COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

Bruxelles, le 13.11.1996
COM(96) 582 final

COMMUNICATION DE LA COMMISSION

Une initiative européenne sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)

COMMUNICATION DE LA COMMISSION

Une initiative européenne sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)

I Introduction

1. Depuis l'annonce par les autorités du Royaume Uni le 20 mars 1996 que l'apparition de 9 cas d'une nouvelle variante de la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB (vMCJ), maladie humaine rare, pourrait être liée à une exposition à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), les citoyens européens sont préoccupés des conséquences de cette éventualité pour la santé humaine.

   Les cas recensés de vMCJ sont désormais au nombre de 15 (14 au Royaume Uni, 1 en France). L'agent infectieux et les mécanismes de transmission de ces maladies, dont l'issue est toujours fatale, sont très mal connus. En outre, il n'existe à ce jour aucun traitement.

2. Dans ce contexte un effort de recherche très important apparaît indispensable au sein de l'UE. C'est pourquoi dès avril 1996 la Commission a donné mandat à un groupe présidé par le professeur WEISSMANN de réaliser un état des connaissances et de proposer des priorités de recherche en matière d'ESB.

   Dès le 20 juin 1996 la Commission a fait part publiquement de son intention de proposer un plan d'action de recherche sur l'ESB et la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB. Elle a précisé cette intention au Conseil Recherche du 7 octobre 1996, en indiquant que des moyens supplémentaires seraient nécessaires.

   Le Conseil Recherche du 7 octobre a invité la Commission à renforcer ses activités de recherche sur l'ESB et les maladies liées et à présenter une communication au prochain Conseil Recherche du 5 décembre. La présente communication répond à cette invitation et comprend en annexe un plan d'action.

1a

II Les besoins

1. Le rapport du groupe présidé par le professeur WEISSMANN a été rendu public le 16 octobre. Il effectue une analyse complète des besoins de la recherche sur l'ESB et les maladies liées. Les questions auxquelles il faut répondre sont nombreuses, 16 au total, tant sur les aspects pratiques qu'en matière de recherche de base. Chaque question comprend en moyenne plusieurs thèmes de recherche .

2. Sur la base du rapport WEISSMANN, les recherches à mener sur l'ESB et les maladies liées peuvent être réparties en 5 domaines (voir tableau 1 du plan d'action) :

   - La recherche clinique et épidémiologique sur les encéphalopathies spongiformes (ES) humaines
   - L'agent infectieux et ses mécanismes de transmission
   - Le diagnostic des ES
   - L'évaluation du risque des ES
   - Le traitement et la prévention des ES

   A l'intérieur de ces domaines, 24 thèmes de recherche ont été identifiés. Ils nécessitent souvent plusieurs projets de recherche par thème compte tenu de la complexité du sujet.

3. A partir d'un chiffrage rigoureux, la Commission évalue les besoins à 45,7 MECU (tableau 1 du plan d'action) auxquels il faut ajouter 5 MECU pour la coordination (tableau 2 du plan d'action), soit un total de 50,7 MECU.

   Il s'agit d'une évaluation minimale, tant en termes de volume de recherche à effectuer en priorité, que de coût unitaire.

   Cette évaluation n'est pas surprenante lorsque l'on sait qu'un projet de recherche sérieux dans ces domaines coûte au moins 1 MECU, souvent davantage. Ainsi par exemple, l'élaboration et la mise au point de tests de diagnostic indispensables et l'étude des modalités de la transmission sont très couteux (respectivement 7,6 et 4,5 MECU).

15

Le renforcement de la coordination des activités de recherche sur les EST entre les Etats Membres est également nécessaire. Son coût de 5 MECU peut paraître relativement élevé par rapport à la coordination légère habituellement pratiquée en matière de recherche. En réalité il s'agit d'une coordination plutôt lourde en vue de l'harmonisation de la collecte de données et de critères de diagnostic destinés à la détection et à l'identification de la ou des maladies en cause. A cette fin, la création de bases de données et des actions de formation sont indispensables et inévitablement couteuses.

III Le financement

1. Le financement de projets de recherche relatifs aux EST ne peut être réalisé que par l'intermédiaire des 3 programmes spécifiques "Sciences du Vivant", BIOMED, BIOTECH et FAIR. Les décisions du Conseil relatives à ces programmes spécifiques établissent une répartition indicative entre domaines à l'intérieur des enveloppes de chacun d'entre eux (Montant Estimé Nécessaire). Or seuls certains domaines précis peuvent accueillir de façon significative des projets de recherche relatifs aux EST :

- BIOMED 2 : Domaine 3 : "Recherche sur le cerveau"
  Domaine 4.2 : "Recherche sur le SIDA, la tuberculose et d'autres maladies infectieuses"

- BIOTECH 2 : Domaine 4 : "Communication cellulaire en neurosciences"

- FAIR[1] : Sous domaine "Santé animale" un des 22 sous domaines du domaine 4 "Agriculture, sylviculture et développement rural"

Lors du Conseil Recherche du 7 octobre, plusieurs délégations ont exclu que l'ESB affecte la répartition de l'enveloppe financière actuelle du programme cadre entre programmes spécifiques ou même la répartition

[1]Le sous domaine 3.4 "Sciences génériques de l'alimentation" peut être également marginalement concerné.
Le sous domaine 4.2 "Politique de qualité" peut être également concerné.

nl

entre domaines à l'intérieur des programmes spécifiques "Sciences du Vivant".
C'est pourquoi il n'est politiquement possible de redéployer au bénéfice de la recherche sur les EST :

- ni entre programmes spécifiques, ce qui reviendrait à dépasser l'enveloppe financière (Montant Estimé Nécessaire) des programmes "Sciences du Vivant" en sous réalisant celles des autres programmes spécifiques.
- ni entre domaines à l'intérieur des programmes spécifiques "Sciences du Vivant".

Le seul redéploiement envisageable se situe donc à l'intérieur des domaines des programmes "Sciences du Vivant" pertinents pour la recherche sur les EST.

2. En vue de financer les 50,7 MECU du plan d'action, il y a trois possibilités complémentaires (voir tableau 1 du plan d'action) :

2.1 Les projets de recherche relatifs aux EST en cours de financement ou sur le point de l'être.
Ce montant s'élève à 5,9 MECU dont 1,5 MECU déjà alloués dans le 1er appel à propositions BIOMED, 2,4 MECU et 2 MECU sur le point d'être alloués dans les appels à propositions BIOMED et FAIR qui ont été respectivement clôturés le 17 juin et le 20 septembre 1996.

2.2 Le redéploiement à l'intérieur des domaines pertinents pour les EST des programmes BIOMED, BIOTECH et FAIR.
La capacité totale de redéploiement s'élève à 9,8 MECU (8,8 MECU pour FAIR, 1 MECU pour BIOTECH).
La situation au sein de chacun des domaines pertinents pour les EST se présente de la manière suivante :

• BIOMED 2
Le deuxième appel à propositions clos le 17 juin a épuisé les derniers crédits relatifs aux domaines 3 (18,5 MECU) et 4.2 (12,4 MECU). Quelques propositions relatives aux EST ont été reçues dans le domaine 3. Certaines d'entre elles pourraient être retenues

nd

pour un montant de l'ordre de 2,4 MECU (voir point 2.1).
Le troisième et dernier appel à propositions a été lancé le 15 septembre et ne couvre significativement aucun des domaines pertinents puisque tous les crédits ont été utilisés (cf supra).

• BIOTECH 2
Le troisième appel à propositions est clos depuis le 18 octobre et ne couvre pas le domaine 4.
Le quatrième et dernier appel à propositions sera lancé le 15 juin 1997. Il épuisera les crédits du domaine 4 (4,9 MECU). Sur ce montant on peut escompter 1 MECU concernant les EST ce qui représenterait 20 % du domaine.

• FAIR
La santé animale, sous domaine pertinent pour les EST, n'est qu'un des 22 sous-domaines du domaine 4. Cela signifie qu'il subsiste de l'ordre d'une douzaine de MECU pour 1997 pour l'ensemble de la santé animale à partager avec d'autres maladies importantes (salmonellose, rage, fièvre aphteuse, peste porcine) dont certaines sont transmissibles à l'homme.
Dans ce contexte, il paraît difficile de prévoir plus de 8,8 MECU de redéploiement en faveur de l'ESB, soit 15 % du domaine 4[2] et de l'ordre de 75 % des recherches sur la santé animale.
Le lancement d'un appel à propositions de FAIR, comme prévu dans le programme de travail, est programmé le 15 décembre. Simultanement la Commission à l'intention de lancer un appel à propositions spécifique du programme FAIR pour l'ESB à hauteur de 8,8 MECU. Toutefois, il est clair à priori que le redéploiement possible à l'intérieur du programme FAIR est très insuffisant, par rapport aux besoins, en montant et en objet des projets finançables qui se limitent à la santé animale.

2.3 Les ressources supplémentaires.
35 MECU de ressources supplémentaires par rapport à l'enveloppe actuelle du programme cadre sont donc indispensables aux 3 programmes spécifiques des Sciences du Vivant pour répondre aux besoins minimaux identifiés par le rapport WEISSMANN à hauteur de 50 MECU.

---

[2]Le sous domaine 3.4 "Sciences génériques de l'alimentation" peut être également marginalement concerné.

1e

Ces 35 MECU sont attribués en fonction de l'objet des thèmes de recherche (cf tableau 1 du plan d'action) et se répartissent de la manière suivante :

- 16 MECU pour BIOMED
- 7,5 MECU pour BIOTECH
- 11,5 MECU pour FAIR

IV Conclusion

1. Parallèlement à cette communication, la Commission a adopté une communication sur des orientations en vue d'une proposition révisée de complément financier du 4ème programme cadre de recherche et développement technologique. Ces orientations proposent de réserver 35 MECU aux recherches sur les EST.

   L'adoption en temps utile par le Conseil et le Parlement d'une orientation politique commune sur le complément financier comprenant un montant supplémentaire substantiel pour la recherche sur les EST est une condition pour que la Commission, sur la base de ses compétences, puisse lancer un appel à propositions spécifique conjoint aux trois programmes des Sciences du Vivant.

   Ainsi l'UE serait en mesure de répondre rapidement aux attentes des citoyens européens en mettant en oeuvre, par un plan d'action ambitieux, les recommandations du rapport WEISSMANN.

2. En conclusion, la Commission informe le Conseil et le Parlement Européen de son intention de lancer le plan d'action en matière de recherche sur les EST, annexé à la présente communication, à hauteur de 50,7 MECU dont 35 MECU de ressources nouvelles.
   Ces dernières proviendront du complément financier du 4ème programme cadre de recherche développement à propos duquel la Commission s'apprête à soumettre une deuxième proposition révisée sur laquelle le Conseil et le Parlement Européen seront appelés à se prononcer.

14

INITIATIVE EUROPÉENNE CONCERNANT LA RECHERCHE PORTANT SUR L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE ET LES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES SUBAIGUËS

SOMMAIRE

1. Introduction

2. Les besoins

3. Activités actuelles de recherche dans le domaine de l'ES aux niveaux communautaire et national

4. Avis du groupe Weissmann dans le cadre des activités actuelles de recherche

   4.1 Questions liées aux aspects pratiques
   4.2 Questions liées à la recherche fondamentale sur les maladies à prions

5. Plan d'action pour les futures activités

   5.1 La coordination des activités entre les États membres
   5.2 Appel de propositions spécifique

6. Fixation des priorités et arrangements financiers

   6.1 Estimation des coûts totaux et ressources supplémentaires nécessaires pour financer l'appel de propositions spécifique
   6.2. Estimation des coûts totaux et ressources supplémentaires nécessaires pour la coordination des activités entre les États membres

ANNEXES : Tableau 1
Tableau 2
Annexe 1

INITIATIVE EUROPÉENNE CONCERNANT LA RECHERCHE PORTANT SUR L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE ET LES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES SUBAIGUËS

1. Introduction

Les encéphalopathies spongiformes (ES) constituent un groupe de maladies neurodégénératives mortelles transmissibles affectant l'homme (par exemple kuru, maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker (MGSS)) et les animaux (par exemple tremblante du mouton, encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)).

