



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 13 février 2009

Avis

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur le risque d'apparition de nouveaux sérotypes de FCO en France et sur des recommandations en matière d'épidémiologie et de prévention de ces nouveaux sérotypes

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 20 octobre 2008 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) d'une demande d'évaluation du risque d'apparition de nouveaux sérotypes de fièvre catarrhale ovine (FCO) en France et de recommandations en matière d'épidémiologie et de prévention de ces nouveaux sérotypes.

Avis du Groupe d'expertise collective d'urgence « Fièvre catarrhale ovine »

Le Groupe d'expertise collective d'urgence « Fièvre catarrhale ovine » (Gecu FCO), nommé par décision du 9 septembre 2006, modifiée le 1^{er} avril 2008, s'est réuni le 20 novembre 2008, les 13 et 28 janvier 2009 par moyens télématiques et a formulé l'avis suivant :

« Contexte »

- Depuis l'été 2006, la France est confrontée à deux vagues épizootiques de fièvre catarrhale ovine, à la suite de l'introduction en 2006 du sérotype 8 à partir de la région de Maastricht, puis en 2007 à celle du sérotype 1 en provenance de l'Espagne.
- Sept sérotypes de FCO circulent d'ores et déjà (ou ont circulé) sur le territoire européen, et certains d'entre eux circulent également dans d'autres régions du pourtour méditerranéen :
 - en Espagne : les BTV 1, 4 et 8 ;
 - en France : les BTV 1 et 8 pour le territoire continental et les BTV 1, 2, 4, 16 pour la Corse ;
 - au Portugal : les BTV 1 et 4 ;
 - en Italie : les BTV 2, 4, 8, 9, 16 en Italie continentale et les BTV 1, 2, 4, 16 en Sardaigne ;
 - en Belgique, en Suisse, en Autriche, au Luxembourg, au Royaume-Uni, en Pologne, en République tchèque, au Danemark, en Suède : le BTV 8 ;
 - aux Pays-Bas et en Allemagne : les BTV 6, 8 ;
 - à Chypre : le BTV 16.
- Par ailleurs, d'autres sérotypes de BTV circulent en Turquie, en Israël (le BTV 15 et récemment le BTV 24) et au Maghreb, où un autre orbivirus, celui de l'EHD (Epizootic hemorrhagic disease), a été aussi identifié. Enfin, il faut noter qu'un nouvel orbivirus (BTV 25) a été mis en évidence en 2008 chez des chèvres en Suisse.

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Questions posées

La Direction générale de l'alimentation souhaite recueillir l'avis de l'Afssa sur :

- le risque d'introduction de nouveaux sérotypes de FCO en France ;
- dans le cas où ce risque ne serait pas négligeable, des recommandations en matière d'épidémiologie et de prévention de ces nouveaux sérotypes, compte tenu des outils disponibles.

Méthode d'expertise

A la suite des réunions téléphoniques du 20 novembre 2008 et du 13 janvier 2009, le Gecu « FCO » a élaboré un projet d'avis qui a été étudié par ses membres par moyens télématiques le 28 janvier 2009 et validé le 30 janvier 2009.

L'expertise a été conduite sur la base des documents suivants :

- la lettre de saisine de la DGAI en date du 20 octobre 2008 ;
- la carte des sérotypes et des zones administratives de restriction dans l'Union européenne à la date du 13 janvier 2009 consultable sur le site de l'UE : http://ec.europa.eu/food/animal/diseases/controlmeasures/bluetongue_restrictedzone_s-map.jpg
- la note de service DGAI/SDSPA/N2008-8289 du 15 septembre 2008 relative à la surveillance de la FCO sur le territoire ;
- le règlement 1108/2008/CE du 7 novembre 2008 modifiant le règlement (CE) n°1266/2007 en ce qui concerne les exigences minimales applicables aux programmes de suivi et de surveillance de la fièvre catarrhale du mouton et les conditions de dérogation à l'interdiction de sortie prévue par la directive 2000/75/CE du Conseil pour ce qui est du sperme ;
- l'information officielle concernant le type viral de BTV détecté dernièrement en Israël en provenance de la Virology Division of the Kimron Veterinary Institute, Israel (KVI) et consultable sur le site PROMED : http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:2793846524007615::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1010,75875
- divers articles scientifiques cités dans la partie « Principales références bibliographiques » de cet avis.

Argumentaire et recommandations

Avant propos :

L'estimation du risque d'introduction de nouveaux sérotypes de FCO et du développement de la maladie associée est très difficile. En effet, qui aurait pu prévoir l'introduction du sérotype 8 dans le nord de l'Europe en 2006 ? Et qui aurait pu imaginer que deux ans après, un autre sérotype (le sérotype 6) apparaisse à peu près dans la même région, située, comme la première, à plusieurs milliers de kilomètres d'une région d'enzootie du sérotype correspondant ?

L'incertitude est donc considérable dans une approche destinée à estimer la probabilité de réalisation d'un tel type d'évènement dans le futur.

Le développement de la FCO dans une région infectée est conditionné par des caractéristiques de trois groupes de facteurs :

- La souche du virus FCO : le pouvoir pathogène, le niveau et la durée de virémie et, par suite, la capacité de diffusion de la souche par des vecteurs compétents, sont variables en fonction du sérotype et de la nature sauvage ou vaccinale de la souche ;
- Les populations de ruminants réceptifs : la densité des populations, les proportions respectives de bovins, ovins et caprins, leur statut immunitaire d'animaux vaccinés contre un ou plusieurs sérotypes, ou d'animaux ayant pu être déjà infectés par un autre

sérotype, conditionnent l'intensité de la production du virus (par un même animal et par les populations présentes) et, par conséquent, l'efficacité de la transmission ;

- Les vecteurs présents : la capacité vectorielle, c'est-à-dire l'efficacité de la transmission du virus FCO par les culicoïdes présents, varie en fonction du temps et de l'espace ainsi que de la composition des différentes espèces dans la population de culicoïdes et aussi de leurs préférences trophiques.

