Rapport de la réunion du Groupe *ad hoc* de l'OMSA sur la tremblante

Original : anglais (EN)

23–25 avril 2024
Paris

Sommaire

1. Ouverture de la réunion 3

2. Nomination du président 3

3. Commentaires sur les articles du chapitre 14.8, Tremblante 3

3.1. Article 14.8.1 – Considérations générales 3

3.2. Article 14.8.2 – Marchandises dénuées de risques 4

3.3. Article 14.8.3 – Critères généraux pour la détermination du risque de tremblante d'un pays, d'une zone ou d'un compartiment 5

3.4. Article 14.8.4 – Risque négligeable de tremblante 5

3.5. Article 14.8.5 – Établissements dans lesquels le risque de tremblante est négligeable 6

3.6. Article 14.8.6 – Recommandations relatives à l'importation d'ovins et de caprins en provenance de pays ou de zones dans lesquels le risque de tremblante est négligeable 6

3.7. Article 14.8.7 – Recommandations relatives à l'importation d'ovins et de caprins de reproduction ou d'élevage en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque de tremblante négligeable 6

3.8. Article 14.8.8 – Recommandations relatives à l'importation d'ovins et de caprins destinés à l'abattage en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante 7

3.9. Article 14.8.9 – Recommandations relatives à l'importation de semence d'ovins et de caprins en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante 7

3.10. Article 14.8.10 – Recommandations relatives à l'importation d'embryons d'ovins et de caprins collectés *in vivo* autres que ceux mentionnés à l'article 14.8.2, et d'ovocytes ou embryons d'ovins ou de caprins produits *in vitro*, en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante 7

3.11. Article 14.8.11 – Recommandations relatives à l'importation de lait et de produits laitiers d'origine caprine ou ovine appelés à entrer dans la composition d'aliments pour ovins et caprins en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante 7

3.12. Article 14.8.12 – Recommandations relatives à l'importation de farines protéiques contenant des protéines d'ovins ou de caprins en provenance de pays, de zones ou de compartiments dans lesquels le risque de tremblante est négligeable 7

3.13. Article 14.8.13 – Recommandations relatives à l'importation des produits suivants issus d'ovins ou de caprins : crâne (renfermant l'encéphale, les ganglions et les yeux), colonne vertébrale (comprenant les ganglions et la moelle épinière), amygdales, thymus, rate, intestins, glandes surrénales, pancréas ou foie, ainsi que les produits protéiques qui en sont issus, en provenance de pays ou de zones dans lesquels le risque de tremblante est négligeable 7

3.14. Article 14.8.14 – Recommandations relatives à l'importation de matériels d'ovins ou de caprins appelés à entrer dans la préparation de produits biologiques 8

3.15. Article 14.8.15 – Procédés visant à réduire l'infectiosité au regard de la tremblante dans les farines protéiques issues d'ovins et de caprins 8

3.16. Article 14.8.16 – Surveillance 8

4. Étapes suivantes 8

Organisation mondiale de la santé animale

Service scientifique
scientific.dept@woah.org

12, rue de Prony
75017 Paris, France

T. +33 (0)1 44 15 18 88
F. +33 (0)1 42 67 09 87
woah@woah.org
www.woah.org

Liste des Annexes

Annexe 1. Mandat 9
Annexe 2. Liste des participants 11
Annexe 3. Références 12

Le Groupe ad hoc de l'OMSA sur la tremblante[1] (ci-après, le Groupe) a tenu une réunion sous forme présentielle du 23 au 25 avril 2024 au siège de l'OMSA à Paris, dans le but, d'une part, de procéder à une révision exhaustive du chapitre 14.8, Tremblante du *Code terrestre*, en réexaminant notamment le concept et les critères définissant le statut d'indemne de tremblante, et, d'autre part, de formuler des recommandations en réponse aux questions soulevées par les Membres concernant la sensibilité génétique à la maladie, la surveillance et la sécurisation des échanges internationaux de marchandises considérées comme étant à risque. Cette réunion est la première du Groupe.

1. Ouverture de la réunion

Au nom de la Docteure Montserrat Arroyo, Directrice générale adjointe de l'OMSA pour les normes internationales et la science, le Docteur Gregorio Torres, chef du Service scientifique, a remercié les experts et les représentants des Commissions spécialisées de l'OMSA ainsi que leurs institutions respectives pour leur engagement et soutien aux travaux du Groupe. Après avoir brièvement exposé le contexte de ce travail, il a souligné l'importance d'apporter une argumentation solide fondée sur des justifications scientifiques aux diverses dispositions envisagées dans le chapitre et de faire le point sur les carences des connaissances scientifiques.

Le Docteur Torres a également précisé que les commentaires attendus du Groupe concernant les points à réviser dans le chapitre 3.8.11, Tremblante, du *Manuel terrestre* devraient porter sur la cohérence requise par rapport à la révision du chapitre du *Code terrestre*.

2. Nomination du président

La Docteure Diane Sutton a été désignée présidente du Groupe et le Secrétariat de l'OMSA a exercé la fonction de rapporteur pour cette réunion. Les termes de référence et la liste des participants figurent respectivement aux Annexes 1 et 2 du présent document.

3. Commentaires sur les articles du chapitre 14.8, Tremblante

3.1. Article 14.8.1 – Considérations générales

Le Groupe est convenu que le chapitre ne devrait couvrir que la seule tremblante classique, étant donné que la tremblante non classique présente une incidence extrêmement faible et n'est pas considérée comme étant transmissible dans des conditions naturelles[1,2]. Le Groupe a constaté que cette approche est cohérente avec celle adoptée récemment pour le chapitre 11.4 du *Code terrestre* sur l'encéphalopathie spongiforme bovine. Le Groupe a également rédigé un texte contenant des informations épidémiologiques sur la transmission de la tremblante, en utilisant l'article 11.4.1 comme référence ; il a néanmoins fait observer que ces informations seraient davantage à leur place dans le *Manuel terrestre*. En outre, notant que le chapitre du *Manuel terrestre* se référait uniquement aux souches « classiques » et « atypiques », le Groupe a recommandé une actualisation du texte de ce chapitre afin de tenir compte de la détection d'autres souches non classiques, qui ne se limitent pas aux seules souches « atypiques ».

