultats satisfaisants aux inspections ante mortem et post mortem auxquelles ils ont été soumis pour écarter la présence d'encéphalopathie spongiforme bovine, et qui ont été préparés de manière à éviter toute contamination par un des tissus mentionnés à l'article 11.4.14. » ; et point 1.h. : « sang et produits sanguins de bovins qui n'ont été ni étourdis, préalablement à leur *abattage*, à l'aide d'un engin injectant de l'air ou un gaz comprimés dans leur boîte crânienne, ni soumis au jonchage ». Considérant que l'inclusion de ces marchandises dans un article énumérant spécifiquement les marchandises dénuées de risques n'est plus conforme ni au glossaire ni au chapitre 2.2, le Groupe a sollicité l'avis de la Commission du Code et a souscrit à sa recommandation selon laquelle ces marchandises ne doivent pas être répertoriées en tant que marchandises dénuées de risques et devront être traitées dans des articles distincts du chapitre 11.4. (à savoir, les projets d'articles 11.4.9. à 11.4.11. et 11.4.13.).

Le Groupe a noté que « la semence et les embryons de bovins collectés in vivo » figuraient sur la liste des marchandises dénuées de risques au point 1.b. de l'article 11.4.1. actuel, et a discuté la possibilité d'également considérer les embryons de bovins collectés in vitro comme des marchandises dénuées de risques. Étant donné que seuls des éléments de preuve scientifique portant sur les embryons de bovins collectés in vivo ont été publiés², le Groupe n'a pu recommander que les embryons de bovins obtenus in vitro soient spécifiquement répertoriés comme des marchandises dénuées de risques.

² Wrathall AE, Brown KF, Sayers AR, Wells GA, Simmons MM, Farrelly SS, Bellerby P, Squirrel J, Spencer YI, Wells M, Stack MJ. Studies of embryo transfer from cattle clinically affected by bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Veterinary Record*. 2002; **150**(12):365-378.

Le Groupe a souligné que « la semence et les embryons de bovins collectés *in vivo* » ne doivent pas nécessairement être « *prélevés et manipulés selon les recommandations de la Société internationale de transfert d'embryons* », comme recommandé au point 1.b. de l'article 11.4.1. actuel, mais plutôt conformément aux chapitres pertinents du *Code terrestre*.

Pour répondre à une demande de l'*European Serum Products association* (Association européenne des produits à base de sérum) transmise à l'OIE, le Groupe a examiné si le sérum d'origine animale utilisé dans les milieux de culture peut être considéré comme une marchandise dénuée de risques. Le Groupe a signalé qu'en vertu de l'article 11.4.1. point 1.h. actuel, les dispositions relatives à l'ESB concernant le « sang et les produits sanguins » s'appliquent au « sérum animal utilisé dans les milieux de culture ». Ce qui signifie que les risques sont gérés efficacement tant que ce produit sanguin provient de bovins qui n'ont été ni étourdis à l'aide d'un engin injectant de l'air ou un gaz comprimés dans leur boîte crânienne et ni soumis au jonchage, avant leur abattage. Ces exigences figurent dans le projet d'article 11.4.13.

5.3. Projet d'article 11.4.2. Risque d'ESB pour la population bovine d'un pays, d'une zone ou d'un compartiment

Le Groupe a précisé que le statut d'une population bovine du point de vue du risque d'ESB doit être déterminé sur la base de : i) une appréciation complète du risque, ii) la mise en œuvre continue d'un programme de surveillance passive visant à détecter l'apparition ou la réapparition de l'ESB classique, et iii) l'historique de l'apparition et de la gestion des cas d'ESB classique ou atypique.

Le Groupe a étudié les étapes de l'appréciation du risque relatif à l'ESB. Il a complété les dispositions portant sur la dernière étape de l'appréciation (à savoir l'estimation des risques) afin de mieux saisir les résultats attendus de l'estimation des risques (à savoir « *fournir une mesure globale du risque que les agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine aient été recyclés dans la population bovine par le biais d'une alimentation avec des farines protéiques issues de ruminants, ayant pour conséquence l'apparition de cas autochtones* »).

Le Groupe est convenu que, conformément aux dispositions de l'actuel article 11.4.2., les Membres doivent revoir chaque année leur appréciation du risque d'ESB.

5.4. Projet d'article 11.4.3. Risque négligeable d'ESB

Le Groupe a examiné le projet d'article 11.4.3. et a abordé les questions non résolues au cours d'une réunion précédente du Groupe *ad hoc* sur l'évaluation du risque d'ESB, ainsi que les questions soulevées par la Commission scientifique lors de sa réunion de février 2019.

a) *Démonstration de la mise en œuvre d'une interdiction de nourrir les ruminants avec des aliments issus de ruminants*

Lors de la réunion de novembre 2018, le Groupe *ad hoc* sur l'évaluation du risque d'ESB n'a pas décidé s'il fallait démontrer que les farines protéiques issues de ruminants n'ont pas été utilisées pour nourrir des ruminants :

- cela peut être considéré comme implicitement couvert dans le projet d'article 11.4.3. point 1.a., tel qu'il a été rédigé en novembre 2018 (à savoir « une appréciation des risques doit démontrer que la probabilité que la population bovine ait été exposée à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine a été négligeable depuis au moins 8 ans ») ; ou
- cela doit être explicité, par souci de clarté, de compréhension commune par les Membres et, par conséquent, de mise en œuvre harmonisée de l'article 11.4.3.

Le Groupe est convenu de compléter le projet d'article 11.4.3. points 1.a. et 1.b., afin de souligner clairement que les farines protéiques issues de ruminants ne doivent pas avoir été utilisées pour nourrir des ruminants, quelle que soit la voie à suivre pour obtenir un statut de risque négligeable d'ESB (c'est-à-dire, les pratiques en matière d'élevage ou l'atténuation efficace et continue de tout risque identifié).

b) Impact de l'apparition d'un ou plusieurs cas d'ESB

Conformément à l'approche proposée à la section 5.1. du présent rapport, le Groupe a apporté des modifications supplémentaires au projet d'article 11.4.3. point 3.a., afin d'indiquer clairement qu'un Membre peut se voir accorder un statut de risque négligeable d'ESB, à condition que, s'il y a eu un cas, celui-ci ait été soit importé, soit diagnostiqué comme étant un cas atypique d'ESB.

Lors de sa réunion de novembre 2018, le Groupe *ad hoc* sur l'évaluation du risque d'ESB a indiqué que le projet d'article 11.4.3. nécessitait des révisions supplémentaires. Ceci afin d'indiquer clairement que s'il y a eu un cas autochtone d'ESB classique chez un animal né il y a 8 ans ou moins, dans un pays ou une zone déjà reconnu comme présentant un risque négligeable d'ESB, le Membre peut recouvrer son statut de risque négligeable d'ESB, à la condition qu'une enquête ultérieure ait confirmé que la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine soit restée négligeable. Le Groupe a donc effectué des modifications en conséquence au projet d'article 11.4.3. point 3.b.ii.

c) Destruction ou élimination complète de tous les cas d'ESB

Lors de la réunion de février 2019, la Commission scientifique a demandé de préciser si la dernière disposition du projet d'article 11.4.3. (qui demande que tous les cas d'ESB aient été complètement détruits) s'applique également à l'ESB atypique. Conformément avec la vue d'ensemble portant sur « L'ESB atypique : risque de recyclage dans une population bovine et le potentiel zoonotique » (section 3 de ce rapport et annexe IV), le Groupe a confirmé sa position précédente et, pour des raisons de clarté, a modifié le projet d'article 11.4.3. point 4 en indiquant que tout cas détecté d'ESB, qu'il soit classique ou atypique, doit être complètement détruit ou éliminé de manière à garantir qu'il n'entre pas dans la chaîne alimentaire des animaux, afin de prévenir le recyclage des agents de l'ESB.

5.5. Projet d'article 11.4.4. Risque maîtrisé d'ESB

Le Groupe a modifié le projet d'article 11.4.4., afin d'assurer la cohérence du libellé et de la numérotation avec le projet d'article 11.4.3.

5.6. Article 11.4.6 actuel. Recommandations relatives à l'importation de marchandises d'origine bovine en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est négligeable

Le Groupe a accepté l'avis du Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'était réuni en août 2016. L'avis soulignait que les dispositions de l'actuel article 11.4.6. n'étaient pas applicables aux marchandises répertoriées comme marchandises dénuées de risques (actuel article 11.4.1.), ou aux marchandises pour lesquelles des recommandations étaient édictées dans d'autres articles du chapitre 11.4. (à savoir, les articles actuels 11.4.7., 11.4.10. et 11.4.13. à 11.4.18.). Le Groupe a examiné la liste des marchandises abordées dans les autres articles concernés du chapitre 11.4. et n'a identifié aucune autre marchandise qui n'y était pas couverte. Le Groupe a donc recommandé de supprimer l'article 11.4.6.

5.7. Projet d'article 11.4.6. Recommandations relatives à l'importation de bovins en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est négligeable

Le Groupe a indiqué que l'article 11.4.7. actuel contenait des recommandations relatives à l'importation de bovins en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est négligeable, mais où un cas autochtone de la maladie a été signalé. Le Groupe a estimé qu'à la lumière des dispositions du projet d'article 11.4.3, qui définissent clairement les conditions liées à l'apparition d'un cas autochtone, il n'était plus pertinent de proposer de telles recommandations. Les mêmes recommandations s'appliqueront à l'importation de bovins vivants en provenance de tous les pays, zones ou compartiments présentant un risque d'ESB négligeable. Le titre du projet d'article a été modifié en conséquence.

Le Groupe a indiqué que l'actuel article 11.4.7, point 1, relatif à l'identification permanente des bovins, exigeait que des mesures prises soient pour les animaux de la même cohorte d'alimentation ou de naissance lorsqu'un cas autochtone d'ESB classique était identifié. Conformément aux recommandations formulées par le Groupe *ad hoc* sur l'évaluation du risque d'ESB lors de la réunion de juillet 2018, le Groupe est convenu que les mesures concernant les animaux de cohortes n'apporteraient pas un bénéfice significatif en matière d'atténuation du risque, tant que la probabilité de recyclage de l'ESB dans la population bovine reste négligeable. En conséquence, le Groupe a conclu que l'actuel article 11.4.7. point 1 n'était plus nécessaire.

Concernant l'exigence de l'actuel article 11.4.7. point 2. selon laquelle les bovins doivent être nés « *après la date à partir de laquelle l'interdiction d'alimenter les ruminants avec des farines de viande et d'os ou des cretons provenant de ruminants a été effectivement respectée* », le Groupe a indiqué qu'il fallait plutôt que les bovins soient nés dans le pays, la zone ou le compartiment « *durant la période pour laquelle il a été démontré que la probabilité de recyclage de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine dans la population bovine était négligeable* », conformément au projet d'article 11.4.3.1.

Le Groupe a discuté des dispositions relatives aux échanges commerciaux qui doivent s'appliquer aux bovins dont l'âge est supérieur à la durée de la période pour laquelle la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine a été considérée comme étant négligeable. Le Groupe a indiqué qu'un pays ou une zone faisant une demande de reconnaissance officielle de statut sanitaire de risque négligeable d'ESB peut être en mesure de démontrer que la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine a été négligeable depuis plus de huit ans. Dans ce cas, il convient d'en prendre acte dans le rapport du Groupe *ad hoc* chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque ESB. Cela permettrait aux pays ou zones nouvellement reconnus comme ayant un statut sanitaire de risque négligeable d'ESB d'exporter des bovins âgés de plus de 8 ans, sur la base des dispositions du projet d'article 11.4.6. Le Groupe a insisté sur le fait qu'un Membre faisant une demande doit être en mesure de rassembler des éléments de preuve relatifs à l'appréciation du risque d'ESB sur une période de plus de huit ans et qu'il serait nécessaire de le faire apparaître explicitement dans les sections concernées du « Questionnaire sur l'ESB ».