La combinaison de ces trois groupes de facteurs peut aboutir à des situations épidémiologiques très différentes, avec tous les intermédiaires possibles entre une épizootie intense (souche sauvage/très virulente de virus, nombreux animaux parfaitement réceptifs, période et composition des populations de culicoïdes correspondant à une capacité vectorielle maximale) et une infection maîtrisée (souche vaccinale/peu virulente, faible population d'animaux réceptifs, population limitée de vecteurs, saison d'inactivité...).

Or, les conditions rencontrées dans les régions d'Europe ou dans des pays tiers voisins pouvant être à l'origine d'une menace de FCO pour la France sont très différentes et peuvent aller de situations où la circulation de virus paraît maîtrisée (zone sud de l'Italie) à celles où la progression de la FCO a atteint le territoire français, par diffusion de proximité notamment (exemples : sérotype 1 dans le sud-ouest à partir de l'Espagne, sérotype 8 dans le nord-est à partir de la région de Maastricht).

1/ Risque d'introduction de nouveaux sérotypes de FCO en France

On peut essayer successivement :

- de rappeler les mécanismes possibles d'introduction d'un sérotype de FCO dans une région indemne ;
- en tenant compte d'informations disponibles et avec l'incertitude évoquée précédemment, d'estimer la probabilité d'introduction de nouveaux sérotypes de FCO en France.

1.1. Mécanismes d'introduction de sérotypes de FCO dans une région

Une distinction fondamentale est à établir selon que la souche introduite est une souche sauvage ou une souche vaccinale.

1.1.1. Souche sauvage

Plusieurs mécanismes peuvent intervenir. Il convient de distinguer les situations correspondant au franchissement d'une grande distance (plusieurs centaines à plusieurs milliers de kilomètres) ou au franchissement d'une courte distance, de l'ordre de quelques kilomètres à quelques dizaines de kilomètres.

- Franchissement d'une grande distance

- Il peut se faire par le déplacement de ruminants domestiques ou sauvages en état inapparent de virémie ou en incubation. Cette modalité est la plus redoutable, compte tenu de la source virulente qu'elle constitue.

La prévention de ce risque repose sur l'absence d'introduction en région indemne de mammifères réceptifs en provenance d'une région infectée.

En cas d'introduction de mammifères réceptifs, vaccinés ou non contre la FCO, le dépistage de la virémie, suivi d'un abattage le plus rapide possible des animaux à réponse positive, voire de l'ensemble des animaux introduits à partir du lot infecté, permet d'espérer une maîtrise de la situation.

- Il pourrait se faire par le transport accidentel de culicoïdes infectés par un virus FCO, accompagnant des animaux transportés, ou contenus dans des emballages de végétaux notamment, en provenance d'un pays infecté.

La prévention de ces risques accidentels est sans doute difficile.

Le transport de culicoïdes peut également être assuré sur des dizaines de kilomètres, de façon passive par le vent. La prévention de ce risque est impossible.

- A courte distance

- Il s'agit de la transmission constatée, en période d'épizootie notamment, par le déplacement actif ou passif des culicoïdes infectés, avec apparition de foyers, de proche en proche, selon une progression en tâche d'huile.

Logiquement, cette transmission est privilégiée dans le sens des vents dominants.

La prévention de cette progression est très difficile, en dehors d'une immunisation systématique des animaux des espèces réceptives situés dans les régions menacées.

- Ce transport à courte distance peut également être assuré par des mouvements d'animaux réceptifs en état de virémie.

1.1.2. Souche vaccinale

L'emploi d'une souche vaccinale insuffisamment atténuée, capable d'entraîner un niveau de virémie suffisant pour l'infection de culicoïdes compétents, pendant un temps suffisant, peut être à l'origine de l'introduction d'un sérotype de FCO en région indemne, puis de sa diffusion plus ou moins étendue.

L'arrivée d'une telle souche en région indemne peut être due :

- soit à l'introduction d'animaux vaccinés depuis peu de temps et se trouvant encore en état de virémie ;
- soit à l'introduction du vaccin lui-même et à son emploi sur des animaux de la région.

La prévention de ce risque repose sur :

- l'interdiction d'introduction d'animaux vaccinés à l'aide de souches vaccinales dont l'innocuité ne paraît pas parfaitement démontrée ;
- en cas d'introduction d'animaux vaccinés à l'aide d'une souche insuffisamment atténuée, la vérification de l'absence de virémie, et en cas de réponse positive, des mesures appropriées (confinement en local désinsectisé, voire abattage) ;
- l'interdiction de l'emploi de vaccins à virus vivant en région indemne de ce sérotype ;
- l'obtention de toutes les informations nécessaires sur les propriétés, notamment l'innocuité, des vaccins à virus vivant contre la FCO.

1.2. Estimation de la probabilité d'introduction de nouveaux sérotypes en France

Il faut tout d'abord remarquer que la situation précise des foyers de FCO pour chaque sérotype, dans les différents Etats membres et dans les pays tiers de la région méditerranéenne et, a fortiori, la circulation silencieuse de ces virus, sont mal connues et d'accès difficile (voire impossible), y compris pour les laboratoires nationaux français de référence.

Les cartes disponibles, qui fournissent les zones réglementées, ne sont pas suffisantes pour une appréciation correcte de la situation épidémiologique de la FCO dans les pays pouvant constituer une menace d'introduction pour la France. Il a été par exemple impossible de disposer de la distribution de l'ensemble des foyers de FCO dans la moitié nord de l'Espagne, mois après mois, en 2008. Cette insuffisance d'informations, que l'on peut regretter, vient complexifier davantage l'estimation à effectuer.

Cette analyse peut être scindée en deux parties :

- d'une part, en fonction de l'évolution possible de la situation épidémiologique dans les régions ou pays actuellement infectés en Europe et dans le pourtour sud méditerranéen ;
- d'autre part, par analogie avec les introductions des sérotypes 8 puis 6 en Europe du Nord, en l'absence de menace perceptible à ce jour.

