



Maisons-Alfort, le 30 avril 2008

Avis

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'efficacité d'un traitement trypanocide sur des dromadaires infectés par *Trypanosoma evansi*

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie par courrier du 7 avril 2008 sur l'évaluation de l'efficacité du traitement au CymelarsanND (mélarsomine) de dromadaires infectés par *Trypanosoma evansi*, agent du surra, au regard de certaines publications signalées par le propriétaire des dromadaires devant être abattus dans le cadre du contrôle d'un foyer identifié en octobre 2006 dans une ferme de l'Aveyron.

Avis majoritaire du Groupe d'expertise collective d'urgence « Surra »

Le Groupe d'expertise collective d'urgence ou Gecu « Surra », nommé par décisions du 24 novembre 2006 et du 19 juin 2007, s'est réuni le 18 avril 2008 à l'Afssa et par moyens télématiques et a formulé l'avis suivant.

Deux membres du Gecu, dont l'un, en raison d'une localisation géographique lointaine et de difficultés techniques de connexion, n'a pas pu participer à cette réunion par voie télématique, ont fait connaître une position divergente qui est présentée à la fin de cet avis.

« Contexte »

- *En octobre 2006, un premier cas de surra, maladie provoquée par un protozoaire, Trypanosoma evansi, a été diagnostiqué, post-mortem, chez un dromadaire faisant partie d'un lot de cinq animaux de la même espèce, importé des Canaries fin juillet 2006, dans une ferme de l'Aveyron détenant déjà huit autres dromadaires et comprenant, en outre, un élevage de 350 ovins de race Lacaune.*
- *Dès le 27 octobre 2006, date à laquelle le diagnostic a été posé par examen direct du sang et sur frottis colorés réalisés dans l'élevage, quatre animaux trouvés infectés par T. evansi (Malika, Malice, Isa et Garetta) ont été traités au CymelarsanND (0,25 mg/kg par voie intra-musculaire profonde).*
- *Le 30 octobre 2006, ce même traitement trypanocide a été appliqué sur un dromadaire nouvellement détecté infecté par T. evansi (Paco) et sur l'un des quatre dromadaires précédemment cités, qui présentait un état de faiblesse (Malika).*
- *Le 10 novembre 2006, l'ensemble des douze dromadaires de l'élevage a été traité au CymelarsanND, selon les mêmes modalités d'injection et de posologie.*
- *La totalité des dromadaires a été traitée une nouvelle fois, le 1^{er} décembre 2006 au moyen du TriquinND (quinapyramine) (3,75 mg/kg par voie intra-musculaire profonde)*

et le 17 janvier 2007 au moyen du CymelarsanND (0,25 mg/kg par voie intra-musculaire profonde).

- Dans l'avis 2006-SA-0321 en date du 8 décembre 2006, l'Afssa proposait, d'une part, des mesures d'ordre général (recensement et identification des camélidés présents en France, quarantaine des camélidés pour toute importation ou échange intra-communautaire), et, d'autre part, une série de mesures visant à empêcher la diffusion de *Trypanosoma evansi* à partir du foyer aveyronnais chez les animaux réceptifs et les animaux sensibles à l'infection par ce trypanosome. Pour les dromadaires présents dans le foyer, les mesures préconisaient de recourir à un traitement trypanocide avec contrôle d'efficacité par suivi parasitologique et sérologique pendant au moins dix-huit mois, avec, en option, un abattage total en cas de reviviscence du parasite après traitement.
- Au cours des séries mensuelles de tests sérologiques et parasitologiques vis-à-vis de *Trypanosoma evansi* effectués sur les douze dromadaires de l'exploitation aveyronnaise, le résultat du suivi au 30 août 2007 a révélé que l'un d'eux (Paco) donnait de nouveau des réponses positives à l'ensemble des tests de diagnostic. La même série de tests réalisée sur les onze autres dromadaires a donné des résultats négatifs. Les douze dromadaires ont alors subi de nouveaux traitements trypanocides au TriquinND (3,75 mg/kg par voie intra-musculaire profonde) le 30 août 2007 et au CymelarsanND par voie intra-musculaire profonde à la posologie de 0,5 mg/kg le 15 octobre 2007.
- A la suite de cette nouvelle observation de parasites chez un animal ayant subi quatre traitements trypanocides en l'espace de onze mois et au moyen de deux molécules différentes, compte-tenu de l'incertitude concernant l'efficacité de ces traitements sur les animaux atteints du surra, et compte-tenu du risque d'installation de cette maladie jamais identifiée auparavant sur le territoire français, l'Afssa, dans l'avis 2007-SA-0313 en date du 26 octobre 2007, recommandait notamment l'abattage rapide de tout animal infecté, c'est-à-dire tout animal d'espèce réceptive chez lequel *T. evansi* aurait été ou serait mis en évidence par une méthode parasitologique appropriée dans le sang ou tout autre tissu. A ce jour, cinq des onze dromadaires encore présents dans l'élevage de la Blaquièrre, dont deux originaires des Canaries, ont été reconnus infectés.
- Un arrêté ministériel paru au JORF le 28 novembre 2007 a repris intégralement les recommandations faites par l'Afssa dans l'avis 2007-SA-0313 sur la définition et le devenir des animaux infectés. Sur la base de cet arrêté et d'une instruction en date du 12 décembre 2007, la DGAI a demandé à la DDSV de l'Aveyron de diligenter l'abattage des cinq dromadaires infectés de la ferme de l'Aveyron. Cette opération n'a pas été réalisée, l'éleveur contestant cette décision. Dans un courrier daté du 31 mars 2008 adressé à la DDSV de l'Aveyron, le propriétaire des dromadaires exprime certaines réserves et indique, en s'appuyant sur des publications scientifiques, qu'une alternative à cette prophylaxie sanitaire existe : l'utilisation d'un traitement trypanocide « à double ou triple dose » chez les animaux infectés, qui permettrait « d'éviter toute rechute ».