Compte tenu de la convention recommandée par la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres (ci-après, Commission du Code) concernant la désignation des espèces animales, le Groupe a proposé d'utiliser « ovins et caprins » au lieu de « moutons et chèvres ». Le Groupe est convenu que la définition d'un cas aux fins de l'application du *Code terrestre* devrait se limiter aux ovins et caprins d'élevage, car les animaux sauvages, maintenus ou non en captivité, ne sont généralement pas mélangés aux ovins et caprins domestiques ni recyclés dans les aliments pour animaux, de sorte qu'ils ne sont pas considérés comme jouant un rôle significatif dans la transmission de la tremblante. Les collections des parcs zoologiques devraient être également exclues de cette définition car il est fort improbable que ces animaux soient introduits dans les processus habituels d'équarrissage.

Notant que la formulation « ovins et caprins d'élevage » est sujette à diverses interprétations suivant les pays, le Groupe a clarifié qu'il s'agissait des espèces de moutons et de chèvres domestiques (*Ovis aries* et *Capra hircus*) ainsi que des membres des genres Ovis et Capra dès lors qu'ils sont élevés dans un contexte rendant très probables leur mélange avec des populations d'ovins et de caprins domestiques et le traitement de leurs cadavres dans une usine d'équarrissage, ce qui constitue une voie potentielle et significative de transmission durable de la tremblante. Le Groupe a pris note que certaines études d'inoculation expérimentale ont montré la sensibilité probable à la

[1] Note : Ce rapport du groupe *ad hoc* reflète ses opinions et ne reflète pas nécessairement celles de l'OMSA. Ce rapport doit être lu conjointement avec les rapports des réunions de la Commission scientifique, de la Commission du code et de la Commission des normes biologiques en septembre 2024 et février 2025, qui fournissent leurs considérations et commentaires.

tremblante d'autres espèces, dont les cervidés[3,4]. Toutefois, sachant qu'aucun cas naturel de tremblante n'a jamais été confirmé chez ces autres espèces, le Groupe a recommandé de ne pas les mentionner dans ce chapitre.

Le Groupe a noté que la période d'incubation de la tremblante varie en fonction de nombreux facteurs, dont la souche de l'agent causal et certaines caractéristiques de l'hôte comme son génotype ; en s'appuyant sur les statistiques des données accumulées, le Groupe a donc recommandé de considérer la période d'incubation comme étant de 14 à 60 mois[5–9]. Le Groupe a relevé que les périodes d'incubation données dans le *Code terrestre* sont généralement définies par leur durée maximale mais, dans le cas de la tremblante, le Groupe a proposé de donner une fourchette afin de guider les Membres dans leurs activités de surveillance. Le Groupe a toutefois souligné que le paramètre le plus important à prendre en compte est la durée écoulée entre le moment où l'animal contracte l'infection et celui où il est identifié comme cas par un test de diagnostic, qui peut précéder la manifestation de signes cliniques. Par conséquent, le Groupe a recommandé que le *Manuel terrestre* donne des précisions sur les différents stades de la période d'incubation auxquels chaque test de diagnostic peut détecter la tremblante, ce qui permettra d'améliorer la sensibilité de la surveillance, et qu'il soit envisagé de mentionner l'analyse des tissus lymphoïdes pratiquée *ante mortem* et *post mortem* dans le *Manuel terrestre*.

3.2. Article 14.8.2 – Marchandises dénuées de risques

Le Groupe a recommandé d'ajouter sur la liste des marchandises dénuées de risques[10-13], les embryons collectés *in vivo* issus d'ovins de génotype AA 136 ou de caprins de génotypes SS, DD 146, ou KK 222. Le Groupe n'a pas limité les embryons à ceux issus d'ovins présentant des génotypes résistants à la tremblante, c'est-à-dire avec présence d'alanine (A) au codon 136 et d'arginine (R) au codon 171 du gène du prion (voir la section 3.5 ci-dessous), car le processus de transfert d'embryons réduit fortement le risque de transmission de la tremblante, quel que soit le génotype hérité. Le Groupe a également pris note du fait qu'une étude récente sur le risque de tremblante associé au transfert d'embryons issus de brebis naturellement infectées et possédant le génotype VRQ/VRQ, a qualifié de faible ou négligeable le risque d'infectiosité résiduelle[13]. Néanmoins, étant donné que le *Manuel* de la Société internationale de technologie de l'embryon (IETS) indique certains auteurs considèrent que le risque de transmission lors de la collecte et transfert d'embryons à partir et vers des brebis possédant des génotypes très sensibles n'est pas négligeable, et que les études citées réalisées sur des embryons ovins portant un allèle de valine au codon 136 suggèrent que les embryons porteurs de cet allèle pourraient transmettre la tremblante (études dont la qualité est toutefois remise en cause par d'autres auteurs[14]), le Groupe a recommandé d'opter pour la prudence et d'exclure les embryons possédant le génotype associé à la sensibilité la plus élevée (c'est-à-dire porteurs de la valine au codon 136). S'agissant des embryons caprins collectés *in vivo*, les études sont plus rares et le Groupe a donc recommandé de ne reconnaître comme étant des marchandises dénuées de risque que les embryons caprins génétiquement résistants.

Le Groupe a recommandé de maintenir la gélatine et le collagène dans la liste des marchandises dénuées de risque, compte tenu du niveau insignifiant d'infectiosité présent par ces produits, dont le risque est encore plus réduit par les procédures habituelles de cuisson[15,16]. Le Groupe a relevé que la probabilité que les ovins et les caprins contractent la tremblante en ingérant de la gélatine ou du collagène fabriqués à partir d'animaux infectés est extrêmement faible, non seulement parce qu'il est rare que les peaux et les os d'ovins et de caprins soient utilisés pour fabriquer du collagène ou de la gélatine[17,18], mais aussi parce ces produits, en raison de leur prix, sont rarement utilisés pour l'alimentation ou la supplémentation en protéines des animaux sensibles.

Le Groupe a décidé ne pas inclure le sang fœtal dans la liste des marchandises dénuées de risque, contrairement à ce qui a été fait dans le chapitre 11.4 du *Code terrestre* sur l'encéphalopathie spongiforme bovine, car il ressort de certaines études que l'agent de la tremblante est présent dans le sang et que l'infection peut survenir avant la mise-bas[19]. Le Groupe a également précisé que le sang fœtal issu d'ovins et de caprins fait l'objet d'une demande sur le marché bien plus faible que celle de sang fœtal de veau.