1.2.1 Menaces avérées

Comme déjà indiqué dans le paragraphe « Contexte », la France métropolitaine est déjà infectée :

- en Corse, par les sérotypes 1, 2, 4 et 16 ; la situation précise actuelle pour chacun de ces quatre sérotypes n'étant pas parfaitement connue ;
- en France continentale, par le sérotype 8 pour la quasi-totalité du territoire et par le sérotype 1 pour le tiers sud-ouest du territoire.

Il convient d'envisager la probabilité de mouvement de sérotypes à trois niveaux :

- de la Corse vers le continent ;
- des pays européens vers la France ;
- des pays du pourtour sud méditerranéen vers la France.

- En provenance de la Corse :

- La situation épidémiologique actuelle des sérotypes de FCO en Corse est mal connue, en particulier l'existence (ou non) et la fréquence d'une circulation silencieuse des sérotypes parmi les animaux sensibles vaccinés et les animaux réceptifs mais peu ou non sensibles, non vaccinés. La circulation du BTV 2 semble être interrompue depuis 2004 ; la présence du BTV 16 ne peut pas être écartée de façon certaine en raison de réactions sérologiques croisées avec le BTV 4 ; le BTV 4 circule et le BTV1 a été détecté au deuxième semestre de 2008. Aucun foyer clinique n'a été signalé depuis au moins deux ans, ce qui laisse à penser que, pour les sérotypes qui continuent à circuler silencieusement, la pression infectieuse est sans doute faible.
- Une vaccination contre la FCO est obligatoire en Corse depuis plusieurs années.
- L'état insulaire de la Corse « protège » en partie le continent, à la fois vis-à-vis des déplacements passifs de culicoïdes infectés, transportés par le vent, car la distance est assez grande, et vis-à-vis des déplacements de ruminants qui ne peuvent se faire qu'en empruntant la voie maritime ou la voie aérienne.
- La Corse est infectée de FCO depuis 2000 et les mesures appliquées depuis cette date ont contribué à empêcher la contamination du continent.

- En provenance de pays européens

La menace existe en provenance des pays situés au nord de la France et des pays situés au sud.

Menace septentrionale

Il s'agit essentiellement du sérotype 6 présent aux Pays-Bas et en Allemagne depuis quelques mois.

- L'évolution de ce sérotype (d'origine indéterminée) au cours du deuxième semestre de 2008 a révélé :
 - un pouvoir pathogène (taux de morbidité, taux de létalité) relativement limité ;
 - une capacité de diffusion également limitée.
- La faiblesse du nombre de foyers apparus en 2008 aux Pays-Bas et en Allemagne, associée au nombre réduit d'animaux infectés et à un début d'hiver 2008-2009 plutôt froid, laisse subsister un doute quant à la capacité de ce sérotype à persister au delà de la période hivernale d'inactivité vectorielle.
- Dans l'hypothèse pessimiste où le sérotype 6, par un mécanisme ou un autre, reprendrait une activité à l'été 2009, on peut imaginer que ses caractéristiques de pathogénicité et de diffusion demeurerait semblables, c'est-à-dire inférieures à celles des souches des sérotypes 8 et 1. La diffusion pourrait reprendre de façon centrifuge, en tâche d'huile et dans le courant du deuxième semestre 2009 se rapprocher de la frontière française. Bien évidemment, cette estimation de progression lente est conditionnée par l'application de mesures empêchant le

transport vers la France d'animaux en provenance de la zone infectée par le sérotype 6.

Menace méridionale

Il faut distinguer le cas de la péninsule italienne et celui de la péninsule ibérique :

A partir de l'Italie

Comme précédemment évoqué, la situation précise des différents sérotypes infectant (ou ayant infecté) l'Italie continentale en 2008 (BTV 2, 4, 8, 9 et 16) est mal connue. Toutefois, la situation semble relativement stable, sans mouvement de sérotype(s) du Sud vers le Nord.

A partir de l'Espagne (et du Portugal)

De nouveau, il faut rappeler l'insuffisance d'information quant à la distribution dans le temps et dans l'espace des foyers de FCO en Espagne en 2008.

Le danger est présenté par le sérotype 4, puisque les deux autres sérotypes évoluant en Espagne (1 et 8) circulent déjà en France.

D'une part, il semble que la circulation du sérotype 4, limitée à la moitié Sud, soit réduite.

Mais d'autre part, l'exemple du sérotype 1 qui a fait en 2007 un bond du Sud de l'Espagne vers le Nord, puis a atteint la France et s'y est bien développé en 2008, donne à penser qu'une évolution semblable pour le sérotype 4 n'est pas impossible.

En provenance des pays sud méditerranéens

La situation épidémiologique précise est encore moins bien connue que celle des pays européens. On peut noter la présence du sérotype 15, et tout récemment du BTV 24, dans l'Est méditerranéen (Israël).

On peut penser que :

- les pays du Maghreb, de par leur continuité géographique avec le reste du continent africain, réservoir de nombreux sérotypes de FCO, constituent une menace potentielle permanente de source virulente FCO pour l'Europe ;
- compte tenu des modes de transport du virus de la FCO, les portes d'entrée en Europe de sérotypes FCO en provenance des pays Sud méditerranéens, sont, de façon privilégiée, celles correspondant à une distance minimale Europe-Afrique, c'est-à-dire, d'une part, le détroit de Gibraltar, d'autre part, les îles du centre méditerranéen et les rives de l'Est méditerranéen.

Par conséquent, très probablement, la contamination de l'Europe par un nouveau sérotype FCO en provenance de pays sud méditerranéens, par progression de voisinage, toucherait d'abord un autre pays que la France (Espagne, Grèce...) et ne constituerait une menace pour la France que de façon secondaire en fonction de son développement dans un pays européen.

1.2.2. Menace potentielle

L'arrivée successive, à deux ans d'intervalle, de deux sérotypes dans le Nord de l'Europe (sérotype 8, puis 6) a démontré l'existence, inattendue, et l'importance, désormais démontrée, de ce type de menace.

Cette double introduction s'est réalisée à la même saison, globalement dans la même région. L'époque de l'introduction s'explique parfaitement car si un virus FCO était introduit en période d'inactivité vectorielle, sa présence ne serait pas détectée.