5.8. Projet d'article 11.4.7. Recommandations relatives à l'importation de bovins en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est maîtrisé

En cohérence avec l'approche proposée dans le projet d'article 11.4.6, le Groupe a indiqué que les dispositions relatives à l'identification permanente des bovins n'étaient plus nécessaires et que les bovins sélectionnés pour l'exportation doivent être nés dans le pays, la zone ou le compartiment durant la période pour laquelle il a été démontré que la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine était négligeable. Il convient par conséquent de signaler cette période dans le rapport du Groupe *ad hoc* chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque d'ESB.

5.9. Projet d'article 11.4.8. Recommandations relatives à l'importation de bovins en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est indéterminé

Le Groupe a examiné les recommandations figurant dans l'actuel article 11.4.9 (Recommandations relatives à l'importation de bovins en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est indéterminé) et a souligné que la conformité avec les dispositions énumérées au point 1 (« *l'alimentation des ruminants avec des farines de viande et d'os ou des cretons provenant de ruminants a fait l'objet d'une interdiction qui est effectivement respectée ;* ») et 3.b. (« *les bovins sélectionnés pour l'exportation sont nés au moins deux ans après la date à partir de laquelle l'interdiction d'alimenter les ruminants avec des farines de viande et d'os ou des cretons provenant de ruminants a été effectivement respectée.* ») serait difficile à implanter et à évaluer, étant donné qu'une interdiction affectant les aliments pour animaux peut ne pas avoir été mise en œuvre dans des pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est indéterminé.

Le Groupe a donc recommandé que le projet d'article 11.4.8. soit axé sur la démonstration qu'un animal individuel n'ait jamais été nourri avec des aliments contenant des farines protéiques issues de ruminants (voir la section 4 du présent rapport). Le Groupe a reconnu que ce serait difficile à certifier et qu'un système d'identification individuelle permanente, d'enregistrement et de traçabilité depuis la naissance et durant la vie de l'animal précédant l'exportation serait une condition préalable pour qu'une telle démonstration soit possible. Cette option permettrait toutefois des négociations bilatérales pour ce type d'échanges commerciaux.

5.10. Projet d'article 11.4.9. Recommandations relatives à l'importation de viandes fraîches et de produits à base de viande en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est négligeable

Le Groupe a examiné les recommandations énumérées dans l'article 11.4.10. actuel et, suivant l'approche proposée dans le projet d'article 11.4.6., il a recommandé que la viande et les produits à base de viande importés d'un pays, d'une zone ou d'un compartiment dans lesquels le risque d'ESB est négligeable soient issus de bovins qui ont été inspectés *ante mortem* et sont nés durant la période pour laquelle la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine a été appréciée comme étant négligeable. Le Groupe a proposé des dispositions alternatives pour la viande et les produits à base de viande provenant de bovins qui ne sont pas nés pendant cette période.

Le Groupe a examiné la recommandation formulée par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'est réuni en août 2016 et qui proposait que la viande fraîche et les produits à base de viande importés d'un pays, d'une zone ou d'un compartiment dans lequel le risque d'ESB est négligeable soient produits et traités d'une manière garantissant que ces produits ne contiennent ni ne sont contaminés par le crâne, l'encéphale, les yeux et la moelle épinière, et par des viandes séparées mécaniquement du crâne de bovins âgés de plus de 60 ou 72 mois. Considérant que, sur la base des dispositions du projet d'article 11.4.3., il aura été démontré que la probabilité de recyclage des agents de l'ESB (atypique et classique) dans la population bovine était négligeable, et considérant que l'ESB atypique demeurerait à un niveau très faible et avec une présentation probablement uniforme dans toute population bovine, le Groupe a considéré que des recommandations spécifiques visant l'ESB atypique pour les échanges internationaux depuis un pays, une zone ou un compartiment dans lequel le risque d'ESB est négligeable seraient disproportionnées par rapport au niveau de risque probable. En conséquence, le Groupe n'a pas pleinement approuvé la proposition faite par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB de 2016.

Le Groupe a souligné que l'inspection *post mortem* n'est pas considérée comme pertinente pour l'ESB et a recommandé que toute référence à l'inspection *post mortem* soit supprimée de l'ensemble du projet de chapitre 11.4.

5.11. Projet d'article 11.4.10. Recommandations relatives à l'importation de viandes fraîches et de produits à base de viande en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est maîtrisé

Le Groupe a examiné les recommandations figurant dans l'actuel article 11.4.11. et n'a apporté que des modifications rédactionnelles, par souci de clarté et d'harmonisation avec le projet d'article 11.4.11.

5.12. Projet d'article 11.4.11. Recommandations relatives à l'importation de viandes fraîches et de produits à base de viande en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est indéterminé

Le Groupe a examiné les recommandations décrites dans l'actuel article 11.4.12. et a souscrit à l'avis du Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'était réuni en août 2016, selon lequel le point 2.b. de l'actuel article 11.4.12. doit être supprimé. Le point 2.b. recommande actuellement que la viande fraîche et les produits à base de viande soient produits et traités de manière à garantir que de tels produits ne contiennent pas et ne soient pas contaminés par des tissus nerveux et lymphatiques exposés lors du processus de désossage. Le Groupe est convenu que ces mesures auraient été mises en œuvre par mesure de précaution, sur la base d'une comparaison avec la tremblante. En effet, des études de pathogenèse ont confirmé ultérieurement que l'ESB chez les bovins est amplifiée presque exclusivement dans le système nerveux central et les plaques de Peyer de l'iléon, avec une propagation centrifuge et limitée plus tardive de l'infectiosité le long des fibres nerveuses vers la périphérie, lors des stades cliniques de la maladie^{3, 4}. Le Groupe a par conséquent conclu que le retrait de ces tissus n'est pas pertinent pour l'atténuation du risque d'ESB.

Le Groupe a noté que l'article 11.4.12. point 2.c. actuel exigeait que la viande fraîche et les produits à base de viande soient produits et traités d'une manière qui garantit que ces produits ne contiennent pas et ne sont pas contaminés par de la viande séparée mécaniquement du crâne et de la colonne vertébrale de bovins âgés de plus de 12 mois. Le Groupe a discuté de la limite d'âge de 12 mois et est convenu qu'à l'origine, elle avait été mise en œuvre par mesure de précaution, au début des années 2000 lorsque les incertitudes étaient grandes. L'expérience acquise depuis lors a toutefois confirmé que l'apparition de cas cliniques chez des bovins âgés de moins de trois ans est un événement rare. Par exemple, même en Grande-Bretagne, le pays présentant les niveaux d'exposition à l'ESB les plus élevés, au cours de l'épidémie dans son ensemble, seulement 0,15 % des quelque 137 000 cas d'ESB pour lesquels des données fiables sur l'âge étaient disponibles, étaient âgés de moins de 36 mois⁵. En outre, des épreuves expérimentales de provocation par voie orale chez des bovins recevant une dose d'un gramme de matière cérébrale hautement infectieuse indiquent que la détection de l'infectiosité dans le système nerveux central (SNC) ne survient vraisemblablement chez la majorité des animaux qu'au moins 42 mois après l'exposition (Arnold et al, 2007). La dose d'un gramme utilisée dans cette étude représente probablement le pire cas de scénario raisonnable d'exposition pour des bovins infectés

³ Espinosa JC, Morales M, Castilla J, Rogers M, Torres JM. Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. *Journal of General Virology*. 2007; **88**, 1379-1383.

⁴ Balkema-Buschmann A, Fast C, Kaatz M, Eiden M, Ziegler U, McIntyre L, Keller M, Hills B, Groschup MH. Pathogenesis of classical and atypical BSE in cattle. *Preventive Veterinary Medicine*. 2011; **102** (2):112-117.

⁵ Animal and Plant Health Agency (mars 2019). (1) Statistiques relatives à l'âge, disponibles sur le lien : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795724/pub-tse-stat-age.pdf, et (2) statistiques sur les cas d'ESB en Grande-Bretagne, disponibles sur le lien : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795723/pub-tse-stat-gen.pdf

naturellement. Étant donné que la période moyenne d'incubation des bovins infectés sur le terrain est comprise dans un intervalle de 5,0 à 5,5 ans, ces auteurs considèrent que leurs résultats « *offrent un périmètre de modulation considérable des réglementations actuelles* ». Le Groupe a conclu que le maintien d'une limite d'âge de 12 mois serait disproportionné par rapport au niveau de risque et a recommandé qu'elle soit alignée avec la limite d'âge suggérée pour l'importation de viande et de produits à base de viande en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est maîtrisé (à savoir 30 mois).

5.13. Projet d'article 11.4.12. Recommandations relatives à l'importation de farines protéiques issues de bovins en provenance de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est négligeable

L'article 11.4.13. actuel a été révisé conformément aux modifications de la définition présentée à la section 4 du présent rapport (à savoir le remplacement des définitions de « farines de viande et d'os ou cretons » par la définition de « farines protéiques »).

Le Groupe a recommandé de réviser le champ d'application de « farines de viande et d'os ou cretons issues de ruminants » en « farines protéiques issues de bovins » car les bovins (*Bos taurus* et *B. indicus*) sont les espèces concernées par l'encéphalopathie spongiforme bovine, telle que définie au projet d'article 11.4.1. En outre, comme indiqué dans le projet d'article 11.4.1, les recommandations figurant dans ce chapitre visent à atténuer les risques pour la santé humaine et animale, qui sont associés à la présence des agents de l'ESB chez les bovins seulement. Par conséquent, les recommandations des projets d'articles 11.4.6. à 11.4.18. sont toutes destinées à atténuer les risques d'ESB qui sont associés aux échanges commerciaux de marchandises issues de bovins. L'inclusion plus large des « ruminants » dans le projet d'article 11.4.14. dépasserait le champ d'application du chapitre sur l'ESB. Il convient de noter que l'article 14.8.11., portant sur la tremblante, recommande de ne pas effectuer d'échanges commerciaux de farines de viande et d'os contenant des protéines ovines ou caprines provenant de pays qui ne sont pas considérés comme indemnes de tremblante, et n'impose aucune restriction aux échanges commerciaux de farines de viande et d'os issues de ruminants.

Conformément avec la révision proposée dans le projet d'article 11.4.6., le Groupe a recommandé de réviser l'actuel article 11.4.13. point 1., où figurent des recommandations relatives aux importations en provenance de pays dans lesquels le risque d'ESB est négligeable, où il y a eu un cas autochtone d'ESB. En effet, les dispositions relatives à l'apparition d'un cas autochtone d'ESB dans un pays, une zone ou un compartiment dans lequel le risque d'ESB est négligeable n'étaient plus jugées pertinentes à la lumière des dispositions du projet d'article 11.4.3. Le Groupe a insisté sur le fait que l'âge des bovins doit être pris en considération afin de garantir qu'ils sont nés durant la période pour laquelle la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine a été appréciée comme étant négligeable.

Le Groupe a discuté de la possibilité d'élaborer des recommandations pour l'importation de farines protéiques issues de bovins provenant de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est maîtrisé ou indéterminé, à condition que ces farines protéiques soient exemptes des marchandises énumérées au projet d'article 11.4.14., qui sont associées à la grande majorité de l'infectiosité de l'ESB. Le Groupe a toutefois estimé qu'il serait difficile de vérifier la bonne application de cette exigence et a souligné que le risque d'ESB associé à toute mise en œuvre incorrecte de celle-ci serait significatif, compte tenu de l'importance des farines protéiques dans le recyclage de l'ESB. Le Groupe a donc conclu qu'il n'était pas approprié d'élaborer des recommandations pour l'importation de farines protéiques issues de bovins provenant de pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est maîtrisé ou indéterminé.