Après avoir examiné le risque associé aux aliments extrudés pour animaux de compagnie, le Groupe n'a pas recommandé d'inclure ces produits dans la liste des marchandises dénuées de risque, compte tenu de leur potentiel d'infectiosité résiduelle. Le Groupe a reconnu que ces produits ne présentent aucun danger intrinsèque pour les animaux de compagnie (par ex. les chiens, les chats), ceux-ci n'étant pas sensibles à la tremblante. Néanmoins, le Groupe a fait observer que certaines circonstances rendaient plausible le risque que des animaux sensibles contractent la tremblante par le biais des aliments destinés aux animaux de compagnie, par exemple lorsque ces aliments sont donnés aux chiens de berger en contact avec les troupeaux au pâturage, lorsque les animaux d'élevage ont accidentellement accès à ces aliments, lorsque leurs propres aliments sont mélangée à ceux des animaux de compagnie ou exposés à une contamination croisée, ou encore lors d'ingestion par le bétail d'excréments de chiens nourris avec ces aliments pour animaux de compagnie. Le Groupe sollicitera tout de même l'avis des Commissions spécialisées de l'OMSA concernant l'éligibilité des aliments extrudés pour animaux de compagnie à figurer sur la

liste des marchandises dénuées de risque en fonction de l'usage final prévu, sachant que les aliments pour animaux de compagnie devraient être intégrés dans l'évaluation des risques décrite à l'article 14.8.3.

Le Groupe a souscrit à l'inclusion des autres marchandises mentionnées dans cet article, qui était conforme aux dispositions de l'actuel article 14.8.2.

3.3. Article 14.8.3 – Critères généraux pour la détermination du risque de tremblante d'un pays, d'une zone ou d'un compartiment

Le Groupe a examiné le concept d'« indemne de tremblante ». Faisant suite aux recommandations de la Commission scientifique et de la Commission du Code, le Groupe a étudié la possibilité de remplacer les dispositions existantes relatives au statut indemne (d'un pays, une zone, un compartiment ou un établissement) par le concept de risque négligeable, et conclu que l'approche suivie dans le chapitre 11.4 du *Code terrestre* sur l'encéphalopathie spongiforme bovine pouvait être appliquée dans le chapitre sur la tremblante. La Groupe a estimé qu'au même titre que l'ESB, la tremblante est une maladie à prion qui se caractérise par une période d'incubation longue, ce qui rend difficile la détermination de l'« absence de maladie » (statut indemne) au moyen des outils de la surveillance, compte tenu de la durée de la période d'incubation et de la lenteur avec laquelle se propage la maladie. Par conséquent, le Groupe a recommandé de remplacer tout au long du chapitre la mention d'« indemne de tremblante » par celle de « présentant un risque négligeable de tremblante ». Le Groupe a rédigé l'article 14.8.3 en se basant sur l'article 11.4.3 comme référence et en adaptant le texte aux spécificités de la tremblante.

Au paragraphe sur l'évaluation du risque d'introduction, le Groupe a utilisé le terme « provenant de ruminants » plutôt que « provenant d'ovins et de caprins », afin de se prémunir contre tout risque de transmission croisée inter-espèces du prion causal par le biais des farines protéiques. Cette décision s'appuie également sur le fait que des cas naturels d'ESB ont été rapportés chez des chèvres[20,21], et que les ovins et caprins peuvent contracter l'infection par l'agent de l'ESB suite à une exposition à des farines protéiques contaminées.

Au paragraphe sur l'évaluation de l'exposition, le Groupe a recommandé que même en cas de détection de tremblante non classique, la carcasse de l'animal en cause ne soit pas présentée à l'équarrissage mais soumise à une destruction appropriée afin d'empêcher toute introduction de l'agent infectieux dans la chaîne alimentaire, compte tenu de la possibilité de transmission de l'agent de la tremblante non classique révélée par des études conduites dans des conditions expérimentales (en dehors du terrain)[22,23].

En particulier, dans le paragraphe sur les mesures d'atténuation du risque, le Groupe a estimé important de clarifier que l'interdiction visant l'alimentation des ruminants n'était pas la seule mesure permettant d'atténuer le risque de recyclage de l'agent de la tremblante. Ce risque est considéré comme suffisamment maîtrisé dès lors que l'alimentation de ruminants avec des farines protéiques n'est pas pratiquée dans le pays ou la zone dont il s'agit.

S'agissant du paragraphe sur les mesures d'atténuation du risque, le Groupe a souligné que les importations d'animaux vivants possédant le génotype résistant sont exemptes de risque. Cependant, les pays importateurs sont en droit d'exiger des tests de vérification supplémentaires afin de confirmer le génotype des animaux importés.

3.4. Article 14.8.4 – Risque négligeable de tremblante

Pour la rédaction de cet article, le Groupe s'est appuyé sur les dispositions de l'article 11.4.4 ainsi que sur l'actuel article 14.8.3 du *Code terrestre*. Le Groupe a souligné que les recommandations n'ont pas pour but d'alourdir les conditions à remplir pour qu'un pays ou une zone soient reconnus comme présentant un risque négligeable, comme le prévoit l'actuel article 14.8.3. Tout en estimant que les pays qui satisfont déjà aux conditions de l'alinéa 2a) de l'actuel article 14.8.3 ne devraient pas rencontrer de difficulté à se conformer aux exigences décrites dans les paragraphes proposés, le Groupe a recommandé, à des fins d'acceptabilité, de conserver l'essence de l'actuel alinéa 2a), en se référant aux dispositions de l'article 1.4.6 du *Code terrestre* relatives au statut historiquement indemne de maladie.

Le Groupe n'a pas introduit les concepts de risque maîtrisé ou de risque indéterminé qui figurent aux articles 11.4.5 et 11.4.7 du *Code terrestre*. Le Groupe a estimé que la pertinence des dispositions repose sur la différenciation entre des risques négligeables et des risques qui ne le sont pas. L'ajout d'un niveau supplémentaire dans la catégorie des risques maîtrisés ne présente aucune utilité, dans la mesure où il n'induit pas d'exigences spécifiques et pertinentes applicables aux échanges internationaux de marchandises. De plus, un pays ou une zone qui ne remplissent pas les conditions pour être reconnus comme présentant un risque négligeable seront considérés par défaut comme présentant un risque non négligeable. Toutefois, le Groupe a noté que l'article 14.8.5 se réfère au concept de risque maîtrisé tel qu'il est utilisé à l'article 11.4.5, qui envisage la situation d'un établissement situé dans un pays ou une

zone dans lesquels les conditions requises pour considérer le risque comme négligeable n'ont pas été intégralement remplies au cours des sept années précédentes.

Le Groupe a proposé de supprimer l'actuel article 14.8.4 car il a considéré que l'existence de dispositions spécifiques pour les compartiments indemnes n'apportait aucun avantage supplémentaire par rapport aux recommandations existantes pour les établissements indemnes. Il est peu probable que les pays cherchent à mettre en place des compartiments indemnes alors que la solution offerte par les établissements indemnes est plus pratique et moins coûteuse en ressources.

