



HAL
open science

Les maladies à prions : risques pour la santé publique et mesures de prévention

Atif Abdelghani

► **To cite this version:**

Atif Abdelghani. Les maladies à prions : risques pour la santé publique et mesures de prévention. Sciences pharmaceutiques. 2003. dumas-01366734

HAL Id: dumas-01366734

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01366734>

Submitted on 15 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIR
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2003

N° 7015

**LES MALADIES A PRIONS
RISQUES POUR LA SANTE PUBLIQUE
ET MESURES DE PREVENTION**

**THESE
PRESENTER POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

ATIF ABDELGHANI

[Données à caractère personnel]

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE GRENOBLE***

Le : 20 juin 2003

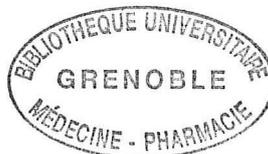
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Mme Jacqueline RIONDEL

Membres :

Mme. Régine STEIMAN

Mlle. Pascale GUIRAUD



La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMONGE**
Vice Doyen : M. le Professeur **J. CALOP**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-louis	(Emérite)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et BioTechnique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio Organique
DEMONGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie/Microbiologie/ Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique Pharmacie et Génétique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie analytique _ Bromatologie
RIBUOT	Christophe	Pharmacologie Cardio-vasculaire
ROUSSEL	Anne Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie clinique
----------------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE
--

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie Hélène	Pharma. Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRUGERE	Jean François	Parasitologie
BURMEISTER	Wilhelm	Physique ou Virologie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio organique
DIJOUX-FRANCA	Marie Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie Moléculaire Structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie - Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie et Virologie clinique
GILLY	Catherine	Chimie thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie C
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PERA	Marie Hélène	Chimie Organique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean Michel	Chimie Toxic. Ecotox.
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques
VILLET	Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale
------------------	----------	-----------------

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur RIONDEL Jacqueline, pour avoir accepté la présidence de ce jury. Je tiens à lui assurer toute ma gratitude et mon profond respect.

A Madame le Professeur STEIMANN Régine, pour son extrême gentillesse et ses conseils. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté de diriger cette thèse.

A mademoiselle GUIRAUD Pascale, pour sa compréhension et l'intérêt qu'elle a porté à ce travail. Je tiens à la remercier d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu durant mes études. Vous n'êtes plus là aujourd'hui, mais je vous dédie ce travail. Que vous y trouviez la récompense de vos encouragements et de votre aide ainsi que l'expression de ma reconnaissance et ma profonde affection. Que Dieu vous ait en sa sainte miséricorde.

A ma très chère épouse Hasna, qui m'a toujours soutenu et n'a cessé de m'encourager, de m'aider le long de la préparation de ce précieux travail, j'en suis très reconnaissant, je t'aime passionnément.

A mes enfants qui n'ont cessé de crier, pleurer et jouer pendant la préparation de cette thèse, m'accordant ainsi de merveilleux moments de détente. Je vous aime très fort.

A tous les membres de ma famille d'Annecy, du Maroc et à mes amis qui m'ont aidé, de près ou de loin, à accomplir ce travail par encouragement et leurs prières.

**LES MALADIES A PRIONS
RISQUES POUR LA SANTE PUBLIQUE
ET MESURES DE PREVENTION**

Liste des abréviations

AA	Acide Aminé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ATNC	Agent Transmissible Non Conventionnel
ESB	Encephalopathie Spongiforme Bovine
ESST	Encephalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles
FDA	Food and Drug Association
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
GSS	Gerstmann-Strausler-Scheinker
IFF	Insomnie Familiale Fatale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalorachidien
MCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
nvMCJ	Nouveau variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob
PrP	Protéine du Prion
PrP^c	Protéine du Prion cellulaire (normale)
PrP^{sc}	Protéine du Prion pathologique (anormale)
PrP^{-/-}	Souris n'exprimant pas le gène de la protéine prion
SNC	Système Nerveux Central
UV	Ultraviolet

PLAN

1- INTRODUCTION

2- QU'EST-CE QU'UN PRION

2-1 STRUCTURE

2-1-1 STRUCTURE PRIMAIRE

2-1-2 STRUCTURE SECONDAIRE

2-1-3 STRUCTURE TERTIAIRE

2-2 PROPRIETES BIOCHIMIQUES

2-2-1 PROTEINASE K

2-2-2 NUCLEASES

2-3 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

2-3-1 LA CHALEUR

2-3-2 LES ULTRASONS ET LES RADIATIONS

2-3-3 LES AGENTS CHIMIQUES

2-4 ASPECTS GENETIQUES

2-4-1 LE GENE

2-4-2 TRANSCRIPTION ET CYCLE CELLULAIRE DE LA PRP

2-4-3 MUTATIONS

2-4-4 POLYMORPHISME

2-4-5 INSERTIONS-DELETIONS

2-5 LE CONCEPT DE BARRIERE D'ESPECE

2-5-1 PRP ET BARRIERE D'ESPECE

2-5-2 PRP ET PHENOMENE DE SOUCHES

2-6 LE ROLE DE LA PROTEINE

2-7 MECANISMES DE CONVERSION DE LA PRPC EN PRPSC

2-7-1 LE MODELE DE REPLIEMENT CINETIQUE

2-7-2 LE MODELE DE REPLIEMENT THERMODYNAMIQUE

2-8 LES CELLULES CIBLES DE L'AGENT INFECTIEUX (68)

2-9 L'HYPOTHESE SUR LES AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONVENTIONNELS

2-9-1 LES HYPOTHESES VIROLOGIQUES CONVENTIONNELLES OU NON CONVENTIONNELLES

2-9-2 LES HYPOTHESES PROTEIQUES

3- LES MALADIES A PRIONS

3-1 LES MALADIES ANIMALES

3-1-1 LA TREMBLANTE DU MOUTON

3-1-1-1 Généralités

3-1-1-2 Clinique

3-1-1-3 Histopathologie

- 3-1-1-4 Contamination
- 3-1-2 L'ENCEPHALOPAHIE SPONGIFORME BOVINE
 - 3-1-2-1 Généralités
 - 3-1-2-2 Clinique
 - 3-1-2-3 Histopathologie
 - 3-1-2-4 Contamination
 - 3-1-2-5 Nombre total de cas d'ESB détectés depuis 1991
- 3-1-3 L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME DU VISON
 - 3-1-3-1 Généralités
 - 3-1-3-2 Clinique
 - 3-1-3-3 Histopathologie
 - 3-1-3-4 Contamination
- 3-1-4 LA MALADIE DU DEPERISSEMENT CHRONIQUE DES BOVIDES
 - 3-1-4-1 Généralités
 - 3-1-4-2 Clinique
 - 3-1-4-3 Histopathologie
 - 3-1-4-4 Contamination
- 3-1-5 L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME FELINE
 - 3-1-5-1 Généralités
 - 3-1-5-2 Clinique
 - 3-1-5-3 Histopathologie
 - 3-1-5-4 Contamination
- 3-2 LES MALADIES HUMAINES
 - 3-2-1 LE KURU
 - 3-2-1-1 Généralités
 - 3-2-1-2 Clinique
 - 3-2-1-3 Histopathologie
 - 3-2-1-4 Examens complémentaires
 - 3-2-2 LE SYNDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER
 - 3-2-2-1 Généralités
 - 3-2-2-2 Clinique
 - 3-2-2-2-1 LA FORME ATAXIQUE
 - 3-2-2-2-2 LA FORME DEMENTIELLE
 - 3-2-2-3 Histopathologie
 - 3-2-3 L'INSOMNIE FATALE FAMILIALE
 - 3-2-3-1 Généralités
 - 3-2-3-2 Clinique
 - 3-2-3-3 Histopathologie
 - 3-2-4 LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB
 - 4-2-4-1 Généralités
 - 4-2-4-2 Clinique

- 4-2-4-2-1 LA FORME SPORADIQUE
- 4-2-4-2-2 LA FORME FAMILIALE
- 4-2-4-2-3 LA FORME IATROGENE
- 4-2-4-3 Histopathologie
- 4-2-4-4 Examens complémentaires

3-2-5 LE NOUVEAU VARIANT DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

- 3-2-5-1 Généralités
- 3-2-5-2 Clinique
- 3-2-5-3 Histopathologie
- 3-2-5-4 Examens complémentaires
- 3-2-5-5 Transmissibilité

3-3 DEMARCHES DIAGNOSTIQUES DES MALADIES DE CREUTZFELDT-JAKOB

3-3-1 LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

3-3-2 LE DIAGNOSTIC DE PROBABILITE

- 3-3-2-1 Maladie de creutzfeldt-jakob sporadique
- 3-3-2-2 Maladie de creutzfeldt-jakob génétique
- 3-3-2-3 Maladie de creutzfeldt-jakob iatrogène
- 3-3-2-4 Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt Jakob

3-3-3 LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

4- LES RISQUES POUR LA SANTE PUBLIQUE

4-1- RISQUES PROFESSIONNELS

- 4-1-1 PROFESSIONNELS DE SANTE
- 4-1-2 INDUSTRIE AGRO-ALIMENTAIRE
- 4-1-3 CHASSEURS

4-2- RISQUES IATROGENES

- 4-2-1 ACTES CHIRURGICAUX
- 4-2-2 ORGANES ET TISSUS
- 4-2-3 PRODUITS SANGUINS
- 4-2-4 MEDICAMENTS
- 4-2-5 VACCINS
- 4-2-6 COSMETIQUES

4-3 RISQUES ALIMENTAIRES

- 4-3-1 GELATINE
- 4-3-2 D'UN MOUTON TREMBLANT VERS UN MOUTON FOU ?
- 4-3-3 PORCS ET VOLAILLES
- 4-3-4 LE BOEUF
 - 4-3-4-1 La viande
 - 4-3-4-2 Les abats
 - 4-3-4-3 Le lait

4-4 RISQUES DE TRANSMISSION VERTICALE

- 4-4-1 TRANSMISSION MATERNO-FOETALE

4-4-2 ALLAITEMENT

5- LES MESURES DE PREVENTION

5-1 HISTORIQUES DES MESURES GOUVERNEMENTALES

5-2 LE PRINCIPE DE PRECAUTION

5-3 LA DESINFECTIION ET LA STERILISATION

5-4 LES TESTS DE DETECTION

5-5 DONS D'ORGANES (choix des donneurs - critères d'exclusion)

5-6 DONS DU SANG (choix des donneurs - critères d'exclusion)

5-7 MESURES DE PROTECTION DES SOIGNANTS

5-8 MEDICAMENTS-VACCINS

5-9 FILIERE ALIMENTAIRE

6- THERAPEUTIQUE

6-1 TRAITEMENTS PROPOSES ACTUELLEMENT

6-2 NOUVEAUX AXES DE RECHERCHE

6-2-1 Un Vaccin anti-prion

6-2-2 Un autre vaccin anti-prion :

6-2-3 L'ARN interférent (ou "gene silencing")

6-2-4 Développement de peptides recombinants casseurs de feuilletts bêta

6-2-5 Un peptide contre le prion.

7- CONCLUSION

8- ANNEXES

9- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les maladies à prions sont des maladies très anciennes, connues depuis le XVIIIème siècle, qui ont souvent intéressé les scientifiques, mais qui n'ont réellement marqué les esprits que depuis 1996, avec la crise de la vache folle et l'émergence d'un réel problème de santé publique, avec la transmission possible de la maladie à l'homme par la filière bovine.

L'agent causal, le *prion*, qui fait partie des *Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC)* est redoutable par sa forme, par sa difficulté de détectabilité, par l'absence de réaction immunitaire cellulaire ou humorale spécifique, par la latence de la symptomatologie, par sa haute résistance aux techniques habituelles de désinfection et stérilisation et l'absence actuelle de thérapeutiques efficaces.

Tous ces éléments font que les risques pour l'homme sont mal connus, mal évaluables. Ils restent pourtant bien présents et existent à différents niveaux. Plusieurs domaines sont concernés (Laboratoires pharmaceutiques, Cosmétologie, Santé, Agro-Alimentaire).

Arriver à prendre conscience et connaissance des différents risques permettrait de mettre en place des mesures efficaces pour la prévention de la transmission à l'homme de cette maladie qui reste fatale, sans aucune chance de guérison pour l'instant.

Après un rappel sur ce qu'est un prion et qu'elles sont les principales maladies à prion, nous nous proposons d'essayer de circonscrire les différents risques de transmission à l'homme et les mesures de prévention déjà en place et celles nouvelles qui sont en cours d'études.

QU'EST CE QU'UN PRION ?

En 1936, Cuille et Chelle, deux chercheurs de l'école vétérinaire de Toulouse qui étudient les cerveaux de hamster infectés par l'agent de la Tremblante du mouton, mettent en évidence des agents pathogènes nouveaux, non conventionnels (*J.Cuillé et P.L Chelle, la tremblante du mouton est bien inoculable, C.R. Acad. Sci., Paris, 206, 1687-1688, 1938*). Ce ne sont ni des bactéries, ni des parasites, ni des virus, ni des viroïdes, ni des champignons, mais ils sont quand même responsables de maladies du système nerveux central irrémédiablement fatales.

Dans les années 60, J.S. Griffith, du *Bedford College* de Londres émet l'hypothèse selon laquelle l'agent responsable des encephalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) serait une protéine infectieuse sans acide nucléique. La plus grande partie du monde scientifique rejette cette idée car elle va à l'encontre du postulat jusque-là jamais mis en défaut selon laquelle tous les agents infectieux sont pourvus d'acides nucléiques (91).

En 1982, le Dr Stanley Prusiner reprend l'hypothèse émise par Griffith et qualifie ces Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) de **PRIONS**, comme acronyme et anagramme de « **P**roteinaceous **i**nfectious **p**article », les lettres « **o** » et « **n** » représentant les 2 premières de l'adverbe « only ». Ce vocable, ainsi construit, rappelait que l'agent pathogène était une protéine infectieuse et que l'infection résulte de la présence de cette protéine et de rien d'autre (103). Cette découverte lui vaudra le Prix Nobel de Médecine en 1997.

Ces ATNC ont des propriétés biochimiques, physico-chimiques, génétiques et structurales particulières. Leur taille a été évaluée par ultrafiltration entre 15 et 40 nm, bien que ces agents s'agrègent facilement à cause de leur hydrophobicité (27).

La protéine prion cellulaire (55, 93) appelée *PrPc* est exprimée de façon quasi ubiquitaire dans l'organisme. C'est au niveau des cellules neuronales qu'elle est la plus fortement exprimée, mais on la retrouve également dans d'autres tissus comme les poumons, le cœur, les reins, le pancréas, les leucocytes et les plaquettes sanguines.



Stanley Prusiner, Prix Nobel 1997

2-1 STRUCTURE

2-1-1 STRUCTURE PRIMAIRE (27, 58, 29)

La structure primaire est le nombre et la nature des acides aminés (AA) qui forment une protéine (**Figure 1**).

La structure primaire de la protéine normale (ou PrPc) et celle de l'isoforme à l'origine des encéphalopathies spongiformes transmissibles (ou PrPsc) sont les mêmes.

La protéine prion est une sialoglycoprotéine membranaire formée d'une chaîne polypeptidique monomérique de 253 AA et d'un poids moléculaire de 33-35 kDa.

La structure primaire de la protéine prion comprend, à la suite (**Figure 2A et 2B**) :

- un peptide signal de 22 AA en position N-terminale, qui est hydrolysé pendant la biosynthèse, et qui n'est donc pas présent dans la protéine mature
- une région contenant 5 répétitions d'un octapeptide riche en Gly-Pro, située entre les AA 51 et 91. Cette région agit comme des sites de fixation de grande affinité pour le cuivre et le zinc (**Figure 3**)
- une région exprimant 2 séquences hexapeptidiques répétées (64)
- une région (AA 96-112) qui est supposée assurer le contrôle de la topologie de la protéine (STE : Stop Transfert Effector)
- une séquence (AA 113-135) censée former une hélice transmembranaire pendant que la séquence (AA 157-177) est attribuée à une hélice amphiphile
- deux oligosaccharides, liés à des résidus Asn (Asparagine) en position 181 et 197, sont 2 sites possibles de N-glycosylation. La protéine prion peut donc être ainsi non, mono ou diglycosylée. Les sites de glycosylation se trouvent dans une boucle fermée par un pont disulfure. Ce pont est formé entre les résidus cystéine en position 179 et 214, devenant probablement ainsi une région hyperstable lors de la conversion de la PrPc en PrPsc.
- une extrémité C-terminale hydrophobe de 23 AA, attachée à la protéine avec l'addition d'un résidu *GPI* (Glycosyl Phosphatidyl Inositol) attaché à la Ser 231, lui permettant ainsi de s'ancrer à la face externe de la membrane cellulaire. La partie glycanne du GPI est composée à près de 40% d'acides sialiques.

La PrPsc a le même poids moléculaire que son isoforme normale, elles ont une composition identique et elles sont codées par le même gène. La PrPsc est différente par le fait qu'elle présente une résistance aux protéases. Sous l'action de la protéinase K, la protéine PrPsc n'est que partiellement hydrolysée. En libérant les parties situées entre les AA 90 et 233, elle donne naissance à une protéine de poids moléculaire compris entre 27 et 30 kDa, et ce en éliminant un peptide de 67 AA de l'extrémité N-terminale (**Figure 2C**). Cette nouvelle protéine est très résistante à l'action des protéases, et elle s'accumule pour former des agrégats amyloïdes en forme de bâtonnets, ressemblant à la plupart des protéines amyloïdes. Dans les mêmes conditions, la protéine PrPc est, elle, complètement hydrolysée (93).

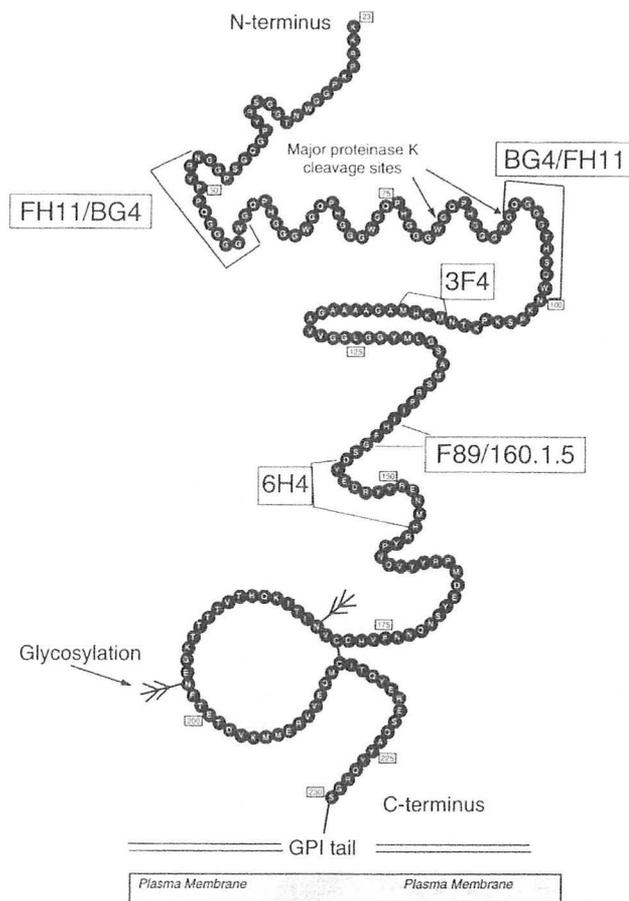


Figure 1 : Schéma de la structure primaire

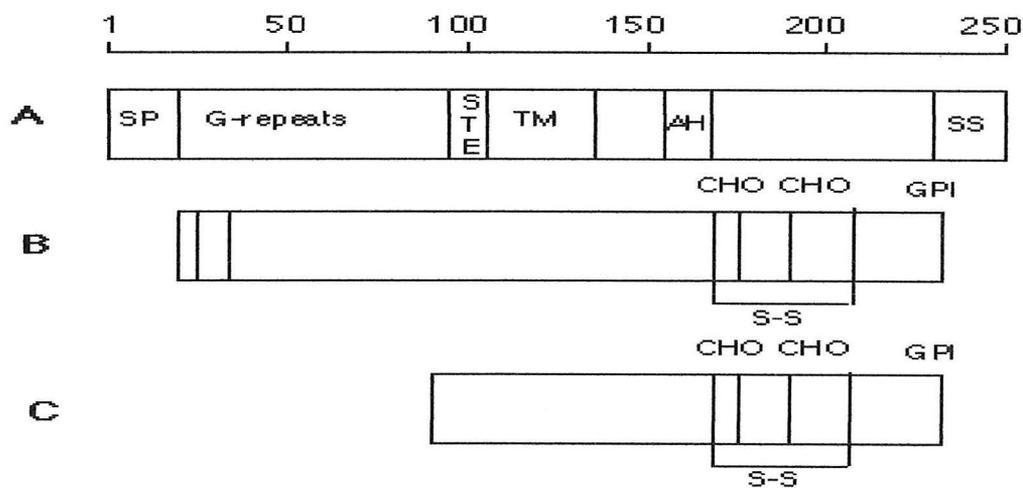


Figure 2 :

- A) Le peptide signal de 22 acides aminés à l'extrémité N-terminale est hydrolysé pendant la biosynthèse. La partie G-P correspond à la région riche en motifs Gly-Pro. Le segment 96-112 STE (stop transfer effector) est supposé contrôler la topologie de la protéine. La partie 113-135 est supposée correspondre à une hélice transmembranaire, et la partie 157-177 à une hélice amphiphile. La région C-terminale 232-254 est une séquence signal hydrophobe.
- B) La protéine moins les séquences signal. Toutes les PrP contiennent un pont disulfure entre Cys179 et Cys214, deux sites de glycosylation (CHO) sur une asparagine, et une ancre GPI attachée à la sérine 231.
- C) La protéine PrP 27-30 kDa dérivée de PrP^{Sc} par protéolyse de 67 acides aminés en position N-terminale, d'après S.B.Prusiner.

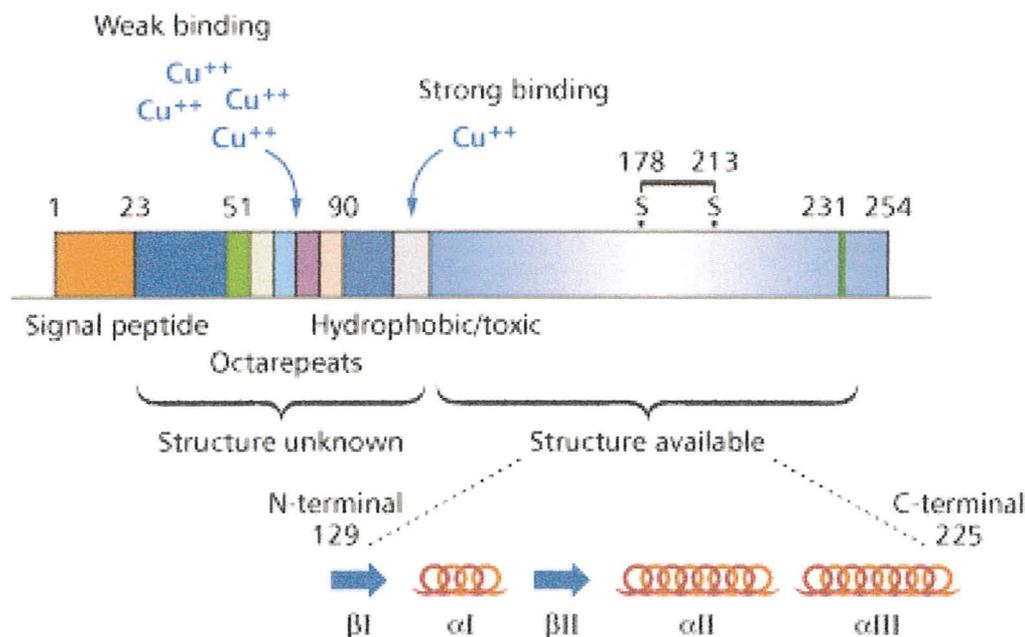


Figure 3 : Schéma de la structure primaire avec site de liaison de cuivre

2-1-2 STRUCTURE SECONDAIRE (Figure 4)

C'est l'arrangement spatial de la chaîne d'AA par formation de liaisons hydrogènes entre les groupes CO et NH des liaisons peptidiques. Deux types de structure sont ainsi déterminés : l'hélice alpha et le feuillet bêta plissé.

Entre la PrPc et la PrPsc, il existe une différence de conformation mise en évidence par des expériences physico-chimiques *in vitro*. Les groupes de Prusiner, Fletterick et Cohen ont purifié PrPc et PrPsc par des procédés non dénaturants. Les techniques de dichroïsme circulaire et de spectroscopie infrarouge ont permis d'estimer la différence de contenu en hélices alpha et feuillets bêta des deux isoformes de la protéine (29).