5.14. Projet d'article 11.4.13. (nouvel article). Recommandations relatives à l'importation de sang et de produits sanguins

Considérant que le Groupe ait recommandé que le sang et les produits sanguins ne figurent plus dans la liste des marchandises dénuées de risques (voir la section 5.2. du présent rapport et le projet d'article 11.4.1.bis.) pour être en conformité avec le chapitre 2.2. du *Code terrestre* récemment adopté, le Groupe a rédigé un nouvel article afin de proposer des recommandations relatives à l'importation de sang et de produits sanguins.

Le Groupe a précisé que les dispositions de cet article concernent le sang et les produits sanguins plutôt que les sous-produits sanguins. Les sous-produits sanguins désignent ceux qui ne sont pas destinés à être produits, mais qui se forment lors d'une transformation du sang visant à obtenir un autre produit final (qui sera un produit sanguin). Les produits sanguins désignent les produits provenant du sang qui, avec le sang, constituent le champ d'application de cet article.

Les recommandations relatives au sang et aux produits sanguins issus de ruminants qui ne seraient pas nés dans un pays, une zone ou un compartiment dans lequel le risque d'ESB est négligeable, et durant la période pour laquelle il a été démontré que la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine est négligeable, garantissent qu'une contamination croisée par des tissus nerveux est évitée.

5.15. Projet d'article 11.4.14. Recommandations relatives aux produits associés à la grande majorité de l'infectiosité de l'ESB

Le Groupe a pris en considération la recommandation faite par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'est réuni en août 2016, qui proposait que la restriction applicable aux amygdales soit supprimée et a examiné les éléments de preuves scientifiques⁶ sur lesquels reposait cette proposition. Le Groupe est convenu avec le Groupe *ad hoc* que la restriction applicable aux amygdales devrait être supprimée.

Comme souligné à la section 5.12. du présent rapport, le Groupe est convenu que les éléments de preuve scientifique actuels ne justifient pas une limite d'âge de 12 mois. Le Groupe a donc recommandé de supprimer le point 3. de l'actuel article 11.4.14.

Conformément avec l'actuel article 11.4.13. point 2. et avec la justification présentée à la section 5.13. du présent rapport, le Groupe a insisté sur le fait que les farines protéiques issues de bovins, ou toute marchandise contenant de tels produits, qui proviennent d'un pays, d'une zone ou d'un compartiment dans lequel le risque d'ESB est maîtrisé ou indéterminé ne doivent pas être l'objet d'échanges commerciaux. Le Groupe a par conséquent proposé de déplacer cette recommandation vers le projet d'article 11.4.14. point 3.

Le Groupe a examiné la recommandation formulée par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'est réuni en août 2016, et qui proposait que « *les marchandises suivantes, issues de bovins qui étaient âgés de plus de 60 ou 72 mois au moment de l'abattage, provenant de pays, zones ou compartiments défini à l'article 11.4.3., et toutes les marchandises contaminées par l'une de ces dernières, ne doivent faire l'objet d'échanges pour entrer dans la composition de produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, de produits fertilisants, de produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques), ou de dispositifs médicaux, à savoir : les encéphales, yeux, moelles épinières et crânes. Les produits protéiques, les produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, les produits fertilisants, les produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques), ou les dispositifs médicaux préparés en utilisant les marchandises susmentionnées ne doivent pas non plus faire l'objet d'échange (sauf indication contraire dans d'autres articles du présent chapitre)* ». Cette disposition et la limite d'âge ont été proposées afin d'atténuer le risque associé à l'ESB atypique. Conformément à la justification présentée à la section 5.10. du présent rapport, le Groupe a estimé que la proposition faite par le Groupe *ad hoc* en 2016 était excessive par rapport au niveau de risque et ne l'a pas approuvée.

5.16. Projet d'article 11.4.15. Recommandations relatives à l'importation de gélatine et de collagène préparés à partir d'os et appelés à entrer dans la composition de produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, de produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques), ou de dispositifs médicaux

Le Groupe a étudié les étapes décrites à l'actuel article 11.4.15. point 2.b., auxquelles les os doivent être soumis pour la préparation de la gélatine et du collagène. Le Groupe a pris en compte un rapport de l'EFSA⁷ et est convenu que les étapes énumérées au point 2.b. étaient suffisantes pour garantir que « *les relatives expositions de l'homme, dues à la gélatine préparée à partir d'os, notamment le crâne et la colonne vertébrale, provenant de bovins de tout âge sont très faibles (< 10⁻⁵) et ne soutiennent pas le maintien de la restriction interdisant l'inclusion des crânes et des colonnes vertébrales* ». Le Groupe a donc déterminé que la disposition d'exclusion qui figure dans l'actuel article 11.4.15. point 2.a. (à savoir « *les colonnes vertébrales des bovins âgés de plus de 30 mois au moment de l'abattage et les crânes ont été retirés* ») ne pouvait se justifier.

⁶ Groupe spécial de l'EFSA sur les risques biologiques. Scientific Opinion on the revision of the quantitative risk assessment (QRA) of the BSE risk posed by processed animal proteins. *The EFSA Journal*. 2011; 9(1):1947 doi:10.2903/j.efsa.2011.1947. Il est estimé que l'infectiosité des amygdales est < 0,01 % de la quantité totale de l'infectiosité représentée par les différents tissus d'un cas clinique. Le rapport de l'EFSA indique que le niveau d'infectiosité des amygdales est de 10^{-6.5} CoID₅₀/g, ce qui est du même ordre de grandeur que celui du système nerveux périphérique (SNP). Ces niveaux d'infectiosité sont extrêmement faibles, si faibles qu'il serait en fait biologiquement improbable qu'une quantité de tissus provenant d'un animal infecté, suffisante pour constituer un risque crédible soit ingérée. Cela a été largement accepté pour le SNP et celui-ci n'est pas classé parmi les tissus à haut risque. Par conséquent, il est raisonnable de conclure que le risque que représente le tissu amygdalien est insignifiant.

⁷ Groupe spécial de l'EFSA sur les risques biologiques. Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) on the "Quantitative assessment of the human BSE risk posed by gelatine with respect to residual BSE [1]". *The EFSA Journal*. 2006; 4(1):312, 1–29 doi:10.2903/j.efsa.2006.312

Le Groupe a en outre estimé que les étapes du processus décrit au point 2.b. sont des pratiques industrielles courantes et ne concernent pas spécifiquement l'ESB. Par conséquent, le Groupe a examiné si, à la lumière de la définition des marchandises dénuées de risques proposée dans le Glossaire du *Code terrestre*, ainsi que des dispositions du chapitre 2.2. du *Code terrestre*, la gélatine et le collagène préparés à partir d'os et appelés à entrer dans la composition de produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, de produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques) ou de dispositifs médicaux, peuvent être considérés comme des marchandises dénuées de risques, sous réserve qu'ils soient soumis aux processus actuellement décrits au point 2.b. de l'article 11.4.15. Après avoir sollicité l'avis de la Commission du Code, le Groupe n'est pas certain que cela serait en complète conformité avec le chapitre 2.2. A ce stade, le Groupe a par conséquent proposé de conserver cette disposition dans le projet d'article 11.4.15. et de transmettre la proposition de les inclure dans la liste des marchandises dénuées de risques à la Commission du Code pour réflexion supplémentaire.

Le Groupe a étudié la recommandation formulée par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'est réuni en août 2016, et qui proposait que les marchandises devraient provenir d'un pays, d'une zone ou d'un compartiment dans lequel le risque d'ESB est négligeable et soient issues de bovins ayant subi des inspections *ante* et *post mortem*, et que le crâne des bovins âgés d'au moins 60 ou 72 mois au moment de l'abattage soit retiré. En cohérence avec la justification présentée à la section 5.10. du présent rapport, le Groupe a estimé que cette proposition était excessive par rapport au niveau de risque et ne l'a pas approuvée.

5.17. Projet d'article 11.4.16. Recommandations relatives à l'importation de suif (autres que celui défini à l'article 11.4.1.bis) appelé à entrer dans la composition de produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, de produits fertilisants, de produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques), ou de dispositifs médicaux

Le Groupe a pris en considération l'avis du Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'était réuni en août 2016, et qui recommandait que le suif provenant d'un pays, une zone ou un compartiment dans lequel le risque d'ESB est négligeable ne doit pas avoir été préparé en utilisant les tissus listés à l'article 11.4.14 actuel. Conformément à la justification présentée à la section 5.10. du présent rapport, le Groupe a estimé que cette proposition était excessive par rapport au niveau de risque et ne l'a pas approuvée.

Le Groupe a passé en revue une étude récente réalisée par Fast *et al.*⁸, dans laquelle l'infectiosité de l'ESB a été détectée dans du suif produit par des méthodes de traitement normalisées (20 minutes à 95°C), à partir de mésentère contenant du tissu nerveux provenant du complexe ganglionnaire cœliaque et mésentérique d'un cas clinique d'ESB classique, qui avait été infecté expérimentalement par voie orale. Bien que cela apporte des éléments de preuve relatifs au principe selon lequel l'infectiosité des prions dans le tissu adipeux est associée au tissu nerveux attaché au mésentère, il est important de noter que le niveau d'infectiosité (testé par une épreuve biologique réalisée sur des souris transgéniques) était extrêmement faible, avec des résultats positifs chez seulement une souris sur six. Cela indique que les niveaux d'infectiosité auraient probablement été inférieurs à ceux détectés dans le muscle semi-tendineux, pour lequel neuf souris transgéniques sur treize étaient positives (Kaatz *et al.*, 2012⁹). Dans cette dernière étude, il a été estimé que le niveau d'infectiosité était inférieur d'au moins 6 logs à celui de l'encéphale. À la lumière de ces résultats, le Groupe a été d'avis que le niveau d'infectiosité du suif issu de la graisse mésentérique était négligeable.

Le Groupe est convenu que, sur la base des éléments de preuve disponibles à ce jour, l'exclusion des matières énumérées au point 1. du projet d'article 11.4.14. pour la préparation du suif, garantit l'atténuation efficace des risques potentiels d'encéphalopathie spongiforme bovine, que le pays, la zone ou le compartiment d'origine ait un statut sanitaire de risque d'ESB maîtrisé ou indéterminé. En conséquence, le Groupe a proposé de supprimer la référence spécifique au risque maîtrisé d'ESB au point 2 de l'actuel article 11.4.16. Avec cette modification, le suif serait éligible pour les échanges commerciaux en provenance d'un pays, une zone ou un compartiment dans lequel le risque d'ESB est maîtrisé ou indéterminé, sous réserve qu'il soit issu de bovins ayant subi une inspection *ante mortem* et qu'il n'ait pas été préparé en utilisant les marchandises énumérées au point 1 du projet d'article 11.4.14.

⁸ Fast C, Keller M, Kaatz M, Ziegler U, Groschup MH. Low levels of classical BSE infectivity in rendered fat tissue. *Veterinary Research*. 2018; **49**(1):122.

⁹ Kaatz M, Fast C, Ziegler U, Balkema-Buschmann A, Hammerschmidt B, Keller M, Oelschlegel A, MacIntyre L, Groschup MH (2012) Spread of classic BSE prions from the gut via the peripheral nervous system to the brain. *Am. J. Pathol.*, **181**:515–524

5.18. Projet d'article 11.4.17. Recommandations relatives à l'importation de phosphate dicalcique (autre que celui défini à l'article 11.4.1.bis) appelé à entrer dans la composition de produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, de produits fertilisants, de produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques), ou de dispositifs médicaux

Comme le phosphate dicalcique peut être considéré comme un coproduit de la gélatine préparée à partir d'os, le Groupe a souscrit à l'avis du Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'était réuni en août 2016, et qui recommandait que le phosphate dicalcique soit issu de produits se conformant aux exigences de l'article pertinent du chapitre 11.4. (à savoir, le projet d'article 11.4.15.). Le Groupe a toutefois souligné que cette disposition ne doit s'appliquer qu'aux pays, zones ou compartiments dans lesquels le risque d'ESB est maîtrisé ou indéterminé.