3.5. Article 14.8.5 – Établissements dans lesquels le risque de tremblante est négligeable

Le Groupe a observé que certaines dispositions visant à qualifier un établissement comme présentant un risque négligeable de tremblante prévoient des mesures qui sont applicables à l'échelle du pays ou de la zone, et qui ne sont donc pas du ressort d'un établissement individuel. Le Groupe a estimé qu'il s'agit d'un aspect essentiel, car le statut d'un établissement en tant que présentant un risque négligeable ne peut être garanti que si certaines mesures sont prises de manière globale à l'échelle du pays, ce qui est le cas de la surveillance et de l'interdiction visant l'alimentation des ruminants, ainsi que du principe général de ne pas inclure de farines protéiques issues de ruminants dans l'alimentation donnée aux ovins et aux caprins.

Le Groupe a proposé de préciser qu'un audit devrait être effectué par un représentant de l'Autorité vétérinaire dûment habilité (pas nécessairement un vétérinaire officiel), l'inspection des animaux devant cependant être réalisée par un vétérinaire officiel. Le Groupe va néanmoins solliciter l'avis de la Commission du Code sur la terminologie appropriée à utiliser dans chaque cas, « Autorité vétérinaire », « Autorité compétente » ou « Services vétérinaires ».

Le Groupe a estimé que les ovins de sérotype AA 136 et RR 171 ainsi que les caprins de génotype SS, DD 146 ou KK 222 sont résistants à la tremblante ; cela signifie que ces animaux ne peuvent acquérir l'infection ni contracter la maladie, mais aussi qu'ils ne peuvent transmettre l'agent de la tremblante dans des conditions naturelles[5,24-56]. Par conséquent, le Groupe a mentionné les génotypes résistants chaque fois que nécessaire, en particulier aux articles 14.8.7, 14.8.8, 14.8.11 et 14.8.14.

Le Groupe a précisé que la détermination du génotype constitue une mesure suffisante et autonome pour garantir qu'un établissement présente un risque négligeable de tremblante ; cela implique toutefois un certain nombre de procédures pour certifier que tous les animaux du troupeau ou du cheptel possèdent bien ces génotypes ; par conséquent, il est recommandé que les établissements, même eux qui n'ont que des animaux possédant ces génotypes, se conforment également à d'autres dispositions afin de garantir que le niveau du risque demeure négligeable.

Le Groupe a estimé envisageable de réduire la durée, actuellement de sept ans, pendant laquelle les conditions décrites à l'article 14.8.4 doivent avoir été remplies, dès lors que les animaux génétiquement sensibles à la tremblante sont soumis à un test de détection de la tremblante *ante mortem*. Étant donné que les tests *ante mortem* ne figurent pas actuellement parmi les épreuves prescrites dans le *Manuel terrestre*, le Groupe a demandé à la Commission des normes biologiques d'évaluer ces méthodes afin d'envisager leur inclusion dans le *Manuel terrestre*.

3.6. Article 14.8.6 – Recommandations relatives à l'importation d'ovins et de caprins en provenance de pays ou de zones dans lesquels le risque de tremblante est négligeable

Le Groupe a décidé de maintenir les dispositions applicables aux importations en provenance de pays ou de zones dans lesquels le risque de tremblante est négligeable.

3.7. Article 14.8.7 – Recommandations relatives à l'importation d'ovins et de caprins de reproduction ou d'élevage en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque de tremblante négligeable

Le Groupe a recommandé de maintenir les dispositions actuelles, en ajoutant les recommandations afférentes à la résistance génétique.

3.8. Article 14.8.8 – Recommandations relatives à l'importation d'ovins et de caprins destinés à l'abattage en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante

Le Groupe a proposé de remplacer « les ovins et les caprins atteints de la maladie sont mis à mort et en totalité détruits » par « les mesures d'atténuation du risque énumérées aux deux premiers tirets de l'alinéa ii), paragraphe 1b) de l'article 14.8.3 sont effectivement appliquées », car il a jugé le texte original non seulement ambigu, mais insuffisant pour atténuer le risque de tremblante. Ce remplacement concerne chaque occurrence du texte dans le chapitre, y compris aux articles 14.8.10 et 14.8.13.

Le Groupe a ajouté dans cet article des recommandations concernant les profils génétiques de la résistance.

3.9. Article 14.8.9 – Recommandations relatives à l'importation de semence d'ovins et de caprins en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante

Le Groupe a recommandé de maintenir les dispositions actuelles.

3.10. Article 14.8.10 – Recommandations relatives à l'importation d'embryons d'ovins et de caprins collectés *in vivo* autres que ceux mentionnés à l'article 14.8.2, et d'ovocytes ou embryons d'ovins ou de caprins produits *in vitro*, en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante

Le Groupe a recommandé de maintenir les dispositions actuelles, sauf pour ce qui concerne l'exclusion des embryons d'ovins et de caprins collectés *in vivo* mentionnés à l'article 14.8.2. Le Groupe a considéré que les embryons produits *in vitro* ne sont pas sûrs, contrairement aux embryons collectés *in vivo*, même lorsqu'ils sont issus d'animaux possédant un génotype résistant, car, d'une part, aucune étude n'a été réalisée démontrant qu'ils ne présentent pas de danger, et, d'autre part, les nombreuses procédures utilisées pour leur traitement ne garantissent pas l'absence d'infectiosité résiduelle.

3.11. Article 14.8.11 – Recommandations relatives à l'importation de lait et de produits laitiers d'origine caprine ou ovine appelés à entrer dans la composition d'aliments pour ovins et caprins en provenance de pays ou de zones non considérés comme présentant un risque négligeable de tremblante

Le Groupe a recommandé de maintenir les dispositions actuelles, en ajoutant les recommandations afférentes à la résistance génétique.

3.12. Article 14.8.12 – Recommandations relatives à l'importation de farines protéiques contenant des protéines d'ovins ou de caprins en provenance de pays, de zones ou de compartiments dans lesquels le risque de tremblante est négligeable

Le Groupe a reformulé les recommandations actuelles sur les farines protéiques, car il a estimé que les restrictions au commerce des farines protéiques seront mieux prises en compte dans le cadre des dispositions destinées à démontrer que le risque de tremblante est négligeable. En prenant comme référence le chapitre 11.4 relatif à l'encéphalopathie spongiforme bovine, le Groupe a recommandé d'ajouter une disposition similaire concernant le traitement des farines protéiques. Nonobstant les recommandations relatives à l'importation de farines protéiques en provenance de pays, de zones ou de compartiments dans lesquels le risque de tremblante est négligeable, le Groupe a souligné que ces farines protéiques ne devraient pas faire partie de l'alimentation des ovins et des caprins, pour les raisons indiqués au point 3.3 ci-dessus.