Questions posées

La Direction générale de l'alimentation souhaite recueillir l'avis de l'Afssa sur les arguments présentés par l'éleveur dans son courrier en date du 31 mars 2008, notamment l'analyse des données bibliographiques qui y sont citées et qui concernent le traitement par le CymelarsanND d'animaux infectés de surra, afin de vérifier si ces éléments sont de nature à modifier la recommandation d'abattage des dromadaires infectés de surra présente dans l'avis 2007-SA-0313.

Le Gecu « Surra » a donc évalué si les données bibliographiques présentées par l'éleveur ou disponibles autorisent à penser qu'un traitement au CymelarsanND permettrait d'obtenir avec

certitude la suppression de tous les parasites (*T. evansi*) des dromadaires infectés de surra et, par conséquent, de garantir l'absence de rechute pendant leur vie économique.

Méthode d'expertise

A la suite de la réunion du 18 avril 2008, la cellule d'urgence du Gecu « Surra » a élaboré un projet d'avis qui a été discuté par moyens télématiques et validé le 25 avril 2008.

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

- la saisine de la DGAI ;
- le courrier de l'éleveur de la Blaquièrre en date du 31 mars 2008 ;
- la note de la DGAI sur le bilan des mesures prises contre *T. evansi* depuis la découverte du foyer ;
- le bilan du suivi parasitologique et sérologique des dromadaires de la ferme de la Blaquièrre réalisé par l'UMR17 CIRAD-IRD Trypanosomes ;
- les précédents avis de l'Afssa ;
- diverses publications scientifiques (cf. « Références bibliographiques ») ;
- les échanges entre les experts.

Argumentaire

- Les membres du Gecu « Surra » ont discuté des publications citées dans le courrier de l'éleveur de la Blaquièrre, afin d'évaluer s'il était possible par traitement au CymelarsanND de stériliser de façon pérenne tout animal reconnu infecté par *T. evansi*.
- Tout d'abord, il faut constater que la majorité des publications rapportent des études d'efficacité du CymelarsanND sur des bovidés (bovins et buffles), ce qui limite toute extrapolation des résultats de ces études aux camélidés. Un seul article (Tager-Kagan et al., 1989) présente les résultats de ce traitement trypanocide sur un faible nombre de camélidés, huit jeunes dromadaires infectés artificiellement.
- D'une manière générale, les divers travaux d'efficacité du traitement au CymelarsanND des publications soumises pour analyse au Gecu « Surra » ont été menés dans des zones où le parasite est enzootique et dans un double objectif d'amélioration de l'état clinique des animaux et d'absence de rechutes sur des durées limitées. Aucune de ces études ne visait à démontrer la possibilité de stériliser de façon définitive des animaux infectés par *T. evansi*.
- Dans la plupart des articles, le suivi des animaux après traitement ne dépasse pas 90 jours (60 jours pour l'étude concernant les camélidés). Seul l'article de Lun et al. (1991) présente des résultats de suivi entre un et trois ans sur des buffles dans le sud de la Chine. Il faut néanmoins noter que la vérification de l'absence du parasite chez les animaux trois ans après le début de l'étude a été réalisée par une unique inoculation de sang à des souris, alors qu'il aurait été plus pertinent de tester d'autres tissus de l'hôte, en particulier le liquide céphalo-rachidien, et ceci de façon répétée, avant de statuer définitivement sur leur stérilisation parasitaire. Cet élément, ainsi que la qualité des tests employés pour la détermination du statut infecté des animaux, limitent les conclusions de ces auteurs sur l'efficacité du traitement dans cette espèce.
- L'ensemble de ces études a été réalisé sur des animaux (bovins, buffles ou dromadaires) infectés expérimentalement (excepté pour Lun et al. (1991)) et chez lesquels l'administration du traitement trypanocide a été faite peu de temps après vérification de l'infection. Aucune donnée d'efficacité du CymelarsanND n'est disponible sur des camélidés anciennement infectés ou sur des animaux ayant reçu

des traitements préalables sub-optimaux. Or, plus les traitements contre ce parasite sont précoces, plus ils sont efficaces, sans toutefois garantir l'élimination totale et définitive des parasites (T. evansi) chez des animaux atteints de surra.