Le Groupe a en outre précisé que le phosphate dicalcique est plutôt un coproduit qu'un sous-produit de la gélatine préparée à partir d'os, puisqu'il est produit en même temps que la gélatine lorsque la matière d'origine est l'os. Les étapes initiales de production sont communes à la gélatine et au phosphate dicalcique (à savoir la réduction et la déminéralisation) et les deux sont les produits prévus issus de ce procédé.

5.19. Projet d'article 11.4.18. Recommandations relatives à l'importation de produits issus du suif (autres que ceux préparés à partir de suif définis à l'article 11.4.1.bis) appelés à entrer dans la composition de produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, de produits fertilisants, de produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques) ou de dispositifs médicaux

Le Groupe a examiné les dispositions de l'actuel article 11.4.18. point 3. qui recommandent que les produits issus du suif doivent avoir été produits par hydrolyse, saponification ou transestérification à haute température et sous haute pression. Le Groupe a estimé que ces mesures sont des pratiques industrielles courantes et ne concernent pas spécifiquement l'ESB. Par conséquent, le Groupe a envisagé si, à la lumière de la définition des marchandises dénuées de risques proposée dans le Glossaire du *Code terrestre* et des dispositions du chapitre 2.2. du *Code terrestre*, les produits issus du suif peuvent être considérés comme des marchandises dénuées de risques, sous réserve qu'ils soient soumis au processus décrit dans l'actuel article 11.4.18. Point 3. Après réception de l'avis préliminaire de la Commission du Code, le Groupe a toutefois proposé à ce stade de conserver la disposition correspondante dans le projet d'article 11.4.15. et de transmettre la proposition relative à son inclusion dans la liste des marchandises dénuées de risques à la Commission du Code, pour réflexion supplémentaire.

5.20. Projet d'article 11.4.19. Procédures pour la réduction de l'infectiosité de l'ESB dans les farines protéiques

Le Groupe n'a proposé aucune révision des procédures visant à réduire l'infectiosité de l'ESB dans les farines protéiques.

5.21. Projet d'article 11.4.20. Surveillance passive

Le Groupe a examiné et approuvé l'article révisé portant sur la surveillance de l'ESB, rédigé par le Groupe *ad hoc* sur la surveillance de l'ESB en octobre 2018, et n'a apporté que de légères modifications rédactionnelles.

6. Révision du chapitre 1.8. du Code terrestre

Le Groupe a examiné et modifié le projet de chapitre 1.8. (le « questionnaire sur l'ESB »), qui a été rédigé à l'origine uniquement par le Groupe *ad hoc* sur l'évaluation des risques d'ESB, lors de sa réunion de novembre 2018, et parachevé avant cette réunion par les experts, par voie électronique. Des modifications importantes de la structure du questionnaire sur l'ESB ont été effectuées afin d'assurer une totale cohérence entre ce document et le chapitre 11.4 révisé.

6.1. Considérations générales

Lors de sa réunion de novembre 2018, le Groupe *ad hoc* sur l'évaluation du risque d'ESB n'est pas parvenu à un consensus sur la question de savoir si les Membres effectuant une demande doivent ou non réaliser et documenter une appréciation du risque d'ESB, ou sinon, si le « questionnaire sur l'ESB » doit faciliter la compilation de données suffisantes pour permettre au Groupe *ad hoc* chargé de l'évaluation du statut sanitaire des Membres au regard du risque d'ESB de procéder à l'appréciation du risque d'ESB. Le Groupe a débattu de ces deux options et est convenu que les Membres présentant une demande doivent rassembler les éléments de preuve nécessaires et entreprendre l'appréciation des risques. Le Groupe a en outre recommandé que les

estimations de probabilité pour chaque étape du processus d'appréciation du risque, ainsi que l'estimation finale du risque soient en conformité avec et fondées sur les orientations proposées dans l'ouvrage de l'OIE *Handbook on Import Risk Analysis for Animals and Animal Products* (Manuel sur l'analyse des risques à l'importation d'animaux et de produits d'origine animale).

Le Groupe a insisté sur le fait que les « questionnaires » pour la reconnaissance officielle du statut sanitaire d'autres maladies (à savoir, les chapitres 1.7 et 1.9 à 1.12) ne justifient pas la nécessité de certaines informations et ne proposent pas de lignes directrices détaillées sur la manière dont elles doivent être apportées. Le Groupe était toutefois d'avis qu'il serait bénéfique que les Membres effectuant une demande de reconnaissance officielle de statut sanitaire au regard du risque d'ESB disposent d'orientations détaillées pour les aider à réaliser une appréciation du risque très complète. Le Groupe était en outre d'avis que le chapitre 1.8. soit conçu, dans la mesure du possible, pour être un document « convivial » et autonome, sans renvois importants à d'autres chapitres du *Code terrestre*.

Conformément aux recommandations relatives aux échanges commerciaux applicables à diverses marchandises, les Membres effectuant une demande auraient la possibilité de présenter des éléments de preuve pour des périodes de temps variables (plus de huit ans s'ils font une demande de statut de risque négligeable d'encéphalopathie spongiforme bovine, ou sur la période pour laquelle ils disposent de ces éléments de preuve s'ils font une demande de statut de risque maîtrisé), pour étayer la détermination (par le Groupe *ad hoc* chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard de l'ESB) de la période réelle durant laquelle la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine a été appréciée comme étant négligeable. Voir les sections 5.7. et 5.8. du présent rapport.

6.2. Projet d'article 1.8.5. point 1. Appréciation du risque d'entrée

Il ressort de l'expérience du Groupe *ad hoc* de l'OIE chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque d'ESB, que les Membres effectuant une demande ont tendance à présenter des quantités importantes de données, d'informations, de tableaux et de chiffres dans le cadre de leurs demandes, qui n'apportent pas nécessairement d'informations utiles pour l'appréciation du risque. Le Groupe a confirmé sa position antérieure selon laquelle des informations quantitatives détaillées (par exemple, volume, statistiques, etc.) relatives aux marchandises importées ne sont pas instructives pour l'appréciation du risque d'entrée, tant que les marchandises sont importées dans des conditions conformes aux recommandations énoncées au chapitre 11.4 ou qu'il peut être démontré qu'un niveau d'assurance équivalent est apporté. L'accent doit être mis sur la présentation d'éléments de preuve relatifs aux mesures appliquées pour les marchandises importées, en fonction du statut au regard du risque d'ESB du pays ou de la zone d'origine, ainsi que sur la manière dont l'Autorité compétente vérifie la conformité en s'appuyant sur la législation, la certification et les réglementations.

6.3. Projet d'article 1.8.5. point 2. Appréciation de l'exposition

Le Groupe a discuté de la manière dont un Membre effectuant une demande doit déterminer quelle voie (c'est-à-dire, soit les pratiques de l'industrie de l'élevage, soit l'atténuation efficace et continue de tout risque identifié) il doit suivre au cours de la demande de reconnaissance officielle de son statut à l'égard du risque d'ESB. Le Groupe a indiqué que cela serait fondé sur les conclusions résultant des pratiques de l'industrie de l'élevage et de la probabilité associée que la population bovine ait été exposée à des agents de l'ESB classique ou atypique. Si le Membre effectuant la demande a conclu que la probabilité n'était pas négligeable, une évaluation de mesures spécifiques d'atténuation de l'ESB devra être effectuée. Le Groupe est convenu que le demandeur doit apporter des informations sur les pratiques de l'industrie de l'élevage, quelle que soit la voie choisie, car cela fournit des informations générales indispensables.

Si un Membre effectuant la demande a conclu que la probabilité que la population bovine ait été exposée à des agents de l'ESB classiques ou atypiques a été négligeable en raison des pratiques dans son industrie de l'élevage, mais que le Groupe *ad hoc* chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque d'ESB est parvenu à une conclusion différente, la demande de statut sanitaire au regard du risque d'ESB sera rejetée. Le Membre effectuant la demande sera alors invité à faire sa demande de reconnaissance du statut au regard du risque d'ESB sur la base d'une atténuation efficace et continue de tout risque identifié.

L'actuel article 11.4.2. point 1.b. recommande que « *Si l'appréciation du risque initiale fait apparaître un facteur de risque, il y a lieu de procéder à une appréciation de l'exposition* ». Conformément aux dispositions du projet d'article 11.4.2, le Groupe a souligné que, dans le cadre révisé de l'ESB, une appréciation de l'exposition doit être réalisée indépendamment des résultats de l'appréciation du risque initial. En effet, conformément aux conclusions de la vue d'ensemble intitulée « *Encéphalopathie spongiforme bovine atypique : risque de recyclage de l'encéphalopathie spongiforme bovine atypique dans une population bovine et potentiel zoonotique* » (section 3 du présent rapport et appendice IV), le recyclage potentiel de l'ESB atypique dans toute population bovine doit être pris en compte et atténué, si nécessaire.

6.4. Projet d'article 1.8.5. point 3. Appréciation des conséquences

Le Groupe a indiqué quelles circonstances étaient susceptibles de conduire au recyclage d'agents de l'ESB dans une population bovine. Le Groupe a en particulier décrit la série d'événements qui peuvent initier un cycle d'infectiosité de l'ESB dans une population bovine et a précisé que le recyclage se produira lorsque ce cycle est répété une ou plusieurs fois.

Le Groupe a souligné que tout niveau de recyclage au cours d'une période donnée est suffisant pour conclure que les conséquences de l'exposition de la population bovine à des aliments pour animaux contaminés durant cette période n'étaient pas négligeables.

6.5. Projet d'article 1.8.5. point 4. Estimation du risque

L'estimation du risque constitue l'étape finale de l'appréciation du risque d'ESB, et doit fournir une mesure globale du risque de recyclage des agents de l'ESB dans la population bovine, lorsque des bovins sont nourris avec des farines protéiques issues de ruminants, avec l'apparition de cas autochtones pour conséquence.

6.6. Projet d'article 1.8.6. Surveillance de l'ESB

L'actuel article 1.8.4. sur la surveillance de l'ESB a été révisé afin de refléter les nouvelles dispositions relatives à la surveillance de l'ESB, définies au projet d'article 11.4.20.

6.7. Projet d'article 1.8.7. Recouvrement du statut au regard du risque d'ESB

Le Groupe a proposé des orientations aux Membres qui effectuent une demande de recouvrement d'un statut de risque négligeable d'ESB précédemment reconnu, et suspendu à la suite du non-respect de l'une des quatre dispositions de l'article 11.4.3., notamment l'apparition d'un cas autochtone d'ESB classique chez un animal né au cours des huit années précédentes.

7. Incidence potentielle de la révision des normes relatives à l'ESB sur un statut officiel au regard du risque d'ESB actuellement reconnu

Sur la base des dispositions du projet de chapitre 11.4., une appréciation de l'exposition doit être effectuée, quels que soient les résultats de l'appréciation du risque d'entrée. Toutefois, en vertu des dispositions de ce chapitre 11.4. (article 11.4.2. point 1.b.), le statut officiel au regard du risque d'ESB de certains Membres a été reconnu par l'OIE sur la base d'une probabilité d'entrée négligeable, malgré une probabilité d'exposition non négligeable au moment de l'appréciation.

Le secrétariat de l'OIE a pré-identifié 18 Membres susceptibles d'être affectés par la révision des normes relatives à l'encéphalopathie spongiforme bovine, si une probabilité négligeable d'exposition ne pouvait être démontrée.