Ces maladies représentent un domaine de recherche de plus en plus important en raison de leur biologie particulière et en raison aussi de la situation qui s'est créée récemment concernant l'épizootie due aux prions qui a fait naître dans le public une crainte légitime au sujet du risque qu'implique pour la santé humaine l'ingestion de tissus contaminés.

L'identification récente par le National CJD Surveillance Unit (Edimbourg, RU) coordinateur du réseau européen pour la surveillance épidémiologique soutenu par le programme communautaire de recherche dans le domaine de la biomédecine et de la santé (BIOMED), d'une variante clinico-pathologique apparemment nouvelle de MCJ chez quinze adolescents et jeunes adultes a relancé les préoccupations relatives à la transmission de l'agent de l'ESB à l'homme par l'intermédiaire de la chaîne alimentaire.

2. Les besoins

En dépit de la recherche fondamentale et clinique qui est menée dans ce domaine, il n'a pas encore été possible d'identifier la nature de l'agent et il reste à élucider de nombreux facteurs de l'épidémiologie des ES. Il est donc essentiel de concentrer et d'encourager les efforts de recherche au niveau communautaire et de mobiliser de nouvelles équipes de chercheurs en vue d'atteindre une masse critique.

Le conseil Agriculture qui s'est tenu du 1er au 3 avril 1996 a souligné la nécessité d'intensifier l'activité de recherche en vue de s'attaquer aux nombreuses questions soulevées par l'ESB qui attendent encore une réponse. De même, lors de sa réunion de mai 1996, le conseil Santé est arrivé à la conclusion que l'ESB est un problème de santé publique et qu'il faut donc prendre toutes les mesures qui s'imposent pour éliminer le risque de transmission de la maladie. Enfin, les ministres de la recherche, réunis au sein du Conseil d'octobre 1996, ont mis l'accent sur la nécessité d'améliorer la coopération et la coordination des efforts de recherche et ils ont invité la Commission à renforcer ses activités de recherche dans ce domaine et qui couvre aussi bien la biologie fondamentale et appliquée, la santé humaine et animale que les problèmes de diagnostic.

Ces efforts qui doivent être déployés par la Commission et que l'on peut appeler un "plan d'action", se traduiront essentiellement par une coordination des activités entre les États membres et par un appel de propositions spécifique.

Le plan d'action devrait déterminer les besoins réels en termes de priorités de recherche et de budget en se fondant sur les expériences les plus récentes, en tenant compte des recommandations du rapport Weissmann et du comité scientifique pluridisciplinaire. Il tiendra compte également des activités de recherche communautaires actuelles, notamment des propositions reçues dans le cadre des derniers appels de propositions des programmes BIOMED et FAIR ainsi que des travaux en cours et prévus dans les États membres.

3. Activités de recherche actuelles dans le domaine de l'ES aux niveaux communautaire et national

La recherche sur l'ES est soutenue financièrement au niveau de l'UE depuis 1990, année au cours de laquelle, en vue de faire face rapidement aux besoins dans ce domaine, une procédure d'urgence a été lancée et un million d'écus a été attribué à trois projets spécifiques considérés par le comité scientifique vétérinaire comme couvrant les domaines les plus importants susceptibles de bénéficier d'investissements.

Les projets ont été mis en oeuvre au titre du programme de RDT dans le domaine de la compétitivité de l'agriculture et de la gestion des ressources agricoles (1989-1993, CAMAR, programme spécifique du deuxième programme-cadre) et ils portaient sur l'isolement et l'identification de l'agent infectieux, la surveillance de la présence de l'ESB dans le bétail au moyen de l'examen des cervelles après un diagnostic négatif de rage et l'évaluation des méthodes d'équarrissage européennes en vue de déterminer leur efficacité contre les agents de la tremblante du mouton et de l'ESB.

En 1991, un soutien financier a été accordé à un projet supplémentaire visant à évaluer les modifications qui interviennent dans la protéine prion et qui pourraient constituer le mécanisme pathogène de l'ESB et des maladies apparentées.

La Commission a également participé à l'organisation et au financement des initiatives et ateliers suivants :

- En 1990, un séminaire communautaire a été organisé sur les "encéphalopathies spongiformes aiguës". Il a réuni des scientifiques de 18 pays, des représentants de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'Office international des épizooties (OIE). Les actes de ce séminaire, premier ouvrage faisant autorité sur l'ESB, ont été publiés par la Commission chez Kluwer Academic Publishers.

- De même, un séminaire sur "les maladies à prions chez l'homme et les animaux" a eu lieu à Londres en 1991 et a réuni plus de 100 participants en provenance des États membres et de pays tiers.

- En outre, deux ateliers sur le diagnostic ont été organisés conjointement par la Commission européenne et le laboratoire vétérinaire central du Royaume-Uni en

1990 (16-20 juillet, "Atelier CEE sur le diagnostic de l'ESB") et 1991 (8-11 avril "Atelier sur le diagnostic de l'encéphalopathie spongiforme").

Ces actions ont été encore renforcées par l'adoption du troisième programme-cadre (1990-1994) pour la recherche et le développement technologique qui a fourni les bases permettant de traiter au niveau européen le problème de la recherche sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles. En effet, la recherche sur cette question a été qualifiée de prioritaire dans plusieurs programmes de recherche communautaires à savoir :

* le programme dans le domaine de l'agriculture et de l'agro-industrie, y compris la pêche (1990-1994, AIR), qui a soutenu un projet visant à caractériser la nature de l'agent de l'ESB;

* le programme de recherche dans le domaine de la biomédecine et de la santé (1990-1994, BIOMED 1), qui a soutenu la création d'un réseau de surveillance épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (financé initialement par la DG VI en 1990, s'appuyant sur le projet EURODEM existant), et la mise au point de critères harmonisés pour le diagnostic neuropathologique de la MCJ et les encéphalopathies spongiformes humaines apparentées;

* le programme dans le domaine de la biotechnologie (1990-1994, BIOTECH 1), qui a soutenu un projet sur les mécanismes moléculaires intervenant dans la pathogénie de l'ESB et des désordres neurodégénératifs apparentées et visant aussi à mettre au point des modèles animaux expérimentaux appropriés.

Le réseau de surveillance épidémiologique de la MCJ est, actuellement, la seule structure existante capable de fournir une évaluation systématique de l'incidence et de la répartition géographique de cette maladie dans les cinq pays touchés. En fait, le Conseil Santé, lors de sa dernière réunion (20 mai 1996) a proposé que cette structure serve de modèle pour mettre en place la surveillance de la MCJ dans tous les États membres.

En septembre 1993, la Commission a organisé une consultation sur l'ESB avec le comité scientifique vétérinaire et les scientifiques qui se consacrent à la recherche dans ce domaine en vue d'évaluer l'information scientifique qui est disponible. Les actes, intitulés "Transmissible spongiform encephalopathies", ont été publiés par la Commission.

En 1994, le comité scientifique vétérinaire a publié un rapport présentant les protocoles pour le diagnostic et la confirmation en laboratoire de l'ESB et de la tremblante du mouton. Ce rapport a été établi en consultation avec tous les grands laboratoires de recherche de la Communauté dans ce domaine ainsi qu'avec plusieurs laboratoires de pays tiers.

L'adoption du quatrième programme-cadre de RDT (1994-1998), continue à renforcer la recherche sur les maladies à prions dans les programmes de recherche communautaires (BIOMED, BIOTECH, FAIR), ce qui permet d'aborder ce problème selon différentes méthodes et perspectives. Il en est résulté le financement de trois projets supplémentaires

dans le premier appel de propositions du programme BIOMED 2. Le plus important a recours à des modèles animaux pour traiter le problème de la transmission entre espèces et pour évaluer l'efficacité de la barrière entre les espèces pour limiter la transmission de l'ESB à l'homme.

Bien que les ressources disponibles soient limitées, le deuxième appel de propositions du programme BIOMED 2, dont la date de clôture était le 17 juin 1996, offrira la possibilité d'octroyer une aide financière à un petit nombre de propositions dans ce domaine.

Dans les États membres et les pays associés, la recherche dans le domaine de l'ES s'est développée sur deux niveaux :

- la recherche clinique et la surveillance des ES humaines,
- la biologie fondamentale des ES humaines et animales.

L'annexe 1 présente une vue d'ensemble des activités menées au niveau national dans ce domaine. Ce texte, qui n'est pas exhaustif, se fonde sur les informations fournies lors de la réunion des directeurs généraux de la recherche des États membres (qui s'est tenue à Bruxelles en juin 1996) qui avait pour objet l'échange d'informations sur les activités menées dans le domaine des ES et la création de mécanismes visant à renforcer la coopération et la coordination ainsi que sur des rapports présentés lors de la dernière réunion de l'Office international des épizooties (OIE), qui s'est tenue à Paris du 8 au 10 octobre 1996.

Les activités de la Communauté ont ouvert la voie au renforcement du système de surveillance de la MCJ et des maladies connexes dans les pays touchés et ont permis d'effectuer des comparaisons entre les pays et de mettre au point des procédures harmonisées pour l'identification et la caractérisation des maladies.

On pourrait se fonder sur ce système pour mettre au point des procédures normalisées pour l'identification et la surveillance de la maladie dans tous les États membres.

4. L'avis du groupe Weissmann dans le cadre des activités de recherche en cours

Le rapport Weissmann présente une analyse détaillée des besoins dans le domaine de la recherche sur l'ESB et traite deux types de questions : les questions ayant trait aux aspects pratiques de l'ESB et les questions ayant trait à la recherche fondamentale sur les maladies à prions.

4.1 Questions ayant trait aux aspects pratiques. Il s'agit notamment des questions suivantes :

4.1.1 L'ESB a-t-elle été transmise à l'homme par voie orale ?

L'apparition en 1996 d'une variante clinicopathologique apparemment nouvelle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez 15 adolescents et jeunes adultes (14 au RU, 1 en

France) fait craindre la transmission possible de l'agent de l'ESB à l'homme par. l'intermédiaire de la chaîne alimentaire.

Les preuves qui plaident en faveur de cette hypothèse se fondent sur le fait que l'agent de l'ESB peut être transmis expérimentalement par voie orale aux souris, aux visons, au bétail, aux chèvres et aux moutons et il se pourrait que les propriétés spécifiques des souches de l'agent de l'ESB soient conservées après le passage par divers animaux tels que les moutons, les porcs, les chèvres ou les souris, et diffèrent de celles de l'agent de la tremblante du mouton ayant subi plusieurs passages.

Néanmoins, étant donné l'état de l'art actuellement, rien ne permet de confirmer cette hypothèse.

Plusieurs approches expérimentales sont proposées pour jeter plus de lumière sur cette question :

- "Comparaison entre les souches d'agents isolées sur des patients contaminés par la variante de la MCJ et les souches d'ESB, les souches de MCJ normales, de MGSS et d'IFF" (tableau 1, domaine 1.1).
  De telles expériences sont en cours au Royaume-Uni et seront soutenues par les activités de recherche de la Communauté, mais elles devraient être renforcées.