3.13. Article 14.8.13 – Recommandations relatives à l'importation des produits suivants issus d'ovins ou de caprins : crâne (renfermant l'encéphale, les ganglions et les yeux), colonne vertébrale (comprenant les ganglions et la moelle épinière), amygdales, thymus, rate, intestins, glandes surrénales, pancréas ou foie, ainsi que les produits protéiques qui en sont issus, en provenance de pays ou de zones dans lesquels le risque de tremblante est négligeable

Le Groupe a recommandé de maintenir les dispositions actuelles et a souligné que cet article est important pour les fabricants d'aliments pour animaux de compagnie qui procèdent à la transformation des produits cibles cités dans cet article.

3.14. Article 14.8.14 – Recommandations relatives à l'importation de matériels d'ovins ou de caprins appelés à entrer dans la préparation de produits biologiques

Le Groupe a recommandé de maintenir les dispositions actuelles, en ajoutant les recommandations afférentes à la résistance génétique.

3.15. Article 14.8.15 – Procédés visant à réduire l'infectiosité au regard de la tremblante dans les farines protéiques issues d'ovins et de caprins

Le Groupe a considéré que les dispositions prévues à l'article 11.4.19 sont également pertinentes pour de chapitre ; il les a donc reprises dans cet article.

3.16. Article 14.8.16 – Surveillance

Le Groupe a rédigé cet article en se basant sur l'article 11.4.20 du *Code terrestre* comme référence et en l'adaptant à la tremblante. Le Groupe s'est déclaré favorable au maintien des paramètres recommandés dans le chapitre actuel sur la sensibilité des systèmes de surveillance, à savoir une probabilité de détecter la tremblante avec un niveau de confiance de 95 % si la tremblante est présente dans la population, dès lors que la prévalence est supérieure à 0,1 % dans l'année. S'il faut rappeler que le *Code terrestre* n'a pas vocation à être contraignant, cette spécification pourrait néanmoins orienter les Membres dans la mise en œuvre de la surveillance. Le Groupe sollicitera l'avis des Commissions spécialisées de l'OMSA concernant le maintien de cette indication dans cet article ou son déplacement à un autre endroit.

S'agissant du paragraphe sur la stratégie de surveillance, le Groupe a identifié trois groupes cibles pour l'échantillonnage, compte tenu des situations où la tremblante est susceptible d'être détectée :

- Concernant le groupe cible « Tous les ovins et caprins âgés de plus de 18 mois qui sont notifiés à l'Autorité vétérinaire ou sont connus de celle-ci, présentent des signes cliniques évocateurs de la tremblante, sont présentés à l'inspection *ante mortem* à l'abattoir ou n'ont pas répondu favorablement au traitement, sont prostrés ou meurent », le Groupe a recommandé de tester **tous** les animaux de cette catégorie, compte tenu de la probabilité élevée de détecter la tremblante dans ce groupe.

- Concernant les groupes cibles « Autres ovins et caprins âgés de plus de 18 mois, incapables de se lever ou de marcher sans aide, ou trouvés morts » et « ovins et caprins apparemment non atteints mais appartenant au groupe d'âge où la tremblante est le plus susceptible d'être présente et détectée. Dans la plupart des pays, il s'agit des animaux âgés de 18 à 60 mois », le Groupe a clarifié qu'il suffira de tester une fraction de la population d'ovins et caprins de chacune de ces deux catégories, contrairement au groupe cible précédent. La définition de ces groupes comme étant constituée des animaux à partir de l'âge de « 18 mois » se justifie par les statistiques qui ont montré que la tremblante est le plus souvent détectée chez des ovins et des caprins âgés de 18 à 60 mois[57,58].

Afin de soutenir les Membres dans leurs activités de surveillance, le Groupe a souligné la nécessité de préciser dans le *Manuel terrestre* la teneur des tests *ante mortem* et l'âge des animaux devant être soumis à ces tests. Le Groupe a également noté que la classification d'un cas comme étant un cas de tremblante nécessite que des tests différentiels soient réalisés afin de distinguer la tremblante d'autres encéphalopathies spongiformes transmissibles telles que l'ESB et la cachexie chronique.

4. Étapes suivantes

Le Groupe est convenu de travailler sur le projet de rapport qui lui sera distribué par voie électronique en vue de sa finalisation, avant d'en soumettre les recommandations à la considération de la Commission scientifique et de la Commission du Code lors de leurs réunions respectives de septembre 2024.

Annexe 1. Mandat

RÉUNION DU GROUPE *AD HOC* DE L'OMSA SUR LA TREMBLANTE

Paris, 23-25 avril 2024

---

1. Objet

Le Groupe ad hoc sur la tremblante est convoqué pour procéder à la révision exhaustive du chapitre 14.8, Tremblante, du *Code terrestre*.

Le Groupe ad hoc se réunit sous l'autorité de la Directrice générale et lui fait directement rapport.

2. Généralités

Le chapitre 14.8, Tremblante, du *Code terrestre* a été adopté en 2002 et sa dernière révision date de 2011. Depuis lors, plusieurs Membres de l'OMSA ont demandé qu'il soit procédé à la révision du chapitre 14.8, en particulier pour réexaminer le concept d'absence de tremblante et les critères définissant le statut indemne ainsi que les recommandations relatives à la sécurité sanitaire des échanges internationaux de marchandises considérées comme étant à risque.

La dernière version du chapitre 3.8.11, Tremblante, du *Manuel terrestre* a été adoptée en 2022.

Par suite de l'adoption en mai 2023, lors de la 90e Session générale, de la définition de « farines protéiques » dans le *Glossaire*, parallèlement à la suppression de la définition de « farines de viandes et d'os » du *Glossaire*, la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres avait proposé, lors de sa réunion de septembre 2023, de supprimer la mention aux « cretons » dans le chapitre 14.8 et avait distribué le chapitre aux Membres afin de recueillir leurs commentaires. Mise à part cette modification, aussi bien la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres que la Commission scientifique pour les maladies animales sont convenues d'entreprendre une révision du chapitre 14.8 afin de présenter aux Membres des recommandations actualisées relatives à la prévention, la détection précoce, la notification et le contrôle de la tremblante.