Le Groupe est convenu que, le cas échéant, des informations actualisées relatives à la probabilité d'exposition aux agents de l'ESB devraient être recueillies, notamment dans le cadre de la campagne annuelle de reconfirmation de 2019. Le Groupe a recommandé que, sur la base des informations actualisées collectées, la probabilité d'exposition aux agents de l'ESB soit (ré)appréciée sous la responsabilité de la Commission scientifique, avec si nécessaire l'aide du Groupe *ad hoc* chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque d'ESB.

Si, sur la base de l'appréciation actualisée, la probabilité d'exposition est évaluée pour certains Membres comme n'étant pas négligeable, la Commission scientifique devra déterminer dans quelle mesure cela influe sur le statut officiellement reconnu. Le Groupe a insisté sur le fait que le risque d'ESB dans la population bovine d'un Membre ne se trouve pas changé suite aux propositions de modifications du chapitre, et qu'une approche pragmatique sera requise afin d'éviter toute répercussion disproportionnée pour chaque Membre considéré individuellement.

8. Maintien sur la liste de statut de risque négligeable ou maîtrisé d'ESB

Le Groupe a discuté du niveau de preuve que les Membres doivent présenter chaque année pour confirmer qu'ils sont en conformité avec les dispositions applicables des projets d'articles 11.4.3 et 11.4.4., afin d'être maintenus sur la liste des pays ou zones présentant un risque négligeable ou maîtrisé d'ESB.

Le Groupe a recommandé que chaque année, les Membres :

- confirment que l'appréciation des risques d'ESB a été revue, en indiquant si la conclusion a changé et, si tel est le cas, ils présentent à l'OIE l'appréciation du risque mise à jour ;
- présentent des éléments de preuve documentant que la surveillance passive de l'ESB a été mise en œuvre en se conformant aux dispositions du projet d'article 11.4.20 ;
- confirment qu'il n'y a eu aucun cas d'ESB classique chez les bovins autochtones nés au cours des 8 années précédentes ;
- confirment, outre les informations présentées dans les notifications effectuées conformément aux exigences du chapitre 1.1. du *Code terrestre*, que tous les cas d'ESB détectés ont été complètement détruits ou éliminés.

Le Groupe est convenu que, sur la base de ces dispositions, un formulaire annuel de reconfirmation serait rédigé par le secrétariat de l'OIE et transmis au Groupe pour examen.

Pour renforcer la confiance dans l'examen annuel de l'appréciation du risque d'ESB et dans ses conclusions, le Groupe a en outre suggéré que les Membres puissent être invités à présenter une appréciation actualisée du risque, soit à une fréquence donnée (par exemple, tous les dix ans), soit lorsqu'ils sont sélectionnés pour un examen approfondi par la Commission scientifique (à savoir 10 % chaque année des pays ayant un statut officiel au regard du risque d'ESB). Le Groupe a recommandé que cette proposition soit transmise à la Commission scientifique pour examen.

9. Recommandations soumises à l'examen de l'OIE

Le Groupe a recommandé que la vue d'ensemble intitulée « ESB atypique : risque de recyclage dans une population bovine et potentiel zoonotique » (appendice IV) soit adressée à la Commission des normes biologiques pour aider à l'actualisation du chapitre 3.4.5. du *Manuel terrestre* (section 5.1. du présent rapport). Le Groupe a également recommandé de veiller à l'harmonisation entre la liste des signes comportementaux ou cliniques liés à l'ESB définis dans le projet d'article 11.4.20., et ceux figurant au chapitre 3.4.5. du *Manuel terrestre*.

Le Groupe a recommandé que, lors de l'évaluation des demandes de reconnaissance officiel du statut au regard du risque d'ESB, le Groupe ad hoc chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque d'ESB précise la date à partir de laquelle la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine est appréciée comme étant négligeable. Cette période pourrait être supérieure à 8 ans pour les Membres faisant une demande de statut de risque négligeable, ou pourrait correspondre à la durée pour laquelle il y a suffisamment d'éléments de preuve pour les Membres qui font une demande de statut de risque maîtrisé (sections 5.7. et 5.8. du présent rapport).

Le Groupe a indiqué que si la définition de « farine protéiques » proposée aux fins des chapitres 11.4 et 1.8 est pertinente pour d'autres chapitres spécifiques à des maladies (à savoir, les chapitres 8.1. Fièvre charbonneuse ; 8.4. Infection à *Brucella abortus*, *B. melitensis* et *B. suis* ; 8.11. Infection par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* ; 14.8. Tremblante ; et 15.3. Infection par le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire du porc), il convient qu'elle soit évaluée plus avant par l'OIE. Voir la section 4 du présent rapport.

Le Groupe a recommandé qu'un examen supplémentaire des marchandises suivantes soit effectué par la Commission du Code, en vue de leur inclusion en tant que marchandises dénuées de risques :

- gélatine et collagène préparés à partir d'os, soumis au procédé décrit au projet d'article 11.4.15. point 2. et appelés à entrer dans la composition de produits destinés à la consommation humaine ou à l'alimentation animale, de produits cosmétiques ou pharmaceutiques (y compris les produits biologiques) ou de dispositifs médicaux (section 5.16. du présent rapport) ; et
- produits issus du suif obtenus par hydrolyse, saponification ou transestérification à haute température et sous haute pression (section 5.19. du présent rapport).

Le Groupe a recommandé que les répercussions potentielles des révisions des normes relatives à l'ESB sur les statuts au regard du risque d'ESB actuellement reconnus soient évaluées plus avant par la Commission scientifique avec, le cas échéant, le concours du Groupe ad hoc chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque d'ESB. Voir la section 7 du présent rapport.

Le Groupe a souligné que, dès que les dispositions révisées auront été adoptées, une formation dispensée par l'OIE sur les procédures et les exigences relatives à la reconnaissance officielle du statut d'un pays ou d'une zone au regard du risque d'ESB serait bénéfique.

Le Groupe a indiqué qu'en raison de la nature de l'ESB, les normes de l'OIE devront probablement être réévaluées à l'avenir, à la lumière des nouveaux éléments de preuve scientifique et de l'évolution de la situation mondiale en matière d'ESB.

10. Finalisation et adoption du rapport

Le Groupe a revu et amendé le projet de rapport. Il est convenu que le rapport était le reflet des discussions de la réunion.

.../Annexes

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
SUR L'ÉVALUATION DU RISQUE D'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE
ET LA SURVEILLANCE DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE
Paris, 18-21 mars 2019**

Mandat

Objet

L'objet du présent Groupe *ad hoc* est d'apporter à l'OIE une analyse indépendante et des conseils sur la surveillance et les dispositions fondées sur le risque, applicables à la reconnaissance et au maintien du statut au regard du risque d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), ainsi qu'aux recommandations applicables aux échanges commerciaux internationaux.

Fonctions

Le présent Groupe *ad hoc* rendra compte à la Directrice générale de l'OIE, et les rapports validés seront examinés, le cas échéant, par les Commissions spécialisées concernées (la Commission scientifique ou la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres), conformément aux textes fondamentaux de l'OIE.

- Des contributions d'experts seront sollicitées pour la préparation de cette réunion, sous la coordination du secrétariat de l'OIE.
- Au cours de cette réunion, le présent Groupe *ad hoc* :

1. Achèvera la révision du chapitre 11.4. :

a. Étudiera davantage l'ESB atypique, notamment :

- Révisera et approuvera un projet de document portant sur le risque de recyclage de l'ESB atypique dans une population bovine et sur son potentiel zoonotique ;
- Veillera à ce que les termes « atypique », « classique » et « agent(s)/souches de l'encéphalopathie spongiforme bovine » sont clairement définis, afin d'éviter toute ambiguïté quant à l'applicabilité de chaque disposition à la seule ESB atypique, à la seule ESB classique, ou aux deux types d'ESB, dans les chapitres 1.8 et 11.4 et dans le formulaire de reconfirmation annuelle.

b. Article 11.4.3. (risque négligeable d'ESB), en prenant en compte en particulier :

- si la nécessité pour un Membre de démontrer la mise en œuvre d'une interdiction de nourrir les ruminants avec des aliments issus de ruminants doit être explicitement énoncée dans un point indépendant (point 1.b.) (c'est-à-dire sous la forme d'un point distinct de la disposition sur l'appréciation du risque), ou s'il serait plutôt suffisant de la prendre en compte implicitement dans le cadre de l'appréciation du risque (point 1.a.) (à savoir, en indiquant que l'appréciation du risque doit démontrer que la probabilité de recyclage est négligeable) ;
- une formulation appropriée afin d'indiquer clairement que s'il y a eu un cas autochtone d'ESB classique chez un animal né il y a 8 ans ou moins dans un pays ou une zone précédemment reconnu comme présentant un risque négligeable d'ESB, le Membre pourra conserver ce statut, pourvu qu'une enquête confirme que la probabilité de recyclage de l'agent de l'ESB dans la population bovine reste négligeable (point 2.b ii.).

c. Articles 11.4.6. à 11.4.19 (recommandations relatives aux marchandises faisant l'objet d'échanges commerciaux), en prenant en compte les propositions faites par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'était réuni en août 2016 ;

d. Article 11.4.1. (marchandises dénuées de risques), en prenant en compte les propositions faites par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'est réuni en août 2016, ainsi que les connaissances scientifiques récentes ;

- e. Article 11.4.14. (marchandises ne devant pas faire l'objet d'échanges commerciaux), en prenant en compte les propositions faites par le Groupe *ad hoc* sur l'ESB qui s'est réuni en août 2016, l'avis des Commissions scientifiques relatif à ces propositions, ainsi que les connaissances scientifiques récentes ;
- f. Article 11.4.20. (surveillance de l'ESB).
2. Achèvera la révision du chapitre 1.8. (« Questionnaire sur l'encéphalopathie spongiforme bovine ») :
- a. Traitera toutes les questions en suspens, en se basant sur les commentaires formulés sur le projet de questionnaire. En particulier :
- Déterminera si l'appréciation du risque d'ESB doit être réalisée par le Membre effectuant la demande de reconnaissance du statut ou par le Groupe *ad hoc* chargé de l'évaluation du statut des Membres au regard du risque d'ESB. Cela aura une incidence sur le type, la quantité et la granularité (le niveau de détail) des données et des informations devant être intégrées dans le questionnaire.
 - Apportera des précisions sur la reconnaissance du statut des compartiments au regard du risque d'ESB.
 - Conviendra des étapes à suivre après qu'une voie pour obtenir le statut de risque négligeable ait été choisie, et sur la façon de le refléter dans le Questionnaire. Des informations sur les mesures spécifiques d'atténuation du risque devront-elles être apportées après avoir choisi la première voie (à savoir, les pratiques de l'industrie de l'élevage) ?
 - Conviendra de savoir si l'interdiction de nourrir les ruminants avec des aliments issus de ruminants est obligatoire, indépendamment de sa présence ou de son absence dans la législation d'un pays.
- b. Discutera de la nécessité d'un article consacré aux Conclusions.
- c. Veillera à ce qu'il y ait une parfaite harmonie entre le questionnaire et le projet de chapitre 11.4 révisé.
3. Traitera toutes les questions en suspens, notamment :
- a. Révisera les définitions des termes « farines de viande et d'os » et « cretons » dans les chapitres 1.8 et 11.4., et évaluera si des définitions mises à jour doivent être proposées, et si les définitions révisées s'appliqueront uniquement aux chapitres 1.8 et 11.4. ou à l'ensemble du *Code terrestre* (c'est-à-dire une révision du Glossaire).
- b. Évaluera les répercussions des propositions de révision des exigences relatives à la catégorisation du statut au regard du risque d'ESB sur les pays ou zones ayant déjà un statut officiellement reconnu en matière de risque d'ESB.
- c. Révisera le formulaire utilisé pour la reconfirmation annuelle du statut au regard du risque d'ESB.
- d. Veillera à ce qu'il y ait une parfaite harmonie entre le formulaire de reconfirmation et le projet de chapitre 11.4 révisé.
- e. Prendra en compte une demande de l'*European Serum Products Association* (Association européenne des produits à base de sérum).
- Si le Groupe n'était pas en mesure d'achever son mandat lors de cette réunion, des contributions d'experts seront, si nécessaire, sollicitées après celle-ci, notamment par téléconférence(s).