- "Extension d'un programme de surveillance de la MCJ" (tableau 1, domaine 1.2). Un programme européen de surveillance de la MCJ est en place depuis 1990. Il contribue à identifier la nouvelle variante de la maladie. Cette initiative devrait être renforcée en vue d'inclure tous les États membres et d'assurer l'identification au niveau européen de tous les cas de MCJ susceptibles de correspondre à la nouvelle variante de la maladie, le renforcement de l'analyse épidémiologique des données et l'identification de tous les outils épidémiologiques pouvant être nécessaires pour élargir l'évaluation du risque de transmission.

  "Transmission expérimentale par voie orale de l'ESB à des primates". Cette approche n'a pas encore été tentée, mais elle est considérée comme le meilleur moyen de répondre à la question susmentionnée (tableau 1, domaine 1.3).

4.1.2. <u>Évaluation du risque associé à la consommation de produits dérivés du bétail</u>

"L'un des problèmes le plus important à résoudre est l'évaluation du risque de transmission de l'ESB à l'homme en fonction de l'incidence de l'ESB dans le bétail et de la consommation de produits dérivés du bétail. Il y aurait lieu de lancer les actions suivantes pour être en mesure d'évaluer correctement le risque" :

"Extension du programme de surveillance de l'ESB à tous les États membres, avec mise au point de critères normalisés et sûrs pour détecter et caractériser l'ESB".
Cette initiative permettra d'obtenir des chiffres exacts sur l'incidence de la maladie dans les différents États membres (tableau 1, domaine 4.2).

- "Détermination de l'incidence de la maladie latente dans le bétail", ce qui permettra d'obtenir des chiffres sur le nombre d'animaux qui, bien que ne présentant pas de symptômes actuellement, attestent la présence de l'agent infectieux dans le système nerveux (tableau 1. domaine 4.3).

- "Détermination des titres d'infectivité de la cervelle, de la moelle épinière et d'autres tissus dans le bétail contaminé par l'ESB avant et après l'apparition de la maladie clinique" (tableau 1, domaine 4.4).

- "Détermination du niveau de contamination de la viande par la cervelle/moelle épinière après les procédures normales d'abattage (tableau 1, domaine 4.6).

- "Détermination des doses réponses à l'agent de l'ESB chez les primates lors dela contamination par voie orale et de l'inoculation intracérébrale; effet cumulatif éventuel de doses multiples" (tableau 1, domaine 4.7).

- "Étude de l'utilisation d'abats dans différents produits destinés à l'alimentation humaine avant l'interdiction et de la consommation de ces produits en fonction des groupes d'âge et des catégories socio-économiques" (tableau 1, domaine 4.5)

Jusqu'à présent, la recherche sur l'évaluation du risque en fonction de la consommation de produits dérivés du bétail et des modalités de transmission n'a été soutenue par aucun programme de recherche communautaire. Cet important domaine de recherche pourrait être traité principalement dans le programme FAIR, mais aussi dans le programme BIOMED.

4.1.3 Détermination de l'infectivité éventuelle des produits dérivés du bétail contaminé par l'ESB autres que les abats spécifiés de bovins (tableau 1, domaine 4.4)

Jusqu'à présent, l'infectivité a été constatée dans la cervelle, les yeux et la moelle épinière du bétail malade et dans la paroi intestinale de veaux contaminés expérimentalement avec de la cervelle de bétail contaminé par l'ESB.

Cependant, les tests disponibles pour détecter l'infectivité ne sont pas très sensibles. Il est donc nécessaire de :

- "mettre en place des tests de détection en vue d'examiner tous les produits qui entrent dans la chaîne alimentaire humaine (muscles, lait, fromage, sang) ou qui sont utilisés dans les produits pharmaceutiques (gélatine, collagène, etc.)".

4.1.4 Évaluation des facteurs de risques de transmission maternelle de l'ESB dans le bétail (tableau 1, domaine 4.8)

- "Déterminer, au moyen de tests sensibles, l'infectivité dans le placenta, le sang, le colostrum, le lait et les excréments de bétail contaminé par l'ESB".

Des études de transmission sur un large éventail de tissus provenant de cas confirmés d'ESB ont déjà été réalisées au Royaume-Uni en utilisant des souris comme modèles expérimentaux. Jusqu'à présent, ces études ont toutes eu des résultats négatifs. L'objectif est désormais de renouveler ces études en utilisant des tests plus sensibles.

4.1.5. L'EB a-t-elle son origine dans le bétail et a-t-elle été transmise aux moutons au cours des dernières années ? (tableau 1. domaine 4.1)

Pour traiter cette question, il serait nécessaire de lancer les initiatives suivantes :

- "Étendre la surveillance de la tremblante chez les moutons britanniques".
- "Examiner les propriétés de la souche de l'agent infectieux découvert dans des cas récents de tremblante du mouton".
- "Faire ingérer de la cervelle de mouton contaminé par la tremblante à du bétail et surveiller ensuite l'apparition de maladies semblables à l'ESB".

4.1.6. L'ESB peut-elle être transmise par voie orale aux porcs et aux poulets ? (tableau 1, domaine 4.1)

L'inoculation de l'agent de l'ESB dans la cervelle de porc entraîne l'infection. On teste actuellement au Royaume-Uni la transmissibilité par voie orale de l'ESB aux porcs à partir de cervelle de bétail contaminé par l'ESB. L'inoculation de l'ESB dans la cervelle de poulet n'a fait apparaître jusqu'à présent aucune signe de maladie.

Il serait intéressant de déterminer si la transmission de porc à porc se produit, notamment par voie orale. Il est donc proposé :

- "de nourrir des porcs avec des isolats de cervelle de porcs contaminés expérimentalement par l'ESB et d'injecter ces isolats dans des porcs".

4.1.7 Recherche sur le diagnostic (tableau 1, domaine 3.2)

"Il n'existe pas encore de méthode rapide, spécifique et sensible pour détecter les ES humaines et animales sinon en procédant à l'analyse des tissus du système nerveux central au moyen de tests d'infectivité". Il est donc proposé :

- "de mettre au point un test sensible sur des souris transgéniques porteuses de transgènes bovins ou de gènes PrP chimères bovin/souris";
- "d'explorer les marqueurs prédictifs";
- "d'examiner la présence de PrP^{sc} dans les amygdales et la rate de l'homme";
- "de soutenir financièrement une grande installation pour tester l'infectivité de l'ESB chez les veaux".

En l'occurrence, des tests d'infectivité chez les veaux (actuellement le test le plus sensible pour l'agent de l'ESB) sont effectués à large échelle par le ministère de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation du Royaume-Uni. Les test sur la souris sont également sensibles, mais peuvent ne pas permettre de détecter de faibles concentrations de l'agent.

La mise au point d'outils de diagnostic doit être soutenue par la recherche fondamentale sur l'agent infectieux.

4.1.8 Inactivation de l'agent de l'ESB dans différentes conditions (tableau 1, domaine 5.1)

- "Déterminer la cinétique d'inactivation de l'infectivité de l'ESB dans les conditions d'utilisation habituelles dans l'industrie et examiner la possibilité de mettre au point des procédés supplémentaires".
  Cette initiative permettra de déterminer l'efficacité de l'inactivation de l'agent de l'ESB par les procédés utilisés dans l'industrie alimentaire et dans l'industrie pharmaceutique.

L'industrie a effectué des études sur l'inactivation (à savoir la gélatine) mais celles-ci devraient être encore validées dans le cadre du programme FAIR. On a reçu en 1996 les résultats provisoires d'une étude sur l'inactivation de l'ESB et de la tremblante du mouton lors de l'équarrissage (soutenue par le programme CAMAR).

4.1.9 Recherche thérapeutique (tableau 1, domaine 5.2)

On ne dispose actuellement d'aucun traitement. Pour faire avancer la recherche dans ce domaine, on pourrait aborder les questions suivantes :

- "Inhibition spécifique de la synthèse de la PrP"
- Prévention de la conversion de la PrP^{c} en sa forme pathologique PrP^{sc}

Ces questions n'ont jusqu'à présent été abordées par aucun programme de recherche communautaire. Il conviendrait de se fonder sur la recherche fondamentale qui déterminera et identifiera la nature de l'agent.

4.1.10 Peut-on produire du bétail et des moutons résistant à l'ESB et ceux-ci auraient-ils une utilisation pratique ? (tableau 1, domaine 5.3)

On a montré que l'inactivation du gène de la protéine prion (PrP) n'a pas d'effet destructeur majeur sur la souris et qu'elle confère une protection absolue contre la maladie. Il faudrait poursuivre la recherche sur les moyens de :

- "déterminer si les moutons non porteurs de la protéine prion sont viables et résistants à la tremblante du mouton"
- mettre au point des méthodes pour produire du bétail non porteur de PrP.

Le bétail transgénique non porteur de la protéine prion peut avoir une utilisation pratique dans l'industrie pharmaceutique.

4.2 Questions liées à la recherche fondamentale sur les maladies à prions

Les problèmes qui méritent un plus ample examen sont les suivants :

4.2.1 La nature de l'agent infectieux

On ne comprend pas encore la nature exacte de l'agent infectieux. Il conviendrait de renforcer la recherche dans ce domaine en vue :

* "de purifier l'agent infectieux isolé de la cervelle de bétail contaminé par l'ESB et de l'analyser" (tableau 1, domaine 2.1)
* "d'identifier la structure tridimensionnelle tant de la PrP^c que de la PrP^{sc}" (tableau 1,domaine 2.4).

Plusieurs programmes de recherche communautaires traitent actuellement ce sujet.

4.2.2 Multiplication de l'agent

Il convient d'adopter la démarche suivante pour examiner le problème de la multiplication :

* "déterminer si la PrP^c peut être convertie in vitro en l'agent infectieux" (tableau 1, domaine 2.4)
* "déterminer quels autres composants (récepteurs ?, etc.) sont nécessaires pour la propagation de l'agent infectieux" (tableau 1, domaine 2.2).

4.2.3 Pathogénie (tableau 1, domaine 2.2)

On ne comprend pas encore la pathogénie de la maladie. Il faut poursuivre la recherche pour connaître le mécanisme précis de la pathogénie, les types de cellules et les tissus qui peuvent répliquer l'agent infectieux ainsi que les conditions biochimiques permettant ce processus.

Un projet de recherche portant sur la pathogénie des ES bénéficie actuellement d'un soutien financier à l'échelon communautaire. Le projet vise à déterminer le rôle de la protéine prion dans l'activation des cellules gliales en tant que premier mécanisme dans la séquence d'événements conduisant à la neurodégénérescence finale. Ce projet est financé dans le cadre du programme BIOMED 2.

4.2.4 Transport de l'agent infectieux (tableau 1, domaine 2.2)

Il conviendrait de poursuivre la recherche sur le problème du transport de l'agent dans l'organisme, en vue de :

- "déterminer où et comment l'agent entre dans l'organisme après ingestion"
- "déterminer comment l'agent passe de la périphérie au système nerveux central et vice versa".

4.2.5. Recherche sur les différentes souches de l'agent (Tableau 1, domaine 2.3)

D'autres recherches doivent être menées pour :

- "expliquer quelle est la caractéristique moléculaire de l'agent infectieux qui détermine la spécificité des souches".

Un programme de recherche communautaire en cours dans le cadre du programme BIOMED 2 porte en partie sur les mécanismes de la propagation du prion et les caractéristiques de la spécificité des souches.

4.2.6. Susceptibilité de l'hôte à l'agent infectieux (Tableau 1, domaine 2.6)

Des recherches dans ce domaine sont nécessaires pour :

- "identifier les facteurs génétiques qui influent sur la susceptibilité et déterminent la durée de la période d'incubation";

- "rechercher les facteurs autres que la séquence PrP, qui déterminent la barrière des espèces".