La structure de la PrPc est formée de 42% d'hélice alpha et de 3% de feuillet bêta, celle de la PrPsc de 30% d'hélice alpha et 43% de feuillet bêta (93). Cette différence est à l'origine de la protection des sites vis-à-vis de la protéolyse et une très grande résistance aux agents dénaturants classiques.

Protéine prion physiologique (PrP^c)

Protéine prion pathologique (PrP^{sc})

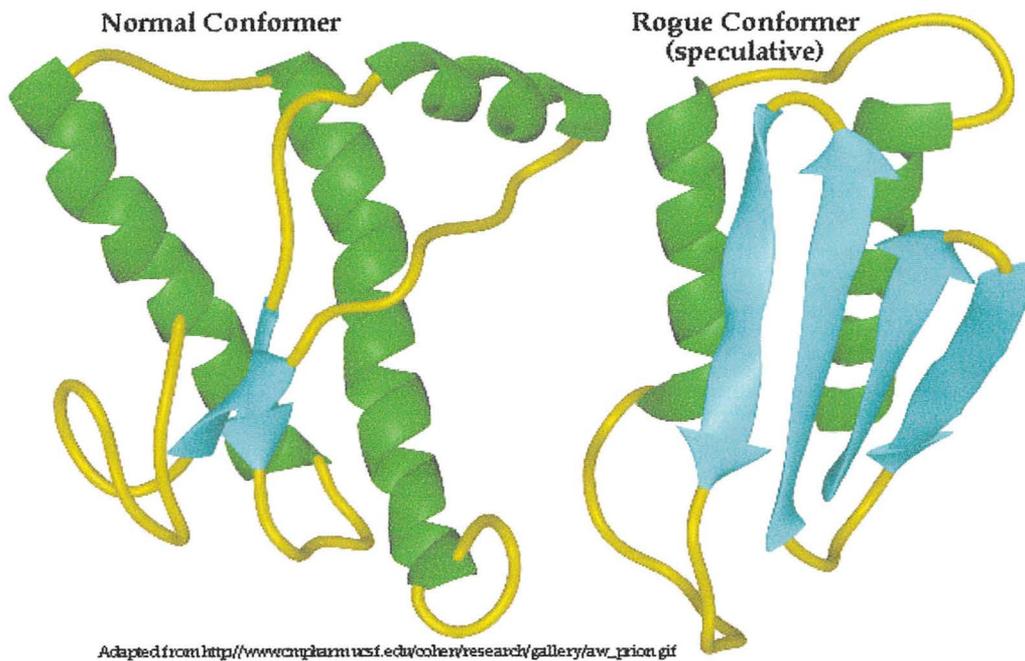


Figure 4 : Schéma de la structure secondaire

2-1-3 STRUCTURE TERTIAIRE (93, 35, 30)

C'est la structure spatiale d'une protéine caractérisée par le repliement de la chaîne sur elle-même.

Les structures tridimensionnelles des isoformes normaux de la PrP^c humaine, murine, bovine et du hamster ont été publiées (27). Leur comparaison montre qu'il existe une conservation extrêmement importante des structures tridimensionnelles au cours de l'évolution, et cela explique peut être la capacité qu'ont ces agents à franchir la barrière d'espèce (28). (Figure 5)

La protéine PrP^c est formée d'un domaine globulaire de 38 Å entre les AA 121 et 231, qui comprend trois hélices alpha et deux feuillets antiparallèles *béta1* et *béta2*, et d'une longue queue flexible de plus de 300 Å, non structurée et dont la conformation dépend de l'environnement physico-chimique et des conditions ioniques. Elle a été décodée en janvier 2000 par les chercheurs du Fond National Suisse. (Figure 6A)

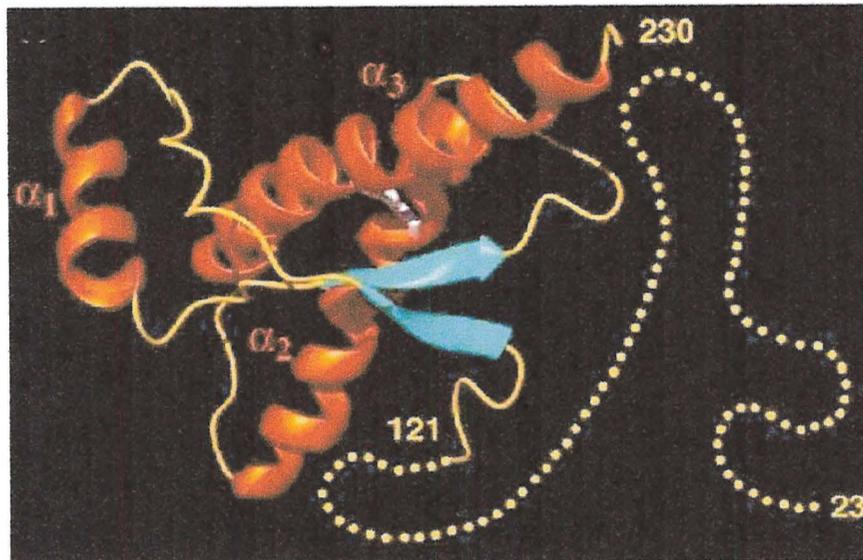
La structure de la PrP^{sc} n'est toujours pas identifiée. La modélisation moléculaire de Prusiner de la PrP^{sc} permet de rendre compte de l'augmentation des feuillets bêta et diminution des hélices alpha (28). (Figure 6B)

Des cristaux du domaine globulaire de la PrP ont récemment été obtenus. L'analyse de ces cristaux suggérerait une possible dimérisation de la protéine sous l'effet du changement tridimensionnel de l'hélice n°3 C-terminale et du réarrangement du pont disulfure.

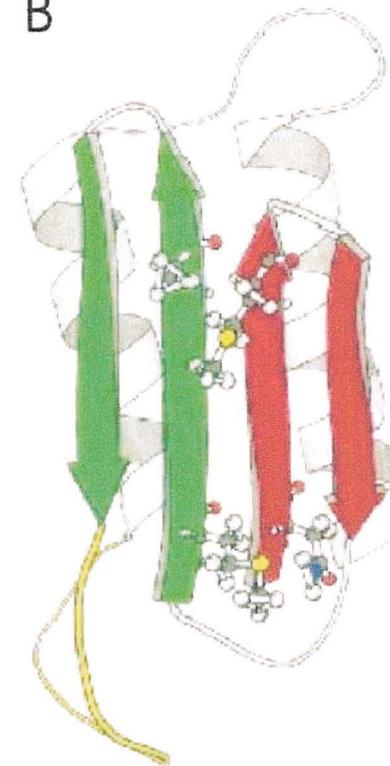


Figure 5 : Comparaison des structures tridimensionnelles des isoformes de la PrP^c de souris et de hamster avec homologie des hélices $\alpha 1$ et $\alpha 2$ ainsi que des feuillets anti-parallèles $\beta 1$ et $\beta 1$

A



B



A: Structure tridimensionnelle de la protéine PrPc humaine (1)

B: Modèle probable de la structure tridimensionnelle de la protéine PrPSc (2)

Figure 6 : Structure tridimensionnelle de la PrPc et de la PrPsc humaines

En janvier, des chercheurs du Fonds national suisse ont dévoilé la structure tridimensionnelle de la PrP saine de l'homme. Le domaine, de forme sphérique, contient trois sections en spirales (les hélices alpha, en orange) et une structure en forme de dépliant (le feuillet bêta, en turquoise). Le fil mobile, non ordonné, de la protéine est marqué de points jaunes. Les nombres indiquent l'ordre des éléments constitutifs de la protéine, les acides aminés.

2-2 PROPRIETES BIOCHIMIQUES

Les caractéristiques biochimiques de PrPc et PrPsc sont très différentes et cela du fait de leur configuration tridimensionnelle distincte.

2-2-1 PROTEINASE K

Sous l'action de la protéinase K, la PrPc est hydrolysée de façon complète et devient soluble, alors que la PrPsc ne perd que 67 AA N-terminaux riches en glycine. Il y a formation d'une nouvelle protéine de poids moléculaire de 27-30 kDa, sans perte ni diminution de l'infectiosité.

2-2-2 NUCLEASES (36)

Le pouvoir infectieux de l'agent causal des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles n'est nullement affecté par l'action des nucléases, qui sont des enzymes pouvant dégrader des acides nucléiques comme l'ADN ou l'ARN, quelle que soit la nature ou la quantité d'enzymes utilisées. On peut donc penser que cet agent transmissible ne contient donc pas d'acide nucléique.

2-3 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

2-3-1 LA CHALEUR (30)

Les prions présentent une résistance stupéfiante à la chaleur sèche. Ainsi des températures de 160°C pendant 24h, 360°C pendant 1 heure ou encore 600°C ne sont pas suffisantes pour inactiver l'agent infectieux.

Par contre, il semblerait que les prions soient plus sensibles à la chaleur humide. Ainsi un autoclavage à 136°C pendant 18 minutes, sous 3 bars de pression, permettrait d'obtenir une inactivation compatible avec la sécurité microbiologique des produits d'origine biologique utilisés en thérapeutique humaine et animale.

2-3-2 LES ULTRASONS ET LES RADIATIONS (30)

Quelle que soit la dose employée, les ultrasons n'altèrent aucunement l'action des ATNC.

Pour ce qui est des rayonnements UV, la résistance est ici aussi très grande. On obtient seulement 37% d'inactivation avec une longueur d'onde de 254nm et une énergie de 42000 J/m², ce qui est 3000 fois plus important que la dose utilisée pour inactiver le VIH.

L'utilisation de rayons gamma à la dose de 150 KGray ne permet pas une inactivation complète de l'agent pathogène puisqu'on retrouve un titre infectieux résiduel. Cela correspond à 6 fois la dose habituellement utilisée dans les protocoles de stérilisation.

2-3-3 LES AGENTS CHIMIQUES

Les ATNC présentent une résistance impressionnante aux agents habituels de désinfection et de stérilisation.

En présence de détergents la PrP^{sc} est capable de polymériser sous forme de fibrilles spécifiques, les *Scarpie Associated Fibrils* ou SAF (30).

Le permanganate de potassium, l'éthanol, l'iodophore, l'urée, l'acide péracétique, le peroxyde d'hydrogène, le glutaraldéhyde, l'oxyde d'éthylène peuvent permettre de diminuer le titre infectieux mais n'ont pas de réelle efficacité décontaminante.

L'utilisation de formaldéhyde stabilise la structure primaire des protéines, renforçant ainsi la résistance aux tentatives ultérieures de stérilisation par chaleur humide.

Seules l'hypochlorite de Sodium (eau de Javel) en contact pendant 1 heure et l'hydroxyde de Sodium (soude) 1N pendant 1 heure semblent montrer une efficacité qui reste tout de même relative, fonction de la concentration de la souche et du titre infectieux de départ.

Comportement des ATNC vis-à-vis des agents physico-chimiques	
Résistance	<ul style="list-style-type: none"> - Chaleur sèche (24 H à 160 ° C) - Agents chimiques : <ul style="list-style-type: none"> Aldéhydes (formol : effet protecteur), Ethanol Oxyde d'éthylène - Radiations (25 KGy) - Agents dénaturants les acides nucléiques : <ul style="list-style-type: none"> Nucléases (RNases et DNases)
Sensibilité	<ul style="list-style-type: none"> - Chaleur humide : <ul style="list-style-type: none"> Autoclave 18 min à 136 ° C - Soude (NaOH 1N pendant 1 h à 20 ° C) - Hypochlorite de sodium à 2 % - Eau de Javel (6 ° chlorométriques 1 h à 20 ° C) - Agents dénaturant les protéines <ul style="list-style-type: none"> Urée 6 M pendant 6 h Dodécyl sulfate de sodium (SDS) 10 % à 100 ° C pendant 30 min

2-4 ASPECTS GENETIQUES

2-4-1 LE GENE (30, 35, 76)

La protéine prion normale PrP^c est codée par un gène chromosomique unique d'un peu plus de 10 kilobases, situé chez l'homme sur le bras court du chromosome 20 (20p12-pter). Il a été appelé *PRNP*. Il a été localisé et séquencé en 1985-1986.

Il est constitué de 2930 nucléotides, avec deux exons séparés par un intron de 10kb (**Figure 7**). C'est le deuxième exon composé de 2350 nucléotides, qui contient la totalité de la séquence codante pour la protéine PrP, ce qui indique l'absence d'épissage alternatif dans la mécanique d'expression conduisant à la synthèse de la protéine.

L'expression du gène PRNP est régulée de façon tissu-spécifique : la protéine PrP est majoritairement exprimée dans les neurones et, à moindre degré, dans les cellules gliales et, en dehors du système nerveux central, dans les cellules immunocompétentes (29).

Le gène PRNP détermine pratiquement tous les aspects des maladies à prions : transmission, réplication, durée d'incubation, synthèse de la protéine pathologique PrP^{sc}, lésions neuropathologiques (93).

Le gène PRNP est associé à la notion de barrière d'espèce et à la susceptibilité individuelle à l'infection par les ATNC (30).

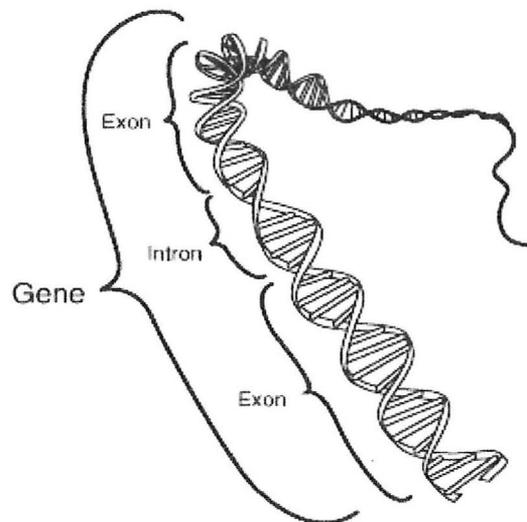


Figure : 7 Schéma du gène de la PrP

2-4-2 TRANSCRIPTION ET CYCLE CELLULAIRE DE LA PRP

Le cycle de la protéine PrP normale, qui est principalement exprimée à la surface des neurones, semble être le suivant (**Figure 8**): l'ADN est transcrit en ARNm, puis la synthèse de la protéine se fait dans le réticulum endoplasmique par traduction des ARNm. La glycosylation débute dans le réticulum endoplasmique pour se terminer dans l'appareil de Golgi. La protéine est ensuite exportée sous forme probablement dimérique jusqu'à la membrane cellulaire. Comme toutes les protéines à ancre GPI, au bout de 5 heures elle va être endocytosée. Elle est alors détruite dans les lysosomes. C'est au cours de ce processus d'internalisation que ce fait l'acquisition de la résistance aux protéinases (28).

Il semblerait que la PrP^{sc} est générée à partir de la PrP^c endogène, vraisemblablement au cours des phases d'endocytose et de recyclage de la protéine, qu'elle en dérive par un processus post-transcriptionnel. Il a été montré que dans les cellules infectées, le taux d'ARNm correspondant à la protéine normale PrP n'est pas augmenté. La synthèse de PrP normale ne varie donc pas. En revanche, au

niveau du catabolisme, lorsque la PrP normale est éliminée avant sa réinternalisation, il n'y a plus formation de PrP pathologique. Ceci a été démontré dans certaines cultures d'origine neuronale chroniquement infectées dans lesquelles il existe une faible accumulation de PrP pathologique : lorsque ces cellules sont traitées avec une enzyme qui détache la PrP normale de la membrane cellulaire et empêche sa réinternalisation, la formation de PrP pathologique est abolie (24).

Pour les PrP mutées, il semblerait qu'elles acquièrent des propriétés anormales dès leur synthèse et leur translocation dans le réticulum endoplasmique (55). Contrairement à la PrPc qui est membranaire, dans les neurones de sujets infectés la PrPsc est quasi exclusivement située dans le cytoplasme où elle s'accumule.

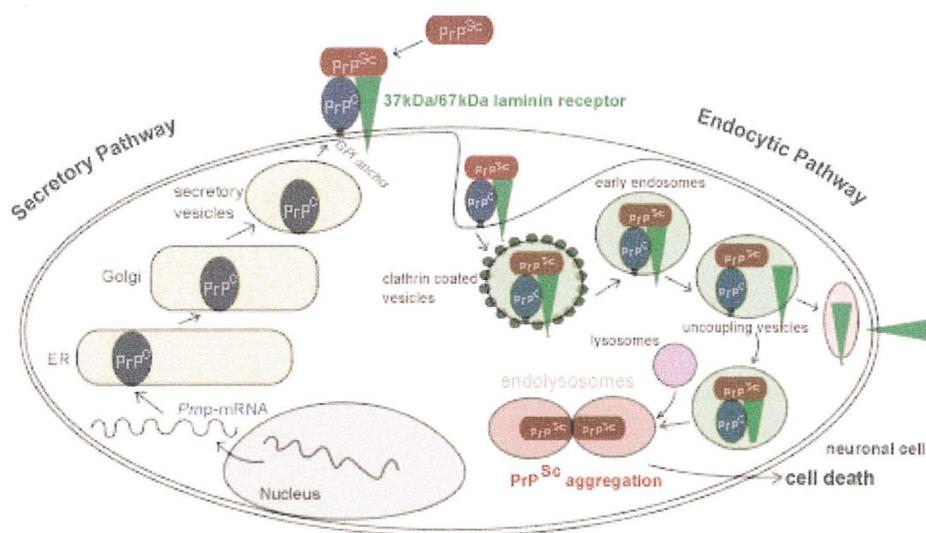


Figure : 8 Schéma du cycle cellulaire

2-4-3 MUTATIONS (Figures 9 et 10)

Des mutations ponctuelles sont associées à des maladies humaines dites familiales, qui correspondent donc à une origine génétique. Ces mutations sont hétérozygotes, se transmettant sur un mode dominant.

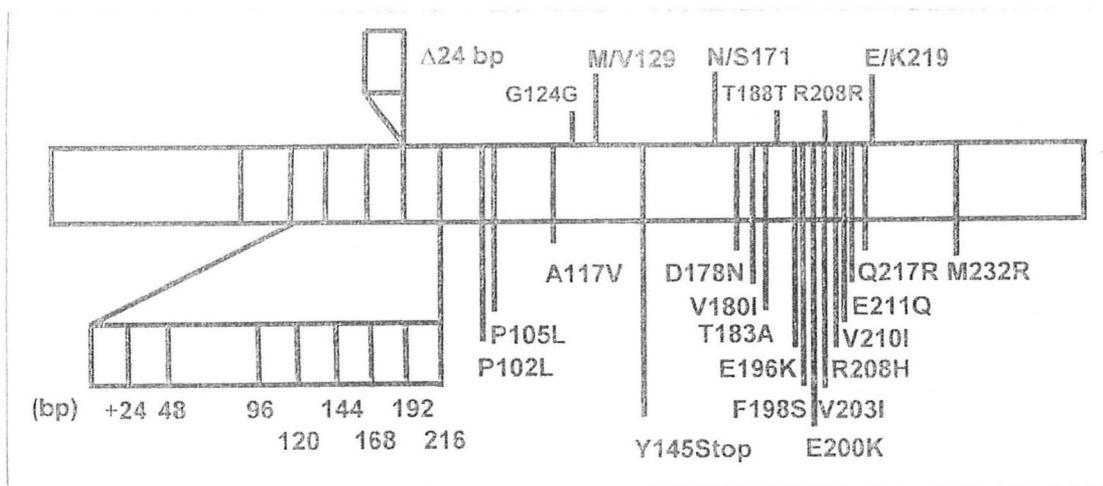
Les mutations du gène PRNP ont été décrites pour la première fois en 1989, grâce à la mise en évidence de la liaison génétique entre la mutation du codon 102 substituant une leucine à une proline et la forme ataxique du syndrome de GSS dans deux familles américaine et anglaise (31).

Les formes familiales de MCJ sont associées à des mutations aux codons 178, 200 et 210. Les patients des familles atteintes de syndrome de GSS présentent

eux des mutations aux codons 102, 105, 117, 145, 198 et 217. La mutation au codon 178 est associée à l'insomnie fatale familiale (30).

La fréquence élevée de mutations spontanées dans la région du codon 178 du gène PRNP, région où il existe également beaucoup d'autres mutations au codon 171, 180, 183, 187, 188, 198 et 200, suggère une instabilité génétique de ce segment entier d'ADN, qui serait propice aux mutations (22).

Pour certains auteurs, la position des mutations conditionnerait l'évolution où et la symptomatologie clinique (30). Ainsi, dans le syndrome de GSS la mutation au codon 102 entraîne l'émergence d'un aspect clinique de type ataxique, alors que la mutation 117 se traduit par une symptomatologie démentielle (31).



Représentation schématique de la séquence codante de PRNP et positions des polymorphismes (au-dessus du cadre) et des mutations (insertions, délétion et mutations ponctuelles) actuellement connues (en dessous du cadre).

Les mutations ponctuelles sont identifiées par la lettre code de l'acide aminé sauvage suivie du numéro du codon muté et de l'acide aminé résultant de la mutation. Pour mémoire :

A : alanine ; E : acide glutamique ; F : phénylalanine ; G : glycine ; H : histidine ; I : isoleucine ; K : lysine ; L : leucine ; M : méthionine ; N : asparagine ; P : proline ; Q : glutamine ; R : arginine ; S : sérine ; T : thréonine ; V : valine

Δ 24 bp : délétion de 24 paires de bases ;

+ 24, 48... : insertion de motifs de 24 paires de bases ; 8 ont été décrites à ce jour.

Stop : insertion d'un codon de fin de traduction ou codon non-sens.

Figure 9 : Schéma représentatif de la séquence codante de PRNP

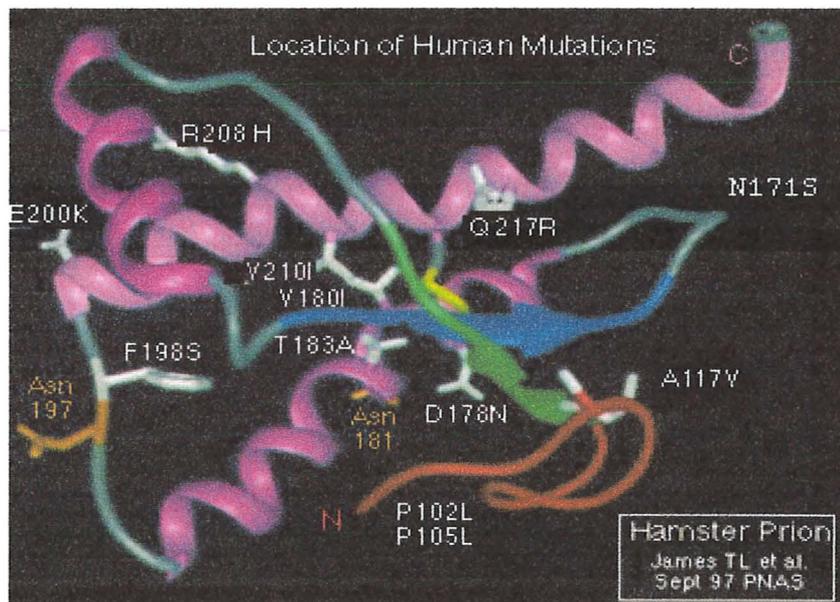


Figure 10 : Localisation des mutations humaines sur la protéine prion de Hamster

2-4-4 POLYMORPHISME (Figure 9)

Le gène PRNP est un gène peu polymorphe. L'étude des cas sporadiques de MJC et des formes iatrogènes, en particulier celles observées après traitement par l'hormone de croissance, a mis en évidence le rôle probable d'un polymorphisme sur le codon 129 du gène PRNP (méthionine ou valine), avec une homozygotie dans 90% des cas, et semble être associé avec une sensibilité à l'infection (35, 76). La population générale, elle, est à 50% hétérozygote Met/Val, à 40% homozygote Met/Met et à 10% homozygote Val/Val (83).

Il semblerait que la nature de l'acide aminé codé par le codon 129 conditionne la symptomatologie liée à la mutation 178 : si l'allèle muté en 178 est porteur d'une méthionine en 129, la clinique est celle d'une IFF, alors que la présence d'une valine est associée à une MCJ familiale dont l'expression phénotypique est une démence (22).

L'AA en position 129 semble donc déterminant pour la susceptibilité aux ATNC dans les maladies sporadiques ou iatrogènes. Il faut signaler que tous les patients présentant le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sont homozygotes Met/Met au codon 129 (4, 30). Mais peut-être ne s'agit-il néanmoins que d'un facteur influant sur la durée d'incubation de la maladie puisqu'on voit émerger de nouveaux cas hétérozygotes (76).