- *Même si les études montrent une efficacité du CymelarsanND à partir de la dose de 0,50-0,75mg/kg en intra-musculaire sur une période donnée, aucune ne permet de conclure sur la possibilité de stériliser de façon définitive les animaux infectés par T. evansi. En effet, dans les études menées dans des pays où le surra sévit de façon enzootique, l'effet stérilisant vis-à-vis de T. evansi n'est recherché que sur des durées relativement limitées, compte tenu du contexte épidémiologique local.*
- *D'autres études, non citées dans le courrier de l'éleveur, présentent les résultats d'essais de traitements trypanocides sur des camélidés (Zelleke et al., 1989 ; Musa et al., 1994). Cependant, ces études se sont placées dans le même contexte particulier de zone d'enzootie et de rémission des signes cliniques du surra chez les animaux infectés sur une période limitée (90 à 95 jours), sans permettre de conclure sur la stérilisation parasitaire pérenne des camélidés atteints.*
- *Enfin, l'argument de l'éleveur de la Blaquièrre évoquant une possible réinfection de Paco en 2007 à partir de la faune sauvage ne peut être vérifié dans la mesure où aucune surveillance efficace de T. evansi dans cette dernière n'a été menée jusqu'à présent par les services compétents. Cependant, le Gecu « Surra » considère que l'hypothèse d'une rechute du dromadaire Paco à la suite d'une reviviscence parasitaire est plus probable que celle d'une réinfection à partir d'un éventuel réservoir sauvage autour du foyer aveyronnais.*

Conclusions et recommandations

Considérant :

- i. *qu'aucune publication ne permet à ce jour de garantir l'élimination de façon définitive et donc l'absence de rechute, par quelque traitement que ce soit, y compris le CymelarsanND, à quelque dose que ce soit, de T. evansi chez les animaux infectés, notamment les dromadaires ;*
- ii. *que la possibilité que l'infection par T. evansi se pérennise chez des animaux maintenus sur le territoire national, où des arthropodes vecteurs du surra existent, constitue un risque réel et préoccupant de maintien en France de cette maladie exotique transmissible à de nombreuses espèces, dont le cheval chez lequel elle est à déclaration obligatoire (MARC) ;*
- iii. *que cette situation ne s'inscrit pas dans un cadre de suivi expérimental, mais dans celui de la préservation du statut sanitaire de la France contre cette maladie encore exotique,*

le Gecu « Surra » réaffirme les recommandations présentes dans les avis précédents et recommande l'abattage de tout animal infecté par T. evansi.

Par ailleurs, il insiste sur l'importance de pratiquer le plus rapidement possible une enquête large sur la faune sauvage dans les environs de l'élevage concerné.

L'hypothèse d'une contamination de Paco à partir de la faune sauvage ne serait qu'un argument supplémentaire pour appliquer le plus rapidement possible les mesures de lutte contre Trypanosoma evansi prévues par l'arrêté ministériel du 20 novembre 2007. Le risque de voir des dromadaires pouvant demeurer infectés, être conservés ou circuler sur le territoire national, est à éviter.

Enfin, il rappelle à nouveau l'importance de mettre en place, pour toute importation ou échange intra-communautaire de camélidés, des dispositions permettant d'éviter

l'introduction d'animaux infectés par T. evansi, ainsi que la nécessité d'un inventaire et d'une identification pérenne de l'ensemble des camélidés présents en France, comme détaillé dans l'avis 2006-SA-0321 du 8 décembre 2006.

Références bibliographiques

Dia M. L., Desquesnes M. (sous presse). Trypanosoma evansi : infection expérimentale chez les bovins et efficacité du traitement au CymelarsanND. 29^{ème} réunion du CSIRLT, 1-5 octobre 2007, Luanda, Angola.

Lun Z.-R., Min Z.-P., Huang D., Liang J.-X., Yang X.-F., Huang Y.-T. (1991). Cymelarsan in the treatment of buffaloes naturally infected with Trypanosoma evansi in South China. Acta Tropica, 49 : 233-236.