3. Mesures/Questions spécifiques à examiner

Le Groupe ad hoc est chargé d'effectuer une révision et actualisation exhaustives du chapitre 14.8, qui portera en particulier sur les points suivants, sans s'y limiter :

1. Élaborer la définition d'un « cas de tremblante » pour l'intégrer à l'article 14.8.1 ;
2. Évaluer la faisabilité de remplacer les recommandations existantes basées sur le statut indemne (pays, zone, compartiment, établissement) par des recommandations fondées sur le concept de risque négligeable, et proposer les amendements appropriés.
3. Réviser les articles relatifs aux échanges internationaux sûrs des marchandises, notamment en évaluant la nécessité d'introduire le critère de la résistance génétique parmi les solutions pour garantir la sécurité des échanges, et proposer les amendements appropriés.
4. Rédiger des recommandations relatives à la surveillance de la tremblante.

4. Éléments à prendre en considération

Les membres du Groupe devront prendre en considérations les éléments suivants :

- Le chapitre 14.8, Tremblante et le chapitre 11.4, Encéphalopathie spongiforme bovine, du *Code terrestre* ;
- Le chapitre 3.8.11, Tremblante, du *Manuel terrestre* ;
- Le rapport de la réunion de la Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres de septembre 2023 ;
- Les sujets spécifiques retenus pour faire l'objet d'un examen lors la révision du chapitre 14.8, Tremblante, sur la base des commentaires soumis par les Membres entre 2012 et 2023 ;

- Le cadre relatif aux chapitres du *Code terrestre* dédiés à des maladies particulières, document décrivant en détail la structure et le contenu des chapitres dédiés à une maladie particulière afin d'harmoniser les différents chapitres.

Le Groupe veillera à ce que les amendements proposés soient fondés sur les informations scientifiques les plus récentes, ainsi qu'à leur cohérence au regard de la structure et du champ d'application du *Code terrestre*.

5. Exigences préalables

Les membres du Groupe ad hoc seront tenus de :

- signer l'engagement relatif à la confidentialité des informations (s'ils ne l'ont pas déjà fait),
- remplir la déclaration d'intérêts,
- lire et s'engager à respecter la politique de l'OMSA en matière de gestion des données personnelles,
- bien connaître la structure du *Code terrestre* et du *Manuel terrestre* et utiliser les définitions du Glossaire de manière appropriée,
- lire les documents de travail distribués par le Secrétariat de l'OMSA avant la réunion,
- contribuer aux discussions et à la rédaction des textes,
- accepter le principe du maintien en activité du Groupe entre deux réunions, de manière à garantir la continuité des travaux.

6. Résultats attendus

Le rapport de la réunion, avec le projet de chapitre 14.8 révisé du *Code terrestre*, et la justification des décisions et des textes proposés, ainsi que les références utilisées.

7. Présentation des résultats / délais

Le Groupe *ad hoc* soumettra son rapport dans un délai de deux semaines suivant la date de la réunion.

Annexe 2. Liste des participants

RÉUNION DU GROUPE *AD HOC* DE L'OMSA SUR LA TREMBLANTE

Paris, 23-25 avril 2024

_____

MEMBRES DU GROUPE AD HOC

Dre Diane Sutton (présidente)
Directrice adjointe
Small Ruminant Health
Ruminant Health Center
Strategy and Policy
USDA, APHIS, VS
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Dre Fernanda Mejia-Salazar
Spécialiste des politiques et des programmes
Programme ESB
Section des programmes sur les prions et les équidés
Direction de la santé animale
Agence canadienne d'inspection des aliments
CANADA

Dr Angel Ortiz Pelaez
Responsable scientifique senior
Unité sur les dangers biologiques et les contaminants
Autorité européenne de sécurité des aliments
UNION EUROPÉENNE

Dre Barbara Iulini
Directeur vétérinaire
Istituto Zooprofilattico del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta
ITALIE

Dr Yoshifumi Iwamaru
Division of Viral Disease and Epidemiology
National Institute of Animal Health
National Agricultural Research Organization
JAPON

REPRÉSENTANTS DES COMMISSIONS SPÉCIALISÉES

Dre Silvia Bellini
Commission scientifique pour les maladies animales
ITALIE

Dr Bernardo Todeschini
Commission des normes sanitaires pour les animaux terrestres
BRÉSIL

SIÈGE DE L'OMSA

Dr Gregorio Torres
Chef de Service
Service scientifique

Dre Charmaine Chng
Adjointe du chef du Service
Service scientifique

Dre Yuka Moribe
Administratrice auxiliaire
Service scientifique

Dr Su Youn Park
Responsable scientifique
Service des Normes

Annexe 3. Références

RÉUNION DU GROUPE *AD HOC* DE L'OMSA SUR LA TREMBLANTE

Paris, 23-25 avril 2024

_____

1. Authority (EFSA) EFS, Arnold M, Ru G, et al. Scientific report on the analysis of the 2-year compulsory intensified monitoring of atypical scrapie. *EFSA Journal*. 2021;19(7):e06686. doi:10.2903/j.efsa.2021.6686

2. Ortiz-Peláez A, Arnold ME, Vidal-Diez A. Epidemiological investigations on the potential transmissibility of a rare disease: the case of atypical scrapie in Great Britain. *Epidemiol Infect*. 2016;144(10):2107-2116. doi:10.1017/S0950268816000303

3. Greenlee J, Moore S, Smith J, Greenlee MH, Kunkle R. Scrapie transmits to white-tailed deer by the oral route and has a molecular profile similar to chronic wasting disease and distinct from the scrapie inoculum. *Prion*. 2015;9:S62-S62.

4. Greenlee JJ, Smith JD, Kunkle RA. White-tailed deer are susceptible to the agent of sheep scrapie by intracerebral inoculation. *Vet Res*. 2011;42(1):107. doi:10.1186/1297-9716-42-107

5. Baylis M, Chihota C, Stevenson E, et al. Risk of scrapie in British sheep of different prion protein genotype. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 9):2735-2740. doi:10.1099/vir.0.79876-0

6. Wineland NE, Detwiler LA, Salman MD. Epidemiologic analysis of reported scrapie in sheep in the United States: 1,117 cases (1947-1992). *J Am Vet Med Assoc*. 1998;212(5):713-718.