Pour l'instant, et peut-être pour longtemps, le facteur conditionnant la localisation géographique de l'introduction n'est pas connu.

Dans la mesure où :

- deux sérotypes « quelconques », c'est-à-dire ne correspondant à aucune menace géographiquement déterminée ont été introduits ;
 - le(s) mécanisme(s) et circonstance(s) d'introduction n'a(ont) pas été identifié(s) et, par conséquent ;
 - des moyens de maîtrise de ce(s) mécanisme(s) n'ont pas pu être mis en œuvre,
- on peut estimer qu'il existe, dans un avenir, proche ou lointain, un risque non négligeable qu'un sérotype « quelconque » (c'est-à-dire totalement imprévisible) soit introduit quelque part en Europe, ou dans la même région que les deux fois précédentes (par un mécanisme semblable).

Il est évident que dans l'ignorance du mécanisme d'introduction et du sérotype correspondant, il est pratiquement impossible de proposer des mesures de prévention efficaces sur cette menace potentielle ; les mesures pouvant être proposées seront destinées, d'une part, à tenter de détecter l'introduction d'un sérotype exotique de FCO le plus tôt possible et, d'autre part, à tenter d'empêcher son implantation et son développement.

1.2.3. Estimation des probabilités d'introduction selon le type de menace

- pour les menaces avérées :
 - pour les différentes raisons évoquées, le Gecu estime que la probabilité de transfert de sérotype 1, 4 et 16 de Corse vers le continent au cours de l'année 2009 est **extrêmement faible à très faible** (3 à 4 sur une échelle de 0 à 9), sous réserve de l'application des dispositions réglementaires, en évitant des déplacements d'animaux en été comme celui des 58 vaches corses en juillet 2008 vers la Bretagne ;
 - compte tenu des informations fragmentaires sur la situation épidémiologique de la FCO en Italie (BTV 2, 4, 9 et 16), des éléments présentés concernant la péninsule ibérique (BTV 4) et concernant le BTV 6 aux Pays-Bas et en Allemagne, la probabilité d'introduction en France continentale, au cours de l'année 2009, de nouveau(x) sérotype(s) en provenance de ces zones peut être considérée comme plus élevée que celle estimée pour la Corse et pouvant même atteindre un niveau élevé (8 sur une échelle de 0 à 9), sans qu'elle soit toutefois plus précisément qualifiable, du fait du manque de données ;
- pour la menace potentielle, le Gecu « FCO » considère que la probabilité d'introduction en 2009 d'un sérotype quelconque en Europe (à la manière du BTV 8 et du BTV 6) ou même directement en France n'est pas négligeable sans qu'il soit possible de la qualifier plus précisément compte tenu de son caractère aléatoire.¹

2/ Recommandations

Elles portent, d'une part, sur l'épidémiosurveillance, d'autre part, sur la prévention de l'introduction d'un nouveau sérotype et/ou du développement d'une épizootie correspondante.

2.1. Epidémiosurveillance

Il faut considérer les actions d'épidémiosurveillance :

- en dehors de la France ;
- en France.

¹ A la date du 6 février 2009, la mise en évidence par PCR et séroneutralisation d'un nouveau sérotype de BTV, le sérotype 11, sur une vache présentant des réponses négatives en PCR spécifique des types 1, 6 et 8 dans le nord de l'Europe, a été portée à la connaissance du Gecu FCO.

Les premières sont destinées à améliorer l'analyse du risque d'introduction en France, les secondes à détecter dès que possible une introduction ayant eu lieu.

2.1.1. En dehors de la France

Il est, bien sûr, difficile (voire impossible) de modifier les modalités de l'épidémiologie de la FCO appliquée dans les différents pays évoqués ci-dessus.

On peut toutefois suggérer :

Pour les pays sud méditerranéens :

que la France, directement ou au sein de l'Union européenne :

- propose ou accentue une aide technique et scientifique destinée à améliorer les capacités d'analyses de laboratoire en vue d'établir le diagnostic de FCO et l'identification du sérotype correspondant ;
- participe à une veille de récolte d'informations sur la situation sanitaire des ruminants domestiques de ces pays ;

Pour les pays infectés de l'Union européenne :

que la France insiste pour que le laboratoire communautaire de référence de la FCO développe un système permettant de mettre à disposition des pays de l'Union européenne les informations sur la distribution des foyers de FCO en Europe, dans le temps et dans l'espace, en temps réel.

2.1.2. En France

- Rappelons que la question posée est l'épidémiologie par rapport « au risque d'introduction de nouveau(x) sérotype(s) en France », c'est-à-dire avec l'objectif précis de détecter le plus tôt possible une éventuelle introduction d'un sérotype exotique (et non pas celui de suivre l'évolution d'une épizootie en cours).
- Rappelons également que les deux grandes catégories d'actions d'épidémiologie sont :
 - d'une part, une surveillance « passive » fondée sur l'étude des suspicions cliniques de la maladie ;
 - d'autre part, une surveillance « active » fondée sur la recherche active spécifique et volontaire de la maladie à partir de sujets faisant l'objet de prélèvements programmés de manière aléatoire ou répétitive au cours du temps (animaux et troupeaux sentinelles), en l'absence de symptômes ou de lésions.

Les performances attendues de l'un et l'autre système sont tout à fait différentes. En particulier, pour les maladies qui s'expriment fréquemment sur le plan clinique, la sensibilité de la surveillance passive de diagnostic des suspicions cliniques est bien plus grande et de bien meilleur rapport coût/efficacité qu'une surveillance active de dépistage aléatoire. En effet, pour être capable de détecter précocement une introduction de sérotype exotique de FCO n'importe où en France, à tout moment, il faudrait, pour avoir une sensibilité permettant de satisfaire cet objectif, un nombre considérable de prélèvements et d'analyses.

- En fait, la véritable question qui se pose est celle de la probabilité que l'introduction d'un sérotype exotique en France se fasse pendant un temps plus ou moins long, de manière totalement silencieuse sur le plan clinique. Dans une telle situation, on pourrait craindre qu'une surveillance passive fondée sur le diagnostic des cas cliniques soit inopérante aussi longtemps que l'expression clinique de la circulation du nouveau sérotype demeure muette. Cette éventualité ne peut pas être exclue. Elle dépend de la probabilité d'une « atténuation » de l'expression clinique du pouvoir pathogène d'un sérotype « normalement » pathogène, atteignant une

population de ruminants domestiques vaccinés contre et/ou déjà infectés par d'autres sérotypes de virus de la FCO.