Musa M.M., Abdoon A.M.O., Nasir B.T., Salime Y.I., Abdel-Rahman A.Y., Shommein A.M. (1994). Efficacy of CymelarsanND in the treatment of naturally chronic Trypanosoma evansi infection in camel in the Sudan. Revue Elev. Méd. Vét. Pays trop., 47 : 397-400.

Payne R.C., Sukanto I.P., Partoutomo S., Jones T.W., Luckins A.G. Boid R. (1994). Efficacy of Cymelarsan in Friesian Holstein calves infected with Trypanosoma evansi. Trop. Anim. Hlth Prod. 26 : 219-226.

Tager-Kagan P., Itard J., Clair M. (1989). Essai de l'efficacité du CymelarsanND sur Trypanosoma evansi chez le dromadaire. Revue Elev. Méd. Pays trop., 42 (1) : 55-61.

Zelleke D., Kassa B., Abede S. (1989). Efficacy of RM110, a novel trypanocide in the treatment of Trypanosoma evansi infections in camels. Trop. Anim. Hlth Prod. 21 : 223-226.

Mots clés : Trypanosoma evansi, animal infecté par T. evansi, CymerlarsanND, TriquinND, mélarsomine, quinapyramine, abattage »

Avis divergent de deux membres du Gecu « Surra »

« Deux experts du Gecu « Surra », qui suivent le dossier depuis le début (notamment sur « le terrain »), expriment leur divergence d'opinion.

Pour l'avis du 26 octobre 2007 (2007-SA-0313), l'un d'entre eux rappelle qu'il a déjà marqué son désaccord et considère que l'on ne peut définir un "animal infecté" ni instruire une réglementation (arrêté du 20 novembre 2007) en se fondant sur le cas "hypothétique" d'un "unique" animal.

Pour le présent avis (2008-SA-0081), les deux experts estiment que la possibilité de traiter les dromadaires avec une dose de CymelarsanND jusqu'à 10 fois supérieure à la dose curative présente des garanties suffisantes pour l'élimination totale des parasites, et considèrent que la recommandation d'abattage peut être supprimée au profit d'un protocole de traitement et de suivi des dromadaires.

Ils demandent l'élaboration de mesures précises pour explorer la faune péri-domestique et sauvage et constatent l'imprécision du texte actuel.

Ils considèrent que, si un réservoir sauvage existe, l'abattage des dromadaires et l'absence de contrôle apporteraient une sécurité apparente propre à masquer une évolution insidieuse jusqu'à générer une diffusion irréversible de l'infection et insistent sur la nécessité de réaliser un suivi diagnostique mensuel (18 mois) sur les dromadaires sentinelles (ce que ne prévoient pas les textes et recommandations).

Ils soulignent la nécessité de maintenir un climat de confiance et de collaboration avec les éleveurs pour faciliter les échanges d'information, la collecte des échantillons et un accès aisé à l'élevage.

*Ils attirent l'attention sur le fait que les avis 2007-SA-0313 et 2008-SA-0081 conduisent à interdire toute importation de mammifère au départ d'un pays infecté.
Ils proposent d'élaborer des mesures conservatoires, complètes, productives, garantissant à la fois la sécurité et les biens, et qui seraient acceptables par tous. »*

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 l'évaluation de l'efficacité d'un traitement trypanocide sur des dromadaires infectés par *Trypanosoma evansi*, agent du surra, au regard de certaines publications.

Par ailleurs, l'Afssa réaffirme les recommandations présentes dans l'avis 2007-SA-0313 formulées dans le cadre général de la lutte contre *T. evansi* et de la protection du statut sanitaire de la France, territoire indemne de ce parasite responsable du surra.

Elle insiste aussi sur les recommandations formulées par la majorité des membres du Gecu « Surra » à la lumière de l'analyse des publications scientifiques et de la situation de ce foyer dans l'Aveyron et présentées dans la partie « Conclusions et recommandations » de l'avis majoritaire :

- l'abattage rapide de tout animal infecté par *T. evansi*, notamment les dromadaires infectés de l'élevage de la Blaquièrre ; la conservation d'animaux qui pourraient présenter dans un futur plus ou moins proche une nouvelle parasitémie dans une zone de production ovine et indemne de la maladie constituant un risque réel et préoccupant, aux conséquences lourdes ;
- l'importance de pratiquer le plus rapidement possible une enquête large sur la faune sauvage dans les environs de l'élevage concerné, afin de statuer sur le risque de diffusion du parasite autour du foyer aveyronnais ;
- l'importance de mettre en place, pour toute importation ou échange intra-communautaire de camélidés, des dispositions permettant d'éviter l'introduction d'animaux infectés par *T. evansi*, ainsi que la nécessité d'un inventaire et d'une identification pérenne de l'ensemble des camélidés présents en France, comme détaillé dans l'avis 2006-SA-0321 du 8 décembre 2006.

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

Pascale BRIAND