La population homozygote Met/Met au codon 129 est soit plus susceptible à l'infection par le nvMCJ, soit avec une période d'incubation plus courte que les autres génotypes (4).

Le polymorphisme du codon 129 est probablement un des exemples les plus démonstratifs du rôle de gènes ou de séquences nucléotidiques intervenant comme gène modificateur de l'expression phénotypique (83).

2-4-5 INSERTIONS-DELETIONS

Les insertions et les délétions intéressent la zone des octapeptides répétées de la portion N-terminale de la PrP (30). Si les Insertions semblent toutes associées à l'apparition d'une ESST, les délétions peuvent se rencontrer en l'absence de toute pathologie neurodégénérative (Figure 9).

2-5 LE CONCEPT DE BARRIERE D'ESPECE (24)

2-5-1 PrP ET BARRIERE D'ESPECE

Lorsqu'on injecte un agent de type prion d'une espèce donnée à un animal d'une autre espèce, on constate une diminution très importante de l'efficacité de transmission et une augmentation également très importante du temps d'incubation de la maladie. Cette résistance à l'infection par des prions issus d'une autre espèce animale a été dénommée "barrière d'espèce".

Ce phénomène réside en partie dans la différence de structure primaire et secondaire existant entre les protéines prions du donneur et du receveur (42).

Le gène qui code pour la PrP gouverne également la barrière d'espèce. La preuve en a été brillamment apportée avec des expériences de transgénèse : des souris modifiées génétiquement et qui expriment la PrP de hamster en plus de la PrP de souris deviennent sensibles à des ATNC de hamster. Elles accumulent alors de la PrPres de hamster et non de souris. Leur cerveau devient infectieux pour des hamsters et pas pour des souris normales (Figure 11).

Si la maladie apparaît, le temps d'incubation qui est très long lors d'un premier passage à un nouvel hôte, se raccourcit par la suite pour atteindre une valeur caractéristique de l'espèce. Les doses infectantes nécessaires au franchissement des barrières sont très supérieures à celles assurant la contamination au sein d'une même espèce.

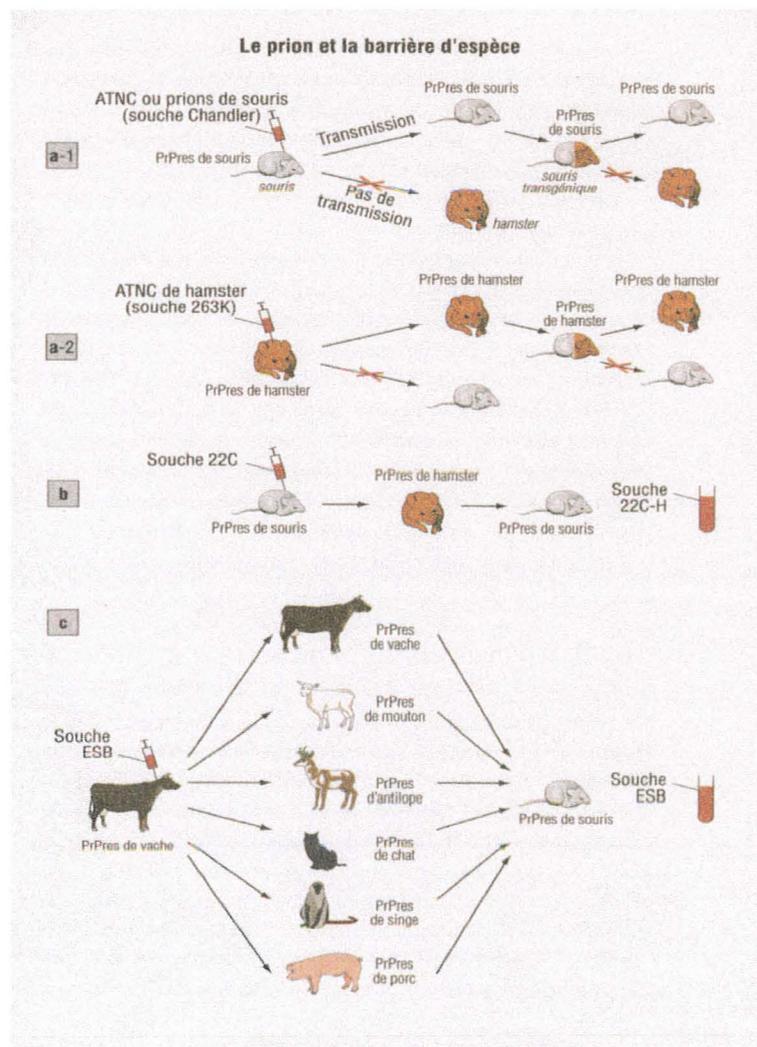


Figure 11 : La barrière d'espèce

2-5-2 PRP ET PHENOMENE DE SOUCHES

Il est admis que la PrP anormale est habituellement le principal composant des extraits infectieux et qu'elle dérive de la PrP normale de l'hôte. Si aucune séquence spécifique n'a été identifiée dans les acides nucléiques qui copurifient avec l'infectiosité, il existe pourtant plusieurs «souches» d'ATNC. En pratique, plus de 20 souches, y compris l'agent de l'ESB et des souches japonaises de MCJ, ont été transmises et stabilisées chez la souris, et plus particulièrement 8 souches ont été caractérisées par une même équipe (A. Dickinson, M. Bruce, Edimbourg) chez des souris syngéniques.

On sait aujourd'hui que la barrière d'espèce varie selon les souches contaminantes : ainsi la souche de hamster 263K infecte très difficilement la souris alors que la souche de hamster 431K est transmissible sans problème. Il a été récemment montré que ces différences de souches pourraient être corrélées à des différences de clivage de la PrP^{sc} par la protéinase K. La PrP^{sc} isolée de deux souches différentes de scarpie de hamster convertit, en système acellulaire, la PrP normale en deux types distincts de PrP résistantes aux protéases.

2-6 LE RÔLE DE LA PROTEINE

La détermination de la fonction de la protéine PrP^c est en effet très difficile à débusquer. La PrP^c est une protéine ubiquitaire, fortement exprimée dans les neurones, mais qui se retrouve également dans de nombreux autres tissus, tels que : poumon, cœur, reins, pancréas, leucocytes, plaquettes sanguines (93).

La PrP^c pourrait aussi exercer un rôle au cours du développement embryonnaire car elle est exprimée dès le jour 6,5 dans le sac vitellin puis au jour 13,5 dans les cellules neuronales et non neuronales de l'embryon de souris.

La fonction de la PrP n'est pas essentielle à la survie puisque des souris *knock-out* pour le gène de la PrP sont viables et ne présentent pas de déficit neurologique ou psychophysiologique majeur (30). Par ailleurs, ces souris PrP^{-/-}, s'il leur est inoculé expérimentalement des suspensions infectieuses, ne sont pas infectables par les ATNC (30). La susceptibilité aux prions dépend de l'expression de la PrP^c au niveau de la membrane cellulaire de l'hôte. Les prions ne se propagent pas dans un cerveau dont les cellules ne possèdent pas de PrP^c membranaire.

Sa localisation à la surface cellulaire, où elle est ancrée à la membrane externe par un groupement GPI (glycosylphosphatidylinositol), évoque un rôle dans l'adhérence cellulaire, la signalisation ou encore la liaison avec un ligand extracellulaire (93).

Récemment, Mouillet-Richard et al. ont montré que la fixation d'un anticorps sur la PrP^c entraînait une modulation de la phosphorylation de la protéine kinase Fyn, via, probablement, une interaction avec la cavéoline. La PrP^c pourrait donc participer à la transmission de signaux moléculaires à la cellule (29, 30, 50).

La protéine prion fixe le cuivre par l'intermédiaire de la zone de répétition d'octapeptides. En effet, elle fixe 4 ions cuivre sur des résidus histidine avec une affinité de 5 à 10 μ moles. Par ailleurs, des travaux récents suggèrent que la PrPc joue un rôle dans le métabolisme du cuivre en réglant sa concentration au niveau de la synapse. En effet l'activité de la superoxyde dismutase est dépendante du cuivre et du zinc (Cu-Zn SOD). On peut donc ainsi évoquer la possible participation de la PrP dans les mécanismes de défense contre le stress oxydatif (30, 50).

La PrPc a été impliquée dans la physiologie du sommeil et l'alternance des rythmes veille-sommeil, dans la transmission synaptique et dans le vieillissement des cellules de Purkinje du cervelet.

Chez les animaux transgéniques qui expriment un grand nombre de copies du gène PRNP, le temps d'incubation est court, inversement proportionnel à l'expression de la PrPc. Donc la susceptibilité à l'infection et la propagation du prion dépend de la quantité de PrPc présente chez l'hôte (27).

Quoi qu'il en soit, la protéine PrPc joue un rôle fondamental dans les maladies à prion, qu'il s'agisse de la susceptibilité à l'infection par les agents des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (prion) ou de l'apparition des lésions neuropathologiques induites par ces agents.

Chez les patients infectés, la PrP a un rôle déterminant dans la durée d'incubation et dans le franchissement de la barrière d'espèce. Son rôle dans la pathogénèse est établi.

2-7 MECANISMES DE CONVERSION DE LA PRPC EN PRPSC (35)

En 1994, des scientifiques du *Massachusetts institute of Technology* (Cambridge) et du *National Health Institute* de Hamilton (Montana) ont annoncé avoir observé *in vitro* la transmission de la "déformation" de la PrPsc à la PrP normale par simple contact entre les deux protéines.

La protéine normale étant absolument nécessaire à la propagation de l'infection, l'hypothèse la plus vraisemblable fait intervenir une interaction protéine/protéine au cours de laquelle la PrPsc induirait de façon autocatalytique le changement conformationnel de la PrPc en PrPsc. La PrPc serait correctement repliée alors que le repliement de la PrPsc serait pathologique, lui permettant ainsi d'échapper au catabolisme cellulaire, d'où son accumulation et les phénomènes physiopathologiques qui en découlent (**Figure 12**).

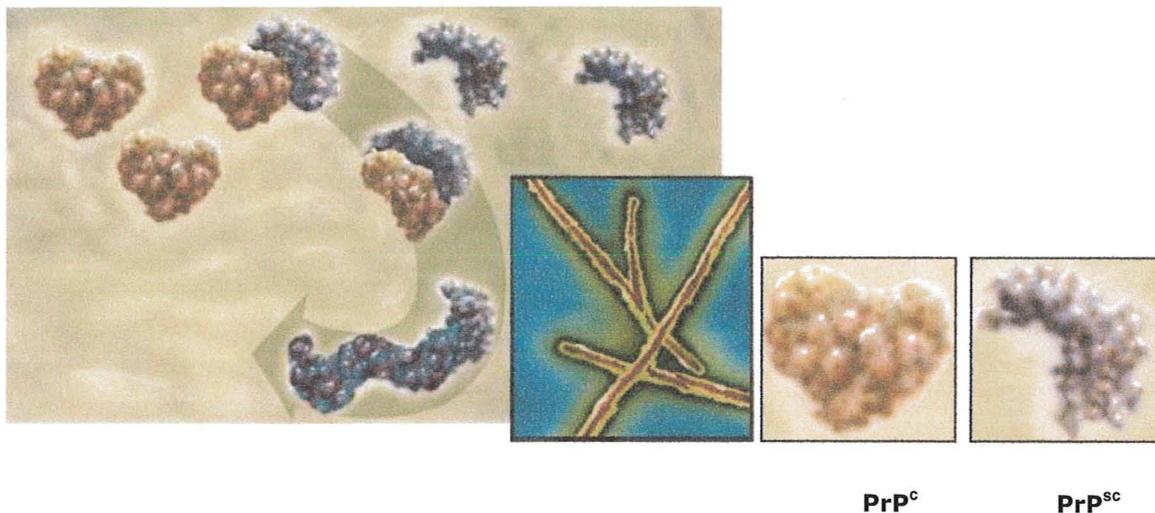


Figure 12 : *De Dr Jekyll à Mr Hyde*

La protéine prion existe sous deux formes. La protéine PrP^c peut changer de conformation pour donner l'isoforme pathogène PrP^{sc}. La conversion se fait par une réaction en chaîne. Quand il y a accumulation de PrP^{sc}, il y a formation d'agrégats filiformes qui vont progressivement détruire le tissu neuronal.

Il existe deux modèles hypothétiques de mécanisme de conversion de la PrP^c en PrP^{sc} :

- le modèle de repliement cinétique
- le modèle de repliement thermodynamique

2-7-1 LE MODELE DE REPLIEMENT CINETIQUE

Ce premier modèle évoque la présence d'une barrière d'énergie de haut niveau d'activation qui préviendrait les conversions spontanées. Les PrP^{sc} exogènes interagiraient avec les PrP^c de l'hôte et causeraient un dépliement et un repliement dans la même conformation, probablement en utilisant une protéine chaperonne pour vaincre la barrière d'énergie. Ce procédé mène à une cascade exponentielle de conversion. On suppose que la protéine prion se comporte comme une « auto-chaperonne »

La MCJ sporadique est peut-être une conséquence d'une conversion spontanée extrêmement rare de la PrP^c en PrP^{sc}.

Les formes familiales de MCJ peuvent être expliquées par une barrière d'énergie de très bas niveau pour la conversion des PrP^c mutées, rendant les conversions spontanées très probables l'espace d'une vie.

Mais ce modèle n'explique pas pourquoi les formes familiales et sporadiques n'apparaissent pas durant l'enfance et l'adolescence, comme on pourrait l'attendre.

2-7-2 LE MODELE DE REPLIEMENT THERMODYNAMIQUE

Dans ce modèle, la conversion de la PrP^c en PrP^{sc} est réversible. La PrP^c entre en contact avec un agrégat amyloïde ou noyau cristalloïde, qui représente la forme PrP^{sc}. La formation en noyau est extrêmement lente (si elle a lieu). Lorsqu'un noyau est formé, la conversion est accélérée, car d'autres protéines

normales viennent se transconformer ce qui déclenche la polymérisation de la PrPsc.

La nécessité d'une formation agrégée dans ce modèle rend l'apparition tardive de la maladie plus probable. Il a été démontré qu'une unité infectieuse contenait plus de 100000 molécules PrPsc, ce qui va dans le sens de cette théorie.

2-8 LES CELLULES CIBLES DE L'AGENT INFECTIEUX (28)

L'agent causal des ESST agit préférentiellement au niveau des cellules du système nerveux central. Mais son cheminement au sein de l'organisme utilise différentes cellules.

Pour illustrer le rôle du système immunitaire dans l'infection par voie périphérique, Corinne Lasmézas a utilisé des souris sévèrement immunodéficientes que l'on appelle des souris SCID. Ces souris n'ont aucun système immunitaire et elles ont comme particularité le fait que l'on peut leur greffer un système immunitaire et les rendre à nouveau immunocompétentes. Lorsque ces souris SCID sont inoculées par voie intra-péritonéale, seules 30% développent la maladie, alors que les souris du même fond génétique, mais non porteuses de la mutation SCID, développent la maladie dans 100% des cas. Si, maintenant, le système immunitaire de ces souris SCID est reconstitué, elles redeviennent hautement susceptibles à l'infection par un prion.

Donc pour être infectable par un prion, il faut un système immunitaire compétent. Grâce à un autre type de souris génétiquement manipulées, qui présentent des déficits soit dans les fonctions lymphocytaires T, soit dans les fonctions lymphocytaires B, Adriano Aguzzi, à Zurich, a montré que, lorsque la fonction B était absente ou anormale, la transmission de l'agent infectieux de la périphérie au système nerveux central était réduite. Les lymphocytes B pourraient donc participer à la dissémination de l'agent au sein de l'organisme.

M. Aucoeur montre que les cellules dendritiques pourraient jouer un rôle de même ordre. Une fois dans les formations lymphoïdes secondaires, l'agent se localise dans les centres germinatifs au niveau des cellules folliculaires dendritiques. La proximité de ces cellules avec des fibres nerveuses sympathiques permet l'entrée de l'agent dans le système nerveux périphérique.

On pourrait schématiser la contamination par voie orale, par exemple de la façon suivante. L'agent traverse la barrière digestive, se réplique d'abord dans les formations lymphoïdes du tube digestif, principalement les plaques de Peyer. Il est ensuite transporté soit par les lymphocytes B, soit par les cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires où il va se localiser dans les cellules folliculaires dendritiques. Et en utilisant les filets nerveux sympathiques, il entre dans les nerfs périphériques, remonte par voie probablement axonale, rétrograde jusqu'à la moelle épinière et colonise ensuite l'ensemble du système nerveux central (**Figure 13**).

Un peptide correspondant à la zone hydrophobe centrale de la protéine PrP, entre les codons 106 et 126, s'est révélé toxique pour les neurones primaires en culture. Ce peptide a été utilisé dans plusieurs modèles *in vitro* et il semblerait activer les cellules microgliales et astrocytaires et ainsi induire un stress-oxydant. Il semblerait capable de former des pores en s'intégrant dans les membranes biologiques (55).

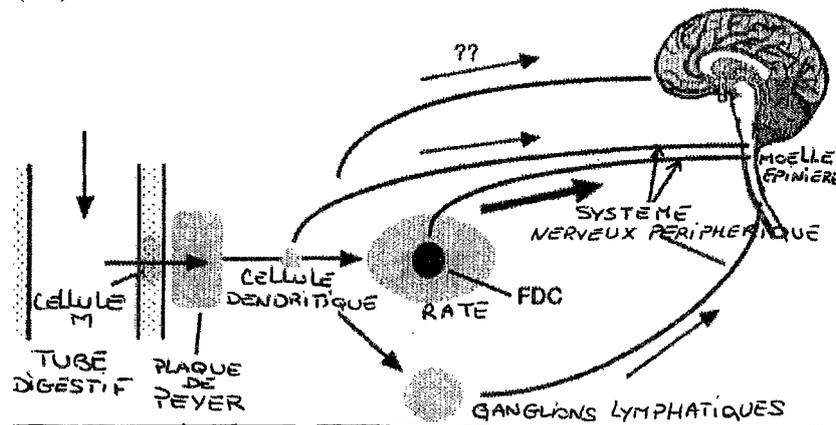


Figure 13 : Trajets probables de propagation des prions ingérés

2-9 L'HYPOTHESE SUR LES AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONVENTIONNELS (30)

Depuis la découverte du KURU, différentes explications et hypothèses quant à la nature des ATNC ont été avancées. Beaucoup ont été réfutées devant les découvertes de la science et devant les résultats des différentes études réalisées.

Deux grandes séries d'hypothèses sont actuellement envisagées par la communauté scientifique.

2-9-1 LES HYPOTHESES VIROLOGIQUES CONVENTIONNELLES OU NON CONVENTIONNELLES

Elles font appel à une information génétique étrangère spécifique de l'agent transmissible. Bien que les théories protéiques ne puissent pas expliquer l'ensemble des observations et des résultats expérimentaux, la présence d'un virus conventionnel est considérée comme hautement impossible par la majorité des scientifiques. Néanmoins, des particules d'allure pseudo-virales ont été récemment observées dans les cerveaux de hamsters infectés par l'agent de la tremblante et dans le cerveau de patients atteints de MCJ : ces particules ont un diamètre de 10 à 12 nm, ce qui est compatible avec les résultats de l'appréciation de la taille des unités infectieuses obtenus par ultrafiltration.

La présence de souches distinctes d'ATNC pose un certain nombre de problème et milite plutôt en faveur d'une étiologie virologique classique. Ce phénomène de souche concerne aussi bien les maladies humaines que les maladies animales. Il est caractérisé par la reproductibilité d'un certain nombre de paramètres lors des passages successifs chez un même hôte : temps d'incubation, signes

cliniques, neuropathologie, distribution spatio-temporelle de la PrP, propriété physico-chimique de l'agent, transmissibilité.

La PrP est spécifique de l'hôte : pour expliquer le phénomène de souche dans une optique protéique, il faudrait admettre qu'une même protéine PrP puisse adopter de nombreuses conformations stables et que ces conformations puissent se transmettre d'un animal à un autre y compris par voie orale. De plus, toutes les souches n'ont pas la même stabilité : le génotype de l'hôte peut favoriser l'apparition de mutants dans certaines souches ou au contraire l'empêcher. La barrière d'espèce varie selon les souches : par exemple, la souche de tremblante du hamster 263K infecte très difficilement la souris, et la souche 431K de tremblante du hamster est transmissible sans problème à la souris, alors que les fractions infectieuses de ces deux souches contiennent la même PrPres, la PrPres de hamster.

2-9-2 LES HYPOTHESES PROTEIQUES

La grande majorité des données de la biologie moderne va dans le sens d'une composition quasi exclusivement protéique de l'agent transmissible. Cependant, seule la démonstration de l'infectiosité de la protéine produite dans un système non infecté et dont la structure aura été artificiellement modifiée apportera la démonstration de la validité du concept du prion.

Dans cette hypothèse, les ESST seraient la conséquence d'un désordre du catabolisme protéique conduisant à l'accumulation d'une protéine normale, sous une forme physico-chimique pathologique, dans le système nerveux central. Le facteur initiateur de cette anomalie post-transcriptionnelle résulterait de la possibilité d'interaction protéine/protéine entre une molécule de PrPc et une molécule de PrPres.

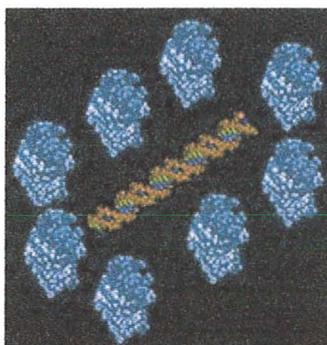
2-9-3 LE VIRINO

Le virino est une information génétique étrangère qui ne code que pour elle-même et qui s'entoure de protéines de l'hôte pour se protéger. Cette hypothèse pourrait expliquer différents aspects des ESST.

Premièrement, la présence d'ADN ou d'ARN sous-entend la possibilité de mutations donc possibilité de plusieurs souches différentes et par là même différentes variantes des maladies.

Deuxièmement, la présence de protéines tout autour de l'ADN ou l'ARN expliquerait la haute résistance à l'inactivation par les nucléases alors que les protéases agiraient au niveau de la coque protéique, rendant l'ATNC non infectieux, labiles voire même indécélabile. Les protéines du soi lui permettraient d'échapper aux cellules du système immunitaire ce qui expliquerait l'absence de réaction immunitaire.

Cette hypothèse est particulièrement séduisante mais un problème s'y oppose toujours : à ce jour aucune équipe de recherche n'a été capable de repérer le moindre acide nucléique, témoin de la présence d'un génome étranger.



En s'entourant des protéines de l'hôte, le virino peut éviter d'être attaqué par les cellules du système immunitaire.

Arguments pour ou contre l'hypothèse du prion (d'après B. Caughey et B. Chesebro) (66)	
POUR	CONTRE
Ce sont des maladies amyloïdes	
Les fibrilles amyloïdes se déposant dans les ESST peuvent induire la polymérisation de précurseurs.	Les autres maladies amyloïdes ne sont pas transmises par l'injection de fibrilles amyloïdes.
Conversion hors de la cellule	
La PrP anormale entraîne la conversion de la normale <i>in vitro</i> .	L'infectiosité de cette PrP convertie n'est pas montrée.
Souches d'agents transmissibles non conventionnels	
La PrP anormale pourrait adopter différentes structures.	La multiplicité des souches chez la souris va à l'encontre de l'hypothèse structurale.
Souris sans gène codant la PrP (<i>Knock-out</i>)	
Pas de maladie ni de réplication de l'agent.	La PrP est peut-être un cofacteur de l'agent ou un récepteur, et peut jouer un rôle dans la physiopathologie.
Génétique	
Les maladies à prions sont à la fois génétiques et infectieuses. Des mutations de la PrP pourraient causer à elles seules la maladie.	Les rétrovirus ont un déterminisme à la fois génétique et infectieux. Les mutations de la PrP pourraient augmenter la susceptibilité à la maladie.
Souris transgéniques qui surexpriment la PrP	
La surexpression d'une PrP mutante cause une maladie du cerveau	Chez ces souris, il n'existe pas de PrP anormale en électrophorèse, pas de transmission à la souris normale, pas de maladie sans surexpression.
Irradiation	
Par calcul théorique, la cible est trop petite pour être un virus.	Selon les données d'inactivation de virus de taille connue, la cible est compatible avec un petit virus.
Composition de l'agent	
Les tractions infectieuses contiennent de la PrP anormale, et peut-être trop peu d'ADN pour un virus. On n'a pas retrouvé de virus à ce jour.	Plus de 10 ⁵ molécules de PrP normale par unité infectieuse ont été détectées. Les échantillons infectieux contiennent des acides nucléiques. Les nouveaux virus sont difficiles à trouver (Borna virus).