Les données présentées dans les articles cités en annexe 1 de l'avis concernant l'immunité contre les BTV permettent de conclure que l'introduction en France d'une souche normalement pathogène d'un sérotype exotique de virus de la FCO devrait probablement se traduire par l'expression d'une maladie cliniquement repérable.

- *Dans ces conditions, la méthode de surveillance la plus sensible et offrant le meilleur rapport coût/efficacité est celle d'une surveillance passive fondée sur l'étude systématique de toute suspicion clinique de FCO avec, en cas de réponse positive pour la FCO mais négative pour les sérotypes 1 et 8, la vérification d'urgence par le laboratoire de référence de l'Afssa de la présence de l'un des 22 sérotypes exotiques pour la France continentale. Le réseau actuel des 61 laboratoires vétérinaires départementaux agréés et le laboratoire de référence de l'Afssa sont en mesure de confirmer ou d'infirmer en un petit nombre de jours l'hypothèse d'introduction d'un sérotype exotique de FCO à la suite d'une suspicion clinique.*

Cette surveillance passive des suspicions cliniques de FCO aurait l'avantage, pour un coût supportable, de permettre la détection de l'introduction d'un sérotype exotique n'importe où en métropole, à tout moment. Elle implique le maintien de la vigilance des vétérinaires praticiens pour toute suspicion de FCO et celui des responsables des laboratoires en cas de réponse positive en FCO, mais négative pour les sérotypes 1 et 8.

- *En cas de progression en nappe d'un sérotype, au sein d'un pays étranger (par exemple, sérotype 6 en Belgique ou sérotype 4 en Espagne) en direction d'une frontière française), on pourrait envisager la mise en place dans la zone frontalière, de cheptels sentinelles. En effet, dans certains cas, l'introduction et la circulation d'un nouveau sérotype ont pu être détectées plusieurs mois avant l'apparition de foyers cliniques. C'est le cas de la Corse avec le sérotype 4, introduit en 2003 par proximité avec la Sardaigne (Gerbier et al., 2008). Une surveillance sérologique ciblée localement, dans le contexte particulier d'une diffusion de proximité, permettrait éventuellement une détection plus précoce de l'infection.*

2.2. Prévention de l'introduction et de l'extension d'un nouveau sérotype

2.2.1. Prévention de l'introduction d'un nouveau sérotype

- *L'attention a déjà été attirée sur l'importance de pouvoir disposer en temps réel d'informations sur l'évolution des foyers de FCO dans les pays voisins de la France (Europe et sud méditerranée).
La prévention réelle ne peut s'exercer que vis-à-vis des menaces avérées analysées en 1.3.1. Elle n'est pas possible vis-à-vis de menaces potentielles.*
- *La prévention réelle de l'introduction d'un sérotype circulant en Europe passe par :*
 - *L'interdiction d'introduction en France d'animaux des espèces réceptives, en provenance des régions où circulent des sérotypes exotiques pour la métropole ;*
 - *La détection systématique par PCR d'une infection par virus de la FCO sur tout animal réceptif, s'il était identifié, qui aurait été introduit en France en provenance d'une région infectée par un sérotype exotique, malgré l'interdiction évoquée ci-dessus.*
- *Bien sûr, ces mesures visant le déplacement des ruminants réceptifs n'auraient pas d'effet sur la progression des culicoïdes infectés poussés par le vent.*
- *Une vaccination préventive dans la zone frontalière (si un vaccin inoffensif et efficace est disponible) n'empêcherait pas l'introduction d'un virus se déplaçant en tâche d'huile vers*

une frontière française, mais pourrait permettre d'éviter son implantation et le démarrage d'une épizootie en France.

Vis-à-vis des menaces avérées, c'est-à-dire des sérotypes menaçant géographiquement la métropole, cela passerait par la possibilité de disposer de vaccins à virus inactivé contre les sérotypes 2, 4, 9, 6 et 16.

2.2.2. Prévention de l'extension d'un nouveau sérotype

Si un nouveau sérotype de BTV était introduit en Europe, il serait hautement souhaitable qu'une enquête approfondie tente d'élucider le mécanisme de cette introduction et que ses résultats soient disponibles.

Si un nouveau sérotype était introduit en France, à la suite d'une contamination de voisinage ou de manière imprévisible, en plus des mesures classiques de limitation des déplacements d'animaux réceptifs et de tentatives d'action sur les populations de culicoides, il faudrait envisager d'urgence le recours à deux autres actions : l'abattage et la vaccination d'urgence.

2.2.2.1. L'abattage des animaux infectés

L'annexe 2 rappelle des notions de base sur l'abattage des animaux en tant que mesure sanitaire, son intérêt, ses indications, ses limites et son rôle potentiel dans la lutte contre la FCO.

L'abattage serait un non-sens pour lutter contre une épizootie envahissante, atteignant la frontière terrestre d'un pays indemne, sauf cas exceptionnels liés à la saison (fin de la période d'activité vectorielle) ou à la zone géographique (pays septentrional, à faible densité de population d'espèces réceptives).

En cas d'introduction accidentelle d'animaux infectés par un nouveau sérotype non encore reconnu sur le territoire français, l'abattage pourrait être indiqué. Mais, le succès de cette mesure dans la maîtrise d'une éventuelle épizootie naissante dépend de plusieurs conditions :

- La détection de la maladie doit être très **précoce** après l'introduction des animaux infectés ;
- Le dépistage des troupeaux et des animaux infectés, dans la région ou en relation épidémiologique, doit être très **rapide** et exhaustif ;
- L'élimination des animaux infectés doit être également très rapide.