Annexe II

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
SUR L'ÉVALUATION DU RISQUE D'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE
ET LA SURVEILLANCE DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE
Paris, 18-21 mars 2019**

Ordre du jour

1. Ouverture
 2. Adoption de l'ordre du jour et nomination du président et du rapporteur
 3. Encéphalopathie spongiforme bovine atypique
 4. Définitions des farines de viande et d'os et des cretons
 5. Révision du chapitre 11.4. du *Code terrestre*
 6. Révision du chapitre 1.8. du *Code terrestre*
 7. Incidence potentielle de la révision des normes relatives à l'ESB sur un statut officiel au regard du risque d'ESB actuellement reconnu
 8. Maintien sur la liste de statut de risque négligeable ou maîtrisé d'ESB
 9. Recommandations soumises à l'examen de l'OIE
 10. Finalisation et adoption du rapport
-

**RÉUNION DU GROUPE AD HOC DE L'OIE
SUR L'ÉVALUATION DU RISQUE D'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE
ET LA SURVEILLANCE DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE**

Paris, 18-21 mars 2019

Liste des participants

MEMBRES

Dr Stephen Cobb

Manager (New Organisms)
Environmental Protection Agency
NOUVELLE-ZELANDE
Tel.: +64 474 55 22
stephen.cobb@epa.govt.nz

Dr Alicia Cloete

State Veterinarian
Sub-Directorate: Disease Control
Department of Animal Health
Department of Agriculture, Forestry and
Fisheries
AFRIQUE DU SUD
Tel.: 012 319 7518
AliciaC@daff.gov.za

Dr Eric Thévenard

Head of Unit
European Commission
BELGIQUE
Tel.: +32 2 296 99 66
Eric.Thevenard@ec.europa.eu

Dr Toshiyuki Tsutsui

(invité, mais n'ayant pu être présent)
Director
Department of Planning and General
Administration
National Institute of Animal Health
National Agriculture and Food Research
Organization
JAPON
Tel.: +81-29-838-7704
tsutsui@affrc.go.jp

Dr Noel Murray

Senior Advisor on Risk Analysis
Canadian Food Inspection Agency
CANADA
Tel.: +1 613 773 5904
noel.murray@canada.ca

Dr Ximena Melón

Directora de Comercio Exterior Animal
Servicio Nacional de Sanidad y Calidad
Agraolimentaria (SENASA)
ARGENTINE
Tel.: +54 11 41 21 5425
xmelon@senasa.gob.ar

Dr Ángel Ortiz-Pelaez

Senior Scientific Officer
European Food Safety Authority (EFSA)
ITALIE
Tel.: +39 0521 036 640
angel.ortizpelaez@efsa.europa.eu

Représentants des Commissions spécialisées

Dr Baptiste Dungu

(Par téléconférence)
Membre de la Commission scientifique pour
les maladies animales.
CEO - Onderstepoort Biological Products
AFRIQUE DU SUD
Tel.: +27 (0)12 522 1607
Baty@obpvaccines.co.za

Dr Bernardo Todeschini

Membre de la Commission des normes
sanitaires pour les animaux terrestres.
Federal Superintendent of Agriculture for Rio
Grande do Sul - Ministry of Agriculture,
Livestock and Food Supply
BRESIL
Tel.: +598 2 4101676
bernardo.todeschini@agricultura.gov.br

SIEGE DE L'OIE

Dr Neo J. Mapitse

Chef du Service des Statuts
n.mapitse@oie.int

Dr Francisco D'Alessio

Deputy Head of the Standards Department
f.dalessio@oie.int

Dr Morgane Dominguez

Chargée de projet
Service des statuts
m.dominguez@oie.int

Dr Kiyokazu Murai

Chargé de mission
Service des statuts
k.murai@oie.int

Dr Fernanda Mejía-Salazar

Chargée de mission
Service des statuts
f.mejia-salazar@oie.int

Annexe IV**Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) atypique - transmissibilité chez les bovins et potentiel zoonotique**

Groupe *ad hoc* de l'OIE sur l'évaluation du risque et la surveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine
mars 2019

Une revue de littérature a été préparée par le Dr N. Murray, au nom du Groupe *ad hoc* de l'OIE sur l'évaluation du risque et la surveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), et a été modifiée et validée par le présent Groupe *ad hoc*. Elle vise à rassembler les données de la littérature scientifique actuelle, afin d'aider à l'appréciation du risque de recyclage de l'ESB atypique dans une population bovine et de son potentiel zoonotique, pour étayer une révision éclairée, fondée sur les risques, des dispositions relatives à l'ESB atypique décrites aux articles 11.4.2 et 11.4.3 du *Code sanitaire pour les animaux terrestres*.

I. Implications pour la population bovine d'un pays (risque de recyclage)

L'ESB atypique est une maladie nerveuse des bovins, causée par des protéines prions (PrP) présentant un mauvais repliement, avec des conformations différentes de celles de l'ESB classique (ESB-C). Deux phénotypes de l'ESB atypique ont été identifiés ; ils sont désignés par le type H (ESB-H) ou le type L (ESB-L), sur la base des caractéristiques obtenues par analyse Western Blot de la PrP non glycosylée après digestion par la protéinase-K, (Casalone *et al.*, 2004, Biacabe *et al.*, 2004). Les deux types sont transmissibles aux bovins, suite à une inoculation intracérébrale (Lombardi *et al.*, 2008 ; Fukuda *et al.*, 2009 ; Konold *et al.*, 2012 ; Balkema-Buschmann *et al.*, 2011 ; Okada *et al.*, 2011).

Comme indiqué dans un précédent rapport d'un Groupe *ad hoc* de l'OIE sur l'ESB (août 2016), les données épidémiologiques provenant d'Europe ainsi que du Brésil, du Canada, d'Israël, du Japon et des États-Unis d'Amérique (USA) étayaient toutes l'affirmation selon laquelle l'ESB atypique est susceptible d'apparaître spontanément, à un taux très faible, dans toute population bovine.

Simmons *et al.* (2017) ont souligné que dans les modèles expérimentaux d'inoculation chez les bovins, les périodes d'incubation de l'ESB-H et de l'ESB-L étaient comparables ou plus courtes que celles observées avec l'ESB-C (Balkema-Buschmann, Ziegler, *et al.*, 2011 ; Fukuda *et al.*, 2009 ; Konold *et al.*, 2012 ; Lombardi *et al.*, 2008). Sur la base des données regroupées relatives à 110 cas atypiques de 2001 à 2019, dont l'âge était connu, provenant de l'Union européenne (UE) et de l'OIE pour les pays hors UE, la plupart des cas (> 91,7 %) ont été détectés chez des animaux âgés de 8 ans ou plus¹⁰ (Commission européenne, 2016 ; EFSA 2016, 2017, 2018). Le plus jeune cas déclaré à ce jour était âgé de presque 67 mois (5,6 ans) (Organisation mondiale de la santé animale - OIE, 2019).

Dans des travaux de recherche récemment publiés, Okada et ses collègues, 2017, ont confirmé que le prion de l'ESB de type L peut être transmis par voie orale. Sur 16 veaux ayant subi une épreuve de provocation avec des quantités variées de matière cérébrale infectieuse, un seul animal, à qui une dose élevée (50 g) avait été administrée, a développé des signes cliniques après une longue période d'incubation de 88 mois (7,3 ans). Les autres veaux (un ayant reçu la même dose et 15 qui avaient reçu des doses plus faibles) n'ont pas présenté de signes cliniques et les résultats des analyses Western blot et immunohistochimiques réalisés de 51 à 94 mois après l'inoculation ont été négatifs. Bien que cette étude soit limitée, ses résultats suggèrent que la probabilité de transmission par voie orale de l'agent de l'ESB-L est faible chez les veaux. En outre, en se basant sur la courbe dose-effet établie par Wells *et al.* (2007), pour un niveau comparable d'infectiosité de l'ESB-C, la période d'incubation correspondante serait d'environ 55 mois, ce qui indique que l'ESB-C aurait un pouvoir infectieux plus élevé.

En revanche, aucun rapport étayé de transmission réussie de l'ESB-H par voie orale chez les bovins n'a été publié. La première publication de Dudas *et al.*, 2014, indiquaient sur la base des résultats de la RT-QuIC la possibilité d'une transmission par voie orale, suite à l'administration d'une dose très élevée (100 g de matière cérébrale), bien que le sujet n'ait pas présenté de signes cliniques et que les résultats des épreuves moléculaires ou immunohistochimiques standards aient tous été négatifs. Des enquêtes sont en cours pour tenter de clarifier ces observations.

Bien qu'une incertitude significative subsiste quant à l'origine de l'ESB-C, plusieurs études comprenant un passage en série de l'ESB-H et de l'ESB-L chez des souris transgéniques et de type sauvage ont révélé leur potentiel à conduire à l'émergence d'un phénotype de type ESB-C (Baron *et al.*, 2011 ; Torres *et al.*, 2011 ; Bencsik *et al.*, 2013) ou à d'autres nouvelles souches (Masujin *et al.*, 2016). La question de savoir si l'une ou l'autre de ces souches atypiques

¹⁰ Données extraites de 110 cas atypiques : 49 cas d'ESB-H, 58 cas d'ESB-L et 3 d'ESB atypique de type inconnu. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 11,6 ans (de 5,5 à 18 ans). 78,2 % étaient âgés de 10 à 15 ans.

ou les deux ont conduit à l'émergence de l'ESB-C reste spéculative ; toutefois, les similitudes entre l'encéphalopathie transmissible du vison (ETV), rapportée pour la première fois aux États-Unis en 1947 (Hartsough et Burger, 1965), et l'ESB-L indiquent que l'ETV pourrait avoir été un indicateur de substitution de la présence de l'ESB-L dans les populations bovines de pays tels que les États-Unis d'Amérique, le Canada, l'Allemagne, la Finlande et la Russie où des foyers d'ETV avaient été déclarés plusieurs décennies avant que l'ESB-L ait été identifiée pour la première fois au Royaume-Uni en 1986 (Hadlow et Karstad, 1968 ; Marsh *et al.*, 1991 ; McKenzie *et al.*, 1996 ; Baron *et al.*, 2007 ; Comoy *et al.*, 2013). Bien qu'il ait été supposé que l'ETV était initialement apparue après que des visons ont été nourris avec des carcasses de moutons infectés par la tremblante, les études de provocation par voie orale n'ont pas confirmé cette hypothèse (Marsh *et al.*, 1991). Il est important de noter que lors d'un foyer déclaré aux États-Unis d'Amérique en 1985, les visons n'avaient jamais été nourris avec des produits d'origine ovine ; ils avaient en revanche été nourris avec des produits issus de bovins laitiers morts ou malades (March *et al.*, 1991). De même, lors d'un foyer survenu au Canada en 1963, les visons auraient été nourris avec des produits d'origine bovine, mais pas ovine (Hadlow et Karstad, 1968).

Bien que, comme mentionné ci-dessus, le passage de l'ESB-H ou de l'ESB-L a été proposé comme explication possible de l'origine de l'ESB-C, la transformation de l'ESB-L ou de l'ESB-H en ESB-C n'a pas encore été observée dans les études de transmission réalisées chez les bovins. Cela dit, il est probable que, en comparaison avec divers modèles de rongeurs, le nombre de passages effectués ait été insuffisant.