LES MALADIES A PRIONS

Les ESST sont des maladies qui n'entraînent aucun signe inflammatoire dans le cerveau (d'où le terme d'encéphalopathie et non d'encéphalite) ou dans le reste de l'organisme. Il n'existe pas de réaction immunitaire, donc pas de diagnostic sérologique possible. Il n'existe de ce fait aucun test biologique autorisant une détection directe de ces agents infectieux, et seule l'apparition des signes cliniques permet le diagnostic, confirmé par l'examen histologique du cerveau post-mortem. L'évolution clinique, sans rémission, est toujours d'évolution fatale, il n'existe aucune thérapeutique efficace (23).

3-1 LES MALADIES ANIMALES

3-1-1 LA TREMBLANTE DU MOUTON

3-1-1-1 Généralités :

C'est la plus ancienne ESST connue, puisque les premières descriptions remontent au début du XVIIIème siècle (1732), dans le sud de l'Angleterre.

La tremblante du mouton est la première ESST à avoir été transmise expérimentalement. En 1936, Cuille et Chelle, deux vétérinaires français transmettent la maladie à un mouton sain par injection d'un filtrat de broyat de cerveau de mouton malade. En 1939, leurs homologues britanniques confirment cette transmissibilité sur une grande échelle. En effet, 18 000 moutons avaient été vaccinés contre le *louping ill* (maladie nerveuse d'origine virale transmise par les tiques) avec un vaccin qui avait été élaboré à partir de cerveaux de moutons malencontreusement contaminés par une souche de tremblante. 7% de l'ensemble du cheptel ont développé une tremblante.

En 1961, Chandler réussit à transmettre la maladie à la souris de laboratoire puis au rat et au hamster, montrant ainsi que l'agent pathogène peut traverser les barrières d'espèces.

3-1-1-2 Clinique :

Il s'agit d'une maladie qui touche les animaux de 2 à 5 ans, sévissant sur le mode endémique sur les cinq continents. La durée de l'incubation varie de 1 à 3 ans et la durée de la phase clinique peut, elle, aller de 1 à 2 mois.

Les signes cliniques que l'on retrouve dans cette maladie sont en premier lieu des troubles du comportement avec une alternance de léthargie et d'hyperexcitabilité. Par la suite, des troubles locomoteurs viennent compliquer le tableau avec une incoordination motrice, des tremblements de la tête et du cou. Il existe par ailleurs un prurit intense qui a donné naissance au nom anglo-saxon de la maladie «scarpie» (**Figure 14**). En effet, ce prurit dorso-lombaire est si intense qu'il pousse les animaux à se frotter le corps contre les barrières des pâturages jusqu'à s'arracher la peau. Il existe également des troubles visuels et une dysphagie avec perte de poids. La mort survient dans un état de cachexie extrême.

3-1-1-3 Histopathologie (**Voir Annexe 2**):

Au niveau anatomopathologique, on retrouve une spongieuse cérébrale caractéristique avec mort neuronale, qui se localise au niveau du SNC. Il existe une hypertrophie importante des astrocytes, une vacuolisation du cytoplasme neuronal et des plaques amyloïdes.

3-1-1-4 Contamination (24) :

Une contamination est possible entre animaux d'un troupeau, qui pourrait être liée à la placentophagie. En effet, lors de la mise bas de brebis infectées, les placentas (organes d'infectiosité faible Voir Annexe 1) peuvent être ingérés par d'autres animaux, d'où une possible contamination orale.

Les champs ayant abrité des animaux infectés peuvent être contaminants pour de nouveaux troupeaux pendant plus de 10 ans. Des expériences ont prouvé la persistance d'une infectiosité dans le sol pendant plusieurs années, et il a été démontré que des acariens du fourrage pouvaient être infectants pour les bêtes.

Par ailleurs, une transmission verticale semble également possible puisque certains embryons prélevés sur une brebis infectée et transférés sur une mère porteuse saine ont développé une tremblante.



Figure 14 : Mouton atteint de tremblante qui s'est arraché la peau, ce qui a donné le nom anglais de la maladie

3-1-2 L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE

3-1-2-1 Généralités :

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), plus communément connue sous le nom de «*maladie de la vache folle*», a été décrite en 1986 au Royaume-Uni. C'est une maladie qui y sévit sur le mode épidémique. A ce jour, en Angleterre, plus d'un million de bovins sont morts de l'ESB. Cette maladie a été également reconnue dans d'autres pays (Irlande, Suisse, France...), mais la situation y est moins catastrophique qu'en Angleterre, les cas y étant moins nombreux, beaucoup plus sporadiques.

3-1-2-2 Clinique :

Cette maladie touche essentiellement les sujets adultes, entre 3 et 6 ans, au terme d'une période d'incubation longue (en moyenne 5 ans).

Les signes cliniques débutent par des troubles du comportement de l'animal qui devient nerveux et craintif, des troubles sensitifs avec une hyperesthésie au toucher et aux bruits, l'animal réagissant de façon très vive à n'importe quelle stimulation. Apparaissent ensuite des troubles locomoteurs avec une incoordination des mouvements, une ataxie, une hypermétrie, une démarche hésitante, incertaine avec glissades et chutes.

Il existe aussi une altération de l'état général avec amaigrissement, baisse de la production laitière. L'état général se détériore avec augmentation des tremblements, marche impossible et apparition de l'agressivité. Il peut exister un prurit plus ou moins intense, qui peut aller jusqu'à l'arrachage du pelage. L'animal s'alite alors et finit par mourir dans un état de cachexie important au terme d'une maladie qui aura duré de 1 à 6 mois. Mais les animaux sont rapidement éliminés dans le cadre des mesures sanitaires.

3-1-2-3 Histopathologie (Voir Annexe 2):

Les lésions histologiques se localisent au niveau du SNC, de façon bilatérale et symétrique. On retrouve une vacuolisation des corps cellulaires des neurones et de leurs prolongements que l'on appelle spongiose, du fait de l'aspect que l'on a en microscopie optique. Il existe également une prolifération des cellules gliales que l'on appelle gliose. La dernière lésion retrouvée est le dépôt de plaques amyloïdes.

En microscopie électronique, on observe la présence de SAF (Scarpie Associated Fibrils).

3-1-2-4 Contamination :

Il n'existe pas de preuve d'une transmission horizontale (c.-à-d. par contact entre animaux adultes sans lien de parenté ou d'un troupeau à une autre espèce). Des preuves limitées suggéreraient qu'une transmission maternelle soit possible à un niveau très faible (95).

Les nombreuses études et expériences qui ont été réalisées (transmission de l'ESB par inoculation à des souris de laboratoire avec des lésions histopathologiques identiques à celles retrouvées chez les bovins, présence de fibrilles protéiques au sein du cerveau des vaches atteintes ayant de grandes similitudes avec les protéines des SAF) ont amené les chercheurs à penser que l'ESB est due à un agent pathogène similaire voire identique à celui de la tremblante du mouton. La possibilité d'une contamination directe d'ovin à bovin a été avancée, sans qu'aucun élément en faveur ne soit retrouvé. Par contre, c'est l'hypothèse d'une transmission orale par l'alimentation, par le biais des farines de viandes et d'os (FVO), qui a été retenue, d'autant plus qu'en Angleterre plus de 14% des FVO sont composés de carcasses de moutons. Ce chiffre est beaucoup moins important dans les autres pays, ce qui pourrait expliquer le nombre de cas

d'ESB plus faible. Des études épidémiologiques ont par ailleurs montré que la majorité des élevages infectés étaient nourris avec des FVO.

Les FVO étaient produites par la destruction et l'incinération de carcasses de moutons atteints de la tremblante. Au début des années 80, afin de préserver au maximum leur valeur protéique et de baisser les coûts de production, les méthodes de production ont été modifiées avec diminution de la température d'incinération et élimination de la phase extraction des graisses par un solvant. Ces modifications ont probablement permis que le niveau d'infectivité, qui était suffisamment bas pour éviter la maladie, devienne assez élevé pour que la transmission orale soit possible (24, 84). Ceci aurait entraîné une contamination massive, en particulier au cours de l'hiver 1981-1982, à l'exception des régions ayant maintenu un traitement par les solvants (Ecosse)

Années de diagnostic du premier cas d'ESB dans les différents pays d'Europe

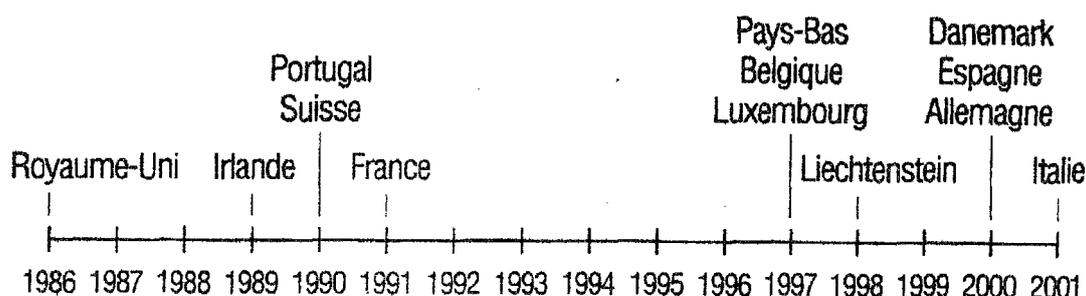


Figure 15 : Années de diagnostic du premier cas d'ESB dans les différents pays de l'Europe

3-1-2-5 Nombre total de cas d'ESB détectés depuis 1991 :

Année 2003 = 46 cas confirmés

- 5 cas " réseau d'épidémiosurveillance clinique "
- 30 cas " épidémiosurveillance sur les bovins à risque " ("programme 2003")
- 11 cas " dépistage systématique à l'abattoir "

Bilan de l'année 2002 = 239 cas confirmés

- 41 cas " réseau d'épidémiosurveillance clinique "
- 124 cas " épidémiosurveillance sur les bovins à risque " ("programme 2001-2002")
- 74 cas " dépistage systématique à l'abattoir "

Bilan de l'année 2001 = 274 cas confirmés

- 91 cas " réseau d'épidémiosurveillance clinique "
- 100 cas " épidémiosurveillance sur les bovins à risque " (14 cas "programme 2000-2001" + 86 cas "programme 2001-2002")
- 83 cas " dépistage systématique à l'abattoir "

Total depuis 1991 = 801 cas confirmés

- **319** cas " réseau d'épidémiologie clinique " (318 cas autochtones + 1 cas importé suisse)
- **314** cas " épidémiologie sur les bovins à risque " (74 cas "programme 2000-2001" + 210 cas "programme 2001-2002" + 30 cas "programme 2003")
- **168** cas " dépistage systématique à l'abattoir "

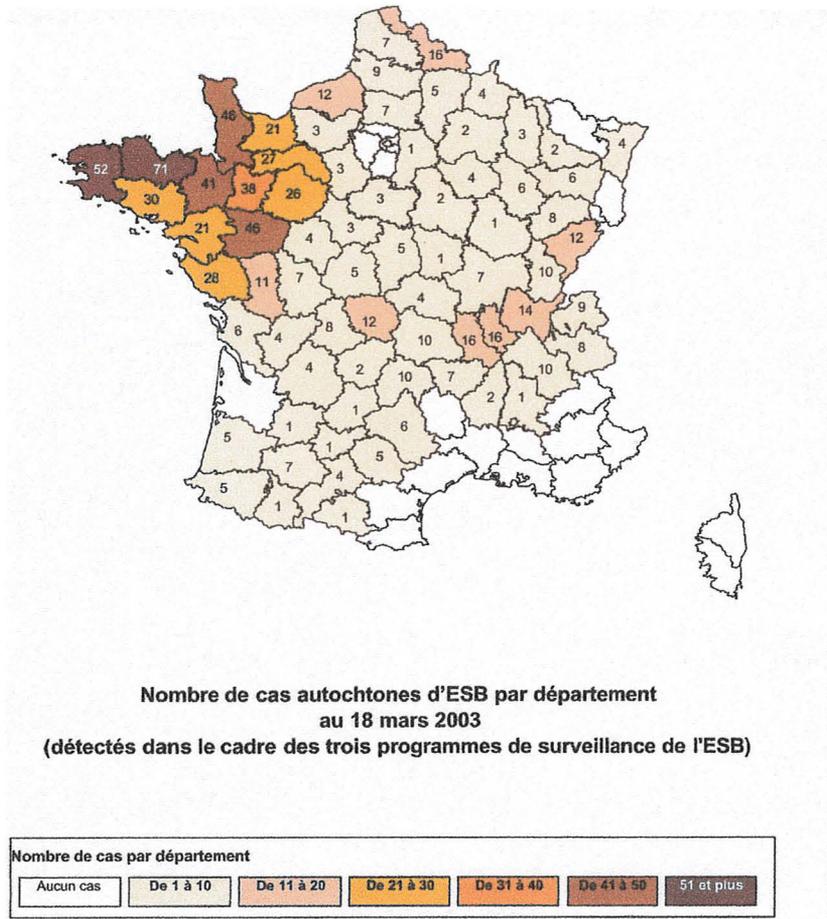


Figure 16 : Carte de France avec le nombre de cas autochtones d'ESB

3-1-3 L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME DU VISON

3-1-3-1 Généralités :

C'est une maladie rare décrite pour la première fois en 1947 aux Etats-Unis, dans les états du Wisconsin et du Minnesota.

3-1-3-2 Clinique :

Après une incubation de 6 à 12 mois, des troubles du comportement tels que hyperexcitabilité, hyperesthésie, agressivité, apparaissent. Il y a par ailleurs une perte d'appétit avec en quelques jours, ataxie locomotrice et chutes sur le côté pouvant être associées à des tremblements. L'auto et l'hétéroagressivité s'aggravent et la mort survient en 2 à 8 semaines après le début des symptômes.

3-1-3-3 Histopathologie :

Au niveau histologique, cette encéphalopathie correspond à des modifications spongiformes de la substance grise du neuropile, associée à une vacuolisation neuronale et une gliose. Par contre, il n'existe pas de plaques amyloïdes.

3-1-3-4 Contamination :

Il a été noté que les visons étaient nourris avec des préparations industrielles composées de farines de viandes et d'os infectés. La contamination se fait donc par voie orale.

3-1-4 LA MALADIE DU DEPERISSEMENT CHRONIQUE DES BOVIDES

3-1-4-1 Généralités :

C'est une encéphalopathie spongiforme qui a été décrite pour la première fois en 1967 en Amérique du Nord, au sein de troupeaux de ruminants sauvages en liberté comme les élans, les cerfs, les daims, les chevreuils, les koudous ou les wapitis. En 1980, un premier cas a été répertorié dans le Colorado (E.U), touchant les animaux en captivité.

Cette encéphalopathie est sporadique, ne touchant rarement plus d'un animal à la fois.

3-1-4-2 Clinique :

C'est une maladie qui touche les adultes de 3-4 ans. L'évolution se fait en 1 à 8 mois. La maladie se traduit par un amaigrissement accompagné d'une apathie, d'un bruxisme et d'une hypersialorrhée. La cachexie progresse, s'aggrave et conduit infailliblement à la mort.

3-1-4-3 Histopathologie :

Les lésions histopathologiques au niveau du cerveau sont typiques des encéphalopathies spongiformes avec des plaques amyloïdes.

3-1-4-4 Contamination :

Le mode de contamination n'a pas été élucidé, ni par l'alimentation, ni par le contact avec des ovins.

Une contamination se faisant par l'ingestion de pâturages contaminés par l'agent de la Scarpie semble la plus probable.

3-1-5 L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME FELINE

3-1-5-1 Généralités :

L'apparition de cette encéphalopathie est concomitante de l'épidémie d'ESB, le premier cas ayant été décrit en mai 1990 chez un chat domestique en Angleterre.

3-1-5-2 Clinique :

Cette maladie touche les adultes de plus de 4 ans, avec apparition de troubles du comportement consistant en une agressivité alternant avec une torpeur, une hyperesthésie, des troubles locomoteurs avec ataxie, tremblements et des

convulsions. L'état général se détériore progressivement et la mort survient en 6 semaines environ.

3-1-5-3 Histopathologie :

L'aspect histologique est typique des ESST avec une hypertrophie astrocytaire sans plaque amyloïde mais présence de structure fibrillaire.

3-1-5-4 Contamination :

On pense que la contamination est alimentaire, par la consommation de conserves préparées à partir d'abats de boeufs contaminés. Le risque a été éliminé depuis 1988 grâce au décret interdisant les farines d'origine alimentaire et grâce à l'abandon des abats à risque par les professionnels du secteur alimentaire.

3-2 LES MALADIES HUMAINES

3-2-1 LE KURU

3-2-1-1 Généralités : (24, 76, 92)

A la fin de la seconde guerre mondiale, un programme de développement de la Nouvelle-Guinée est mis en place par les administrations indonésiennes et australiennes. Des missions civiles, scientifiques et médicales sont envoyées sur place. En 1957, les docteurs Zigas et Gajdusek décrivent une maladie du SNC qui touche essentiellement la tribu des Fores, tribu qui pratique le cannibalisme rituel et familial des morts (**Figure 17**). Les Fores appellent cette maladie «*kuru*», ce qui en foré signifie «trembler de froid ou de peur». D'après la tradition orale des Fores, cette maladie existait depuis le début du siècle. Elle touche environ 1% de la population d'une seule tribu de l'île et atteint préférentiellement les femmes et les enfants

3-2-1-2 Clinique :

La période d'incubation est très longue, pouvant aller de 10 à 30 ans. La phase de début est marquée par une instabilité de la marche accompagnée de sensation de malaise et de frisson au froid. Elle est suivie par l'apparition d'une ataxie qui est aggravée par des tremblements de la tête, du tronc et des extrémités, tremblements qui sont augmentés par l'activité et qui disparaissent lors du sommeil. Il existe également une atteinte des fonctions supérieures avec troubles de la mémoire.

Après quelques mois d'évolution, les malades deviennent grabataires, la marche et la station debout étant impossible. Ils sont couchés en flexion, incontinents, apathiques. L'issue est la mort en 3 à 6 mois par trouble de la déglutition, par fausse route ou pneumopathie d'inhalation (**Figure 18**).

3-2-1-3 Histopathologie (**Voir Annexe 2**) : (92)

Au niveau anatomopathologique, il existe une atrophie importante du cervelet qui est limitée au vermis. On retrouve au niveau de la substance grise une spongieuse du neuropile et gliose astrocytaire qui sont la cause d'une dégénérescence

neuronale étendue, d'où une perte importante de neurones. On retrouve également des plaques amyloïdes au niveau du cortex et du sous-cortex.

3-2-1-4 Contamination :

La pratique du cannibalisme rituel semble être la cause de la propagation de la maladie. Lors des rituels, les femmes et les enfants préparaient les organes du défunt, les manipulant à mains nues. Les muscles, symboles de force et de virilité, étaient consommés par les hommes, alors que les femmes et les enfants se voyaient attribuer les abats et le cerveau, organes hautement infectieux (**Voir Annexe 1**). Cela explique la grande majorité de femmes et d'enfants atteints.

On pense que l'origine de l'endémie de KURU est l'apparition d'une forme sporadique de MCJ chez l'un des membres de la tribu Fore. Les passages successifs grâce au cannibalisme funéraire sont probablement à l'origine de la modification des manifestations cliniques et de l'augmentation de la virulence de l'agent infectieux originel.

L'interdiction du cannibalisme par des autorités en 1955 a permis la disparition quasi-totale de cette maladie.



Figure 17 : Tribu des Fores

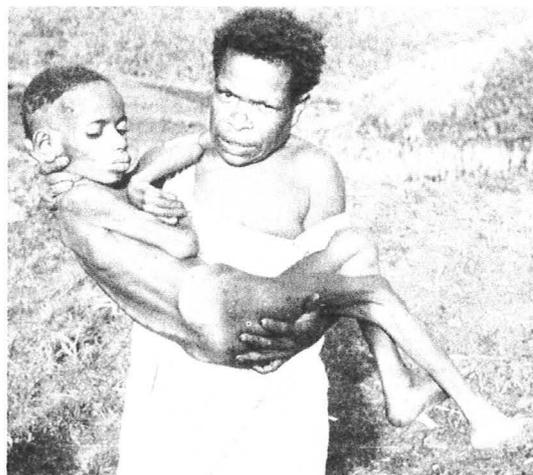


Figure 18 : Patient atteint de Kuru dans un état de cachexie extrême

3-2-2 LE SYNDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER

3-2-2-1 Généralités :

Le syndrome de GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER (GSS) est une encéphalopathie spongiforme familiale qui a été décrite pour la première fois en 1936 en Autriche, par deux neurologues GERSTMANN et STRAUSSLER, et un neuropathologiste SCHEINKER. Il a été observé chez une jeune autrichienne qui présentait une détérioration des fonctions intellectuelles accompagnée d'un syndrome cérébelleux et d'un syndrome pseudobulbaire. L'étude familiale de cette jeune fille a permis de mettre en évidence la présence de 23 membres atteints sur 5

générations. L'existence de ces cas faisait donc de cette maladie une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante.

Son incidence est très faible : 1 à 10 cas sur 100 millions. En 1998, moins de 80 cas ont été publiés, appartenant dans leur majorité à un petit nombre de famille «moins de 20 ». Le syndrome de GSS est lié à des mutations ponctuelles du gène du prion aux positions 102, 105, 117, 145, 198 ou 217. La substitution de la proline par la leucine au codon 102 du gène PRN-P induit le syndrome de GSS.

3-2-2-2 Clinique :

Cette maladie débute dans la majorité des cas entre 40 et 50 ans avec une évolution fatale en 5 ans en moyenne. Il existe deux formes différentes d'entrée dans la phase d'état :

- la forme ataxique
- la forme démentielle

3-2-2-2-1 LA FORME ATAXIQUE

Elle débute par un syndrome cérébelleux avec ataxie, tremblements, dysphagie et trouble de la phonation. Apparaît ensuite un syndrome pseudobulbaire avec troubles visuels, puis un syndrome pyramidal avec faiblesse musculaire et signe de Babinski. Les troubles des fonctions supérieures sont présents mais n'apparaissent pas au premier plan.

3-2-2-2-2 LA FORME DEMENTIELLE

Cette forme est plus rare. On retrouve une détérioration intellectuelle progressive, qui est suivie par l'installation d'un syndrome pseudobulbaire et d'un syndrome pyramidal. Le syndrome cérébelleux est accessoire, c'est la démence qui domine.

3-2-2-3 Histopathologie :

Au plan histologique on retrouve une spongiose avec gliose astrocytaire, perte neuronale, atteintes de la substance blanche et plaques amyloïdes. Ces lésions sont retrouvées principalement au niveau du cortex, des noyaux dentelés et du cervelet.

3-2-3 L'INSOMNIE FATALE FAMILIALE

3-2-3-1 Généralités :

Cette encéphalopathie spongiforme est une maladie héréditaire très rare qui a été décrite pour la première fois en 1985 chez un homme de 53 ans. En 1996, on avait répertorié 5 familles atteintes de cette maladie : 2 italiennes, une française et 2 américaines d'origine européennes (allemande et anglaise). En 1998, il existait 69 cas répertoriés dans le monde dont 24 cas chez les enfants.

L'IFF est liée à la mutation du gène PRNP en position 178, par remplacement de l'acide aspartique par l'asparagine. Sa transmission se fait sur un mode autosomique dominant.

3-2-3-2 Clinique :

L'âge moyen du début de la maladie est de 50 ans (la maladie a également été décrite chez des enfants). Le symptôme qui apparaît au premier plan est l'insomnie qui s'aggrave petit à petit. Elle ne réagit à aucune thérapie et elle est particulièrement insensible aux hypnotiques.

Il existe une réduction de temps du sommeil long et disparition des phases de sommeil paradoxal. Les phases normales du sommeil sont remplacées par un état onirique hallucinatoire.

Il existe également une atteinte des fonctions intellectuelles avec troubles cognitifs, troubles mnésiques et syndrome démentiel modéré. Les troubles moteurs sont caractérisés par une ataxie, des myoclonies, une hyperreflexie, et la présence d'un signe de Babinski bilatéral.

La mort survient après une évolution d'environ 14 jours. Il existe par ailleurs une atteinte du système endocrinien. Le cycle circadien des sécrétions hormonales est perturbé...

3-2-3-3 Histopathologie :

Au niveau neuropathologique il existe une atrophie importante du thalamus (rôle dans la régulation du sommeil), perte neuronale et gliose astrocytaire.

3-2-4 LA MALADIE DE CREUTZFELDT JAKOB

3-2-4-1 Généralités :

La maladie de Creutzfeldt-Jakob constitue la forme la plus fréquente des ESST humaines. Elle a été décrite par deux médecins allemands, Hans Creutzfeldt en 1920 et Alfons Jakob en 1921.