Ceci implique donc un :

- un haut degré de vigilance des praticiens vis-à-vis des suspicions de FCO ;
- une bonne réactivité des LVD agréés et du laboratoire national de référence ;
- une bonne réactivité pour la mise en place du dépistage des troupeaux et des animaux infectés (DDSV, praticiens, laboratoires) ;
- une rapidité de décision pour les animaux dont l'infection est identifiée.

Enfin, si les mesures mises en place permettaient de laisser penser qu'elles conduisent à une maîtrise de la situation sanitaire, elles devraient être appliquées pendant un temps suffisant pour obtenir une garantie raisonnable de l'éradication du virus introduit.

En fonction des circonstances, le recours à la vaccination d'urgence pourrait être envisagé.

2.2.2.2. La vaccination d'urgence

- La vaccination d'urgence contre la FCO peut être envisagée :
 - Soit préventivement, en prévision de l'arrivée d'un sérotype en cours d'expansion dans un pays voisin et menaçant une frontière française ;
 - Soit de façon périefocale après identification de premiers foyers d'un sérotype inattendu de FCO, en association avec les mesures éventuelles d'abattage des animaux infectés.

Elle implique la disponibilité rapide du vaccin correspondant.

- Les vaccins disponibles contre la FCO comprennent des vaccins à virus vivant et des vaccins à virus inactivé. Par ailleurs, des recherches sont en cours en vue de préparer des vaccins à base de particules « virus-like » et des vaccins recombinants, mais il pourrait s'écouler quelques années avant qu'ils ne soient disponibles dans le commerce.*

- Des vaccins à virus vivant, modifié, sont disponibles notamment en Afrique du Sud vis-à-vis de n'importe quel sérotype. Ces vaccins ont l'avantage d'entraîner une immunité solide après une seule injection et d'être économiques. Toutefois, certains d'entre eux sont caractérisés par une atténuation insuffisante ayant été à l'origine d'accidents sur le terrain. C'est ce qui a été observé en Corse lors de la vaccination avec le sérotype 16. D'autres vaccins issus du même fabricant (BTV 2 et BTV 4) ont été utilisés à grande échelle sans entraîner de tels accidents. A l'heure actuelle, il semble que l'on ne dispose pas en France des dossiers de présentation des différents vaccins à virus vivant modifié produits par le laboratoire sud-africain d'Onderstepoort (OBP Ltd). Il serait nécessaire de mettre en œuvre tous les moyens pour obtenir le maximum d'informations sur le niveau d'atténuation des souches ainsi que des méthodes de vérification de cette atténuation.

- Des vaccins à virus inactivé ne sont disponibles que pour un petit nombre de sérotypes. L'immunité entraînée par une seule injection est plus faible et plus courte que celle due à une injection de virus vivant. En revanche, ils bénéficient d'une meilleure innocuité (Schwartz-Cornil et al., 2008). A ce jour, on dispose de vaccins à virus inactivé contre les sérotypes : 1, 2, 4 et 8. Le vaccin à virus inactivé contre le sérotype 9 existe également, mais n'est pas commercialisé dans l'Union européenne pour le moment.
- Compte tenu de l'existence des sérotypes 6 et 16 en Europe, il serait prudent de disposer de vaccins à virus inactivé contre ces deux sérotypes. Par ailleurs, étant donné l'existence des sérotypes 15 et 24 en Israël, il pourrait être intéressant de disposer également d'un vaccin inactivé contre les sérotypes 15 et 24. La question de la constitution d'une banque d'antigènes ou de vaccins contre la FCO, au plan national et européen, se pose. Son rapport coût/bénéfice devrait toutefois être étudié. S'il était jugé utile de constituer une telle banque, compte tenu des informations actuellement disponibles, il serait préférable qu'elle ne comporte que des vaccins à virus inactivé. En priorité, elle devrait cibler les sérotypes présents en Europe et dans les pays méditerranéens (1, 2, 4, 6, 8, 9, 15, 16, 24). La durée limitée de validité de ces vaccins à virus inactivé conduirait à ne disposer que d'un nombre réduit de doses contre chaque sérotype (pour ceux disponibles dans le commerce). Il ne serait guère réaliste de recommander que des vaccins à virus inactivé soient préparés contre chacun des 24 sérotypes et stockés en vue d'une éventuelle introduction d'un sérotype exotique.*

Conclusions et recommandations

- Il est souhaitable qu'une banque de données permette un accès en temps réel à l'information relative à la distribution des foyers de FCO en Europe dans le temps et dans l'espace.*
- La probabilité d'introduction en France métropolitaine de sérotype(s) présent(s) en Europe ou dans un pays sud méditerranéen est variable, mais non négligeable, pour l'année 2009.*
- La probabilité d'introduction directement en France ou après passage dans un pays voisin, d'une souche d'un sérotype exotique sans lien épidémiologique actuel avec l'Europe (comme celle du BTV 8 et celle plus récente du BTV1) demeure également non négligeable pour l'année 2009.*

- *La surveillance passive systématique des suspicions de FCO clinique, couplée à un diagnostic de laboratoire tel que réalisé actuellement en collaboration entre les laboratoires de diagnostic et le laboratoire de référence, est le meilleur système permettant de détecter l'introduction d'un nouveau sérotype en France.*
- *En cas d'introduction d'un sérotype exotique de virus FCO en France dans l'avenir par introduction accidentelle d'animaux infectés, l'abattage des animaux infectés, accompagné d'un dépistage de la diffusion du virus pourrait faire partie des scénarios à prendre en considération. Cependant, le succès de cette mesure dans la maîtrise d'une éventuelle épizootie naissante dépend de plusieurs conditions :*
 - *la détection de la maladie devrait être très **précoce** après l'introduction des animaux infectés ;*
 - *le dépistage des troupeaux et des animaux infectés, localisés dans la région ou en relation épidémiologique, devrait être très **rapide** et exhaustif ;*
 - *l'élimination des animaux infectés devrait être également très rapide*
- *La vaccination d'urgence pourrait être utilisée en vue d'empêcher le développement d'une épizootie après introduction (prévisible ou accidentelle) d'un nouveau sérotype en France. Elle implique la disponibilité de vaccins à virus inactivé et celle d'informations sur les vaccins à virus vivant modifié disponibles.*

Principales références bibliographiques :

Gerbier G, Biteau-Coroller F., Grillet C., Parodi J., Zientara S., Baldet T., Guis H., Roger F. (2008). *Description of the outbreak of bluetongue in Corsica in 2003, and lessons for surveillance.* Veterinary Record, 162 (6), 173-176.