Un programme de recherche communautaire en cours dans le cadre du programme BIOMED 2 porte en partie sur l'identification des facteurs génétiques pouvant contribuer à conférer la susceptibilité à la maladie.

4.2.7. Fonction naturelle du PrP (Tableau 1, domaine 2.4)

A l'heure actuelle, la fonction du PrP n'est pas connue. Des recherches doivent être effectuées pour obtenir de plus amples informations sur la fonction normale de cette protéine et pour analyser ce qui se passe en son absence.

5. Plan d'action pour les futures activités

Ce plan d'action a été établi en tenant compte des recommandations formulées par le rapport Weissmann et le Comité scientifique pluridisciplinaire, et après analyse des activités de recherche nationales et communautaires en cours. Il comporte deux volets :

- la coordination des activités entre les Etats membres;

- un appel de propositions spécifique, afin de créer une masse critique par la mise en commun des compétences des meilleurs centres de recherche européens.

5.1 La coordination des activités entre les Etats membres (voir Tableau 2)

L'harmonisation des méthodes de collecte des données et des critères de diagnostic en vue de la détection et de l'identification de la(des) maladie(s) entre les Etats membres est essentielle pour garantir la comparabilité des résultats.

La coordination des activités entre les Etats membres doit donc essentiellement viser à garantir :

a) standardisation de la définition des cas pour la collecte des données, l'analyse des données et la diffusion de l'information en vue d'assurer une surveillance de qualité;
b) des méthodes harmonisées pour la détection précoce et le diagnostic;
c) une mise à jour et une diffusion permanentes des connaissances scientifiques dans ce domaine;
d) une diffusion aisée et rapide de ces données;
e) l'activation d'un système d'alerte précoce en cas d'événements majeurs;
f) des activités d'échange et de mobilité, notamment une formation du personnel de recherche;
g) un inventaire permanent de l'état d'avancement des programmes de recherche nationaux;
h) la mise en place de procédures harmonisées et d'un contrôle de qualité des méthodes de diagnostic des ES humaines et animales.

A cette fin, il convient de promouvoir la coordination des centres nationaux spécialisés de référence sur les ES, notamment par la mise sur pied d'un réseau de recherche constitué de ces centres et qui aurait pour objet de :

- définir et faire appliquer des critères harmonisés pour la collecte et l'évaluation des données, la définition des cas et la classification de la(des) maladie(s);
- mettre en place un système de communication en ligne efficace (par informatisation);
- faciliter les échanges de personnel.

Les participants devront être capables d'harmoniser et de partager les ressources scientifiques et techniques ainsi que les services fournis par chaque centre agréé. Ce réseau devra être orienté utilisateurs pour permettre aux chercheurs européens d'accéder régulièrement aux informations pertinentes et aux activités de formation appropriées.

Cette coordination entre Etats membres nécessitera un réel apport des comités de programmes pertinents.

5.2. Appel de propositions spécifique

Les domaines de recherche suivants ont été recensés :

5.2.1 Recherche clinique, épidémiologique et sociale sur les ES humaines (voir Tableau 1, domaine 1)

Une analyse continue de l'incidence, des caractéristiques cliniques et des facteurs de risque des maladies du type CJ dans les pays européens sera probablement déterminante pour détecter toute modification de l'incidence de ces maladies.

Un renforcement et un approfondissement de la surveillance épidémiologique de la MCJ et des maladies apparentées sont donc nécessaires aux fins suivantes :

1.1 établir une comparaison entre les souches d'agents isolées sur des patients atteints de la forme variante de MCJ et les souches d'ESB, de MCJ "normale", de MGSS et d'IFF;

1.2 évaluer l'incidence (y compris la réévaluation des cas de MCJ diagnostiqués antérieurement), la répartition géographique et le rôle des facteurs de risque spécifiques (génotype, régime alimentaire, exposition, environnement);

1.3 étudier la façon dont le risque associé aux maladies à prions est perçu dans la population.

5.2.2. L'agent infectieux et ses mécanismes de transmission (voir Tableau 1, domaine 2)

La structure précise de l'agent est inconnue, de même que ses mécanismes de transmission.

Des recherches sont nécessaire pour renforcer la caractérisation de l'agent et des mécanismes intervenant dans le processus pathologique; les objectifs sont les suivants :

2.1 caractérisation de l'agent;

2.2 détermination des mécanismes de propagation, de transport, de pathogénie, notamment identification d'éventuels points communs avec d'autres maladies neurodégénératives;

2.3 caractérisation des différentes souches, notamment comparaison des souches de la tremblante et de l'ESB;

2.4 étude de la structure de la PrP^c et de la PrP^{sc}, de la fonction normale de la PrP^c et des mécanismes de conversion de PrP^c en PrP^{sc};

2.5 détermination des principes de la barrière des espèces qui limitent la transmission inter et intra-espèces;

2.6 évaluation des facteurs de susceptibilité intervenant dans le développement des maladies à prions humaines et animales.

5.2.3 Diagnostic des ES (voir Tableau 1, domaine 3)

En dépit du besoin urgent, il n'existe pas actuellement d'outils de diagnostic précoce. Il faut renforcer la recherche pour permettre la production d'outils diagnostiques, notamment :

3.1 développer davantage les cultures de cellules et les banques de tissus et de cellules;

3.2 mettre au point des tests de diagnostic précoce rapides et sensibles, y compris des marqueurs prédictifs, en particulier l'animal et l'homme vivants;

3.3 mettre au point des tests sensibles sur des souris transgéniques porteuses de transgènes bovins ou de gènes PrP chimères bovins/souris.

5.2.4 Evaluation des risques d'ES (voir Tableau 1, domaine 4)

Les constatations épidémiologiques font craindre que la forme variante de MCJ ne soit liée à la consommation de produits provenant de bétail atteint d'ESB. Par ailleurs, l'agent de l'ESB est transmissible par voie orale à un certain nombre d'espèces dont la souris, le vison, le chat, le boeuf, le mouton, la chèvre et divers autres ruminants. Afin de pouvoir évaluer le risque de transmission de la maladie, les recherches suivantes doivent donc être effectuées :

4.1 évaluation des modalités de transmission des ES (notamment transmission orale) du bétail à l'homme et à d'autres animaux producteurs d'aliments, vecteurs de l'environnement (ex: mites);
4.2 extension du programme de surveillance de l'ESB et des maladies apparentées;
4.3 identification de la maladie latente dans le bétail
4.4 détermination du titre d'infectivité des tissus du bétail et des produits dérivés entrant dans la chaîne alimentaire humaine ou utilisés pour la fabrication de produits pharmaceutiques ou de cosmétiques;
4.5 exposition potentielle de la population humaine
4.6 détermination du niveau de contamination de la viande par le cerveau/la moelle épinière après procédures d'abattage standard;
4.7 détermination des doses-réponses à l'agent de l'ESB lors de la contamination par voie orale et lors d'une inoculation intracérébrale; effets cumulatifs éventuels de doses multiples;
4.8 étude des mécanismes biologiques pouvant intervenir dans la transmission maternelle de l'ESB.

5.2.5 Traitement et prévention des ES (voir Tableau 1, domaine 5)

Aucun traitement n'est actuellement disponible. La recherche doit donc être renforcée dans ce domaine, aux fins suivantes :

5.1 évaluation et développement des procédures d'inactivation actuellement utilisées dans l'industrie (produits alimentaires, médicaments, cosmétiques);
5.2 élaboration d'approches thérapeutiques;
5.3 mise au point de méthodes permettant de produire des bovins et des ovins non porteurs du PrP et utilisation pratique de ces animaux.

6. Fixation des priorités et arrangements financiers

L'Union européenne participe à la recherche sur les ES depuis 1990. Cette initiative s'est traduite par le financement de 11 projets de recherche relevant de plusieurs programmes de recherche communautaires (CAMAR, BIOMED 1 et 2, BIOTECH 1 et AIR), représentant un budget global de 3,545 millions d'écus (2,120 millions d'écus durant le

2ème et le 3ème programmes-cadres et 1,425 million d'écus pour le 4ème programme-cadre).

Le tableau 1 donne l'estimation des coûts totaux et indique les ressources supplémentaires nécessaires pour couvrir les priorités de recherche dans le domaine de l'ESB et des maladies à prions apparentées, pour la période 1997-1998.

L'appel de propositions spécifique décrit au paragraphe 5 recense cinq domaines prioritaires de recherche sur les ES, qui nécessitent un renforcement des investissements.

La ventilation indiquée pour chaque domaine est basée sur l'hypothèse selon laquelle au minimum un projet de recherche et, dans de nombreux cas, plusieurs, doivent être financés pour répondre pleinement aux priorités de recherche définies.

En règle générale, la mise en place d'un projet de recherche communautaire fait intervenir jusqu'à cinq laboratoires de recherche, avec une contribution moyenne par laboratoire de 100 000 écus par an. Il a été démontré que cette somme couvrait le salaire d'un chercheur (66 000 écus/an), la moitié du salaire d'un technicien (20 000 écus/an) et les consommables et équipements nécessaires pour effectuer les tâches de recherche attribuées au laboratoire.

Pour la mise en oeuvre d'une action concertée dont le principal objectif est de partager des informations et de rassembler différentes compétences et méthodologies, la contribution moyenne jugée nécessaire pour effectuer les travaux est estimée à 10 000 écus par an par laboratoire. Cette somme couvre les frais de déplacement pour les réunions, les échanges de personnel à court terme et les échanges de matériel de chaque laboratoire.

Pour la mise en place d'une structure centralisée, définie comme un outil de prestation de service pour d'autres projets relevant du plan d'action spécifique, afin de promouvoir la standardisation, les expériences conjointes, la collecte et l'analyse des données, et donner accès à certains produits, matériaux expérimentaux, et services spécialisés (par exemple, compétences spécialisées de recherche sur les primates), la contribution de la Communauté peut couvrir 100 % du coût des services rendus à des centres de recherche, universités et entreprises participant à des actions à frais partagés et à des actions concertées.

6.1 Estimation des coûts totaux et ressources supplémentaires nécessaires pour financer l'appel de propositions spécifique

Le Tableau 1 point 7.1 de la fiche financière récapitule l'ensemble des ressources financières nécessaires pour mettre en oeuvre les divers domaines de recherche décrits dans l'appel de propositions spécifique; ces domaines sont les suivants :

6.1.1 Recherche clinique et épidémiologique sur les ES humaines

Ce domaine de recherche sera mis en oeuvre dans le cadre du programme BIOMED 2 qui est le programme spécifique clé en matière de recherche sur les ES humaines.

A l'heure actuelle, le programme BIOMED 2 est pratiquement terminé puisque tous les appels de propositions ont été lancés. Il n'est donc pas possible d'envisager des stratégies de redéploiement des ressources financières. Toutefois, il est possible qu'à la suite du dernier appel de propositions de BIOMED 2, un projet bénéficie d'une contribution financière.

En conséquence, des ressources supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir mettre en oeuvre ces activités de recherche.

6.1.2 L'agent infectieux et ses mécanismes de transmission

Les recherches dans ce domaine pourraient être entreprises dans le cadre des trois programmes spécifiques (BIOMED 2, BIOTECH 2 et FAIR), en fonction des questions particulières à étudier.

A l'heure actuelle, les activités de recherche qui sont menées dans ce domaine dans le cadre du programme BIOMED 2 portent en partie sur des questions telles que les mécanismes pathogènes des maladies à prions, la structure de la protéine normale et anormale du prion, les principes de la barrière des espèces et les facteurs de susceptibilité qui influent sur le développement des maladies à prions chez l'homme; ces activités bénéficient d'une contribution communautaire globale de 1,425 millions d'écus. En outre, à la suite du second appel de propositions du programme BIOMED 2 (date de clôture le 17 juin 1996), un nouvel engagement financier devrait intervenir.