La MCJ est présente dans le monde entier, mais reste une maladie rare, avec une incidence faible de 0,5 à 1 cas par million d'habitants. La fréquence est identique dans les deux sexes et l'âge de début se situe entre 55 et 75 ans.

En France, l'unité d'Epidémiologie de l'INSERM dirigée par Annick Alperovitch assure la surveillance épidémiologique de la MCJ. Entre 1992 et 1997, on a constaté une augmentation du nombre de cas, mais qui serait liée à une meilleure surveillance chez les sujets âgés (Voir Annexes 3 et 4).

3-2-4-2 Clinique :

La MCJ peut être divisée en 3 formes distinctes :

- la forme sporadique qui représente 90% des cas de MCJ
- la forme familiale qui représente 5% des cas de MCJ
- la forme iatrogène qui correspond à 5% des cas de MCJ

3-2-4-2-1 LA FORME SPORADIQUE (20, 91)

Au point de vue clinique, la maladie évolue de façon rapide, divisée en 3 stades de durée différente et variable.

Au **stade de début**, la maladie commence dans un tiers des cas par une détérioration mentale, dans un tiers des cas par des signes neurologiques isolés et dans un tiers des cas par l'association des deux. La détérioration mentale est souvent le premier signe à apparaître, de façon progressive et souvent insidieuse.

Mais des signes neurologiques plus spécifiques peuvent inaugurer la maladie. On retrouve alors des troubles de l'équilibre, de la marche, de la coordination des mouvements. On retrouve aussi des signes d'atteinte visuelle et oculomotrice, des vertiges, des céphalées et même des mouvements anormaux de tous types.

Des troubles psychiatriques authentiques peuvent plus rarement débiter la maladie. On retrouve alors : une anxiété anormale, une dépression, des troubles du caractère et de la personnalité, des troubles du sommeil à type d'insomnie, des troubles de la mémoire et de la concentration, une asthénie, une anorexie avec perte de poids. A ce stade les signes cliniques s'installent progressivement sur plusieurs semaines donnant une entrée en mode subaiguë dans la maladie. Il se pose alors le problème du diagnostic différentiel avec d'autres démences.

La **phase d'état** peut s'installer en plusieurs mois comme en quelques jours. C'est lors de ce stade que les signes classiques de la MCJ sont retrouvés. Les signes de la phase de début s'aggravent et de nouveaux signes apparaissent. La détérioration mentale est constante, s'aggravant tout au long de l'évolution de la maladie. Il s'agit d'une démence type avec des troubles du comportement et une altération des fonctions cognitives.

On retrouve également la présence de mouvements anormaux. Il s'agit surtout de myoclonies incontrôlables, d'abord intermittentes et provoquées par l'émotion, puis progressivement spontanées et permanentes, gênant toute activité.

On retrouve également des tremblements diffus. Il existe un syndrome cérébelleux qui s'aggrave jusqu'à l'ataxie qui va gêner la marche et conduire à la grabatisation du malade. On trouve des signes pyramidaux (reflex ostéotendineux vifs et signe de Babinski) et extra-pyramidaux (hypertonie musculaire, amimie, tremblements de repos).

Les troubles visuels sont essentiellement caractérisés par des hallucinations effrayantes et des troubles de la vision des formes et des couleurs. La diplopie et le nystagmus caractérisent les troubles oculomoteurs.

Au **stade terminal**, l'état grabataire s'aggrave. Il existe un mutisme akinétique et des myoclonies. Le malade est dans un état de dépendance complète qui conduit à la mort dans un délai de 3 à 18 mois. La durée d'évolution de dépasse que très rarement 2 ans.

3-2-4-2-2 LA FORME FAMILIALE (91, 92)

Les formes familiales de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sont dues à des mutations et/ou des délétions et/ou des insertions au niveau du gène PRNP, gène de la protéine prion. La mutation la plus fréquemment retrouvée en France est la mutation E200K et représente 50 % des formes génétiques (64).

Le tableau clinique de ces formes familiales est très voisin de celui des formes sporadiques. Il s'en distingue par un âge de début plus jeune (souvent inférieur à 60) et par une durée d'évolution plus longue.

3-2-4-2-3 LA FORME IATROGENE (28, 29, 76, 91)

Les formes iatrogènes sont dues à l'utilisation de matériels biologiques ou chirurgicaux contaminés par la protéine prion pathologique. On peut arbitrairement les diviser en deux sous-groupes:

- Inoculation cérébrale directe ou de proximité (geste chirurgical à risque et surtout neurochirurgical). Il s'agit soit de greffe de dure mère, soit de greffe de cornée, soit d'instruments de chirurgie ou d'exploration cérébrale contaminés.

- Inoculation périphérique avec les formes d'utilisations juvéniles après traitement par hormone de croissance extractive humaine.

Le tableau clinique des formes iatrogènes de MCJ varie selon la voie d'introduction de l'agent dans l'organisme :

- Quand l'agent causal pénètre directement dans le système nerveux central, le temps d'incubation est d'environ 10 à 30 mois. Le tableau clinique se caractérise essentiellement par des signes démentiels et des symptômes cérébelleux.

- En revanche quand la contamination se fait par voie périphérique (hormone de croissance extractive administrée par voie sous cutanée ou intramusculaire) la période d'incubation est plus longue, pouvant aller de 5 à 35 ans. Ce sont les signes neurologiques qui sont au premier plan. Il s'agit d'un syndrome cérébelleux avec troubles de la marche rapidement handicapants, une diplopie avec ophtalmoplégie supranucléaire, une asthénie et parfois un syndrome pyramidal. L'évolution est marquée par une détérioration mentale pouvant aller jusqu'à la démence profonde, une rigidité extrapyramidale et des myoclonies. Le décès survient dans un délai habituellement inférieur à 2 ans.

3-2-4-3 Explorations complémentaires (91)

Au début de la maladie, l'imagerie est souvent normale et ne présente pas de signe pathognomonique objectif. A l'IRM, la présence d'un hypersignal pondéré en T2 semble être liée à la présence d'astrogliose et ce, au niveau du putamen, du noyau caudal, du pulvinar et du noyau médiodorsal du thalamus. Il semblerait que l'accumulation de l'isoforme hydrophobique et amyloïde de la PrP contribue aux modifications du signal en IRM (43).

Tous les paramètres du sang et du LCR sont normaux, qu'ils soient biochimiques ou cellulaires, en dehors de la présence à la phase d'état de la protéine 14-3-3 et de l'énolase neurone spécifique dans le LCR. On ne retrouve ni hypercellulorachie, ni hypergammaglobulinorachie, ni synthèse intrathécale d'Anticorps. Toutefois, la présence de protéine 14-3-3 détectable dans le LCR, dans un contexte clinique évocateur, constitue un argument diagnostique fort.

L'électroencéphalogramme (EEG) peut présenter dans 60% des cas un aspect quasi spécifique : il s'agit d'anomalies triphasiques périodiques de 1,5 Hz environ

qui surviennent sur un ralentissement général de l'EEG. Ces anomalies peuvent n'être que transitoires, d'où l'intérêt d'EEG répétés dans le temps en cas de suspicion de MCJ. Le ralentissement se majore ensuite au cours de l'évolution de la maladie jusqu'au coma et à la mort.

3-2-4-4 Histopathologie (Voir Annexe 2)

Elle est caractéristique d'une ESST avec une spongieuse diffuse de la substance grise au niveau du cortex, du striatum et du thalamus, ce qui entraîne une perte neuronale très importante. On trouve également une gliose avec hyperastrocytose, et rarement des plaques amyloïdes.

3-2-4-5 Transmissibilité

La contamination dans les formes iatrogènes de MCJ ne se fait ni par contact direct, ni par gouttelette, ni par l'air, ni de façon transplacentaire (84). Il n'a jamais été détecté d'infectivité au niveau de la salive, et à ce jour aucune preuve n'existe quant à la possibilité d'une transmission sexuelle (8).

3-2-5 LE NOUVEAU VARIANT DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT (nvMCJ)

3-2-5-1 Généralités : (29, 31, 76)

En 1990, suite à l'épidémie d'ESB, un centre national de surveillance de la MCJ, le «National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit», est mis en place au Royaume-Uni. Sur 207 cas répertoriés entre 1990 et 1995, dix vont se distinguer. Il s'agit de 10 patients britanniques jeunes, âgés de moins de 40 ans. Ces malades présentent des signes cliniques proches de ceux observés dans le KURU ou dans les formes iatrogènes de MCJ post traitement par hormone de croissance. Le plus jeune patient répertorié est une fillette qui est devenue symptomatique à l'âge de 12 ans (37).

On pense donc que le mode de contamination se fait par voie périphérique. Ce nouveau tableau de MCJ apparaît 10 ans après l'épidémie d'ESB, ce qui fait donc penser que la maladie est liée à la contamination de l'homme par l'agent de l'ESB.

En janvier 2001, 95 patients atteints du nvMCJ ont été répertoriés (91 au Royaume Unis, 1 en République d'Irlande et 3 en France).

Le nvMCJ se caractérise par sa clinique, sa neuropathologie et l'absence de facteurs de risques génétiques ou iatrogènes.

3-2-5-2 Clinique : (29, 31, 91)

Le nvMCJ a la particularité de se présenter sur un mode psychiatrique, qui conduit les patients à consulter initialement en milieu spécialisé (29).

A la phase de début, on retrouve le plus souvent une dépression atypique, une anxiété, des troubles hystériques ou une psychose organique avec hallucinations. S'y associent également des troubles sensitifs nécessitant l'avis de

spécialistes : orthopédique pour des douleurs diffuses des membres, ORL pour engourdissement et irritation de la langue, dysesthésies, paresthésies (20).

En moyenne 6 mois après le début de la maladie des signes neurologiques apparaissent : ataxie cérébelleuse associée à un syndrome pyramidal, qui sont à l'origine de troubles de la marche et de l'équilibre. Il existe également des mouvements anormaux de type choréique ou myoclonique.

Dès que les signes neurologiques apparaissent, l'évolution progresse très rapidement. Elle est marquée par l'aggravation de l'ataxie, un affaiblissement cognitif, des troubles de la mémoire et un état de dépendance de plus en plus important. La grabatisation se fait en 6 mois à partir du début des signes neurologiques (91).

L'évolution se fait vers le coma. La mort survient en moyenne 14 mois après les premiers signes de la maladie.

3-2-5-3 Histopathologie : (29)

La présence de beaucoup de plaques amyloïdes de type Kuru, entourées de couronnes de vacuoles, donnant un aspect en marguerite, d'où le nom de plaques florides, représente la caractéristique majeure et spécifique du nvMCJ. Elles sont particulièrement présentes au niveau du cortex et du cervelet. On les trouve souvent près des vaisseaux sanguins

On retrouve également les lésions classiques des autres formes de MCJ : la spongiose et la gliose astrocytaire, qui sont très intenses au niveau des noyaux gris de la base et du thalamus.

3-2-5-4 Transmissibilité :

On sait aujourd'hui que la contamination par l'agent de l'ESB dans le nvMCJ se fait par voie orale. Il pénètre la muqueuse digestive à travers les cellules M pour atteindre les plaques de Peyer et ainsi le système nerveux digestif. En fonction de l'hôte, d'autres tissus du système lympho-réticulaire, en particulier la rate et les ganglions lymphatiques, peuvent être des sites de réplication et d'accumulation des prions. On pense que les cellules dendritiques peuvent jouer le rôle de transporteurs. Les prions suivent donc le système nerveux périphérique pour atteindre le cerveau soit via le nerf vague, soit via la corde spinale (101).

A ce jour, la dose minimale infectante pour l'homme n'est pas connue.

3-2-5-5 Examens complémentaires :

L'EEG ne montre pas de signe spécifique pouvant orienter vers un cas de nvMCJ, contrairement aux formes sporadiques dans lesquelles 70% des cas présentent des troubles du tracé (**Figure 19**).

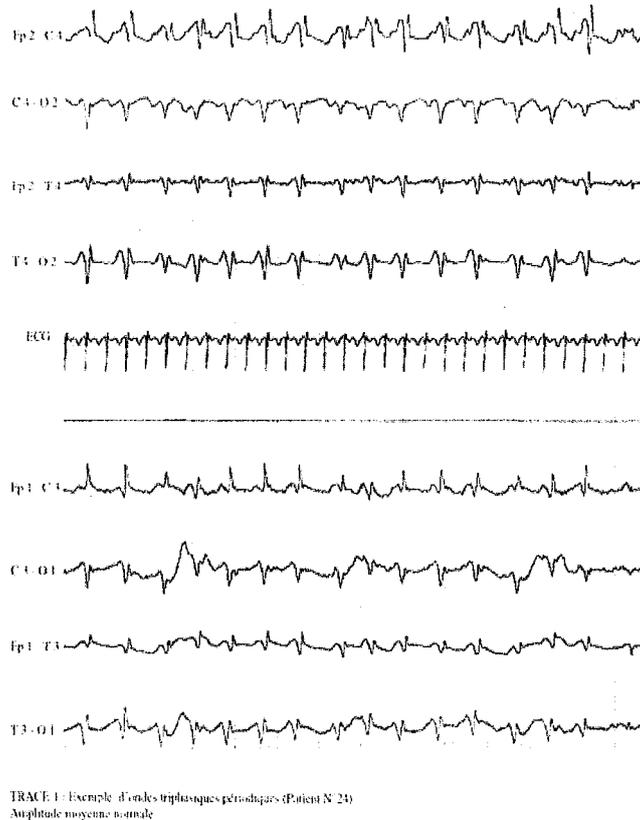


Figure 19 : Exemple d'ondes triphasiques périodiques. Amplitude moyenne normale

Ce tracé, très caractéristique des formes sporadiques de MCI, n'est pas retrouvé dans le nouveau variant.

Le dosage de la protéine 14-3-3 dans le LCR est positif dans 50% des cas seulement alors qu'il est positif dans la majorité des cas de forme sporadique.

En IRM, la présence d'un hypersignal au niveau du pulvinar est un signe hautement sensible d'une forme nouveau variant.

Dans un nombre limité de cas, la présence de PrPsc a pu être détecté au niveau de biopsies des amygdales (20).

3-3 DEMARCHES DIAGNOSTIQUES DES MALADIES DE CREUTZFELDT JAKOB

3-3-1 LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Face à une démence rapidement progressive, de nombreux diagnostics peuvent être suspectés, en premier lieu la maladie d'Alzheimer.

Le diagnostic clinique de MCI sporadique est le plus souvent évoqué par élimination des autres pathologies possibles. Celles-ci sont notamment des maladies neurodégénératives dont le diagnostic précis de certitude passe en général par une analyse post-mortem.

Parmi les diagnostics différentiels que le neuropathologiste sera amené à évoquer, on peut citer :

- La maladie d'Alzheimer
- La maladie à corps de Lewy diffus
- Des syndromes extrapyramidaux neurodégénératifs
- La pathologie cérébrovasculaire
- Les encéphalites chroniques de causes indéterminées
- L'encéphalopathie de Hashimoto
- Syndromes paranéoplasiques
- Des maladies mitochondriales
- Des intoxications (lithium)

3-3-2 LE DIAGNOSTIC DE PROBABILITE

3-3-2-1 Maladie de creutzfeldt-jakob sporadique :

Afin de pouvoir envisager la possibilité d'une forme sporadique de MCJ, les éléments suivants doivent être présents :

Démence progressive

ET

2 des 4 signes neurologiques suivants :

- *Myoclonies*
- *Signes visuels ou cérébelleux*
- *Signes pyramidaux ou extrapyramidaux*
- *Mutisme akinétique*

ET

EEG typique (complexes triphasiques périodiques)

OU

Protéine 14-3-3 positive

3-3-2-2 Maladie de creutzfeldt-jakob génétique :

Un patient qui est suspect d'être porteur d'une forme génétique de MCJ devra réunir les éléments cliniques suivants :

* Patient présentant les critères de MCJ probable définis pour une forme sporadique

ET

MCJ certaine ou probable chez un parent
au premier degré

* Patient présentant des signes neuro-psychiatriques

ET

Une mutation ou insertion du gène PRNP

3-3-2-3 Maladie de creutzfeldt-jakob iatrogène :

Pour avancer un diagnostic de MCJ liée à l'hormone de croissance (GH) d'origine humaine, les 4 critères suivants devront obligatoirement être présents :

- Administration d'hormone de croissance extractive avant 1988

- Absence de signe de récurrence de l'affection ayant nécessité le traitement par GH
- Dégradation sévère et continue pendant au moins 3 mois
- Dégradation intellectuelle avec au moins 3 des signes suivants :
 - syndrome cérébelleux
 - pyramidal
 - rigidité
 - myoclonies
 - troubles oculomoteurs
 - anomalies sur les EEG
 - sur l'électrorétinogramme
 - détection protéine 14-3-3
 - ponction lombaire et IRM normales

3-3-2-4 Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt Jakob :

*** Critères diagnostiques 1**

- Troubles neuropsychiatriques progressifs
- Durée de la maladie supérieure à 6 mois
- Examens paracliniques de routine éliminent un autre diagnostic
- Pas de notion d'exposition iatrogène

*** Critères diagnostiques 2**

- Symptômes psychiatriques précoces
- Douleurs diffuses persistantes
- Ataxie
- Myoclonies ou Chorée ou Dystonie
- Démence
- Pas d'anomalie EEG typique
- Hypersignaux des pulvinaux sur l'IRM

*** Critères diagnostiques 3**

Biopsie d'amygdale : Positive

nvMCJ
 Tous les critères 1
ET
 Au moins 5 critères 2
ET
 Le critère 3

3-3-3 LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Quelle que soit la forme de MCJ, le diagnostic de certitude repose sur l'examen biochimique et neuropathologique du cerveau.

LES RISQUES POUR LA SANTE PUBLIQUE

4-1- RISQUES PROFESSIONNELS

4-1-1 PROFESSIONNELS DE SANTE

Le personnel de santé qui comprend les médecins, les chirurgiens, le personnel soignant, les anatomopathologistes ainsi que les techniciens de laboratoires, sera tôt ou tard en contact avec des patients à risque ou suspect de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Depuis le premier cas de MCJ supposée d'origine professionnelle en 1981, quatre autres cas ont été décrits, concernant tous du personnel médical ou paramédical (38).

Il n'y a pas de preuve convaincante qu'il existe un risque accru de contamination par la MCJ chez le personnel soignant. Pourtant, il a été rapporté que ces personnes sont sur-représentées par rapport à la population générale. En effet, 14 médecins, dont 2 neurochirurgiens et 1 pathologiste, auraient contracté la MCJ. Un chirurgien orthopédique, ayant travaillé pendant 20 ans avec des dures-mères de moutons et d'hommes dans un but de recherche, a développé la MCJ. Plusieurs infirmières, aides-soignantes ainsi que 2 techniciens d'histopathologie auraient également développé la MCJ. On peut donc attendre pour cette population une incidence de 1 à 1,8 par million d'habitants par an (8).

Dans le contexte de l'exposition professionnelle, le plus grand risque potentiel est dû à une exposition à des tissus de très haute infectivité par le biais d'une inoculation par piqûre d'aiguille. L'exposition par l'éclaboussure de membranes muqueuses ou par ingestion accidentelle peut être considérée comme un risque hypothétique (72, 84).

Une étude a été faite par Lannigal et al. en 1989 pour étudier le risque de transmission du prion lors des chirurgies avec dissection de l'os temporal (chirurgie ORL, neurochirurgie...). Il a été montré que, lors de la dissection de l'os temporal, de la poussière contenant du tissu nerveux était projetée à distance dans l'air, avec une trajectoire hyperbolique, jusqu'aux yeux. On peut donc penser que si des éléments tissulaires nerveux sont présents dans la poussière produite par la dissection de l'os temporal ou par la chirurgie mastoïdienne, il existe au moins un risque théorique de transmission du prion (70).

L'OMS a publié pour les professionnels de santé des directives afin de diminuer les risques de transmission des maladies induites par les prions. Il est mis en avant que le contact habituel entre les soignants et les patients infectés ou suspects d'infection ne doit pas être découragé et qu'un tel contact ne posait pas de risque connu pour le soignant (37).

4-1-2 INDUSTRIE AGRO-ALIMENTAIRE

Le personnel d'abattoir, les bouchers, les vétérinaires, les techniciens de laboratoire et les scientifiques peuvent entrer en contact avec des tissus de bovins

infectés par l'agent de l'ESB. C'est pour limiter ce risque que des techniques de sécurité ont été mises en place lors de la manipulation de tissus contaminés ou à risque (104).

4-1-3 CHASSEURS (59, 102)

Récemment, au Canada, des élevages contaminés de plus de mille wapitis ont été abattus pour enrayer la propagation de la maladie du dépérissement chronique des bovidés. Par ailleurs, la description récente de 3 cas de MCJ chez des chasseurs de moins de 40 ans, potentiellement en contact avec des animaux de ces régions a alerté le *CDC (Control Disease Center)* d'Atlanta, chargé de surveiller toute maladie émergente dans le monde, sur le risque de transmission à l'homme. Pour le moment, aucun lien de cause à effet n'a été établi.

4-2- RISQUES IATROGENES

4-2-1 ACTES CHIRURGICAUX

Dans les années 70, 5 cas de transmission iatrogène de MCJ par des instruments de neurochirurgie insuffisamment décontaminés ont été identifiés. Il a été également rapporté la contamination de 2 jeunes patients par l'intermédiaire d'électrodes stéréotaxiques qui avaient servies pour un patient non connu comme atteint et qui avaient été trempées dans du formaldéhyde (8).

Il existe des patients "à risque", susceptibles de transmettre la MCJ. Ce sont les patients suspects ou connus pour être atteints de la MCJ, les patients avec des facteurs de risques personnels comme un traitement par hormone de croissance cadavérique, une greffe de dure-mère, des antécédents familiaux de MCJ ou de maladie neuro-dégénérative inexplicée.

Il existe également 2 catégories de chirurgies. La neurochirurgie et l'ophtalmologie sont des chirurgies classés à risque alors les actes touchant les ganglions lymphatiques, le sang, les intestins, les poumons, le foie, les reins et le placenta sont dits à risque virtuel (8).

En effet, contrairement à la forme sporadique de la MCJ, dans le nouveau variant de la PrPsc a été détectée au niveau des tissus lymphoïdes. Cela nous amène à nous interroger sur la possibilité d'une transmission d'homme à homme du nvMCJ par l'utilisation de matériel médical contaminé avec ses tissus. On peut donc penser qu'il existe un risque de transmission, même s'il n'est pas prouvé, lors d'utilisation de matériel contaminé pour des gestes au niveau dentaire, oculaire ou au niveau amygdalien chez des patients à risque de MCJ sporadique ou nouveau variant (84).

4-2-2 ORGANES ET TISSUS

La transmission iatrogène de la MCJ est un événement rare. Jusqu'à ce que l'hormone de croissance recombinante soit disponible, la plus grande source de

contamination a été représentée par les hormones de croissance cadavériques qui ont contaminées au moins 139 jeunes personnes. Les greffons de lymphatisés de dures mères ont été à l'origine de 114 contaminations (8).

4 cas de transmission iatrogène lié à une greffe de cornée ont été décrit et par la suite dans les années 80, des cas liés à des greffes de tympan (89).

4-2-3 PRODUITS SANGUINS

De façon expérimentale, l'agent des ESST a pu être transmis de rongeurs à rongeurs, pendant la phase d'incubation, par l'inoculation intracérébrale et intraveineuse de sang. De plus, la transmission par transfusion de l'agent de la scarpie adapté au hamster a été démontrée, bien que rarement, quand le sang infecté était inoculé par voie intraveineuse. Les études réalisées sur l'infectivité du sang ont montré que les hautes concentrations d'infectivité sont associées aux leucocytes.

Les données des programmes de surveillance au long terme et des différentes études épidémiologiques suggèrent au contraire que le risque, s'il existe, d'une transmission de MCJ par transfusion de sang ou de produits sanguins est extrêmement faible voire théorique.

Pour ce qui est du nvMCJ, à ce jour, aucun cas de transmission par le sang ou ses produits n'a été rapporté. Les réponses aux questions concernant la transmissibilité du nvMCJ par le sang ou ses produits, viendront peut-être finalement des études de suivi des personnes (environ 20 au Royaume-Uni) qui ont reçu du sang ou du plasma frais congelé de donneurs asymptomatiques qui sont morts plus tard de cette maladie (17).

4-2-4 MEDICAMENTS

A ce jour, aucun cas de nvMCJ contracté après la prise de médicaments d'origine bovine n'a été recensé, même dans les pays où l'ESB et le nvMCJ sont présents. Pourtant, le niveau d'infectivité des médicaments contenant du matériel provenant d'animaux infectés n'est pas connu.