7. Laplanche JL, Elsen JMJM, Eychenne F, et al. Scrapie outbreak in sheep after oral exposure to infective gastrointestinal nematode larvae. In: Elsevier; 1996. https://hal.inrae.fr/hal-02766952

8. Acín C, Bolea R, Monzón M, et al. Classical and Atypical Scrapie in Sheep and Goats. Review on the Etiology, Genetic Factors, Pathogenesis, Diagnosis, and Control Measures of Both Diseases. *Animals (Basel)*. 2021;11(3):691. doi:10.3390/ani11030691

9. Fast C, Groschup MH. Classical and Atypical Scrapie in Sheep and Goats. In: Zou WQ, Gambetti P, eds. *Prions and Diseases: Volume 2, Animals, Humans and the Environment*. Springer; 2013:15-44. doi:10.1007/978-1-4614-5338-3_2

10. Wang S, Cockett NE, Miller JM, et al. Polymorphic distribution of the ovine prion protein (*PrP*) gene in scrapie-infected sheep flocks in which embryo transfer was used to circumvent the transmissions of scrapie. *Theriogenology*. 2002;57(7):1865-1875. doi:10.1016/S0093-691X(02)00673-8

11. Low JC, Chambers J, McKelvey WAC, McKendrick IJ, Jeffrey M. Failure to transmit scrapie infection by transferring preimplantation embryos from naturally infected donor sheep. *Theriogenology*. 2009;72(6):809-816. doi:10.1016/j.theriogenology.2009.05.017

12. Hazards EP on B. Scientific Opinion on the risk of transmission of classical scrapie via in vivo derived embryo transfer in ovine animals. *EFSA Journal*. 2013;11(2):3080. doi:10.2903/j.efsa.2013.3080

13. Ihap) UM de RI/ E 1225 IHAP (UMR IE 1225 –. Assessment of classical scrapie infectivity in sheep embryos. *EFSA Supporting Publications*. 2017;14(9):1300E. doi:10.2903/sp.efsa.2017.EN-1300

14. Foster JD, Goldmann W, Hunter N. Evidence in Sheep for Pre-Natal Transmission of Scrapie to Lambs from Infected Mothers. *PLOS ONE*. 2013;8(11):e79433. doi:10.1371/journal.pone.0079433

15. Authority (EFSA) EFS. Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) on the "Quantitative assessment of the human BSE risk posed by gelatine with respect to residual BSE." *EFSA Journal*. 2006;4(1):312. doi:10.2903/j.efsa.2006.312

16. Hazards (BIOHAZ) EP on B, Koutsoumanis K, Allende A, et al. Potential BSE risk posed by the use of ruminant collagen and gelatine in feed for non-ruminant farmed animals. *EFSA Journal*. 2020;18(10):e06267. doi:10.2903/j.efsa.2020.6267

17. Gómez-Guillén MC, Giménez B, López-Caballero ME, Montero MP. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocolloids*. 2011;25(8):1813-1827. doi:10.1016/j.foodhyd.2011.02.007

18. Alipal J, Mohd Pu'ad NAS, Lee TC, et al. A review of gelatin: Properties, sources, process, applications, and commercialisation. *Materials Today: Proceedings*. 2021;42:240-250. doi:10.1016/j.matpr.2020.12.922

19. Sisó S, Jeffrey M, Houston F, Hunter N, Martin S, González L. Pathological phenotype of sheep scrapie after blood transfusion. *J Comp Pathol*. 2010;142(1):27-35. doi:10.1016/j.jcpa.2009.06.002

20. Spiropoulos J, Lockey R, Sallis RE, et al. Isolation of prion with BSE properties from farmed goat. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(12):2253-2261. doi:10.3201/eid1712.110333

21. Eloit M, Adjou K, Coulpier M, et al. BSE agent signatures in a goat. *Veterinary Record*. 2005;156(16):523-524. doi:10.1136/vr.156.16.523-b

22. Simmons MM, Konold T, Simmons HA, et al. Experimental transmission of atypical scrapie to sheep. *BMC Vet Res*. 2007;3:20. doi:10.1186/1746-6148-3-20

23. Simmons MM, Moore SJ, Konold T, et al. Experimental oral transmission of atypical scrapie to sheep. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(5):848-854. doi:10.3201/eid1705.101654

24. Baylis M, Goldmann W. The genetics of scrapie in sheep and goats. *Curr Mol Med*. 2004;4(4):385-396. doi:10.2174/1566524043360672

25. Belt PBGM, Muileman IH, Schreuder BEC, Bos-de Ruijter J, Gielkens ALJ, Smits MA. Identification of five allelic variants of the sheep PrP gene and their association with natural scrapie. *Journal of General Virology*. 1995;76(3):509-517. doi:10.1099/0022-1317-76-3-509

26. Billinis C, Psychas V, Leontides L, et al. Prion protein gene polymorphisms in healthy and scrapie-affected sheep in Greece. *Journal of General Virology*. 2004;85(2):547-554. doi:10.1099/vir.0.19520-0

27. Clouscard C, Beaudry P, Elsen JM, et al. Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *Journal of General Virology*. 1995;76(8):2097-2101. doi:10.1099/0022-1317-76-8-2097

28. Goldmann W, Hunter N, Smith G, Foster J, Hope J. PrP Genotype and Agent Effects in Scrapie: Change In Allelic Interaction With Different Isolates of Agent in Sheep, a Natural Host of Scrapie. *Journal of General Virology*. 1994;75(5):989-995. doi:10.1099/0022-1317-75-5-989

29. González L, Pitarch JL, Martin S, et al. Influence of Polymorphisms in the Prion Protein Gene on the Pathogenesis and Neuropathological Phenotype of Sheep Scrapie after Oral Infection. *Journal of Comparative Pathology*. 2014;150(1):57-70. doi:10.1016/j.jcpa.2013.10.001

30. Hunter N, Goldmann W, Smith G, Hope J. The association of a codon 136 PrP gene variant with the occurrence of natural scrapie. *Archives of Virology*. 1994;137(1):171-177. doi:10.1007/BF01311184

31. Jeffrey M, Martin S, Chianini F, Eaton S, Dagleish MP, González L. Incidence of infection in Prnp ARR/ARR sheep following experimental inoculation with or natural exposure to classical scrapie. *PLoS One*. 2014;9(3):e91026. doi:10.1371/journal.pone.0091026

32. Lacroux C, Cassard H, Simmons H, et al. Classical scrapie transmission in ARR/ARR genotype sheep. *J Gen Virol*. 2017;98(8):2200-2204. doi:10.1099/jgv.0.000861

33. McIntyre KM, Gubbins S, Goldmann W, Hunter N, Baylis M. Epidemiological Characteristics of Classical Scrapie Outbreaks in 30 Sheep Flocks in the United Kingdom. *PLOS ONE*. 2008;3(12):e3994. doi:10.1371/journal.pone.0003994

34. Ortiz-Pelaez A, Bianchini J. The impact of the genotype on the prevalence of classical scrapie at population level. *Vet Res*. 2011;42(1):31. doi:10.1186/1297-9716-42-31