Au sein des programmes BIOTECH 2 et FAIR, un budget limité pourrait être réaffecté pour l'étude de questions spécifiques telles que les mécanismes de propagation et de transport et la pathogénie de l'agent prion.

En conséquence, des ressources supplémentaires sont nécessaires pour répondre pleinement aux objectifs de recherche dans ce domaine.

6.1.3 Diagnostic des ES

Ce domaine de recherche sera mis en oeuvre par les trois programmes. A l'heure actuelle, aucune activité de recherche communautaire ne porte sur les priorités définies.

Les appels de propositions en cours dans le cadre des programmes BIOMED 2 et FAIR pourraient permettre de mobiliser des fonds pour la mise au point de tests de diagnostic précoce rapides et sensibles. De même, une certaine partie du budget des programmes BIOMED 2 et FAIR pourrait être réaffectée à ce domaine de recherche.

Par conséquent, des ressources supplémentaires sont nécessaires pour permettre la mise en oeuvre des recherches dans ce domaine.

6.1.4 Evaluation des risques d'ES

Les domaines de recherche concernés sont couverts par les programmes BIOMED 2, BIOTECH et FAIR.

A l'heure actuelle, aucune activité de recherche relevant de programmes de recherche communautaires n'est menée sur ce sujet.

Une éventuelle réaffectation des ressources financières du programme FAIR à ce domaine est envisageable. Cela permettrait de financer des projets portant sur l'évaluation des modalités de transmission de l'ESB, sur la détermination du titre d'infectivité des tissus bovins ou sur l'évaluation du risque de transmission maternelle de l'ESB.

Par conséquent, pour mener à bien les recherches sur cet aspect important des modalités de transmission de l'ESB (notamment de la transmission orale), qui pourrait nécessiter des études sur les primates, des ressources supplémentaires sont nécessaires.

6.1.5 Traitement et prévention des ES

Ce domaine couvre des activités de recherche qui visent à mettre au point des procédures d'inactivation, des substances thérapeutiques et des stratégies de prévention, et qui pourraient être menées dans le cadre des trois programmes spécifiques (BIOMED 2, BIOTECH et FAIR), en fonction des questions particulières à étudier.

A l'heure actuelle, aucune activité de recherche communautaire ne porte sur ces aspects.

Une réaffectation des ressources vers le programme FAIR est envisageable, et permettrait de financer des recherches dans ce domaine.

Des ressources supplémentaires sont nécessaires pour permettre la mise en oeuvre des tâches requises.

6.2 Estimation des coûts totaux et ressources supplémentaires nécessaires pour la coordination des activités entre les Etats membres

L'estimation des coûts totaux nécessaires à la mise en oeuvre de cette activité figure dans le tableau 2, point 7.1 de la fiche financière; cette estimation est basée sur l'hypothèse de la participation d'un laboratoire par Etat membre.

ESTIMATION DES COÛTS TOTAUX ET RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES NÉCESSAIRES POUR RÉPONDRE AUX PRIORITÉS DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE L'ESB ET DES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES SUBAIGUËS

TABLEAU 1

Domaine de recherche	Priorité	Estimation des coûts totaux** (millions d'écus)	Contribution communautaire existante*** (millions d'écus)	Perspectives de financement communautaire (millions d'écus)	Financement communautaire possible par redéploiement (millions d'écus)	Ressources supplémentaires nécessaires *** (millions d'écus)
1. Recherche clinique, épidémiologique et sociale sur les ES humaines						
1.1 Comparaison des souches d'agent isolées sur patients atteints de MCJv et des souches d'ESB et de MCJ "normale", de MGSS et d'IFF; □*	A	1,5				1,5 Biomed
1.2 Incidence (y compris la réévaluation des cas de MCJ diagnostiqués antérieurement), distribution géographique et rôle des facteurs de	A	2,0		0,5 Biomed		1,5 Biomed
risques spécifiques (génotype, exposition alimentaire, environnement); □*	A	0,5				0,5 Biomed
1.3 Identification des cas présumés et sensibilité du système de surveillance;	A	0,5				0,5 Biomed
1.4 Recherche sur la façon dont est perçu le risque associé aux maladies à prions dans la population; □		Total : 4,5		Total : 0,5		Total : 4,0
2. L'agent infectieux et ses mécanismes de transmission						
2.1 Caractérisation de l'agent; □*	A	2,5				3,0 Biotech/Fair
2.2 Mécanismes de propagation, transport et pathogénie (la possibilité de transmission orale faisant l'objet d'une attention particulière) et identification d'éventuels points communs avec d'autres maladies neurodégénératives; □*	A	4,8	0,4 Biomed	0,4 Biomed	0,5 Biotech	3,5 Biotech Biomed/Fair
2.3 Caractérisation des différentes souches; comparaison des souches de tremblante et d'ESB; □*	A	0,8			0,3 Fair	0,5 Biomed/ Biotech
2.4 Structure de PrP^c et de PrP^{sc}, fonction normale de PrP^c et mécanismes de conversion de PrP^c en PrP^{sc} in vitro; □*	A	1,5	0,5 Biomed	0,5 Biomed		0,5 Biomed/ Biotech
2.5 Principes de barrière des espèces limitant la transmission inter et intra-espèces; □*	A	1,4	0,5 Biomed	0,4 Biomed		0,5 Biomed/ Biotech
2.6 Facteurs de susceptibilité intervenant dans le développement des maladies à prions animales et humaines □*	A	1,1	0,1 Biomed		0,5 Fair	0,5 Biomed
		Total : 12,1	Total : 1,5	Total : 1,3	Total : 1,3	Total : 8,0

3. Diagnostic des ES						
3.1 Poursuite du développement des cultures cellulaires et des banques de tissus et de cellules; □*	A	1,0			0,5 Biotech	0,5 Biotech
3.2 Mise au point de tests de diagnostic précoce sensibles et rapides, y compris marqueurs prédictifs, en particulier sur animaux et hommes vivants; □*	A	7,6		2,0 Fair 0,6 Biomed	1,5 Fair	3,5 Fair/Biom/ Biotech
3.3 Mise au point de tests rapides sur souris trangéniques □*	A	1,3			0,5 Fair	0,8 Biotech/Fair
		Total : 9,9		Total : 2,6	Total : 2,5	Total : 4,8
4. Evaluation des risques d'ES						
4.1 Evaluation des modalités de transmission des ES (y compris transmission orale) du bétail à l'homme et aux autres animaux producteurs d'aliments, vecteurs de l'environnement (ex: mites); □*	A	4,5				4,5 Biomed
4.2 Extension du programme de surveillance de l'ESB et des maladies apparentées; □*	A	2,0			2,0 Fair	2,0 Fair***
4.3 Identification de la maladie latente chez les bovins*	A	2,0				
4.4 détermination des titres d'infectivité des tissus bovins et des produits dérivés entrant dans la chaîne alimentaire humaine ou utilisés pour la fabrication de médicaments ou de cosmétiques □*	A	3,5			1,5 Fair	2,0 Fair/Biotech
4.5 Exposition potentielle de la population humaine □*	A	0,5			0,5 Fair	0,5 Biomed
4.6 Détermination du niveau de contamination de la viande par le cerveau/la moelle épinière après procédures d'abattage standard*;	A	0,5				
4.7 détermination des doses-réponses à l'agent de l'ESB lors de la contamination par voie orale et lors d'une inoculation intracérébrale; effets cumulatifs éventuels de doses multiples;*;	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
4.8 Etude des mécanismes biologiques pouvant intervenir dans la transmission maternelle de l'ESB*	A	1,0			0,5 Fair	0,5 Fair
		Total : 15,0			Total : 5,0	Total : 10,0
5. Traitement et prévention des ES						
5.1 Evaluation et développement des procédures d'inactivation actuellement utilisées dans l'industrie* (produits alimentaires, médicaments, cosmétiques);	A	1,7			1,0 Fair	0,7 Fair/Biotech
5.2 Elaboration d'approches thérapeutiques; □*	A	2,0				2,0 Biomed/ Biotech
5.3 Mise au point de méthodes permettant de produire des bovins et des ovins non porteurs du PrP □*	C	0,5				0,5 Fair
		Total : 4,2			Total : 1,0	Total : 3,2

TOTAL		45,7	1,5	4,4	9,8	30,0

Les priorités sont A > B > C

* Rapport Weissman

□ Document de référence relatif à la proposition d'initiative européenne présentée au Conseil Recherche du 7 octobre 1996

** En posant l'hypothèse suivante : 100 000 écus par laboratoire par an (1 chercheur pendant 12 mois = 66 000 écus, 1/2 technicien pendant 12 mois = 20 000 écus, consommables et équipement)

*** Contribution communautaire au titre du IVè programme-cadre

**** En collaboration avec les autorités nationales

ESTIMATION DES COÛTS TOTAUX ET RESSOURCES SUPPLÉMENTAIRES NÉCESSAIRES POUR LA COORDINATION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE ENTRE LES ETATS MEMBRES DANS LE DOMAINE DE L'ESB ET DES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES SUBAIGUËS (1997 - 1998)

TABLEAU 2

Domaine de recherche	Priorité	Estimation des coûts totaux** (millions d'écus)	Contribution communautaire existante (millions d'écus)	Perspectives de financement communautaire (millions d'écus)	Financement communautaire possible par redéploiement (millions d'écus)	Ressources supplémentaires nécessaires** (millions d'écus)
A. Standardisation des définitions de cas, en vue de la collecte et de l'analyse des données, ainsi que de la diffusion des informations, afin de garantir une surveillance appropriée	A	1,00				1,00
B. Procédures harmonisées pour la détection précoce et le diagnostic de la(des) maladie(s)□	A	0,50				0,50
C. Mise à jour et diffusion permanentes des connaissances scientifiques dans ce domaine □	A	0,35				0,35
D. Diffusion aisée et rapide de ces données □	A	0,35				0,35
E. Activation d'un système d'alerte rapide en cas d'événements majeurs □	A	0,35				0,35
F. Activités d'échange et de mobilité, notamment formation du personnel de recherche □	A	0,60				0,60
G. Inventaire permanent de l'état d'avancement des programmes de recherche nationaux □	A	0,35				0,35
H. Harmonisation et contrôle des méthodes de diagnostic des ES humaines et animales □	A	1,50				1,50
TOTAL		5,0				5,0

□ Document de référence relatif à la proposition d'initiative européenne présentée au Conseil Recherche du 7 octobre 1996

** Pour les domaines A et G, on présuppose une contribution de : +/- 75 000 écus par laboratoire pour chaque Etat membre et pays associé, pendant 2 ans (1/2 chercheur, consommables, déplacements et équipement) et 10 000 écus supplémentaires pour le laboratoire responsable de la coordination globale.
Pour les domaines B, C, D, F, E, on présuppose une contribution de : +/- 20 000 écus par laboratoire pour chaque Etat membre et pays associé, pendant 2 ans (1/4 chercheur, technicien, équipement, consommables et frais de déplacement)
Pour le domaine E, on présuppose une contribution de +/- 35 000 écus par laboratoire pour chaque Etat membre et pays associé, pendant 2 ans.

APERÇU DES ACTIVITÉS NATIONALES DE RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE L'ESB / MCJ

ANNEXE 1

ÉTATS MEMBRES

1. Autriche

La recherche sur les encéphalopathies spongiformes (ES) en Autriche est concentrée au département de neuropathologie et de neurochimie à l'Institut de neurologie de l'Université de Vienne.