Il serait très difficile pour les patients et les professionnels de santé, d'éviter tous les produits pharmaceutiques contenant du matériel bovin. En effet, la liste est longue : apoprotéine, héparine dérivée du bœuf, hormones (thyroïdiennes, vasopressine), hyaluronidase, surfactants, agents hémostatiques locaux (collagène). Parmi les excipients, il existe aussi des produits pouvant être d'origine bovine : dérivés du glycérol utilisés comme solvants et agents émulsifiants, composés stéariques utilisés comme lubrifiants (37).

Pour les médicaments d'extraction urinaire (gonadotrophines et urokinases) il est utile de rappeler qu'ils sont préparés à partir de "donneurs" qui ne peuvent pas faire l'objet d'une sélection clinique, compte tenu des conditions particulières du "don" d'urine (fréquence élevée du "don", très grand nombre de "donneurs"). La sélection clinique, en particulier dans le cas des formes sporadiques de MCJ, n'écarterait cependant pas du don les sujets en fin d'incubation.

Mais à ce jour, aucune jeune femme, traitée par gonadotrophines provenant de femmes ménopausées donc âgées et plus risqué d'être en fin d'incubation, n'a déclaré de MCJ. La sécurité des médicaments d'origine urinaire au regard du risque de transmission des agents d'ESST humaines ne semble pas devoir être remise en cause (90).

4-2-5 VACCINS

Des produits d'origine animale, dont des produits bovins, rentrent dans la fabrication des vaccins. Ainsi, le sérum de veau foetal est utilisé comme milieu de culture pour les vaccins, car il est riche en éléments nutritifs et en substances de croissance. Par ailleurs, la vaccination par le BCG n'est rien d'autre qu'une infection par le bacille de la tuberculose bovine et l'excipient du vaccin ROR est de la gélatine bovine hydrolysée.

Tous ces éléments, qui rentrent dans la composition des vaccins, sont classés en catégorie IV c'est à dire tissus où l'infectiosité est non détectable.

D'après l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), les produits d'origine bovine utilisés pour la fabrication des vaccins sont éliminés dans les dernières étapes et n'entrent donc pas dans la composition finale du vaccin. Le risque de transmission serait donc faible voir nul. Pourtant en 2001, au Royaume-Uni, les laboratoires Medeva ont retiré du marché leur vaccin antipoliomyélite oral, dans lequel une contamination par l'agent de l'ESB était possible.

A ce jour, aucun cas de contamination par la vaccination n'a été mis en évidence, mais l'infectivité de ces produits reste inconnue.

4-2-6 COSMETIQUES

Les produits d'origine bovine peuvent entrer dans la composition de beaucoup de produits pour l'application externe comme le savon, les déodorants, le dentifrice ou encore les produits cosmétiques telles que le rouge à lèvres, crions de maquillage et crème de soin (37).

Le collagène, qui est extrait de la peau des animaux est utilisé en chirurgie esthétique dans le traitement des rides et des cicatrices par injection sous cutanée. On ne peut malheureusement pas exclure la transmission percutanée de l'agent de l'ESB.

En cosmétologie, on a longtemps utilisé des extraits de placentas humains pour l'élaboration de produits cosmétique et d'hygiène corporelle.

4-3 RISQUES ALIMENTAIRES

4-3-1 GELATINE

La gélatine est définie comme toute protéine naturelle soluble, gélifiante ou non, obtenue par hydrolyse partielle de collagène produit à partir d'os, de peaux et de tendons d'animaux.

C'est un élément qui entre dans la composition de beaucoup de produits comme les bonbons, les flans, les gâteaux, les glaces, les produits laitiers. Elle sert de liant pour les sauces et de gélifiant pour des desserts et les charcuteries.

La gélatine est fabriquée à partir d'osseine bovine qui dérive de produits classés dans la catégorie 4 où l'infectiosité est indétectable. Malgré tout il existe un doute quant à son innocuité, car lors de sa fabrication la gélatine peut incorporer de faible quantité de moelle osseuse qui peut être infectée par l'agent de l'ESB.

4-3-2 D'UN MOUTON TREMBLANT VERS UN MOUTON FOU ?

Au Royaume-Uni, les ovins ont été nourris avec les mêmes farines contaminées que les bovins. Expérimentalement, ces animaux sont très sensibles à la contamination orale par l'agent de l'ESB, il est donc étonnant qu'aucun animal n'ait développé cette maladie. Les signes cliniques de l'infection par l'ESB chez les moutons sont les mêmes que ceux de la tremblante. On peut donc penser que des cas de contamination par l'ESB chez les moutons ont pu passer inaperçus. Cela exposerait l'homme à un risque plus important qu'avec les bovins (102).

Rappelons que l'agent responsable de la tremblante naturelle n'est pas contagieux pour l'homme, mais une éventuelle contamination des moutons par l'ESB fait craindre une contagion alimentaire pour l'homme (103). Les moyens de faire la différence entre un mouton fou et un mouton tremblant ne sont ni simples ni rapides. Donc, derrière les moutons tremblants, qui ne manquent pas en Europe, se cachent peut-être quelques animaux atteints d'encéphalopathie spongiforme d'origine bovine, qu'il est impossible de distinguer des autres (104).

4-3-3 PORCS ET VOLAILLES

Hormis les bovins et les ovins, beaucoup d'autres espèces animales ont été nourries avec des farines de viande et d'os (FVO). Dans le cadre d'expériences scientifiques, des porcs et des poulets ont été nourris avec de la cervelle infectée par l'agent de l'ESB. Ces animaux n'ont pas développé la maladie, la transmission orale ne s'étant pas faite contrairement aux autres espèces telles que le vison, la souris, le mouton ou la chèvre.

4-3-4 LE BOEUF

4-3-4-1 La viande

Le nvMCI, qui touche essentiellement des patients jeunes, a amené les scientifiques à penser que ces "jeunes" étaient contaminés par la consommation de viande séparée mécaniquement, qui composaient les tourtes, les hamburgers et les saucisses. En effet, la séparation mécanique de la viande rendait possible sa

contamination par du tissu nerveux. L'apparition entre 1998 et 2000 d'un groupe de 5 patients atteints du nvMCJ dans le Leicestershire, a mis en avant l'hypothèse d'une transmission par des pratiques traditionnelles de boucherie avec contamination de la découpe du muscle squelettique par du tissu nerveux (42).

On ne connaît malheureusement pas la dose minimale infectieuse pour l'homme (on considère que 0,1 gramme de cerveau infecté suffit pour infecter un bovin par voie orale)

4-3-4-2 Les abats

Les abats bovins qui sont potentiellement dangereux sont le cerveau, la moelle épinière, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales et les intestins. Ils étaient utilisés tels quels ou utilisés comme liants dans des plats cuisinés. Ils pouvaient également rentrer dans l'alimentation infantile (24).

4-3-4-3 Le lait

A ce jour, aucune des expériences de laboratoire réalisées n'a montrer une possible transmission de l'agent de l'ESB par l'intermédiaire du lait. En effet, le lait fait partie de la catégorie 4.

La stérilisation UHT se fait en passant le lait 10 secondes d'un coté d'une membrane derrière laquelle circule de la vapeur d'eau a environ 140C. Malheureusement ce procédé ne peut inactiver le prion, la seule méthode étant efficace consiste à chauffer 136C pendant 20 minutes sous 3 barres de pression.

4-4 RISQUES DE TRANSMISSION VERTICALE

4-4-1 TRANSMISSION MATERNO-FETALE

4-4-1-1 Chez les bovins

Le 1^{er} août 1996, le Ministère de l'agriculture britannique annonçait la publication dans la revue "Nature" des résultats préliminaires d'une étude épidémiologique montrant la possibilité de transmission de l'ESB de la mère au veau (facteur de 10% dans des conditions dites naturelles).

Les résultats de cette étude engagée en 1989 sont en réalité difficilement interprétables, car ayant été en fin de compte retirés de la publication par l'auteur lui-même, qui ne les a pas considérés comme complets. Il est par conséquent très hasardeux de spéculer sur ces éléments.

A ce stade et en conclusion, aucun élément nouveau n'a permis d'étayer un risque de transmission verticale de l'ESB de la mère au veau.

4-4-1-2 Chez l'homme

Lors de l'été 2000, un rapport a été publié dans la revue *British Medical Journal*, qui suggérait que l'enfant d'une femme morte de la MCJ avait aussi la maladie (59). Mais ce cas a été considéré comme purement spéculatif. A ce jour, pour l'homme comme pour les bovins, il n'existe pas de preuve formelle d'une transmission verticale (37).

4-4-2 ALLAITEMENT

La contamination par l'allaitement semble peu probable, tant chez l'animal que chez l'homme (38).

LES MESURES DE PREVENTION

5-1 HISTORIQUES DES MESURES GOUVERNEMENTALES

Depuis l'apparition de l'épidémie de l'ESB, les différents gouvernements qui se sont succédés ont eu à cœur de mettre en place des mesures afin de limiter les risques de contamination et d'assurer aux consommateurs un maximum de garantie quant à ce qu'il ont dans leur assiette.

1985

Des vétérinaires praticiens britanniques sont confrontés à une nouvelle maladie neurologique chez certains bovins.

1986

L'ESB est officiellement déclarée comme une *épizootie au Royaume Uni*.

1988

Les *farines animales sont identifiées comme vecteur probable* de l'agent de l'ESB par les chercheurs britanniques.

1989

Août : La France prend des *mesures d'interdiction* d'introduction sur son territoire :
- de bovins britanniques (suivant une décision européenne)
- de farines de viandes et d'os originaires du Royaume-Uni en vue de la fabrication d'aliments destinés aux ruminants.

1990

Juin : L'ESB devient une maladie réputée contagieuse à *déclaration obligatoire* et soumise à des *mesures de police sanitaire*.

Septembre : *Les farines de viandes et d'os*, autres que celles provenant du lait, des œufs, des volailles ou des poissons, *sont interdites dans l'alimentation des bovins*.

Décembre : Création d'un *réseau national d'épidémiosurveillance clinique* de l'ESB visant à détecter les cas cliniques d'ESB et à suivre l'évolution de la maladie.

1991

Février : *1^{er} cas d'ESB* détecté par le réseau d'épidémiosurveillance dans les Côtes d'Armor.

1994

Juillet : La Commission européenne fixe les conditions à l'introduction des viandes bovines britanniques dans les Etats membres.

Décembre : *L'interdiction de l'emploi des farines de viandes et d'os* (autres que celles provenant du lait, des œufs, des volailles ou des poissons) dans l'alimentation des bovins *est étendue à l'ensemble des ruminants* (suivant une décision européenne).

1996

20 mars : Annonce britannique sur l'émergence d'une forme nouvelle de maladie humaine appelée variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob pour laquelle une origine bovine ne peut être exclue.

21 mars : **Embargo français** sur les bovins vivants, les viandes bovines et les produits d'origine animale préparés à partir de viandes bovines originaires du Royaume-Uni.

27 mars : **Embargo européen** sur les bovins vivants et les viandes bovines britanniques, sur les produits obtenus à partir de bovins abattus au Royaume-Uni et sur les farines de viandes et d'os de mammifères en provenance du Royaume-Uni.

Juin :

- **Retrait des MRS** (tissus ou organes de ruminants identifiés comme potentiellement à risque) de la chaîne alimentaire humaine et animale **et destruction par incinération**

- **Destruction des cadavres d'animaux** de toute espèce et des **saisies sanitaires par incinération systématique**.

Juillet : Les farines de viandes et d'os et toutes autres protéines d'origine animale autres que celles provenant du lait, **sont interdites dans l'alimentation des ruminants**.

1997

Janvier : **Interdiction d'incorporer des VSM** (viandes séparées mécaniquement) **de bovins** dans les préparations à base de viande.

Septembre : Renforcement des mesures de police sanitaire de l'ESB : **abattage systématique** du troupeau dont est issu le cas d'ESB et destruction des cadavres par incinération.

1999

Avril : Création de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (**AFSSA**)

2000

Juin : Lancement du **programme de recherche et de surveillance de l'ESB** portant sur 48 500 tests de dépistage à réaliser sur des bovins à risque âgés de plus de 24 mois (suivant une décision communautaire qui en imposait 12 500).

Mise en place d'une surveillance de la mortalité imposant la déclaration de la mort de tout bovin âgé d'au moins 24 mois quelle qu'en soit la cause.

Renforcement de l'inspection des animaux vivants en abattoir réalisée par les agents des services vétérinaires.

Novembre : **Suspension de l'utilisation des farines de viande et d'os**, autres que celles provenant du lait et des œufs, **dans l'alimentation de toutes les espèces animales** pour lesquelles les produits sont destinés à la consommation humaine (à l'exception des produits issus des poissons pour l'alimentation des poissons).

2001

Janvier : **Dépistage systématique** de l'ESB sur les bovins de plus de 30 mois introduits **à l'abattoir**.

Avril : *1^{er} cas d'ESB " super NAIF "* (né en août 97, après l'interdiction des farines animales) détecté dans le cadre du dépistage systématique des bovins à l'abattoir.

Ce cas est dit " super NAIF " car le bovin concerné est né après l'obligation de retirer de la fabrication des aliments pour animaux, les cadavres, saisies sanitaires et matériels à risque spécifiés, c'est à dire après le mois de juillet 1996.

Juin : Lancement d'un *nouveau programme communautaire d'épidémiologie de l'ESB*, mettant en œuvre, sur une période minimale d'un an, une *campagne de dépistage systématique de tous les bovins dits " à risque "* (morts ou euthanasiés pour cause de maladie ou d'accident) *âgés de plus de 24 mois* en vue de la recherche de l'ESB par l'utilisation de tests rapides de diagnostics.

Juillet : Abaissement de l'âge des bovins devant subir un test rapide de détection de l'ESB à l'abattoir *de 30 à 24 mois*.

août : *Nouvelles dispositions en alimentation animale* relative à la suspension ou à la restriction d'utilisation de certaines protéines et graisses d'origine animale qui ont des effets directs sur les modes de fabrication, de transport voire de stockage, des matières premières ou des aliments, ainsi que sur les modalités de certification dans le cadre des mouvements internationaux de certains produits.

Octobre : Mesures de *sécurisation des graisses de ruminants destinées à l'alimentation humaine et animale* (seules les graisses de ruminants prélevées à l'abattoir avant la fente de la carcasse, traitées par ultrafiltration et soumises à un traitement thermique stérilisant peuvent être utilisées pour l'alimentation humaine et animale, y compris celle des ruminants).

2002

Février : Après avis favorables rendus par l'Afssa le 3 janvier 2002 et par le Conseil national de l'alimentation, *l'abattage sélectif* des troupeaux en cas de découverte d'un cas d'ESB est décidé par le Gouvernement. *Les animaux nés à partir du 1er janvier 2002 (date recommandée par les scientifiques) ne sont pas abattus*.

Mars : Ré-autorisation de la mise sur le marché du *thymus des veaux* (ou ris de veaux) nés après le 1er janvier 2002, originaires de France ou d'un pays membre de l'Union européenne, nourris exclusivement au lait ou à la poudre de lait, accompagnés d'un certificat sanitaire.

Septembre : Après avis favorable rendu par l'AFSSA le 5 septembre 2002, ré-autorisation de la mise sur le marché du *thymus des veaux* nés après le 30 juin 2002 et élevés en France, sans certification.

Octobre : Après avis favorable rendu par l'Afssa le 10 octobre 2002, *levée de l'embargo* sur les viandes bovines originaires du Royaume-Uni.

5-2 LE PRINCIPE DE PRECAUTION

Le principe de précaution veut qu'à partir du moment où le risque existe, même s'il ne peut être quantifié, des mesures conservatoires soient prises. Il évite d'attendre les preuves irréfutables du danger pour agir. Il a ainsi permis d'assurer au consommateur une qualité maximale de son alimentation, mais l'annonce incessante

de nouvelles mesures a également fait naître un sentiment d'insécurité. Car, si de nouvelles mesures sont nécessaires c'est que les précédentes n'étaient pas suffisantes.

Au nom de ce principe de précautions des centaines d'animaux de plus de 30 mois ont été sacrifiés et toute une économie a été ruinée sans que le consommateur soit totalement rassuré.

5-3 LA DESINFECTION ET LA STERILISATION (8, 37, 59, 68)

La désinfection et la stérilisation des instruments de chirurgie sont des étapes essentielles pour limiter le risque de contamination interhumaine. Dans la mesure du possible, il est préférable d'utiliser des instruments à usage unique.

On sait que les techniques réellement efficace pour diminuer les titres infectieux sont :

- l'immersion dans une solution d'hydroxyde de sodium à 1N pendant 1h
- l'utilisation de solution d'hypochlorite à 20 000 ppm pendant 1h
- l'autoclavage à 136° pendant 20 min sous 3 bars de pression

Malheureusement, toutes ces méthodes ont un point commun, elles sont délétères pour des instruments de diagnostic et de chirurgie qui sont chers et fragiles.

Donc, les instruments utilisés chez des patients suspectés de MCJ doivent être mis en quarantaine jusqu'à ce que le diagnostic soit infirmé. Si le diagnostic est confirmé, ces instruments doivent alors être détruits.

De plus, le personnel soignant n'est pas habitué à utiliser de tels produits à de telles concentrations. Cela risque donc d'entraîner des accidents, sachant que l'hydroxyde de sodium et l'hypochlorite sont dangereux pour la peau et les muqueuses, et qu'ils peuvent dégager des vapeurs toxiques s'ils sont utiliser avec d'autres produits.

En 2001, la Direction générale de la Santé a publié la Circulaire DGS/5C/DHOS/E2 du 14 mars 2001. Cette circulaire vient remplacer celle du 11 décembre 1995. Elle actualise les principes de gestion visant à réduire les risques de transmission des ATNC lors des actes nécessitant des dispositifs médicaux stérilisés ou désinfectés. Elle recommande le plus haut niveau de précaution compatible avec le matériel utilisé en fonction du patient, de l'acte et du tissu concerné. Ainsi, elle recommande l'utilisation de matériel à usage unique pour toute intervention concernant les tissus à risque, du moment que la qualité et la sécurité des soins sont assurées. Quand l'utilisation de matériel à usage unique est impossible, elle recommande de traiter le matériel utilisé par le procédé d'inactivation le plus efficace qu'il puisse supporter, en tenant compte de la nature de l'acte, de la catégorie du tissu concerné et du niveau de risque du patient.

Les recommandations de la circulaire sont réévaluées et adaptées en fonctions de l'évolution des connaissances scientifiques. **(Voir Annexe 5)**

5-4 LES TESTS DE DETECTION

5-4-1 CHEZ LES ANIMAUX (95)

Il n'existe aucun test pratique pour détecter l'ESB dans les troupeaux vivants. Plusieurs laboratoires travaillent à l'élaboration de nouveaux tests avec des applications pratiques, mais ils sont encore au stade de l'évaluation. Les éleveurs peuvent suspecter une ESB sur le comportement de la vache, mais la confirmation ne peut être apportée que par l'examen microscopique du tissu cérébral par des pathologistes vétérinaires.

Trois tests ont été validés à ce jour par la commission européenne : ils reposent tous sur la détection de la PrPsc. Le test suisse (*Prionics*), basé sur une technique de western blot (séparation par électrophorèse suivie d'une immunodétection), a été le premier utilisé pour des études épidémiologiques en Suisse et en France et a permis de détecter des animaux non diagnostiqués au préalable. Le test irlandais (*Enfer*) est basé sur une technique Elisa (immunodétection en plaque 96 puits) qui est plus adaptée au dépistage à grande échelle. Le test français (*CEA-Biorad*), basé sur une technique de purification de la PrPsc couplée à une détection Elisa, est le plus performant en terme de sensibilité. De nouveaux tests sont en cours de développement et d'évaluation.

L'intérêt de tests sensibles est de garantir l'élimination de tous les animaux détectables potentiellement dangereux pour l'homme.

5-4-2 CHEZ L'HOMME

Récemment, les chercheurs ont développé un nouveau test qui pourrait permettre un diagnostic précoce du nvMCJ. Chez les patients porteurs du nvMCJ, la protéine prion PrPsc est détectable au niveau des amygdales. En prélevant un petit morceau de tissu amygdalien et en l'analysant, les chercheurs peuvent être capables de fournir un diagnostic définitif du nvMCJ à un stade précoce de la maladie (97). A ce jour, tous les patients avec une biopsie positive ont été reconnu comme atteints par le nvMCJ à l'autopsie (82). Les amygdales restent le tissu de choix pour faire le diagnostic, étant donné leur facilité d'accès.

L'équipe d'Aguzzi a identifié en 2000 le plasminogène comme ligand spécifique de la PrPsc. Il est donc intéressant pour le développement d'un test de dépistage. Mais, le travail est encore l'étude.

Gabizon et al ont mis en évidence dans les urines une forme de PrPsc résistante à la protéinase K mais de poids moléculaire différent de la PrPsc, appelée UPrPsc. S'il s'avère que cette forme apparaît spécifiquement lors de la phase d'incubation, cela permettrait de développer un test de dépistage effectué sur les urines (90).

5-5 DONS D'ORGANES (choix des donneurs - critères d'exclusion)

Les exigences de la FDA (84) pour les transplantations de dure-mère incluent:

- le dépistage et l'élimination des donneurs décédés de maladies neurologiques ou ayant des antécédents familiaux de démence
- éviter toute occasion de contamination croisée entre les greffons
- traiter les greffons avec une solution d'hydroxyde de sodium à 0.1N ou tout autre procédé permettant d'obtenir un degré comparable de sécurité
- une autopsie complète de chaque donneur avec une étude histologique du cerveau permettant d'exclure toute maladie à prions
- garder une trace du donneur et du receveur de chaque greffon

5-6 DONS DU SANG (choix des donneurs - critères d'exclusion) (67)

Des mesures de précautions, quant à la sécurité du sang, ont été prises par les gouvernements des différents pays :

- Retrait des produits obtenus à partir du sang de donneurs qui ont été par la suite identifiés comme étant porteurs du nvMCJ.
- Importation de tout le plasma utilisé pour la production de produits dérivés de plasma.
- Une déleucocytation universel des composants du sang
- exclusion des donneurs qui ont vécu au Royaume-Uni pendant 3 mois ou plus entre 1980 et 1996.
- exclusion des donneurs ayant été traités avec des extraits hypophysaires, des receveurs de greffe de dure-mère humaine, des donneurs qui ont des antécédents familiaux de MCJ
- exclusion des donneurs ayant des antécédents d'intervention neurochirurgicale ou d'exploration cérébrale invasive.

Toutes ces mesures ont pour but de limiter au maximum les risques de transmission de l'agent du nvMCJ lors des transfusions. Il est important, de toute façon, de toujours bien peser les indications de toute transfusion, évaluer le bénéfice escompté par rapport au risque.

5-7 MESURES DE PROTECTION DES SOIGNANTS

Les professionnels de santé, quand ils s'occupent de patients atteints de MCJ, doivent utiliser les précautions standard telles que le lavage des mains à l'aide d'une solution hydro-alcoolique avant et après les soins, l'utilisation de gants non stériles en cas de contact potentiels avec des liquides biologiques (LCR, sang). L'ajout d'équipement personnel de protection comme masques et les blouses n'est pas nécessaire (84), sauf en cas de risque de projection de liquides biologiques.

Le contact d'une peau intacte avec des instruments infectés n'est pas dangereux. Mais, par mesure de précaution, on nettoiera la zone cutanée contaminée avec de l'eau de javel non diluée ou d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N.

S'il existe une piqûre ou une coupure avec un instrument contaminé, il est recommandé de faire une excision chirurgicale du site d'inoculation et la mise en

place d'un traitement immunosuppresseur : 60mg par jour de prednisolone pendant 7 jours puis 45mg par jour pendant 7 jours (8).

5-8 MEDICAMENTS-VACCINS

Pour ce qui est des vaccins, qui peuvent contenir des éléments d'origine bovine provenant de pays où sévit l'ESB ou à risque d'ESB, la FDA recommande l'utilisation de produits d'origine bovine provenant de pays où aucun cas d'ESB n'a été répertorié (84). On sait que seules les températures de l'ordre de 130°C pourraient faire disparaître les prions, mais ces mêmes températures détruiraient les facteurs de croissance contenus dans le sérum.

Pour les médicaments, l'Agence du Médicament a mis en place des mesures de sécurité réglementaires reposant sur l'analyse du risque. A ce jour, elle confirme que la totalité des médicaments mis sur le marché et contenant des produits d'origine bovine sont inoffensifs. Tous les médicaments considérés à risque ont été retirés du marché. Les précautions passent par le choix de l'animal (sa race, son pays d'origine et son âge), la catégorie d'infectiosité des tissus utilisés (les catégories I et II étant supprimés). Depuis le 31 décembre 2000, tous les fabricants de médicaments doivent démontrer qu'aucun produit d'origine animale ne figure dans la formule ou n'a été utilisé lors de la fabrication. Ils doivent également apporter, le cas échéant, la preuve de l'innocuité microbiologique du produit.