Jeggo M.H., Gumm I.D. et Taylor W.P. (1983). *Clinical and serological responses of sheep to serial challenge with different bluetongue virus types.* Research in Veterinary Science, 34, 205-211.

Maan S., Maan N.S., Samuel A.R., Rao S., Attoui H. et Mertens P.P.C. (2007). *Analysis and phylogenetic comparisons of full-length VP2 genes of the 24 bluetongue virus serotypes.* Journal of General Virology, 88, 621-630.

Neitz W. O. (1948). *Immunological studies on bluetongue in sheep.* Onderstepoort Journal of Veterinary Science and Animal Industry, 23, 93-136.

Schwartz-Cornil I., Mertens P.P.C., Contreras V., Hemati B., Pascale F., Breard E., Mellor P.S., MacLachlan N.J., Zientara S. (2008). *Bluetongue virus : virology, pathogenesis and immunity.* Veterinary Research, 39-46 (DOI : 10.1051).

Mots clés : FCO, introduction, nouveau sérotype, BTV »

Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la Direction générale de l'alimentation sur le risque d'apparition de nouveaux sérotypes de fièvre catarrhale ovine (FCO) en France et les recommandations en matière d'épidémiosurveillance et de prévention de ces nouveaux sérotypes.

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND

ANNEXE 1

Données sur l'immunité contre les BTV

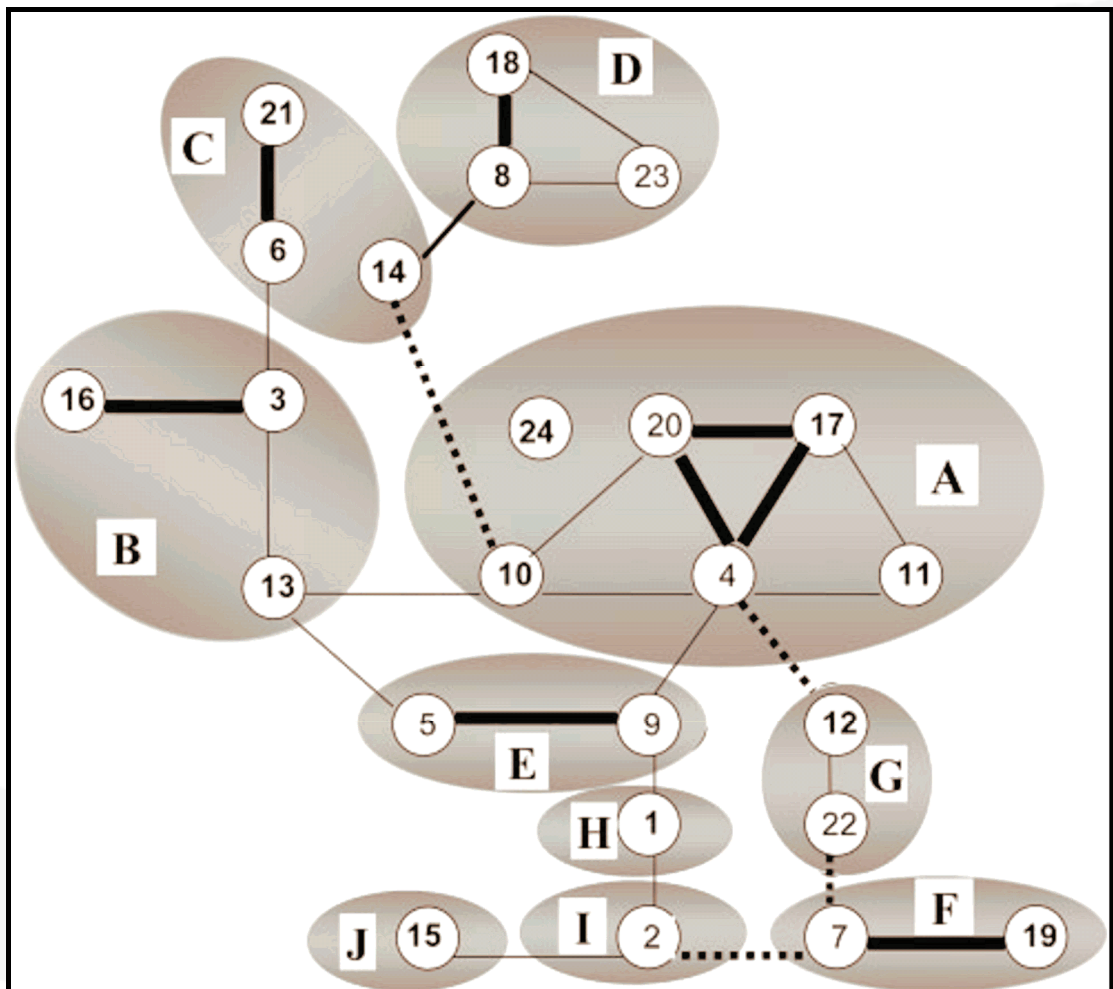
Dans le cas de la FCO, on sait depuis longtemps que, d'une manière générale, l'immunité (et les anticorps neutralisants) est une immunité de type. Autrement dit, un animal vacciné contre un sérotype, ou guéri d'une infection par ce sérotype, demeure réceptif (et sensible s'il l'est naturellement) vis-à-vis des autres sérotypes.

Cependant, dès 1948, Neitz avait noté une diminution de l'intensité des symptômes lors d'une infection expérimentale à l'aide d'un sérotype différent de celui ayant provoqué une première infection. La composante d'immunité cellulaire, encore mal connue, peut expliquer une partie de la protection croisée entre sérotypes.

Jeggo et al. (1983) sur des effectifs limités de moutons ont bien montré la réalité de cette protection croisée dans certaines situations. Ainsi, par exemple, des moutons infectés d'abord par du BTV4, puis par du BTV3, se sont montrés résistants lors d'une inoculation de BTV6.