Il convient de noter que les ovins et les caprins sont sensibles à l'ESB-L suite à une inoculation intracérébrale, sans atteinte lymphoïde chez la plupart des sujets (Simmons *et al.*, 2016 ; Gielbert *et al.*, 2018 ; Vallino-Costassa *et al.*, 2018). Comme Houston et Andreoletti (2018) l'ont indiqué, la virulence de l'ESB-C chez l'homme semble augmenter lorsqu'il y a eu d'abord un passage chez le mouton. Il reste à déterminer s'il en est de même ou non pour les souches atypiques.

Conclusions relatives à la transmissibilité de l'ESB atypique chez les bovins

Étant donné que les bovins ont été infectés avec succès par voie orale, au moins pour l'ESB-L, il est raisonnable de conclure que le recyclage de l'ESB atypique dans une population bovine est possible si les bovins sont exposés à des aliments pour animaux contaminés. En outre, sur la base des déclarations d'ESB atypique provenant de plusieurs pays qui n'ont pas été affectés par l'ESB-C, il semble probable que l'ESB atypique est une maladie qui peut apparaître spontanément dans n'importe quel pays, mais à une incidence très faible chez les bovins âgés. Si les pratiques de l'industrie de l'élevage permettent son recyclage dans la chaîne alimentaire des bovins, il est probable qu'un certain niveau d'exposition et de transmission peut survenir. Par conséquent, étant donné qu'il peut être raisonnablement considéré que l'ESB atypique est associée à un niveau de risque de fond potentiel pour tout pays hébergeant des bovins, il convient d'éviter le recyclage des souches classiques et atypiques chez les bovins et plus largement, dans les populations de ruminants.

II. Potentiel zoonotique

Études expérimentales

Il est extrêmement difficile de démontrer la transmission zoonotique de souches atypiques de l'ESB dans des scénarios d'exposition naturelle reposant sur des études expérimentales ayant recours à :

- Des modèles *in vivo* incluant des primates non humains (macaques et lémuriens) (Comoy *et al.*, 2008 ; Ono *et al.*, 2011 ; Mestre-Frances *et al.*, 2012), des souris transgéniques « humanisées » qui soit surexpriment la PrP humaine, soit l'expriment à des niveaux physiologiques normaux (Béringue *et al.*, 2007 ; Béringue *et al.*, 2008 ; Kong *et al.*, 2008 ; Wilson *et al.*, 2012)
 - Des voies artificielles pour les épreuves de provocation, telles que l'inoculation intracérébrale ;
 - De fortes doses de matériel infectieux, administrées par voie parentérale ou orale.
- Des modèles *in vitro* incluant des réactions PMCA (*protein misfolding cyclic amplification* - amplification cyclique des mauvais repliements de protéines), pour lesquels des broyats de tissus cérébraux provenant d'humains ou de souris transgéniques et contenant de la PrP^c sont utilisés comme substrat (Barria *et al.*, 2014a ; Barria *et al.*, 2014b) ;

En outre, toutes les études ne sont pas d'accord, par exemple :

- Les résultats de la PMCA suggèrent que l'ESB atypique représente un risque zoonotique inférieur à celui de l'ESB-C, car ni l'ESB-L ni l'ESB-H n'ont produit de PrP^{res} humaines détectables lorsque des broyats de tissus cérébraux provenant d'humains ou de souris transgéniques représentatives des génotypes des protéines prions humaines (codon 129 MM et VV) ont été utilisés comme substrat. En revanche, l'ESB-C et la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (vMCJ) ont permis une conversion de la PrP^c humaine en PrP^{res} dans un codon 129 (allèle M) (Barria *et al.*, 2014a ; Barria *et al.*, 2014b).
- En ayant recours à des souris transgéniques « humanisées » (tg650) surexprimant la PrP humaine, l'ESB-H n'a pu être transmise, ce qui indique l'existence d'une barrière de transmission forte, alors qu'il est apparu que le risque zoonotique potentiel de l'ESB-L était plus élevé que celui de l'ESB-C, avec des taux d'atteinte au premier passage de 100 et 30 % respectivement. Un taux d'atteinte de 100 % n'a été obtenu qu'au troisième passage pour l'ESB-C (Béringue *et al.*, 2008).
- Les premiers résultats obtenus en ayant recours à des souris transgéniques exprimant des niveaux physiologiques de la PrP humaine représentative des trois génotypes associés à la sensibilité humaine aux encéphalopathies spongiformes transmissibles (codon 129 MM, MV, VV) suggéraient l'existence d'une barrière de transmission significative de l'ESB-L et l'ESB-H aux humains (Wilson *et al.*, 2012). Toutefois, lors du passage ultérieur à des souris transgéniques « bovinisées » (Bov6), il a été observé que certaines des souris s'étant vues administrer initialement l'ESB-L présentaient dans leur encéphale de faibles niveaux d'infectiosité (Wilson *et al.*, 2013). Il est intéressant de noter que, dans une étude antérieure, l'ESB-C n'était pas transmise à des souris transgéniques « humanisées » des mêmes lignées (Bishop *et al.*, 2006), alors que la vMCJ était transmise avec succès aux trois lignées. Cela révèle probablement que la barrière d'espèce entre les bovins et l'homme est forte pour l'ESB-C, mais que la barrière de transmission d'humain à humain est considérablement affaiblie, une fois que cette barrière est franchie. Il convient de noter qu'une des limites importantes de ces études est la durée de vie des souris, qui est beaucoup plus courte que la période d'incubation chez les humains, qui n'ont qu'une seule copie de l'allèle.
- Des études impliquant une épreuve de provocation par voie intracérébrale chez des primates non humains (macaques cynomolgus) indiquent que l'ESB-L est plus virulente que l'ESB-C, avec des périodes d'incubation plus courtes (+/- 20 mois vs 38 mois) (Comoy *et al.*, 2008 ; Ono *et al.*, 2011). Alors qu'une période d'incubation tout aussi courte a été observée chez des lémuriens microcebus lors d'une épreuve de provocation avec l'ESB-L par voie orale (Mestre-Frances *et al.*, 2012), la transmission de l'ESB-C n'a été observée qu'après un passage initial chez des macaques (Bons *et al.*, 2002). Ce résultat étayerait également l'affirmation selon laquelle l'ESB-L est plus virulente que l'ESB-C. L'ESB-L aurait été transmise aux macaques par voie orale, même si aucune comparaison directe avec l'ESB-C ne semble avoir été réalisée (Comoy 2010 ; BIOHAZ, 2011). Les résultats de ces travaux n'ont pas encore été officiellement publiés (Comoy E, communication personnelle, 2019).

Distribution de l'ESB atypique dans les tissus des bovins

L'incertitude associée à la véritable voie de transmission de la maladie, le cas échéant, limite la mise en œuvre d'études appropriées sur la pathogenèse de l'ESB atypique et sur l'accumulation, la progression et la détection de la PrP^{Sc} et de l'infectiosité dans différents tissus. Un nombre limité d'études a toutefois été réalisé (Appendice A de l'EFSA, 2014). La PrP^{res} a été détectée dans le système nerveux périphérique (SNP) de bovins, suite à une inoculation intracérébrale, lorsqu'ils étaient des veaux, d'ESB-L (Iwamaru *et al.*, 2010) et d'ESB-H (Okada *et al.*, 2013). Il a été observé, comme pour l'ESB-C, que chez des animaux ayant subi une épreuve de provocation avec l'ESB-L, la PrP^{res} s'accumulait en fonction du temps dans les tissus nerveux centraux et périphériques, ce qui suggère que la propagation intervient d'abord dans le système nerveux central (SNC), puis est suivie par une propagation dans le SNP (Iwamaru *et al.*, 2010). Les niveaux d'infectiosité dans le SNP étaient environ 1 000 fois inférieurs à ceux dans le SNC. La PrP^{res} n'a pas été détectée dans les tissus lymphoïdes. Une infectiosité a été détectée dans les muscles squelettiques provenant d'un cas naturel d'ESB âgé de 14 ans, ainsi que chez une vache infectée expérimentalement, qui avait subi une inoculation par voie intracérébrale lorsqu'elle était un veau (Suardi *et al.*, 2012). Dans cette étude, l'infectiosité n'a pas été détectée dans la rate, les ganglions lymphatiques cervicaux ou les reins, que ce soit chez les vaches infectées naturellement ou expérimentalement.

Lien potentiel entre l'ESB atypique et la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ) sporadique

Il a été signalé que la signature biochimique de l'ESB-L chez un macaque ayant subi une inoculation intracérébrale était comparable à celle du sous-type cortical MM2 de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jacob chez l'homme (Comoy *et al.*, 2013), ce qui évoque la possibilité que si l'ESB-L franchissait la barrière d'espèce chez l'homme, elle pourrait avoir la même présentation que la maladie de Creutzfeldt-Jacob sporadique. Dans une étude portant sur des souris transgéniques « humanisées », Kong *et coll.*, 2008, ont également rapporté des similitudes entre

l'ESB-L et la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jacob, le profil électrophorétique de l'ESB-L et celui de la PrP^{res} de type 2 de patients souffrant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob sporadique ne pouvant être distingués. La possibilité qu'il existe un lien causal entre ces deux maladies a été étudiée par Jaumain *et al.*, 2016, qui ont comparé les caractéristiques phénotypiques d'isolats de l'ESB-L avec celles de cas représentatifs de la maladie de Creutzfeldt-Jacob sporadique humaine. Bien qu'aucun élément de preuve d'un lien étiologique n'ait été mis en évidence, ils ont néanmoins annoncé qu'une forme non reconnue de MCJ pourrait émerger, suite au transfert accidentel de l'ESB-L à l'homme.

Conclusions sur le potentiel zoonotique de l'ESB atypique

Compte tenu des résultats obtenus à ce jour, des incertitudes et des difficultés associées à l'établissement de déductions à partir d'études impliquant des modèles de substitution tels que des primates non humains, des souris transgéniques et des techniques moléculaires, il est possible d'esquisser certaines conclusions provisoires, qui documentent les risques zoonotiques potentiels :

- Alors que l'ESB-L représente un risque zoonotique potentiellement plus élevé que l'ESB-C, le risque associé à l'ESB-H est probablement moindre.
- Comme pour l'ESB-C, il est probable que l'ESB-H et l'ESB-L sont principalement limitées au SNC, le SNP étant impliqué à des niveaux sensiblement plus bas et à un stade ultérieur du processus de la maladie.
- Il est très peu probable que les tissus lymphoïdes et d'autres tissus extérieurs au SNC et au SNP soient impliqués dans la pathogenèse de l'ESB-H et de l'ESB-L.
- Il serait raisonnable de supposer, sur la base des quelques données probantes disponibles à ce jour, que la distribution de l'ESB atypique est similaire à celle de l'ESB-C, à l'exception de l'iléon distal et des amygdales.
- L'exposition humaine potentielle à l'ESB atypique interviendrait par voie orale, ce qui est peu susceptible de se répéter à une échelle individuelle, étant donné que l'ESB atypique est une maladie rare, pouvant apparaître spontanément chez des bovins âgés.
- Si l'ESB atypique devait/parvenait à franchir la barrière d'espèce, une forme de maladie de Creutzfeldt-Jacob pourrait émerger, avec la possibilité que par la suite la barrière de transmission d'humain à humain soit considérablement affaiblie.
- Bien que la probabilité d'une exposition humaine à l'ESB atypique associée à la rupture de la barrière d'espèce puisse être considérée comme étant extrêmement faible, les conséquences telles que celles rencontrées avec l'ESB-C seraient importantes, si l'exposition conduisait à une infection.

À ce stade, il serait prématuré de tirer des conclusions autres que celles estimant que l'ESB atypique présente un risque zoonotique potentiel qui, bien qu'il puisse différer selon les souches atypiques, justifie néanmoins l'examen de mesures visant à prévenir le recyclage dans la population bovine, afin de protéger tant l'approvisionnement alimentaire humain que la chaîne alimentaire des ruminants.