Si des matières premières animales doivent être utilisées elles doivent provenir d'un pays où aucun cas d'ESB n'a été rapporté ou dans lequel l'incidence est faible, et il est préférable de s'approvisionner en animaux jeunes et en tissus de catégorie III ou IV.

5-9 FILIERE ALIMENTAIRE

5-9-1 ANIMAUX VIVANTS

5-9-1-1 L'alimentation :

Depuis 1990, La France a interdit l'utilisation des farines de viande et d'os dans l'alimentation des bovins. En 1994, cette interdiction a été étendue à l'ensemble des ruminants. Depuis fin de l'année 2000, l'utilisation des farines de viande et des graisses dites de « cuisson » pour l'alimentation de toutes les espèces destinés à la consommation humaines a été suspendue jusqu'à plus ample information scientifique sur les risques d'une telle utilisation.

5-9-1-2 Surveillance des troupeaux :

Le Réseau National d'Epidémiosurveillance clinique a été créé en 1990. Les différents acteurs qui le composent sont les éleveurs, les vétérinaires sanitaires, les laboratoires départementaux d'analyse, le laboratoire national de référence pour les EST et les directions départementales des services vétérinaires. Son rôle est :

- la surveillance des animaux dans leur élevage et à l'abattoir

- le repérage de tout bovin présentant des troubles neurologiques, l'animal étant alors considéré comme suspect
- la collecte et l'analyse de l'encéphale des bovin suspects afin de diagnostiquer les cas d'ESB et donc d'agir dans les meilleurs délais

5-9-1-3 L'abattage :

5-9-1-3-1 CONTROLE SYSTEMATIQUE DES ANIMAUX ARRIVANT A L'ABATTOIR

Lors de l'arrivée à l'abattoir, le service d'inspection vétérinaire recherche sur les animaux vivants tout signe clinique de maladie qui ferait penser à une encéphalopathie spongiforme bovine. S'il existe le moindre symptôme de maladie, l'animal est euthanasié et son cadavre incinéré.

5-9-1-3-2 DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DE L'ESB SUR LES BOVINS ENTRANT DANS LA CHAINE ALIMENTAIRE

Depuis le 1^{er} janvier 2001, il est obligatoire de réaliser un test systématique de dépistage de l'ESB sur les bovins de plus de 30 mois avant leur mise sur le marché. Il s'agit d'un test de dépistage rapide.

Depuis le 24 juillet 2001, l'âge minimal des bêtes a été abaissé de 30 à 24 mois.

RESULTAT NEGATIF A UN TEST RAPIDE DE DEPISTAGE	La carcasse et les coproduits sont libérés et peuvent être mis à la consommation.
RESULTAT POSITIF A UN TEST RAPIDE DE DEPISTAGE	La carcasse et les coproduits concernés sont détruits par incinération. Si le résultat est confirmé par le laboratoire de référence (AFSSA à Lyon), les mesures de police sanitaire sont appliquées au troupeau d'origine de l'animal atteint.

5-9-1-3-3 INTERDICTION DE LA PRATIQUE DE JONCHAGE

Le jonchage est une technique utilisée lors de l'abattage des bovins entre l'étape d'étourdissement et de mise à mort par saignée. Cette technique entraîne une dilacération du système nerveux central et de la moelle épinière. On obtient une paralysie flasque de l'animal, évitant ainsi les mouvements de pédalage qui sont dangereux.

Le 25 février 2000, le Comité Dormont a émis un avis selon lequel "les expériences réalisées sont suffisantes pour estimer que les pratiques d'abattage [...] par pistolet à tige perforante suivi de jonchage représentent un risque de dissémination de l'agent de l'ESB dans la carcasse. "

L'AFSSA a recommandé le 6 mars 2000 de proscrire le jonchage et, le 8 avril 2000, un arrêté ministériel qui interdit la pratique de jonchage en France a été publié au Journal Officiel.

5-9-1-3-4 RETRAIT DE LA CONSOMMATION HUMAINE DES RUMINANTS ABATTUS EN URGENCE POUR CAUSE DE MALADIE ET D'ACCIDENT

Depuis juin 2000, seuls les animaux accidentés depuis moins de 48h peuvent être abattus d'urgence en vue de la consommation humaine.

S'il est noté à l'abattoir que les animaux sont malades ou accidentés depuis plus de 48h, ils sont alors euthanasiés et leurs cadavres incinérés.

Depuis le 20 décembre 2000, tous les bovins, ovins et caprins accidentés sont exclus de l'abattage d'urgence en vue de la consommation humaine.

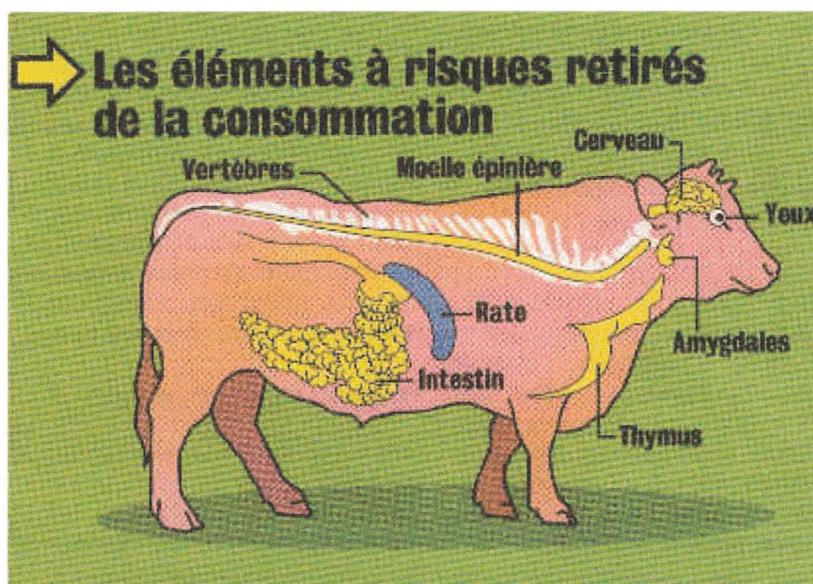
Depuis le 4 février 2002, les bovins âgés de moins de 24 mois accidentés depuis moins de 48h peuvent de nouveau être consommé par l'homme.

5-9-2 LA VIANDE

5-9-2-1 Les Matériels à Risque Spécifiés

Il s'agit de tissus qui, en cas de contamination des ruminants par l'ESB même si les symptômes sont encore absents, seraient infectieux ou susceptibles de l'être. Au titre du principe de précaution, ils sont retirés de la chaîne alimentaire humaine et ne font l'objet d'aucun recyclage dans l'alimentation animale par le biais de farines ou graisses

Depuis 1996, ils sont systématiquement retirés à l'abattoir et incinérés. Seule la colonne vertébrale peut être retirée au stade de l'atelier de découpe ou du boucher.



Matériels à risque spécifiés retirés des circuits alimentaires	Espèce bovine	Espèces ovine et caprine
cervelle et yeux	le crâne y compris la cervelle et les yeux des bovins âgés de + de 12 mois.	la tête entière, à l'exclusion de la langue et des masséters. *y compris, les amygdales et les yeux, mais non compris la cervelle des ovins et caprins âgés de - de 6 mois, *y compris, les amygdales, les yeux et la cervelle des ovins et caprins âgés de + de 6 mois, *des ovins et caprins nés ou élevés au Royaume-Uni quel que soit leur âge.
amygdales	bovins quel que soit l'âge.	ovins et caprins quel que soit l'âge (incluses dans la tête).
moelle épinière	bovins âgés de + de 12 mois.	ovins et caprins âgés de + de 12 mois. (Bien qu'elle ne soit pas classée MRS, la moelle épinière des ovins et caprins de moins de 12 mois doit également être retirée avant la remise au consommateur (à l'exception de la moelle épinière des ovins et caprins d'un poids net carcasse inférieur à 12 kg.)
rate	bovins quel que soit l'âge.	ovins et caprins quel que soit l'âge.
thymus	bovins quel que soit l'âge excepté les thymus des veaux nés après le 1er janvier 2002 originaires de France ou d'un pays membre de l'Union européenne, nourris exclusivement au lait ou à la poudre de lait, accompagnés d'un certificat sanitaire. Les thymus de bovins originaires de France nés après le 1er juillet 2002 ne sont plus considérés comme MRS. Ils peuvent être commercialisés sans restriction.	
intestins	y compris le mésentère, des bovins quel que soit l'âge.	
colonne vertébrale , à l'exclusion des vertèbres caudales et apophyses transverses des vertèbres thoraciques et lombaires, mais comprenant les ganglions rachidiens	*bovins âgés de + 12 de mois : (dérogation à la sortie de l'abattoir en vue du retrait au stade de la découpe ou dans les boucheries autorisées).	

5-9-2-2 Les Graisses:

Depuis octobre 2001, seules les graisses de ruminants prélevées à l'abattoir avant la fente de la carcasse peuvent être utilisées pour l'alimentation humaine et animale, y compris pour les ruminants. Au préalable, elles auront été traitées par ultrafiltration et soumis à un traitement thermique stérilisant c'est à dire à 133°C pendant 20 min sous 3 bars de pression.

5-9-2-3 Les Viandes Séparées Mécaniquement :

Il s'agit de viandes séparées des os charnus par broyage ou tamisage. Le procédé industriel de préparation des VSM aboutit à la fabrication de viande hachée.

Un arrêté de 1994 n'autorisait que l'utilisation de viande de volailles, de porcs et de bovins.

En 1996, quand il a été admis que la transmission de l'agent de l'ESB à l'homme était possible, il a été interdit d'utiliser certains tissus bovins dans les VSM. Un premier arrêté a interdit l'utilisation des colonnes vertébrales des animaux nés avant le 31 juillet 1991, suivi de l'interdiction de l'utilisation des colonnes vertébrales des bovins quelque soit leur âge. Les os de la colonne vertébrale constituent l'essentiel de la matière première des VSM bovines. La fabrication des VSM à partir de l'espèce bovine a donc été arrêtée.

L'arrêté du 7 février 2001, a confirmé cette interdiction en n'autorisant que les tissus des animaux de l'espèce porcine et des volailles domestiques pour l'élaboration des VSM.

5-9-3 LA GELATINE :

L'arrêté du 15 avril 2001 a fixé des exigences très strictes au sujet de l'origine des matières premières, du mode de fabrication et de la mise sur le marché de la gélatine destinée à la consommation humaine.

La fabrication de gélatine destinée à l'alimentation humaine à partir d'os de ruminants est interdite.

L'importation de gélatine issue pour tout ou partie d'os de ruminants est également interdite, sauf en provenance de certains pays considérés comme indemnes d'ESB.

De plus, pour lever tout doute sur la sécurité de la gélatine, les fabricants peuvent introduire un traitement bref par l'hydroxyde de sodium (0,3M pendant 2h), ce qui apporte un haut degré de réassurance (80).

THERAPEUTIQUES

6-1 TRAITEMENTS PROPOSES ACTUELLEMENT :

A ce jour, il n'existe aucun traitement efficace pour soigner les maladies à prions. Différentes molécules ont été testées expérimentalement, avec des résultats mitigés. Des études récentes ont montré un effet bénéfique de l'utilisation in vitro de molécules comme la **quinacrine** et la **chlorpromazine**, qui pourraient réduire la conversion de PrPc en PrPsc.

Une autre voie serait celle d'un composant se fixant sur l'isoforme anormale et facilitant sa dégradation. Cela semble être le mécanisme d'action des **polyamines** qui se localisent dans les lysosomes avec la PrPsc, la rendant ainsi sensible aux protéases (41).

Des molécules à visée thérapeutique, dérivées de **l'Amphotéricine B**, sont en essai dans un modèle ovin. Dans ce modèle expérimental, ces molécules semblent agir dès la phase précoce de l'infection et retarder l'apparition de la maladie. Il s'agit toutefois d'études très préliminaires, qui ne permettent pas d'espérer la mise au point rapide de traitements.

D'autre part, un laboratoire français porte ses efforts sur les modalités de délivrance de traitement vers le cerveau, organe normalement peu accessible.

Le laboratoire allemand ASTA Medica a annoncé pour le premier trimestre 2001 une étude clinique sur la **flupirtine**, un médicament qui serait capable de retarder l'évolution des symptômes caractéristiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Il s'agit en fait d'un nouvel usage d'un médicament déjà sur le marché. Le composé, un antalgique et relaxant musculaire, est en effet disponible en Allemagne sous les noms de *Katadolon* et de *Trancopal Dolo*.

En fait, la flupirtine aurait un effet neuroprotecteur : elle exercerait une action d'inhibition de l'apoptose, c'est-à-dire de la mort programmée des cellules nerveuses infectées par la protéine prion pathogène, responsable de la MCJ. Grâce à ce mécanisme, elle pourrait ralentir l'évolution de la maladie. Asta Medica espère ainsi contribuer à l'amélioration de la qualité de la vie des patients atteints de la MCJ, et indirectement, soulager aussi les proches qui les entourent. Et selon les essais du laboratoire, le traitement avec la flupirtine aurait entraîné un ralentissement de la progression de la MCJ, mais les résultats précis et complets ne sont pas encore disponibles.

Une étude allemande publiée dans *Lancet* a mis en évidence que l'administration de **CpG oligodeoxynucléotide** à des souris infectées par le prion augmente la durée de survie sans signe clinique. Mais les effets indésirables d'un tel traitement chez l'homme sont encore inconnus (72).

6-2 NOUVEAUX AXES DE RECHERCHE

6-2-1 UN VACCIN ANTI-PRION

Les anticorps anti-PrP représentent une solution remarquable. Une équipe américaine dirigée par **Stanley Prusiner** a développé un anticorps recombinant anti-PrP dirigé contre un fragment antigénique de la PrPc. La présence de cet anticorps est à l'origine d'un arrêt de l'accumulation de la PrPsc dans des cellules nerveuses et à l'élimination des PrPsc déjà formées. Mais plusieurs problèmes subsistent :

- a) Les anticorps ne sont pas vraiment spécifiques à la forme pathogène et peuvent donc altérer la fonction normale du prion.
- b) La barrière hémato-encéphalique est difficilement franchissable alors comment introduire les anticorps dans le cerveau ?
- c) Le prion étant une protéine normale de l'organisme, on risque de provoquer une maladie auto-immune.

6-2-2 UN AUTRE VACCIN ANTI-PRION :

En octobre 2001, une équipe suisse a obtenu la production d'anticorps anti-prions en modifiant génétiquement des souris. Cet anticorps a été développé par la société **Prionics**. On a ensuite injecté la tremblante du mouton à ces souris. Mimant ainsi les mécanismes propres à une vaccination, ces anticorps n'ont détruit que les prions anormaux et ce, en empêchant des protéines prion saines, qui sont aussi présentes dans le corps humain, de passer à un stade pathogène. Publiée dans la prestigieuse revue *Science*, cette nouvelle avancée démontre que notre système immunitaire est capable de combattre les prions, condition indispensable à l'élaboration d'un futur vaccin. Elle confirme les résultats obtenus par le **Pr. Weissmann** en laboratoire sur des cultures de cellules. En juillet 2001, il avait pu prouver que l'anticorps de la société **Prionics** était capable de bloquer et même de traiter les infections à prions sur des cultures in vitro.

6-2-3 L'ARN INTERFERENT (OU "GENE SILENCING")

Cette technique pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques dans le traitement de cette maladie. De petits fragments d'ARN pourraient rendre silencieux des gènes pathologiques (codon 129).

6-2-4 DEVELOPPEMENT DE PEPTIDES RECOMBINANTS CASSEURS DE FEUILLETS BETA

L'équipe du **Dr Claudio Soto** de l'institut de recherche du laboratoire pharmaceutique **Serono** (Genève) et du **New York University Medical Center** (E.U.) a développé un de ces peptides composés de 13 résidus (iPrP13), contenant au moins un résidu proline. L'objectif consiste à donc créer différents peptides synthétiques convertissant la PrPsc à un état biochimique et structural similaire à celui du prion normal PrPc. Ces peptides interagissent spécifiquement avec la protéine prion du fait

d'une certaine homologie de séquence. Ils parviennent à déplier les feuillets bêta. Leur séquence est dérivée des acides aminés 115 à 122 de la PrPc. (portion fondamentale pour le changement de conformation de cette protéine). De petite taille, ces peptides sont capables de s'intercaler entre les feuillets bêta et d'induire une défibrillation des dépôts amyloïdes. Ces peptides sont capables de fragiliser la PrPsc et d'accroître sa sensibilité à la dégradation par les protéases.

L'utilisation de peptides appelés "**short beta-sheet breaker peptide**" pourrait permettre d'agir au niveau des mécanismes d'agrégation des protéines PrP, en interagissant avec la protéine de conformation anormale et la déstabiliser, et diminuer ainsi la probabilité de transition de 3% à 40% de feuillets bêta (20, 41).

6-2-5 UN PEPTIDE CONTRE LE PRION

Itoham Foods Inc. (Japon) a annoncé qu'ils avaient développé un peptide protégeant les cellules cérébrales de la destruction engendrée par la protéine prion. Lors de tests sur des neurones de rat, ce peptide a réduit la mort cellulaire de 40%. Les chercheurs pensent que ce peptide agit en interagissant avec l'excrétion ou l'activation d'une substance qui signale la mort cellulaire. La compagnie va commencer les expérimentations animales en février en coopération avec l'université de Kyushu. Si les effets sont confirmés chez l'animal, ils prévoient de commencer les essais cliniques aussi vite que possible.

CONCLUSION

Depuis l'épidémie de la vache folle en 1986 et l'apparition du nouveau variant de la maladie de creutzfeldt-jakob, le monde entier comme la communauté scientifique sont en émoi.

Les maladies à prions qui sont connues depuis plusieurs siècles, sont devenues aujourd'hui le centre de bien des conversations. La transmission orale de l'agent de l'ESB, qui est à l'origine du nvMCJ, nous a fait prendre conscience que nous avons tous était potentiellement en contact avec de la viande ou les abats contaminés. Donc, chacun d'entre nous est à risque de développer dans l'avenir cette maladie. Malheureusement, l'absence de test sérologique de dépistage et la très longue phase d'incubation asymptomatique rendent impossible l'estimation de sa prévalence.

Les maladies à prions sont devenues un réel problème de santé publique dont tout le monde doit se sentir concerné à tous les niveaux. En effet, plus que le risque de transmission orale, c'est le risque de transmission iatrogène qui inquiète aujourd'hui, car les sujets à risque d'être atteints, donc d'être contaminants, sont peut être plus nombreux que l'on ne pense.

Les mesures de désinfection et de stérilisation qui composent la circulaire ministérielle du 14 mars 2001, ont pour but de diminuer ce risque, même si ces recommandations sont difficiles à respecter dans la pratique courante.

Ces maladies, qui nous font peur par leur méconnaissance, ne resteront sûrement pas longtemps encore si implacables et ce, grâce aux nombreuses études en cours. L'espoir repose sur des médicaments susceptibles d'entraver la progression de la maladie et la dégénérescence du système nerveux. La recherche de marqueurs biologiques spécifiques est une autre avancée extrêmement attendue, car ils simplifieraient considérablement le diagnostic précoce et la prévention.

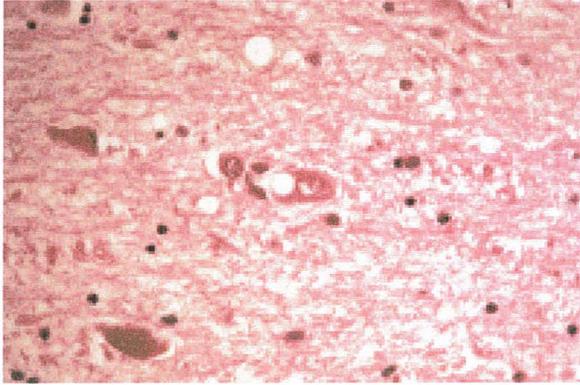
Plus que les problèmes de santé publique qu'ils posent, les ATNC, par leur complexité biologique et leur nature probablement exclusivement protéique, ont ouvert une nouvelle voie à la biologie moléculaire. Il reste encore tout à apprendre sur la réelle nature des prions, sur l'acquisition de leur pouvoir pathogène, sur leur faiblesse et les moyens thérapeutiques pour les éliminer. Le champ de recherche reste donc très important et les différentes équipes que le prion fascine ont de quoi travailler encore quelques années.

ANNEXES

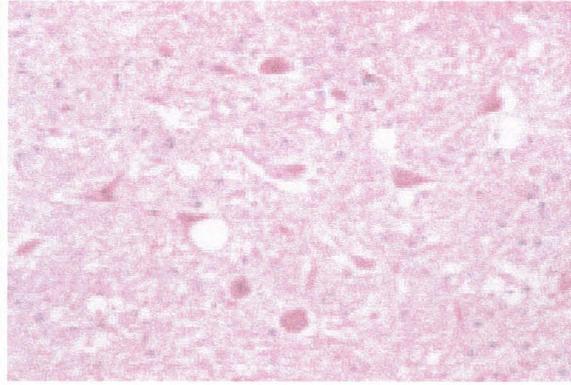
ANNEXE 1

Infectiosité des ATNC Classification de l'Organisation mondiale de la santé
<p>Catégorie 1 haute infectiosité : Cerveau, moelle épinière Œil, méninges, hypophyse, liquide céphalo-rachidien</p>
<p>Catégorie 2 infectiosité moyenne : Rate, amygdale, ganglions lymphatiques Iléon, colon proximal</p>
<p>Catégorie 3 :</p> <ul style="list-style-type: none">3a- Faible infectiosité Nerf sciatique, surrénales, côlon distal, muqueuse nasale Placenta3b- Très faible infectiosité Thymus, Moelle osseuse, Foie, poumon, pancréas
<p>Catégorie 4 : infectiosité non détectable Muscles squelettiques, cœur Glande mammaire, colostrum, lait Caillot sanguin, sérum Rein, thyroïde Glandes salivaires, salive, bile Ovaire, utérus, testicules, vésicules séminales Fèces, urine Os, cartilage Peau, poils</p>
<p><i>Rapport de l'OMS sur les risques pour la santé publique liés aux encéphalopathies spongiformes humaines et animales. Genève 12-14 Novembre 1991 (WHO/CDS/VPH/92.104)</i></p>

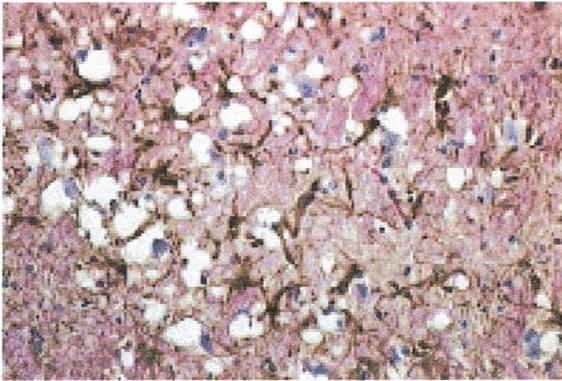
ANNEXE 2



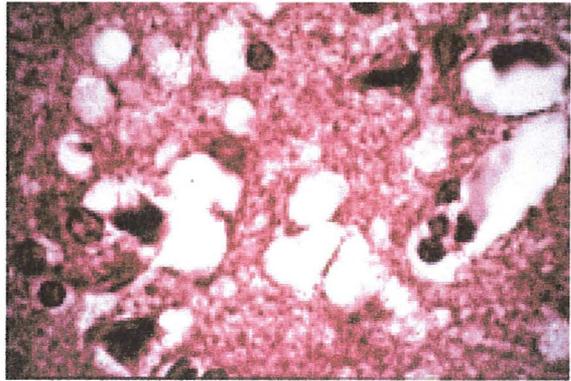
MCJ



ESB



Tremblante du mouton



Kuru

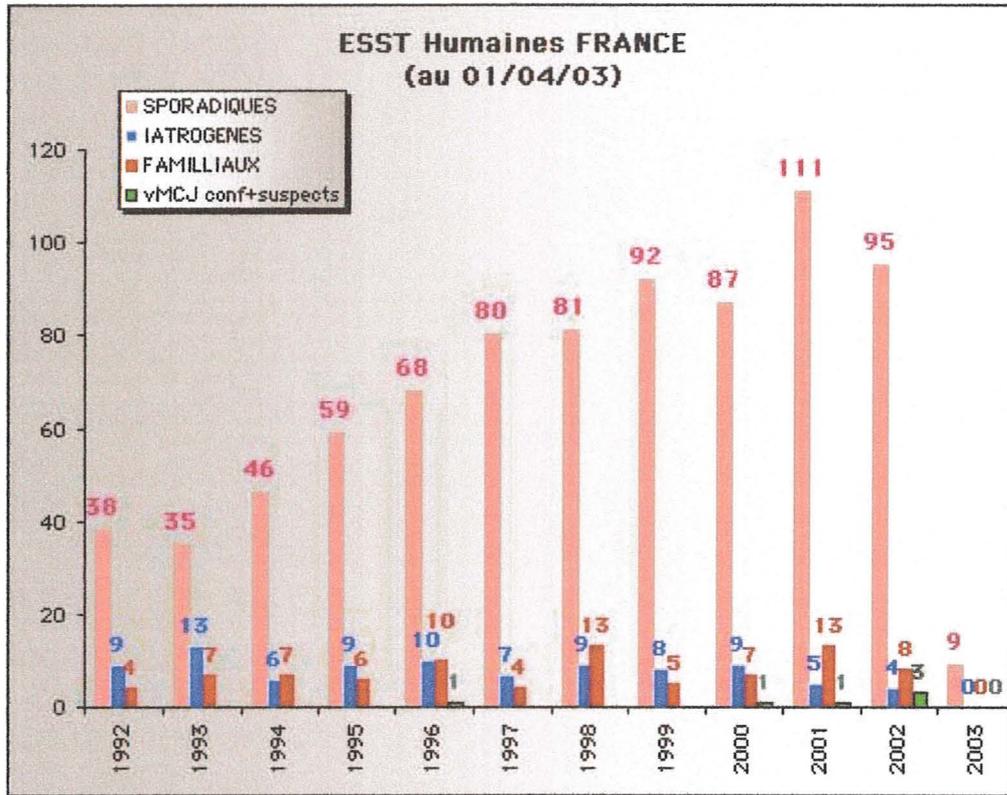
Aspects histopathologiques des ESST

ANNEXE 3

Année	Suspensions signalées	MCJ sporadique décédée	MCJ iatrogène hormone de croissance décédée*	Autre MCJ iatrogène décédée	MCJ génétique décédée	vMCJ certain ou probable décédée	vMCJ probable non décédée	Total MCJ
1992	71	38	7	2	4	0	0	51
1993	63	35	12	1	7	0	0	55
1994	93	46	5	2	7	0	0	60
1995	114	59	8	1	6	0	0	74
1996	201	68	10	0	10	1	0	89
1997	296	80	6	1	4	0	0	91
1998	459	81	8	1	13	0	0	103
1999	590	92	8	0	5	0	0	105
2000	823	87	9	0	7	1	0	104
2001	1103	111	5	0	13	1	0	130
2002	1062	95	2	2	8	3	0	110
2003	309	9	0	0	0	0	0	9

Nombre de cas certains ou probables de MCJ en France
(Mise à jour du 1er avril 2003)

ANNEXE 4



ANNEXE 5

CIRCULAIRE DGS/5C/DHOS/E2 n° 2001-138 DU 14 MARS 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels

Date d'application : pour diffusion immédiate.