35. Tongue SC, Pfeiffer DU, Warner R, Elliott H, Del Rio Vilas V. Estimation of the relative risk of developing clinical scrapie: the role of prion protein (PrP) genotype and selection bias. *Veterinary Record*. 2006;158(2):43-50. doi:10.1136/vr.158.2.43

36. Westaway D, Zuliani V, Cooper CM, et al. Homozygosity for prion protein alleles encoding glutamine-171 renders sheep susceptible to natural scrapie. *Genes Dev*. 1994;8(8):959-969. doi:10.1101/gad.8.8.959

37. Acutis PL, Bossers A, Priem J, et al. Identification of prion protein gene polymorphisms in goats from Italian scrapie outbreaks. *Journal of General Virology*. 2006;87:1029-1033. doi:10.1099/vir.0.81440-0

38. Acutis PL, Martucci F, D'Angelo A, et al. Resistance to classical scrapie in experimentally challenged goats carrying mutation K222 of the prion protein gene. *Vet Res*. 2012;43:8. doi:10.1186/1297-9716-43-8

39. Aguilar-Calvo P, Espinosa JC, Pintado B, et al. Role of the Goat K222-PrPC Polymorphic variant in Prion Infection Resistance. *Journal of Virology*. 2014;88(5):2670-2676. doi:10.1128/JVI.02074-13

40. Barillet F, Mariat D, Amigues Y, et al. Identification of seven haplotypes of the caprine PrP gene at codons 127, 142, 154, 211, 222 and 240 in French Alpine and Saanen breeds and their association with classical scrapie. *Journal of General Virology*. 2009;90(3):769-776. doi:10.1099/vir.0.006114-0

41. Billinis C, Panagiotidis CH, Psychas V, et al. Prion protein gene polymorphisms in natural goat scrapie. *J Gen Virol*. 2002;83(Pt 3):713-721. doi:10.1099/0022-1317-83-3-713

42. Cinar MU, Schneider DA, Waldron DF, O'Rourke KI, White SN. Goats singly heterozygous for *PRNP* S146 or K222 orally inoculated with classical scrapie at birth show no disease at ages well beyond 6 years. *The Veterinary Journal*. 2018;233:19-24. doi:10.1016/j.tvjl.2017.12.019

43. Corbière F, Perrin-Chauvineau C, Lacroux C, et al. PrP-associated resistance to scrapie in five highly infected goat herds. *Journal of General Virology*. 2013;94(1):241-245. doi:10.1099/vir.0.047225-0

44. Hazards (BIOHAZ) EP on B, Ricci A, Allende A, et al. Genetic resistance to transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in goats. *EFSA Journal*. 2017;15(8):e04962. doi:10.2903/j.efsa.2017.4962

45. Fragkiadaki EG, Vaccari G, Ekateriniadou LV, et al. PRNP genetic variability and molecular typing of natural goat scrapie isolates in a high number of infected flocks. *Veterinary Research*. 2011;42(1):104. doi:10.1186/1297-9716-42-104

46. Georgiadou S, Ortiz-Pelaez A, Simmons MM, et al. Goats with aspartic acid or serine at codon 146 of the PRNP gene remain scrapie-negative after lifetime exposure in affected herds in Cyprus. *Epidemiology & Infection*. 2017;145(2):326-328. doi:10.1017/S0950268816002272

47. Goldmann W, Ryan K, Stewart P, et al. Caprine prion gene polymorphisms are associated with decreased incidence of classical scrapie in goat herds in the United Kingdom. *Veterinary Research*. 2011;42(1):110. doi:10.1186/1297-9716-42-110

48. Lacroux C, Perrin-Chauvineau C, Corbière F, et al. Genetic Resistance to Scrapie Infection in Experimentally Challenged Goats. *Journal of Virology*. 2014;88(5):2406-2413. doi:10.1128/jvi.02872-13

49. Maestrale C, Cancedda MG, Pintus D, et al. Genetic and Pathological Follow-Up Study of Goats Experimentally and Naturally Exposed to a Sheep Scrapie Isolate. *Journal of Virology*. 2015;89(19):10044-10052. doi:10.1128/jvi.01262-15

50. Ortiz-Pelaez A, Georgiadou S, Simmons MM, et al. Allelic variants at codon 146 in the PRNP gene show significant differences in the risk for natural scrapie in Cypriot goats. *Epidemiology & Infection*. 2015;143(6):1304-1310. doi:10.1017/S0950268814002064

51. Papasavva-Stylianou P, Kleanthous M, Toumazos P, Mavrikiou P, Loucaides P. Novel polymorphisms at codons 146 and 151 in the prion protein gene of Cyprus goats, and their association with natural scrapie. *The Veterinary Journal*. 2007;173(2):459-462. doi:10.1016/j.tvjl.2005.09.013

52. Papasavva-Stylianou P, Windl O, Saunders G, Mavrikiou P, Toumazos P, Kakoyiannis C. *PrP* gene polymorphisms in Cyprus goats and their association with resistance or susceptibility to natural scrapie. *The Veterinary Journal*. 2011;187(2):245-250. doi:10.1016/j.tvjl.2009.10.015

53. Papasavva-Stylianou P, Simmons MM, Ortiz-Pelaez A, Windl O, Spiropoulos J, Georgiadou S. Effect of Polymorphisms at Codon 146 of the Goat PRNP Gene on Susceptibility to Challenge with Classical Scrapie by Different Routes. *J Virol*. 2017;91(22):e01142-17. doi:10.1128/JVI.01142-17

54. Vaccari G, Bari MAD, Morelli L, et al. Identification of an allelic variant of the goat PrP gene associated with resistance to scrapie. *Journal of General Virology*. 2006;87(5):1395-1402. doi:10.1099/vir.0.81485-0

55. Vaccari G, Panagiotidis CH, Acin C, et al. State-of-the-art review of goat TSE in the European Union, with special emphasis on PRNP genetics and epidemiology. *Vet Res*. 2009;40(5):1-18. doi:10.1051/vetres/2009031

56. White SN, Reynolds JO, Waldron DF, Schneider DA, O'Rourke KI. Extended scrapie incubation time in goats singly heterozygous for *PRNP* S146 or K222. *Gene*. 2012;501(1):49-51. doi:10.1016/j.gene.2012.03.068

57. Fast C, Groschup MH. Classical and Atypical Scrapie in Sheep and Goats. In: Zou WQ, Gambetti P, eds. *Prions and Diseases*. Springer International Publishing; 2023:533-563. doi:10.1007/978-3-031-20565-1_26

58. EFSA database (cases in the EU); 70% of the 7354 cases of CS with age at detection recorded in the EU were between 18 and 60 months).