Les principaux thèmes de recherche de ce centre comprennent l'épidémiologie (le département a réalisé une étude épidémiologique de l'incidence de la MCJ en Autriche) et la neuropathologie des ES humaines (MCJ et maladie de Gerstmann-Straussler-Scheiker (MGSS)).

Par ailleurs, ce même département coordonne un programme de recherche communautaire réunissant cent laboratoires européens de neuropathologie et de recherche fondamentale travaillant sur le diagnostic neuropathologique des ES humaines et effectuant des recherches à partir de tissus sur ces pathologies. Le réseau a défini des critères pour le diagnostic neuropathologique des ES humaines et le traitement des tissus dans le cadre de ces pathologies.

2. Belgique

Ce pays participe à la recherche sur les ES dans les domaines suivants:

* Surveillance épidémiologique de l'ESB/tremblante, financée par le ministère de l'agriculture. Aucun programme spécifique sur les ES n'a été défini à ce jour.

3. Danemark

Il n'existe pas de programme spécifique sur les ES actuellement. Un nouveau registre national des cas de MCJ a été créé et un programme de détection des mutations de la PrP va être mis sur pied.

4. Finlande

Les recherches dans ce domaine sont concentrées sur les thèmes suivants:

* Neuropathologie des ES humaines
* Surveillance des ES humaines (forme familiale de la MCJ)
* Pathologie moléculaire des ES

Le travail est réalisé à l'Université d'Helsinki. Jusqu'à présent, aucun programme spécifique n'a été établi sur la question.

5. France

Un centre de référence national pour les ES animales a été créé en 1990 (CNEVA, Lyon). Un comité national consultatif d'experts pour les ES a été institué en 1996.

Seize laboratoires travaillent dans le domaine des maladies à prions. Les principaux secteurs de recherche comprennent:

* Caractérisation des souches de l'ESB française (CNEVA, Lyon)
* Caractérisation du polymorphisme du gène de la PrP correspondant à la résistance à la tremblante (INRA, Toulouse)
* Caractérisation du nombre de sujets infectés dans un troupeau lorsqu'un seul cas a été détecté (CNEVA, Lyon)
* Recherche sur de nouveaux outils de diagnostic
* Recherche sur les critères d'inactivation des farines de viande et d'os dans divers systèmes d'équarrissage (CNEVA, INRA, CEMAGREF, à mettre en oeuvre)
* Études sur la transmission (en utilisant des animaux transgéniques) et études sur la structure de l'agent et sur la fonction de la PrP. Celles-ci comprennent:

  - Étude du rôle du système immunitaire dans le développement de l'agent (prion) aux premiers stades de l'infection
  - Rôle de la PrP dans le développement de la maladie
  - Études in vitro, grâce à un modèle cellulaire, de la PrP normale et pathologique
  - Études conformationelles de la structure de la PrP
  - Localisation cellulaire de la PrP normale et pathologique et structure des plaques amyloïdes
  - Recherche, utilisant deux modèles expérimentaux, sur les possibilités de bloquer l'accumulation de PrP à différents stades de la maladie
  - Analyse des mécanismes de transmission de la maladie

* Recherche épidémiologique, incluant la recherche sur les facteurs de risque du développement d'ES (facteurs génétiques, alimentaires, environnementaux):

  - Surveillance de la MCJ et des maladies apparentées
  - Recherche sur les facteurs génétiques favorisant le développement des ES et comparaison avec la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées
  - Suivi génétique et clinique d'une cohorte de 1000 individus recevant des hormones de croissance apparemment contaminées par l'agent infectieux (1984-1985), parmi lesquels 35 cas de MCJ ont été diagnostiqués

Les travaux susmentionnés sont réalisés au CNRS, unités 9026 (Bordeaux), 2420 et 2431 (Gif sur Yvette) et 9045 (Villejuif), à l'INSERM, unités 415 (Lille), 153 et 360 (Paris), 180 et 431 (Montpellier), à l'INRA (Jouy-en-Josas, Tours, Toulouse), au CEA-DSV (Fontenay-aux-Roses).

6. Allemagne

La recherche sur les EST en Allemagne est soutenue par les ministères de la recherche, de la santé et de l'agriculture. Les principaux secteurs de recherche concernent les ES tant animales qu'humaines sous les aspects suivants:

* Structure et fonction de la PrP: structure et transformation structurelle de la protéine du prion, et cartographie de la structure

* Pathogénie, fonction et thérapie: recherches sur les mécanismes pathogènes des ES dans des cultures cellulaires de souris 100% PrP, utilisation de souris 100% PrP comme système expérimental pour l'étude de l'infectivité et de la biologie cellulaire des protéines des prions, caractérisation des séquences de protéines de prions responsables de la maladie, chimioprophylaxie et chimiothérapie des infections à prions

* Diagnostic et transmission: établissement de méthodes de titrage de cultures cellulaires pour la détection de l'agent de la tremblante, infection orale du hamster par l'agent de la tremblante et production d'anticorps contre les protéines des prions de l'homme et des animaux

Ces travaux sont effectués au Deutsches Primatenzentrum et à l'Institut de neuropathologie (Göttingen), au DKFZ (Heidelberg), au Robert Koch Institut (Berlin), à l'Institut de biologie moléculaire (Munich), à l'Institut fédéral de recherche sur les maladies virales animales (Tubingen), à l'Institut de chimie physiologique (Mayence), à l'Institut de biologie physique (Dusseldorf) et à la GBF - recherche structurelle (Brunswick).

7. Grèce

La recherche sur les ES est poursuivie dans les domaines suivants:

* Étude comparative des glucides dans le cerveau de bovins atteints d'ESB et de bovins normaux
* Amélioration du diagnostic de la tremblante et étude de l'agent infectieux de la tremblante
* Caractérisation de l'agent infectieux de l'ESB. L'Université de Thessalonique (département de pharmacologie) est chargée de coordonner une activité de recherche communautaire en la matière. Ce laboratoire participe en outre à trois autres projets de recherche communautaire.

Les organismes responsables sont la Fondation nationale grecque pour la recherche, le ministère grec du développement et l'Office national de programmation à Chypre.

Aucun programme spécifique sur les ES n'a été défini à ce jour.

8. Irlande

Les recherches dans ce domaine sont principalement menées au Veterinary Research Laboratory Abbottown (Dublin) et à l'University College de Dublin, département de zoologie.

Le principal thème de recherche est le développement d'antisérums polyclonaux de lapin pour différents peptides de PrP synthétiques, qui ont fait l'objet d'une évaluation immunohistochimique de leur aptitude à différencier les tissus contaminés par l'ESB et la tremblante des tissus négatifs.
Un comité scientifique a été récemment institué pour définir les priorités dans ce domaine.

9. Italie

L'Italie poursuit des recherche dans deux domaines principaux:

* Surveillance

  - épidémiologie de la MCJ et d'autres encéphalopathies à prions apparentées chez l'homme et les animaux
  - identification de sujets présentant des mutations et/ou des polymorphismes au niveau du gène PrPN
  - collecte d'informations sur les sujets atteints de MCJ dans des institutions sélectionnées, et études de groupes familiaux avec identification de génotypes et de mutations ponctuelles éventuelles

* Neuropathologie et recherche fondamentale

  - identification de nouveaux phénotypes pour ces maladies
  - étude de peptides de PrP synthétiques: effets biologiques, propriétés physico-chimiques pertinentes pour la biologie, interaction avec des membranes plasmatiques
  - étude de cellules présentant des fragments de PrPN mutante
  - interaction médicament-amyloïde in vitro et in vivo

Le Conseil national de la recherche (CNP) a récemment lancé un projet de recherche stratégique sur l'ESB, portant sur les aspects suivants:

* physiopathologie des ES
* recherche sur les mécanismes de transmission entre races italiennes

Le ministère de la santé, par l'intermédiaire de l'Institut de zooprophylaxie et des maladies animales, soutient un programme consacré aux "mesures intégratives pour la surveillance permanente de l'ESB".

L'Istituto Superiore di Sanità s'occupe du registre national de surveillance de la MCJ (coordinateur: Prof. M. Pocchiari).

Les deux principales institutions actives dans la recherche sur ces questions sont l'Istituto Superiore di Sanità (Rome) et l'Istituto Neurologico Carlo Besta (Milan).

10. Pays-Bas

Les principaux sujets de recherche dans le domaine des ES sont:

* Développement d'outils pour l'élaboration de méthodes de diagnostic de la tremblante et de l'ESB
* Études antigéniques des protéines de prions chez les bovins
* Détection immunohistochimique de la PrP dans le cerveau pour le diagnostic de la tremblante
* Détection immunohistochimique de la protéine du prion dans les tissus lymphoïdes de moutons malades et infectés
* Résistance génétique à la tremblante

Les travaux susmentionnés sont réalisés à l'Institut des sciences et de la santé animales (ID-DLO) de Lelystad. Cet Institut coordonne en outre un programme de recherche communautaire visant à évaluer le rôle de la PrP^{sc} dans l'activation des cellules gliales.

Les Pays-Bas ont aussi eu une participation importante, par les travaux réalisés au Département d'épidémiologie et de biostatistique (Erasmus University Medical School) dans la surveillance épidémiologique de la MCJ, dans le cadre du projet communautaire de surveillance de cette maladie.

Le Conseil de la Santé des Pays-Bas prépare actuellement une stratégie pour la recherche sur les ES, qui sera rendue publique prochainement.

11. Portugal

Un programme national de surveillance de la tremblante a été récemment adopté. Les bases de l'élaboration d'un registre national de la MCJ sont également en train d'être posées.

12. Espagne

Il n'existe actuellement pas de programme spécifique de recherche sur les ES. L'Espagne a participé, avec le statut d'observateur, au réseau européen de surveillance de la MCJ et met en place un registre national pour cette maladie.

13. Suède

Aucun programme spécifique sur les ES n'a été établi. Pas d'ESB, peu de cas de tremblante.

14. Royaume-Uni

Les priorités de la recherche nationale sur les ES animales sont actuellement fondées sur les besoins spécifiques mis en lumière par le comité consultatif sur l'encéphalopathie spongiforme (Spongiform Encephalopathy Advisory Committee, SEAC) et sur les conseils dispensés par celui-ci.

Le programme du ministère de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation (MAFF) est complété par les programmes de recherche du Conseil de la recherche en sciences biotechnologique et biologique (Biotechnological and Biological Science Research Council, BBSRC), du Conseil de la recherche médicale (Medical Research Council, MRC), du ministère de la santé et du groupe Wellcome.

La coordination entre ces groupes est assurée par une liaison à plusieurs niveaux, et à présent par le Groupe de coordination des bailleurs de fonds pour la recherche et le développement sur l'encéphalopathie spongiforme transmissible (Transmissible Spongiform Encephalopathy Research and Development Funders Coordination Group), présidé par le ministère de la santé.