Plus récemment, Maan et al. (2007) ont étudié et comparé le gène codant la protéine VP2, inductrice des anticorps neutralisants, de souches des 24 sérotypes de virus de la FCO. Ils ont regroupé les 24 sérotypes en 10 « nucléotypes » (de A à J) en fonction d'analyses phylogénétiques et représenté les relations sérologiques croisées entre sérotypes (cf. figure 1).

Figure 1 : Schéma illustrant les relations sérologiques entre sérotypes du virus de la fièvre catarrhale ovine (Maan et al., 2007)



Sur cette figure, on constate l'existence de relations croisées fortes entre sérotypes au sein de nucléotypes ; par exemple, 4, 17 et 20 au sein du nucléotype A ; 3 et 16 au sein du nucléotype B ; 6 et 21 au sein de nucléotype C ; 8 et 18 au sein de nucléotype D ; etc. On y constate aussi l'existence de relations plus faibles au sein de nucléotypes ou entre quelques nucléotypes.

Pour ce qui concerne les deux sérotypes sévissant en France et contre lesquels une vaccination systématique est en cours, les sérotypes 1 et 8, on constate sur la figure 1 :

- que le sérotype 1 est seul dans son nucléotype et ne présente que des réactions croisées faibles avec les sérotypes 2 et 9 ;*
- que le sérotype 8 n'a de proximité antigénique importante qu'avec le sérotype 18 du même nucléotype, le D.*

De cette figure, on peut déduire que l'infection de ruminants vaccinés contre les sérotypes 1 et 8 (ou/et ayant été infectés par ces sérotypes) par un sérotype exotique risque, certes, d'être atténuée par rapport à celle de ruminants vierges d'infection FCO et non vaccinés, surtout si la souche exotique appartient au sérotype 18, mais sans doute pas suffisamment vis-à-vis de l'ensemble des autres sérotypes pour demeurer totalement silencieuse au sein d'un ensemble d'animaux infectés.

ANNEXE 2

Notions de bases sur l'abattage des animaux en tant que mesure sanitaire de lutte contre les maladies infectieuses, notamment la FCO

L'abattage des animaux dans les foyers de maladies infectieuses et, plus récemment, l'abattage préventif, sont des mesures de lutte dont l'efficacité n'est plus à démontrer.

Ils constituent le socle des mesures de prophylaxie sanitaire offensive qui ont permis de vaincre des épizooties comme la fièvre aphteuse ou les pestes porcines, ou des maladies de type enzootique comme la tuberculose bovine, la leucose bovine enzootique, avec ou sans recours à la prophylaxie médicale (disponible ou non).

L'abattage des animaux dans les foyers de maladies infectieuses interrompt la production de l'agent infectieux et, par suite, la diffusion et la transmission de la maladie. Cette mesure est donc particulièrement efficace sauf si l'agent pathogène peut être produit, ou conservé, en dehors des animaux présents dans les foyers de cette maladie, comme pour les maladies telluriques et les maladies à transmission vectorielle.

*Pour les **maladies telluriques**, la fièvre charbonneuse par exemple, l'abattage des animaux malades dans les foyers ne supprimerait qu'une faible partie de la source virulente et, en tout cas, pas la source de la contamination des animaux sains qui est constituée par l'environnement pollué.*

*Pour les **maladies à transmission vectorielle**, l'abattage des animaux cliniquement atteints (et des animaux infectés) ne se révélerait efficace que dans des conditions particulières, comme l'introduction d'animaux infectés dans une région indemne, en période de faible activité vectorielle ou d'absence de cette activité. En effet, dans une telle situation épidémiologique, la transmission naturelle serait très faible et, par conséquent, l'abattage des animaux infectés permettrait de supprimer la source essentielle de l'agent pathogène et la transmission de la maladie. En revanche, l'abattage des animaux atteints (et des animaux infectés) en pleine période d'activité des arthropodes n'aurait de chances de réussir que :*

- si la maladie était introduite accidentellement par transport d'animaux bien identifiés et non pas par diffusion naturelle en tâche d'huile, comme ce qui a eu lieu aux Pays-Bas fin 2008 lors de l'introduction de France de bovins positifs aux tests de recherche du sérotype 1 ;*
- si la proportion d'animaux cliniquement atteints parmi les animaux infectés était élevée ou très élevée, ce qui permettrait de les détecter tous rapidement (car, sinon, des animaux virémiques sans signes cliniques pourraient entretenir la maladie) ;*
- et si les animaux sauvages n'étaient pas capables de jouer un rôle significatif dans la transmission ou la conservation de l'agent pathogène.*

*L'abattage des animaux atteints (et des animaux infectés) de **fièvre catarrhale ovine** peut donc se concevoir et serait recommandé en cas d'introduction accidentelle, par transport, d'animaux infectés dans un pays (ou dans une région) indemne, dans le cas où la maladie serait identifiée rapidement après l'arrivée des animaux et si la période (ou la région) était peu propice à l'activité vectorielle. Dans une telle situation, le dépistage des élevages et des animaux infectés, en fonction des informations épidémiologiques disponibles (accompagné d'un abattage partiel rapide), devrait se faire rapidement, complètement et de manière suffisamment longue pour disposer de garanties raisonnables quant à la disparition du virus. Si un vaccin correspondant au sérotype en cause était disponible, le recours à une vaccination périfocale pourrait être envisagé pour contribuer à l'éradication de l'éventuelle épizootie naissante.*

En revanche, un tel abattage, en cas d'arrivée de la maladie dans un pays (ou dans une région) par transmission naturelle, en tâche d'huile, en pleine période d'activité vectorielle, pourrait conduire à la destruction de plusieurs centaines, voire milliers, d'animaux sans empêcher pour autant la progression de la maladie.

C'est d'ailleurs ce qui a été observé, notamment en Espagne pour le sérotype 4, lorsque l'abattage de 1000 bovins par les autorités sanitaires d'Andalousie n'a pas empêché l'apparition de foyers 8 jours plus tard en Extramadure.