Références bibliographiques

- Balkema-Buschmann A, Ziegler U, McIntyre L, Keller M, Hoffmann C, Rogers R, Hills B and Groschup MH. Experimental challenge of cattle with German atypical bovine spongiform encephalopathy (BSE) isolates. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2011 Jan; 74(2-4):103-109.
- Baron T, Bencsik A, Biacabe A-G, Morignat E, and Bessen R. Phenotypic similarity of transmissible mink encephalopathy in cattle and L-type bovine spongiform encephalopathy in a mouse model. *Emerging Infectious Diseases*. 2007 Dec; 13(12):1887.
- Baron T, Vulin J, Biacabe A-G, Lakhdar L, Verchere J, Torres J-M, and Bencsik A. Emergence of classical BSE strain properties during serial passages of H-BSE in wild-type mice. *PLoS One*. 2011 Jan; 6(1): e15839.
- Barria MA, Balachandran A, Morita M, Kitamoto T, Barron R, Manson J, Knight, Ironside JW, and Head MW. Molecular barriers to zoonotic transmission of prions. *Emerging Infectious Diseases*. 2014a; 20(1):88.
- Barria MA, Ironside JW and Head MW. Exploring the zoonotic potential of animal prion diseases. *Prion*. 2014b; 8(1):85-91.
- Bencsik A, Leboidre M, Debeer S, Aufauvre C and Baron T. Unique properties of the classical bovine spongiform encephalopathy strain and its emergence from H-type bovine spongiform encephalopathy substantiated by VM transmission studies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2013 Mar;72(3):211-218.
- Béringue V, Andréoletti O, Le Dur A, Essalmani R, Vilotte JL, Lacroux C, Reine F, Herzog L, Biacabé AG, Baron T, Caramelli M. A bovine prion acquires an epidemic bovine spongiform encephalopathy strain-like phenotype on interspecies transmission. *Journal of Neuroscience*. 2007 Jun; 27(26):6965-6971.
- Béringue V, Herzog L, Reine F, Le Dur A, Casalone C, Vilotte J-L and Laude H. Transmission of atypical bovine prions to mice transgenic for human prion protein. *Emerging Infectious Diseases*. 2008 Dec; 14(12):1898.
- Biacabe AG, Laplanche JL, Ryder S, Baron T. Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Reports*. 2004 Jan; 5(1):110-115.
- Bishop MT, Hart P, Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V, Tuzi NL, Head MW, Ironside JW, Will RG and Manson JC. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *The Lancet Neurology*. 2006 May; 5(5):393-398.
- Bons N, Lehmann S, Nishida N, Mestre-Frances N, Dormont D, Belli P, Delacourte A, Grassi J and Brown P. BSE infection of the small-lived primate *Microcebus murinus*. *Comptes Rendus Biologies*. 2002 Jan;325(1):67-74.
- Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004 Mar 2;101(9):3065-3070.
- Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etcheharay N, Zanusso G, Freire S, Marcé D, Auvré F, Ruchoux MM, Ferrari S, Monaco S, Salès N. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS One*. 2008; 3(8):e3017.
- Comoy E. Transmission studies in primates. Workshop on the epidemiology of human and animal TSEs. 30 April 2010, Torino, Italy.
- Comoy E, Mikol J, Ruchoux M-M, Durand V, Luccantoni-Freire S, Dehen C, Correia E, Casalone C, Richt JA, Greenlee JJ, Torres J-M, Brown P and Deslys J-P. Evaluation of the zoonotic potential of transmissible mink encephalopathy. *Pathogens*. 2013 Sep; 2(3):520-32.
- Dudas S, Gray JG, Clark R and Czub S. Potential detection of oral transmission of H-type atypical BSE in cattle using in vitro conversion. *Prion*. 2014 Apr; 8:105.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Joint scientific opinion on any possible epidemiological or molecular association between TSEs in animals and humans. *EFSA Journal*. 2011 Jan; 9(1):1945.
- European Commission (2016). Report on the monitoring and testing of ruminants for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in the EU in 2014.
- EFSA - European Food Safety Authority. Protocol for further laboratory investigations into the distribution of infectivity of atypical BSE. *EFSA Journal* 2014; 12(7):3798. Appendix A.
- EFSA - European Food Safety Authority. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2015. *EFSA Journal*. 2016 Nov; 14(12):4643.
- EFSA - European Food Safety Authority. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2016. *EFSA Journal*. 2017 Nov; 15(11):e05069.
- EFSA - European Food Safety Authority. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2017. *EFSA Journal*. 2018 Nov; 16(11):e05492.
- Fukuda S, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Shimizu Y, Matsuura Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Onoe S, Hagiwara K, Sata T, Mohri S, Yokoyama T and Okada H. Intraspecies transmission of L-type-like bovine spongiform encephalopathy detected in Japan. *Microbiology and Immunology*. 2009 Dec; 53(12):704-707.
- Gielbert A, Thorne JK, Plater JM, Thorne L, Griffiths PC, Simmons MM and Cassar CA. Molecular characterisation of atypical BSE prions by mass spectrometry and changes following transmission to sheep and transgenic mouse models. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0206505.
- Hadlow W and Karstad L. Transmissible encephalopathy of mink in Ontario. *Canadian Veterinary Journal*. 1968; 9(8):193.
- Hartsough GR, Burger D. Encephalopathy of mink: I. Epizootiologic and clinical observations. *The Journal of Infectious Diseases*. 1965:387-392.
- Houston F and Andreoletti O. The zoonotic potential of animal prion diseases, *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; 153:447-462.
- Iwamaru Y, Imamura M, Matsuura Y, Masujin K, Shimizu Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Fukuda S, Onoe S, Hagiwara K, Yamakawa Y, Sata T, Mohri S, Okada H, and Yokoyama T. Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve tissues. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16(7):1151-1154.
- Jaumain E, Quadrio I, Herzog L, Reine F, Rezaei H, Andréoletti O, Laude H, Perret-Liaudet A, Haik S, Béringue V. Absence of evidence for a causal link between bovine spongiform encephalopathy strain variant L-BSE and known forms of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in human PrP transgenic mice. *Journal of Virology*. 2016; 90(23):10867-10874.

- Konold T, Bone GE, Clifford D, Chaplin MJ, Cawthraw S, Stack MJ and Simmons MM. Experimental H-type and L-type bovine spongiform encephalopathy in cattle: observation of two clinical syndromes and diagnostic challenges. *BMC Veterinary Research*. 2012; 8(1):22.
- Kong Q, Zheng M, Casalone C, Qing L, Huang S, Chakraborty B, Wang P, Chen F, Cali I, Corona C, et al. Evaluation of the human transmission risk of an atypical bovine spongiform encephalopathy prion strain. *Journal of Virology*. 2008 Apr; 82(7):3697–3701.
- Lombardi G, Casalone C, d'Angelo A, Gelmetti D, Torcoli G, Barbieri I, Corona C, Fasoli E, Farinazzo A, Fiorini M, Gelati M. Intraspecies transmission of BSE induces clinical dullness and amyotrophic changes. *PLoS Pathogens*. 2008; 4(5):e1000075.
- Marsh RF, Bessen RA, Lehmann S, Hartsough GR. Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy. *Journal of General Virology*. 1991; 72(3):589-94.
- Masujin K, Okada H, Miyazawa K, Matsuura Y, Imamura M, Iwamaru Y, Murayama Y, Yokoyama T. Emergence of a novel bovine spongiform encephalopathy (BSE) prion from an atypical H-type BSE. *Scientific reports*. 2016; 6:22753.
- McKenzie D, Bartz JC, Marsh RF. Transmissible mink encephalopathy. In: *Seminars in Virology*. 1996 Jun; 7(3):201-206. Academic Press.
- Mestre-Frances N, Nicot S, Rouland S, Biacabe A-G, Quadrio I, Perret-Liaudet A, Baron T, and Verdier JM. Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy in primate model. *Emerging Infectious Diseases*. 2012 Jan; 18(1):142.
- Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Matsuura Y, Shimizu Y, Kasai K, Mohri S, Yokoyama T and Czub S. Experimental H-type bovine spongiform encephalopathy characterized by plaques and glial- and stellate-type prion protein deposits. *Veterinary Research*. 2011; 42(1):79.
- Okada H, Iwamaru Y, Yokoyama T, Mohri S. Immunohistochemical detection of disease-associated prion protein in the peripheral nervous system in experimental H-type bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Pathology*. 2013 Jul; 50(4):659-563.
- Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Miyazawa K, Matsuura Y, Masujin K, Murayama Y, Yokoyama T. Oral transmission of L-Type bovine spongiform encephalopathy agent among cattle. *Emerging Infectious Diseases*. 2017 Feb; 23(2):284.
- Ono F, Tase N, Kurosawa A, Hiyaoka A, Ohyama A, Tezuka Y, Wada N, Sato Y, Tobiume M, Hagiwara KI, Yamakawa Y. Atypical L-type bovine spongiform encephalopathy (L-BSE) transmission to cynomolgus macaques, a non-human primate. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jan; 64(1):81-84.
- Simmons MM, Chaplin MJ, Konold T, Casalone C, Beck KE, Thorne L, Everitt S, Floyd T, Clifford D and Spiropoulos J. L-BSE experimentally transmitted to sheep presents as a unique disease phenotype. *Veterinary Research*. 2016; 47(1):112.
- Suardi S, Vimercati C, Casalone C, Gelmetti D, Corona C, Iulini B, Mazza M, Lombardi G, Moda F, Ruggerone M, Campagnani I. Infectivity in skeletal muscle of cattle with atypical bovine spongiform encephalopathy. *PLoS One*. 2012; 7(2):e31449.
- Torres J-M, Andréoletti O, Lacroux C, Prieto I, Lorenzo P, Larska M, Baron T and Espinosa J-C. Classical bovine spongiform encephalopathy by transmission of H-type prion in homologous prion protein context. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17(9):1636.
- Vallino Costassa E, D'Angelo A, Mazza M, Meloni D, Baioni E, Maurella C, Colussi S, Martinelli N, Lo Faro M, Berrone E, Favole A, Crociara P, Grifoni S, Gallo M, Lombardi G, Iulini B, Casalone C, Corona C. Clinical, pathological, and molecular features of classical and L-type atypical-BSE in goats. *PLoS One*. 2018; 13(5):e0198037.
- Wells GAH, Konold T, Arnold ME, Austin AR, Hawkins SAC, Stack M, Simmons MM, Lee YH, Gaviera-WidenD, Dawson M and Wilesmith JW. Bovine spongiform encephalopathy: the effect of oral exposure dose on attack rate and incubation period in cattle. *Journal of General Virology*. 2007; 88(4):1363–1373.
- Wilson R, Plinston C, Hunter N, Casalone C, Corona C, Tagliavini F, Suardi S, Ruggerone M, Moda F, Graziano S, Sbriccoli M, Cardone F, Pocchiari M, Ingrosso L, Baron T, Richt J, Andreoletti O, Simmons M, Lockey R., Manson JC and Barron RM. Chronic wasting disease and atypical forms of bovine spongiform encephalopathy and scrapie are not transmissible to mice expressing wild-type levels of human prion protein. *Journal of General Virology*. 2012; 93(7):1624–1629.
- Wilson R, Dobie K, Hunter N, Casalone C, Baron T and Barron RM. Presence of subclinical infection in genotyped human prion protein transgenic mice exposed to atypical bovine spongiform encephalopathy. *Journal of General Virology*. 2013; 94(12):2819–2827.
- World Organisation for Animal Health (OIE). WAHIS Interface. Bovine spongiform encephalopathy, Spain. Consulted 4 March 2019. Available from: http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=29656