Cinq thèmes principaux (définis dans le rapport SEAC de 1995), couvrant les maladies à prions humaines et animales, sont traités:

a) Nature de l'agent

La recherche sur ce thème est soutenue par le MAFF, le BSEP, le BBSRC, le MRC, le "BBSRC/MRC Core" et le groupe Wellcome. Parmi les institutions participantes, on compte les universités d'Édimbourg, de Reading, l'Imperial College of Science, Technology and Medicine de Londres, l'Animal Health Trust et l'Institute for Animal Health.

b) Évolutions pathologiques

La recherche dans ce domaine est réalisée par les universités d'Édimbourg, de Birmingham, de Nottingham, l'Imperial College de Londres, l'Institute of Zoology et le laboratoire vétérinaire central (CVL). Les organismes responsables incluent le MAFF, le BBSRC/MRC, le MRC, le BSEP et le groupe Wellcome.

c) Études sur la transmission, avec utilisation d'animaux transgéniques

Des recherches considérables dans ce domaine sont menées à l'unité "neuropathogénie" de l'Institute for Animal Health (NPU, Édimbourg), l'Université de Cambridge et l'Imperial College de Londres, le CVL, le Scottish Agricultural College et l'Agricultural Development Advisory Board. Les organismes responsables incluent le MAFF, le BSEP, le "BBSRC/MRC Core" et le groupe Wellcome.

d) Maîtrise de l'épizootie d'ESB

La recherche sur ce thème est soutenue principalement par le MAFF et est réalisée au NPU, au CVL, à l'Agricultural Development Advisory Board et à l'Université d'Édimbourg.

e) Questions de recherche appliquée, y compris la surveillance de la MCJ

La MCJ fait l'objet d'une surveillance nationale depuis 1990. Cette recherche est effectuée par le National CJD Surveillance Unit (Édimbourg), le NPU, le CVL et l'Imperial College de Londres, le St. Mary's Hospital, et est soutenue essentiellement par le MAFF, le ministère de la santé, le département de la santé et de l'intérieur au ministère pour l'Écosse (SHHD), l'EC et le MRC

Un programme de coordination spécifique sur les aspects sanitaires des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) a récemment été mis sur pied dans ce pays. Il est principalement financé par le ministère de l'agriculture, le Conseil de la recherche médicale et le groupe Wellcome.

Le MRC, conjointement avec le ministère de la santé, a proposé une initiative à mettre en oeuvre sur dix ans, en deux phases de cinq ans. Elle vise à renforcer la capacité de recherche (compétences et infrastructures), à augmenter la collaboration entre les pôles d'expertise existants et à améliorer la compréhension des maladies à prions et des risques qui y sont associés par le grand public et les professionnels de la santé.

Un appel de propositions a été lancé récemment dans des domaines déterminés. Le programme est fortement orienté sur la santé humaine, selon une approche biologique large.

Les principaux thèmes scientifiques prioritaires sont les suivants:

* Approches moléculaire, cellulaire, génétique et fonctionnelle visant à élucider les mécanismes de transmission des EST, de réplication de la PrP, de pathogénie et d'évolution clinique
* Approches moléculaire, épidémiologique et clinique intégrées de l'étude des causes de la MCJ sporadique
* Relations biologique et épidémiologique entre l'ESB et la MCJ et les démences atypiques
* Évolution précoce de la maladie et diagnostic sur des sujets en vie
* Analyse, perception et communication du risque en relation avec la MCJ
* Fonction biologique de la PrP normale
* Structure moléculaire des protéines de prions
* Approches rationnelles de la mise au point de thérapies

PAYS ASSOCIÉS ET PAYS TIERS

1. Norvège

Un programme de recherche dans le domaine des ES animales et humaines a été récemment proposé. Il se compose comme suit:

* École supérieure norvégienne de médecine vétérinaire

  - Études de prévalence des évolutions de la tremblante dans les troupeaux touchés par cette maladie
  - Prédisposition génétique à la tremblante dans les troupeaux norvégiens
  - Études comparatives de l'absorption et de la persistance de l'agent de la tremblante dans les intestins et les tissus lymphatiques du mouton, et de la MCJ chez l'être humain
  - Études comparatives des changements post mortem chez les moutons touchés par la tremblante et de la MCJ chez l'homme
  - Enquête sur la prédisposition génétique des troupeaux de moutons, en vue de rechercher les facteurs impliqués dans la fonction normale des protéines de prions et le développement de la maladie.

* Laboratoires vétérinaires centraux

  - Développement de méthodes sensibles pour la détection des protéines de prions in vivo
  - Études épidémiologiques des facteurs de risque d'apparition de la tremblante dans les troupeaux de moutons

* Institut national de santé publique

  - Études épidémiologiques des facteurs de risque du développement de la MCJ chez l'homme
  - Surveillance renforcée de la MCJ et d'autres encéphalopathies spongiformes humaines en Norvège, par l'établissement de critères de diagnostic
  - Développement de modèles de coopération entre la médecine humaine et la médecine vétérinaire dans le domaine des maladies à prions

Les trois institutions susmentionnées seront chargées de mettre en oeuvre le plan proposé.

2. Islande

Il existe en Islande des connaissances spécifiques sur la pathologie et l'épidémiologie de la tremblante, car cette maladie a été endémique dans certaines parties du pays. Les travaux effectués à l'Institut de pathologie expérimentale de Keldur ont constitué la base du programme d'éradication de la tremblante en Islande.

En outre, des recherches sont menées dans deux nouveaux domaines:

* Recherche concernant l'effet des génotypes des gènes de prions sur la prédisposition à la tremblante chez les moutons islandais
* Étude des mutations et du polymorphisme de l'ADN sur trois patients atteints de MCJ en Islande.

3. Suisse

* Deux centres de référence pour les ES animales et humaines
* Hybridation in situ et immunochimie de la PrP dans l'ESB (Institut de neuropathologie animale, Berne)
* Étude comparative de cas / évaluation du risque de l'ESB en Suisse (Institut de virologie et d'immunoprophylaxie, Mittelhäusem)

25.10.96

[redacted]

FICHE FINANCIERE

1. INTITULE DE L'ACTION

Communication de la Commission au Conseil relative à la recherche sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et les encéphalopathies spongiformes subaigües.

2. LIGNE BUDGETAIRE

IVème P.C. : - Biotechnologie - B6 7141
- Biomédecine - B6 7142
- Agriculture et pêche - B6 7143

3. BASE LEGALE

Décision du Conseil n° 94/912/CE du 15/12/94 adoptant un programme spécifique dans le domaine de la Biotechnologie. Décision du Conseil n° 94/913/CE du 15/12/94 adoptant un programme spécifique dans le domaine de la Biomédecine et de la Santé. Décision du Conseil n° 94/805/CE du 23/11/94 adoptant un programme spécifique dans le domaine de l'Agriculture et de la Pêche.

Décision n° 616/96/CE du Conseil et du Parlement européen du 25 mars 1996

4. OBJECTIFS ET DESCRIPTION

Malgré les efforts actuellement déployés dans la recherche fondamentale et clinique en matière d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et d'Encéphalopathies Spongiformes subaigües, il n'a pas été possible à ce jour d'identifier la nature des agents infectieux de ces maladies, de même que de nombreux facteurs épidémiologiques des encéphalopathies spongiformes humaines.

Ces facteurs doivent pourtant être identifiés pour que la lutte contre ces maladies puisse s'avérer efficace. Il est par conséquent essentiel de mobiliser la communauté scientifique et de stimuler les efforts de recherche à un niveau communautaire. Ces efforts nécessiteront la mobilisation de nouvelles équipes de recherche afin de créer une masse critique.

Dans cette optique. l'objectif fondamental de la présente communication est de renforcer les activités de recherche sur l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et les Encéphalopathies Spongiformes subaigües.

Cet objectif comporte deux volets d'actions . à savoir :

- la coordination des activitiés nationales ;

- les travaux à lancer sur base d'un appel à propositions supplémentaire, spécifique aux domaines de la recherche clinique et épidémiologique. de l'agent infectieux et des mécanismes de transmission. du diagnostic. de l'évaluation du risque, du traitement et de la prévention.

5. TYPE DE CREDITS

Dépenses non obligatoires/Crédits dissociés

6. TYPE DE DEPENSES

- Les actions à frais partagés qui consistent en projets de RDT et des projets de démonstration font l'objet d'une participation ne dépassant pas 50 %.

- Les universités et autres centres de recherche qui participent à des projets de RDT et des projets de démonstration, et qui ne peuvent justifier leurs coûts totaux avec suffisamment de précision, selon la Commission, sur la base d'un système de comptabilité analytique, seront financés à 100 % des coûts additionnels.

- Les actions concertées peuvent faire l'objet d'une participation allant jusqu'à 100 % des coûts additionnels.

7. INCIDENCE FINANCIERE

7.1 Mode de calcul du coût total de l'action (en MECU)

Les crédits nécessaires à la réalisation des objectifs visés au point 4 font partie de l'augmentation prévue dans la proposition intitulée "Proposition de décision du Parlement Européen et du Conseil portant deuxième adaptation de la décision 1110/94 CE, telle qu'adaptée par la décision 616/96/CE, relative au quatrième programme cadre pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration (1994-1998)", qui est soumise à l'approbation en codécision du Parlement et du Conseil et à l'allocation préalable des fonds par l'autorité budgétaire.

Du point de vue financier, la présente fiche financière ne concerne que la ventilation des crédits en engagement et en paiement entre l'année 1997 et 1999+ des montants suivants:

	Coordination des activités	Recherches prioritaires	Total
Biotechnologie		7,5	7,5
Biomédecine et Santé	3,5	12,5	16
Agriculture et Pêche	1,5	10	11,5

Cette estimation globale peut être détaillée, à titre purement indicatif. suivant les données reprises dans les tableaux 1 et 2 ci-après.

TOTAL ESTIMATED COSTS AND ADDITIONAL RESOURCES NEEDED TO ADDRESS THE RESEARCH PRIORITIES IN THE FIELD OF BSE AND SUBACUTE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES (1997-1998)

TABLE 1

	Research area	Priority	Total Estimated cost in ** MECU's	Existing EU contribution *** MECU's	Prospects for EU funding MECU's	Possible EU funding with redeployment MECU's	Additional resources needed ** MECU's
1.	*Clinical and epidemiological and social research on human SE's*						
1.1	compare agent strains recovered from vCJD patients with BSE and "normal" CJD, GSSS and FFI strains; □ *	A	1.5				1.5 Biomed
1.2	the incidence (including reevaluation of previously diagnosed CJD cases), geographical distribution and role of specific risk factors (genotype, diet exposure, environment);□ *	A	2.0		0.5 Biomed		1.5 Biomed
1.3	the process of identification of suspected cases and the sensitivity of the surveillance system	A	0.5				0.5 Biomed
1.4	the research on risk perception of the population in relation to prion diseases;□	A	0.5				0.5 Biomed
			Total: 4.5		Total: 0.5		Total: 4.0
2.	*The infectious agent and its mechanisms of transmission*						
2.1	the characterization of the agent;□ *	A	2.5				2.5 Biotech/Fair
2.2	the mechanisms of propagation, transport and pathogenesis (special attention will be given to the possibility of oral transmission) including elucidation of possible common links with other neurodegenerative diseases;□ *	A	4.8	0.4 Biomed	0.4 Biomed	0.5 Biotech	3.5 Biotech Biomed/Fair
2.3	characterization of the different strains, compare scrapie strains with BSE;□*	A	0.8			0.3 Fair	0.5 Biomed/Biotech
2.4	the structure of both PrP^{c} and PrP^{sc}, the normal function of PrP^{c} and the mechanisms of conversion of PrP^{c} into PrP^{sc} in vitro;□ *	A	1.5	0.5 Biomed	0.5 Biomed		0.5 Biomed / Biotech
2.5	the basis of species barrier limiting inter- and intra-species transmission;□ *	A	1.4	0.5 Biomed	0.4 Biomed		0.5 Biomed/Biotech
2.6	the susceptibility factors for the development of animal and human prion diseases□ *	A	1.1	0.1 Biomed		0.5 Fair	0.5 Biomed
			Total: 12.1	Total: 1.5	Total: 1.3	Total: 1.3	Total: 8.0
3.	Diagnosis OF SE's						
3.1	further development of cell cultures, and banks for tissues and cells;□ *	A	1.0			0.5 Biotech	0.5 Biotech
3.2	development of rapid and sensitive early diagnostic tests including surrogate markers, specially in living animals and humans;□ *	A	7.6		2.0 Fair 0.6 Biomed	1.5 Fair	3.5 Fair/Biom/Biotech
3.3	development of sensitive assay in transgenic mice □ *	A	1.3			0.5 Fair	0.8 Biotech/Fair
			Total: 9.9		Total: 2.6	Total: 2.5	Total: 4.8

K.5.14-96

35

LM\vv\tabcost

4.	*Risk assessment of SE's*						
4.1	an evaluation of SE's transmission modalities (including oral transmission) from cattle to man and other food animals, environmental vectors□ *	A	4.5				4.5 Biomed/Fair
4.2	extended surveillance programme on BSE and related diseases□ *	A	2.0				2.0 Fair ****
4.3	identification of covert disease in cattle *	A	2.0			2.0 Fair	
4.4	determination of the infectivity titres in cattle tissues and cattle derived products entering the human food chain or used in pharmaceutical and cosmetics products□ *	A	3.5			1.5 Fair	2.0 Fair/Biotech
4.5	the potential exposure of the human population □ *	A	0.5				0.5 Biomed
4.6	determination of the level of meat contamination by brain/spinal cord after standard butchering procedures *	A	0.5			0.5 Fair	
4.7	determination of oral feeding and intracerebral dose responses to BSE agent and whether multiple doses is cumulative *	A	1.0			0.5 Fair	0.5 Fair
4.8	investigation of possible biological mechanisms of maternel transmission of BSE *	A	1.0			0.5 Fair	0.5 Fair
			Total: 15			Total: 5.0	Total: 10
5.	*Treatment and prevention of SE's*						
5.1	Assessment and development of inactivation procedures currently used in industry; * (food, pharmaceuticals, cosmetics)	A	1.7			1.0 Fair	0.7 Fair/Biotech
5.2	development of therapeutic approaches□ *	A	2.0				2.0 Biomed/Biotech
5.3	generation of cattle and sheep devoid of PrP□ *	C	0.5				0.5 Fair
			Total: 4.2			Total: 1.0	Total: 3.2
TOTAL			45.7	1.5	4.4	9.8	30.0

Priorities are: A>B>C

* Weissmann report

□ Background for the proposal of an European Initiative at the Research Council of October 7, 1996

** The following assumption is made: 100.000 ECU's per laboratory per year (including 1 scientist for 12 months = 66.000 ECU, 1/2 technician for 12 months = 20.000 ECU, consumables and equipment)

*** EU-contribution under IV FP

**** in collaboration with national authorities

5.11.96

TOTAL ESTIMATED COSTS AND ADDITIONAL RESOURCES NEEDED TO ADDRESS THE COORDINATION OF ACTIVITIES BETWEEN MEMBER STATES IN THE FIELD OF BSE AND SUBACUTE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES (1997-1998)

TABLE 2

	Research area	Priority	Total Estimated cost in ** MECU's	Existing EU contribution MECU's	Prospects for EU funding MECU's	Possible EU funding with redeployment MECU's	Additional resources needed** MECU's
*A.	Standardization of case definitions for collection of data, of data analysis and of dissemination of information in order to ensure a proper surveillance	A	1.00				1.00
B.	Harmonised procedures for early detection and diagnosis of the disease(s)□	A	0.50				0.50
C.	Continuous updating and dissemination of scientific knowledge in this field □	A	0.35				0.35
D.	Fluent and rapid dissemination of these data □	A	0.35				0.35
E.	Activation of an early warning system in case of crucial developments □	A	0.35				0.35
F.	Exchange and mobility activities including training of research staff □	A	0.60				0.60
G.	A continuous inventory of the progress of national research programmes □	A	0.35				0.35
H.	Harmonisation and control of diagnostic methods for human and animal SE's □	A	1.50				1.50
TOTAL			5.0				5.0

□ Background for the proposal of an European Initiative at the Research Council of October 7, 1996

** For area A and H the following assuption is made: +/- 75,000 ECU per laboratory in each Member State and associated countries for 2 years (including 1/2 scientist, consumables, travel and equipment) and additional 10,000 ECU to the laboratory responsible for the overall coordination.

For areas B, C, D, F, E the following assuption is made: +/- 20,000 ECU per laboratory in each Member State and associated countries for 2 years (including 1/4 scientist, technician, equipment, consumables and travel costs)

For area F, the following assumption is made: +/- 35,000 ECU per laboratory in each Member State and associated countries for 2 years.

28.10.96

LM\vv\tabcost2

7.2 Echéancier indicatif [1]

Pour le programme spécifique " Biotechnologie" - ligne budgétaire : B6 - 7141

En MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Crédits d'engagement [1]	70,037	230,000	132,000	155,963	PM	588,000
Crédits d'engagement additionnels			2,250	5,250		7,500
Crédits de paiement[1]	19,789	115,666	124,200	163,000	165,345	588,000
Crédits de paiement additionnels				4,500	3,000	7,500

Pour le programme spécifique "biomédecine" - ligne budgétaire : B6 - 7142

En MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Crédits d'engagement[1]	37,833	126,000	90,000	104,167	PM	358,000
Crédits d'engagement additionnels			4,800	11,200		16,000
Crédits de paiement[1]	10,831	49,000	85,800	95,000	117,369	358,000
Crédits de paiement additionnels				9,600	6,400	16,000

Pour le programme spécifique "Agriculture et Pêche" - ligne budgétaire : B6-7143

En MECU	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAL
Crédits d'engagement[1]	120,737	181,000	162,000	182,763	PM	646,500
Crédits d'engagement additionnels			3,450	8,050		11,500
Crédits de paiement[1]	19,768	70,000	114,700	230,000	212,032	646,500
Crédits de paiement additionnels				6,900	4,600	11,500

Les montants annuels définitifs seront déterminés par l'Autorité Budgétaire.

(1) Crédits du PC IV, tels que repris dans l'APB 1997

7.3 Dépenses administratives et de personnel

En ce qui concerne les dépenses administratives, les programmes veilleront à ce que le montant global du complément financier alloué soit prioritairement utilisé pour financer les actions de recherche (tel que prévu dans la proposition visée au point 4).

8. MESURES ANTI-FRAUDES

De nombreux contrôles administratifs et financiers existent à tous les stades de la passation et de l'exécution des contrats de recherche. Parmi ces contrôles, on peut citer:

Au stade antérieur de la conclusion :

- Sélection initiale des propositions sur base de la valeur scientifique du projet et du réalisme du coût de la recherche par rapport à sa nature, sa durée et ses impacts potentiels.

- Analyse des informations financières transmises par les proposants dans le formulaire de négociation.

Après la signature du contrat :

- Examen des relevés de dépenses avant paiement, à plusieurs niveaux (gestionnaire financier, responsable scientifique).

- Audit interne réalisé par le Contrôleur financier

- Contrôle sur place permettant, par l'examen des documents justificatifs, de détecter les erreurs ou autres irrégularités. Afin de renforcer l'efficacité de ces contrôles, les services de la Commission ont créé une cellule audit qui centralise l'ensemble des contrôles effectués. Ces contrôles sont effectués soit par les membres de la cellule audit, soit confiés à des firmes d'audit avec lesquelles la Commission a conclu des contrats-cadre, sous la supervision du personnel de la cellule d'audit.

- Inspections sur place réalisées par le Contrôleur financier et par la Cour des Comptes de l'Union européenne.

9. ELEMENTS D'ANALYSE COUT-EFFICACITE

9.1 Objectifs spécifiques et quantifiables

L'objectif général, tel que décrit dans le point 4, se traduit dans 6 objectifs spécifiques. Ces objectifs peuvent être groupés comme suit :

a. Les priorités de la recherche en matière d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et les Encéphalopathies Spongiformes subaigües :

- recherche clinique et épidémiologique des encéphalopathies spongiformes humaines ;

- les agents infectieux et leurs mécanismes de transmission ;

- le diagnostic des encéphalopathies spongiformes humaines ;

- l'évaluation du risque des encéphalopathies spongiformes humaines ;

- le traitement et la prévention des encéphalopathies spongiformes humaines.

b. La coordination des activités de recherche, en matière d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) et les Encéphalopathies Spongiformes subaigües, entre les Etats membres .

Les ressources nécessaires à la réalisation de ces objectifs ont été calculées en fonction des critères suivants :

- Une proposition comportera en moyenne 5 laboratoires.

- La contribution de la Communauté européenne à chaque laboratoire devra varier entre 10.000 Ecus et 100.000 Ecus par an.

Ces objectifs seront réalisés par les modalités suivantes : actions à frais partagés, ainsi que des actions concertées. Ces actions seront renforcées par des outils à vocation générale au service des chercheurs et par une formation ciblée de ces chercheurs ("workshops", conférences interdisciplinaires, études, etc.).

9.2 Population visée

Destinataires immédiats : les chercheurs de l'industrie et du monde académique ainsi que les cliniciens des hôpitaux et les ingénieurs.

Destinataires finaux : les citoyens européens ayant accès aux résultats de la recherche ; les consommateurs ; les secteurs alimentaires ; les agriculteurs.

9.3 Justification de l'action

Les encéphalopathies spongiformes (ES) sont un groupe de maladies transmissibles neurodégénératives létales humaines (kuru, maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker (MGSS), et animales (Scrapie, encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Ces maladies sont l'objet de recherches de plus en plus importantes en raison d'une part de leur biologie particulière, et d'autre part des inquiétudes concernant la possible transmission à l'homme de l'agent infectieux. Il est donc essentiel que ce groupe de maladies devienne une priorité scientifique. Cela nécessite une stimulation des efforts de recherche au niveau communautaire et la construction de nouveaux équilibres scientifiques, afin de créer une masse critique.

9.4 Suivi et évaluation de l'action

Le suivi de l'action sera effectué par les services des DG responsables de son exécution, aidés par les Comités de programme.

Afin de contribuer à l'évaluation globale des activités communautaires prévues à l'article 4.2 de la décision arrêtant le quatrième programme-cadre de la Communauté européenne pour des actions de recherche, de développement technologique et de démonstration, la Commission fait procéder, en temps utile, par des experts indépendants, à une évaluation des activités menées dans le domaine directement couvert par les présents programmes et de leur gestion durant les cinq années qui précèdent l'évaluation. Cette action sera par ailleurs évaluée dans le cadre de l'évaluation globale des activités communautaires faisant partie du quatrième programme-cadre. En effet, la Commission fait procéder, en temps utile, par des experts indépendants, à une évaluation des activités et de leur gestion durant les cinq années qui précèdent cette évaluation.

Les contrats qui seront signés dans le cadre de l'action décrite au point 4 et 9.1 feront l'objet d'un rapport intermédiaire, ainsi que d'un rapport final.

Il sera tenu compte des rapports suivants lors de la préparation du cinquième programme-cadre :

- Rapport annuel de la Commission relatif aux activités de recherche et de développement technologique de l'Union européenne basé sur l'article 130P du Traité CE.
- Un rapport annuel de contrôle continu de chaque programme spécifique ainsi que du programme-cadre. Celui-ci sera élaboré par des experts indépendants.
- Un rapport d'évaluation quinquennal de chaque programme spécifique ainsi que du programme-cadre. Celui-ci sera également élaboré par des experts indépendants et publié en 1996.

ISSN 0254-1491

COM(96) 582 final

DOCUMENTS

FR 03 15

N° de catalogue : CB-CO-96-589-FR-C

ISBN 92-78-11628-9

Office des publications officielles des Communautés européennes

L-2985 Luxembourg