Références : Décret n° 96-838 et arrêté du 19 septembre 1996 relatifs à la déclaration obligatoire des suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines ; circulaire DGS/DH n° 51 du 29 décembre 1994 relative à l'utilisation des dispositifs médicaux à usage unique ; guide de bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux, Conseil supérieur d'hygiène publique de France, Comité technique des infections nosocomiales, 1998 ; Circulaire DGS/DPPR n° 2000-292 du 29 mai 2000 relative à diverses mesures concernant les appareils de désinfection des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés.

Textes modifiés : Circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Circulaire DGS/DH n° 236 du 2 avril 1996 relative aux modalités de désinfection des endoscopes dans les lieux de soins.

Pièces jointes : huit fiches et une annexe.

La ministre de l'emploi et de la solidarité et le ministre délégué à la santé à Mesdames et Messieurs les préfets de région (directions régionales des affaires sanitaires et sociales [pour information]) ; Mesdames et Messieurs les préfets de département (directions départementales des affaires sanitaires et sociales [pour diffusion]) ; Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation (pour diffusion)

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) sont des maladies dégénératives du système nerveux central, transmissibles et caractérisées par l'accumulation d'une isoforme pathologique (PrP^{sc}) d'une protéine normale, la PrP^c (cf. circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995). Il n'existe pas aujourd'hui de test de dépistage chez l'homme ni de traitement de ces maladies qui sont constamment fatales. Une démarche générale de prévention est donc essentielle.

La décennie 1980 a été marquée par l'apparition et le développement des formes introgénès de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Depuis 1994 (1), on assiste à l'émergence d'une nouvelle forme de MCJ, identifiée sous le nom de nouveau variant (nvMCJ) résultant, selon toute vraisemblance, de la transmission à l'homme de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Au 1er décembre 2000, quatre-vingt sept patients ont été reconnus atteints en Grande-Bretagne, un en Irlande et trois en France. Compte tenu de la longue durée d'incubation, les données épidémiologiques disponibles sur les cas de nvMCJ sont trop parcellaires pour estimer la prévalence de l'infection humaine. Les projections publiées en août 2000 font état d'un nombre total de cas qui pourrait être compris entre 63 et 136 000 cas pour la seule Grande-Bretagne. Pour la

France, du seul fait de l'importation de produits alimentaires d'origine bovine, certains experts estiment que l'exposition de la population française à l'épizootie britannique se situe autour de 5 % de celle de la population britannique. (2) En outre, malgré l'ampleur bien moindre de l'épizootie dans notre pays et les nombreuses mesures prises pour réduire le risque d'exposition de la population à l'agent de l'ESB par l'alimentation, des bovins élevés et abattus en France, infectés par l'ESB, ont pu entrer dans la chaîne alimentaire. Depuis plusieurs années, différentes mesures de prévention ont été prises afin de réduire au niveau le plus faible possible, le risque de transmission des divers agents infectieux lors des soins, particulièrement dans les établissements de santé : des mesures d'ordre réglementaire, mais aussi des recommandations, notamment sous forme de guides de bonnes pratiques, élaborées sous l'égide soit du ministère chargé de la santé, soit de sociétés savantes. La circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995, en particulier, indique les précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la MCJ. Il est désormais nécessaire de prendre en compte le risque lié au nouveau variant qui présente des caractéristiques préoccupantes. En effet, dans les formes classiques d'ESST humaines, on estime que le titre infectieux présent dans les tissus périphériques est très faible, l'infectiosité étant principalement contenue dans le système nerveux central et l'oeil. (3) Dans le cas du nvMCJ, la répartition tissulaire de l'infectiosité pourrait être plus large, puisque la présence de la protéine pathologique (PrPsc) dans les amygdales et l'appendice des patients atteints suggère la présence de l'infectiosité dans l'ensemble des tissus lymphoïdes, y compris pendant la phase préclinique. (4) Plusieurs éléments nouveaux sont intervenus depuis 1995 : l'apparition du nvMCJ a conduit à renforcer le dispositif de surveillance par la mise en place, en 1996, de la déclaration obligatoire des ESST humaines diagnostiquées ou suspectées ; les pratiques de thanatopraxie, déconseillées par la circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995, en cas de décès d'un malade suspect d'être atteint d'une ESST, ont été interdites par l'arrêté du 20 juillet 1998 ; (5) la circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995 a été complétée par la circulaire DGS/DPPR n° 292 du 29 mai 2000 relative à l'élimination des déchets d'activité de soins. Surtout, de nouvelles recommandations pour le contrôle du risque de transmission interhumaine des ESST ont été émises par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en septembre 2000 à la suite d'une consultation organisée en mars 1999. Celles-ci tiennent compte des diverses études expérimentales qui mettent en évidence la résistance exceptionnelle des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) aux procédés physiques et chimiques d'inactivation (6) ainsi que les paramètres susceptibles de l'expliquer (en particulier, la dessiccation). L'OMS rappelle, par ailleurs, que seule la destruction par incinération est susceptible de garantir l'élimination complète de l'infectiosité, ce qui conduit cet organisme à préconiser l'incinération pour un dispositif contaminé par un tissu de haute infectiosité.

La présente circulaire a été élaborée après consultation du Comité interministériel sur les ESST (CIESST), du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) et du Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN). Elle complète et remplace la circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995, à l'exception du chapitre 6 relatif aux situations particulières dont les dispositions, concernant les accidents professionnels et l'anatomopathologie, restent

applicables (pour cette dernière et les laboratoires de biologie, une actualisation des recommandations paraîtra ultérieurement). Elle tient compte des difficultés d'application signalées depuis la parution de la circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995. Elle modifie également la circulaire n° 236 en ce qui concerne le traitement préliminaire ainsi que le produit désinfectant de référence pour les endoscopes utilisés dans un acte à risque comportant un contact avec les formations lymphoïdes. Elle comporte 8 fiches techniques qui actualisent les principes de gestion visant à réduire le risque de transmission des agents non conventionnels lors des actes nécessitant des dispositifs médicaux recyclables stérilisés ou désinfectés. Elle demande la mise en oeuvre du plus haut niveau de précaution compatible avec le dispositif médical utilisé, en fonction des caractéristiques du patient, de l'acte et du tissu concerné. Ainsi, elle préconise l'usage unique pour tout matériel en contact avec les tissus à risque, dès lors que la qualité et la sécurité des soins sont assurées. Lorsque le recours à du matériel à usage unique n'est pas possible, elle recommande, en tenant compte de la nature de l'acte, du tissu concerné et du niveau de risque du patient, de traiter le matériel par le procédé d'inactivation des ATNC le plus efficace qu'il puisse supporter. Ces recommandations seront réévaluées et adaptées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. Il convient que les professionnels engagent dès à présent un processus d'adaptation des procédures et du matériel spécifiques à chaque domaine d'exercice, conformément aux principes énoncés dans les fiches techniques de la circulaire. Il leur est demandé d'établir des protocoles écrits mettant en application ces principes (ou de les réviser) en tenant compte de l'évolution des dispositifs et des produits dont ils disposent. Ils pourront s'appuyer sur les recommandations spécifiques à certaines pratiques, à certains secteurs ou à certaines procédures, produites par les centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales et le CTIN en liaison avec les sociétés savantes. Les protocoles seront établis et le choix du matériel effectué en relation avec le comité de lutte contre les infections nosocomiales, l'équipe opérationnelle d'hygiène et le pharmacien qui veilleront, notamment, avec le responsable de l'établissement, à ce que les conditions de mise en oeuvre de cette circulaire soient réunies. Ce dernier veillera en particulier à la coordination des professionnels concernés et à la bonne information des personnels chargés de la désinfection et de la stérilisation des dispositifs médicaux. Des procédures de contrôle interne de l'application des protocoles devront être définies et mises en oeuvre. Par ailleurs, la mutualisation des ressources au sein d'un même établissement, ainsi que la coopération entre établissements, devront également être favorisées. Si l'émergence de ce nouveau risque conduit à rappeler aux professionnels de santé qu'il est impératif de respecter strictement les indications des actes invasifs (que ce soit à visée thérapeutique, diagnostique ou préventive), il ne saurait justifier le refus de soins ou d'explorations qui seraient nécessaires aux patients. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) procède à un bilan des dispositifs médicaux existants au regard des principes de réduction du risque de transmission des ATNC énoncés dans cette circulaire, notamment des produits désinfectants et des stérilisateurs. Elle pourra, le cas échéant, inciter les fabricants au développement de produits conformes à ces principes et elle pourra également être amenée à interdire certains dispositifs médicaux réutilisables. Nous sommes conscients des conséquences que ces nouvelles recommandations vont entraîner à terme, non seulement dans le fonctionnement des établissements, mais aussi dans la vie quotidienne des professionnels. La mise en application de ces

recommandations ne pourra se faire que progressivement selon un programme tenant compte des priorités identifiées dans chaque établissement ainsi que de l'inventaire des dispositifs disponibles et de leurs caractéristiques. Ce programme sera régulièrement réévalué en fonction, notamment, de l'évolution du matériel et des produits. Un plan pluriannuel d'accompagnement financier est mis en oeuvre dès cette année. Les taux d'évolution de l'ONDAM ont été définis en tenant compte des conséquences qui découlent de ces recommandations. Pour les établissements de santé financés par dotation globale, le détail des mesures d'accompagnement figure dans la circulaire DHOS/DGS/DSS n° 603 du 13 décembre 2000 relative à la campagne budgétaire pour 2001. Pour les établissements privés sous OQN, des indications seront données aux agences régionales de l'hospitalisation en vue de tenir compte de l'application de ces mesures dans la fixation des tarifs des établissements de santé et pour l'emploi du fonds de modernisation des cliniques. Les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation ont reçu l'instruction de procéder à l'examen de la situation propre à chaque établissement afin d'allouer les moyens nécessaires selon le calendrier le plus adapté.

Vous voudrez bien diffuser cette circulaire aux établissements de santé publics et privés de votre département. Vous voudrez bien également demander aux directeurs des établissements de santé de la transmettre aux présidents des commissions médicales d'établissements, aux présidents des comités de lutte contre les infections nosocomiales, aux équipes opérationnelles d'hygiène, aux services pharmaceutiques, ainsi qu'à tous les services et professionnels concernés.

La ministre de l'emploi et de la solidarité, Elisabeth Guigou
Le ministre délégué à la santé, Bernard Kouchner

SOMMAIRE DES FICHES

Fiche 1. - Evaluation des niveaux de risque.

1. Niveau de risque des patients.
2. Niveau de risque de l'acte.

Fiche 2. - Procédés et procédures d'inactivation des ATNC.

Fiche 3. - Sélection des dispositifs médicaux.

Fiche 4. - Techniques et modalités de traitement.

1. Le nettoyage.
2. L'inactivation des ATNC
3. La stérilisation.
4. La désinfection.
5. Procédure manuelle et automatique.
 - 5.1. Procédure manuelle.
 - 5.2. Procédure automatique.
6. Séquestration.
7. Maintenance des dispositifs médicaux.

Fiche 5. - Choix de la procédure d'inactivation des ATNC pour les dispositifs médicaux recyclables.

1. Procédure de traitement des dispositifs utilisés dans un acte à risque pour tout patient sans caractéristique particulière.
2. Procédure de précautions renforcées pour les patients présentant un ou des facteurs de risque individuels d'ESST classique.
 - 2.1. Pour le matériel en contact avec les formations lymphoïdes.
 - 2.2. Pour le matériel en contact avec les autres tissus considérés comme infectieux.
3. Procédure de précautions maximales pour les patients suspects ou atteints d'ESST.
4. Cas particuliers.

Fiche 6. - Conduite à tenir vis-à-vis du matériel utilisé chez des patients ultérieurement suspectés ou reconnus atteints d'une ESST et vis-à-vis des patients chez qui ce matériel a été réutilisé.

Fiche 7. - Elimination des déchets d'activité de soins.

Fiche 8. - Références.

Annexe. - Tableau des procédures d'inactivation des dispositifs médicaux recyclables.

FICHE 1 : ÉVALUATION DES NIVEAUX DE RISQUE

L'évaluation du niveau de risque des patients et des tissus en contact avec des dispositifs médicaux recyclables est un préalable au choix du traitement de ces dispositifs médicaux.

1. Niveau de risque des patients

Patients sans caractéristique particulière : compte tenu de ce qui a été dit plus haut sur le niveau significatif d'exposition de la population à l'agent de l'ESB par voie alimentaire et de l'impossibilité de caractériser ce risque à l'échelon individuel, il est nécessaire de prendre en compte le risque de transmission des agents des ESST pour tout patient, comme c'est d'ores et déjà le cas pour d'autres agents infectieux (notamment, VIH, VHB, VHC). Ceci justifie d'accroître le niveau d'exigence dans les procédures utilisées pour traiter le matériel en contact avec un tissu considéré comme pouvant être infectieux lors d'un acte à risque (cf. § 2 de cette fiche).

Patients présentant des facteurs de risque individuels d'ESST classique : doivent être considérés comme patients particulièrement à risque de développer une ESST classique, les personnes présentant les facteurs de risque individuels suivants :

- antécédents de traitement par hormone de croissance extractive ;
- antécédents, dans la famille génétique, d'un cas d'ESST liée à une mutation du gène codant pour la PrPC ;
- antécédents d'intervention chirurgicale avec ouverture de la dure-mère, notamment intervention neurochirurgicale, ou d'exploration cérébrale invasive (examen stéréotaxique) à l'exception des interventions réalisées en France à partir du 1er janvier 1995 (7) (2).

En ce qui concerne le risque de transmission iatrogène par l'intermédiaire de dispositifs médicaux, les données épidémiologiques permettent de considérer qu'en France, les patients ayant un ou plusieurs des antécédents énumérés ci-dessus présentent un niveau de risque significativement supérieur à celui de la population générale, qui justifie des précautions renforcées (8). Patients suspects ou atteints : le diagnostic d'ESST (maladie de Creutzfeldt-Jakob et nouveau variant de cette maladie, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnie fatale familiale), doit être suspecté sur la présence, d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission, d'au moins un signe clinique neurologique (9) associé à des troubles intellectuels (10) ou psychiatriques (11) et après élimination de toute autre cause. Le diagnostic ne peut être confirmé que sur les résultats d'un examen neuropathologique. Ces patients présentent le niveau de risque de transmission iatrogène le plus élevé qui justifie l'application de mesures de précautions maximales.

2. Niveau de risque de l'acte

L'évaluation du niveau de risque doit tenir compte du potentiel infectieux des tissus concernés par l'acte pratiqué et de la nature de l'acte.

a) Les tissus considérés comme infectieux sont, par ordre décroissant d'infectiosité ;

1. Le système nerveux central [y compris l'hypophyse, la dure-mère et le liquide céphalo-rachidien (LCR)].

2. L'oeil et le nerf optique.

3. Les formations lymphoïdes (12) organisées comportant des centres germinatifs : rate, ganglions lymphatiques, amygdales, appendice, plaques de Peyer (et formations équivalentes du gros intestin, du rectum et du carrefour aérodigestif).

L'OMS, s'appuyant sur des observations faites chez l'animal naturellement infecté, classe les reins, le foie, les poumons et le placenta parmi les tissus d'infectiosité « faible », mais ne préconise de prendre en compte cette infectiosité chez l'homme que pour les patients suspects ou atteints.

De même, l'OMS indique que des précautions particulières peuvent se justifier lors d'actes dentaires majeurs concernant le tissu neurovasculaire chez des patients suspects ou atteints (une infectiosité ayant été retrouvée dans le tissu gingival et la pulpe dentaire chez l'animal infecté expérimentalement par voie péritonéale).

Enfin, la possibilité de l'infectiosité du sang a été évoquée pour le nvMCJ à partir de données expérimentales obtenues chez l'animal, mais les données actuellement disponibles tendent à considérer que le risque infectieux lié à la contamination d'un dispositif médical en contact avec le sang est très faible, s'il existe.

b) Définition des actes à risque ; Un acte doit être considéré comme à risque lorsque le ou les dispositifs médicaux utilisés pour cet acte entrent en contact avec des tissus considérés comme infectieux, soit par effraction (ou contact avec une ulcération), soit par contact prolongé. Il n'est pas possible de donner de définition précise à cette dernière notion : à titre indicatif, on peut dire qu'une lame de laryngoscope n'entre que brièvement en contact avec les

formations lymphoïdes du carrefour aéro-digestif, alors que le port de lentilles d'essais entraîne un contact prolongé. Il est proposé de retenir comme limite définissant un contact prolongé, une durée supérieure à 1 heure (13).

FICHE 2 : PROCÉDÉS ET PROCÉDURES D'INACTIVATION DES ATNC

Les ATNC ont pour caractéristique d'être résistants à la plupart des procédés habituels de stérilisation et de désinfection. La liste suivante classe les différents traitements par groupes d'efficacité croissante sur l'inactivation des ATNC en l'état actuel des connaissances. Ce classement ne saurait être considéré comme définitif et doit être actualisé au fur et à mesure que de nouvelles données sont disponibles.

Groupe I :

Produits et procédés inefficaces dont les premiers(*) sont susceptibles de fixer fortement l'infectiosité résiduelle (14) (ordre alphabétique) : chaleur sèche (*) ; éthanol (*) ; formaldéhyde gazeux (*) ; glutaraldéhyde (*) ; soluté de formaldéhyde (formol) (*) ; acide chlorhydrique ; ammoniac ; β -propiolactone ; dérivés phénoliques ; eau bouillante ; oxyde d'éthylène ; peroxyde d'hydrogène (15) ; rayonnement ionisant, UV ou électromagnétique ; sodium dodécyl sulfate (5 %) ; soluté d'eau oxygénée.

Groupe II :

Produits et procédés d'efficacité partielle (ordre alphabétique) : acide péracétique (16) ; autoclavage à 121 °C pendant 30 minutes ; dioxyde de chlore (17) ; hypochlorite de sodium (18) ; iodophores ; immersion pendant 3 minutes dans une solution à 3 % de sodium dodécyl sulfate à ébullition ; métapériodate de sodium ; soude (19) ; urée à la concentration d'au moins 6 M pendant au moins 4 heures.

Groupe III :

Procédés d'efficacité importante

Procédures physiques ou chimiques simples (20)

Par ordre décroissant d'efficacité :

1. Immersion dans l'hypochlorite de sodium (21) pendant 1 heure.
2. Immersion dans la soude (22) pendant 1 heure.
3. Autoclavage à 134° C pendant 18 minutes en autoclave à charge poreuse.

Groupe IV :

Procédés d'efficacité maximale (23)

Procédures combinées chimique et physique

Selon l'OMS, les deux procédures les plus efficaces sont l'autoclavage à la soude à 121 °C pendant 30 minutes en autoclave à déplacement de gravité et l'immersion dans la soude ou l'hypochlorite de sodium pendant 1 heure suivie d'un autoclavage à l'eau à 121° C pendant 1 heure en autoclave à déplacement de gravité. Il convient de noter qu'il s'agit de procédures d'inactivation des ATNC et

non de stérilisation. Pour être stérilisé, le matériel doit ensuite être soumis à l'étape de stérilisation requise (cf. fiche 4).

Les autres procédures d'inactivation des ATNC les plus efficaces qui permettent également la stérilisation des dispositifs médicaux sont, par ordre décroissant d'efficacité sur l'inactivation des ATNC :

1. Immersion dans la soude ou l'hypochlorite de sodium pendant 1 heure suivie d'un autoclavage à 134 °C pendant 1 heure en autoclave à charge poreuse
2. Immersion dans l'hypochlorite de sodium pendant 1 heure suivie d'un autoclavage à 134 °C pendant 18 minutes en autoclave à charge poreuse.
3. Immersion dans la soude pendant 1 heure suivie d'un autoclavage à 134 °C pendant 18 minutes en autoclave à charge poreuse.

Groupe V :

Destruction

Incinération à une température supérieure à 800 °C avec combustion ou pyrolyse (procédure applicable aux déchets d'activité de soins à risque infectieux et aux dispositifs contaminés par un tissu de haute infectiosité).

FICHE 3 : SÉLECTION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Pour les actes comportant un contact avec les tissus considérés comme infectieux (cf. fiche 1), il est recommandé d'utiliser, en fonction du matériel mis à la disposition des professionnels par les fabricants :

- Des dispositifs médicaux à usage unique, ou munis d'une protection à usage unique, chaque fois qu'un tel matériel existe et qu'il permet de réaliser une intervention sûre et efficace pour le patient. L'usage unique est prioritairement recommandé pour les dispositifs médicaux, ou les parties amovibles de dispositifs médicaux difficiles à nettoyer (24), ainsi que pour les actes à risque comportant un contact avec les tissus considérés comme infectieux (25) (cf. fiche 1, niveau de risque de l'acte). Les matériels ou protections à usage unique ne doivent pas être réutilisés ;
- à défaut, du matériel recyclable autoclavable (26). Sans préjudice de l'application d'une procédure associant l'autoclavage à un procédé chimique d'inactivation des ATNC (cf. fiche 2, groupe IV), le matériel autoclavable ne doit en aucun cas être traité par un autre mode de stérilisation que l'autoclavage par la vapeur d'eau saturée, ni désinfecté ;
- à défaut, du matériel supportant un procédé d'inactivation chimique des ATNC par la soude ou l'hypochlorite de sodium (cf. fiche 2, groupe III) ;
- à défaut, du matériel supportant un procédé d'efficacité partielle sur l'inactivation des ATNC (cf. fiche 2, groupe II).

Le matériel recyclable qui ne supporte ni l'autoclavage par la vapeur d'eau saturée ni un procédé d'inactivation des ATNC doit être remplacé par son équivalent à usage unique, autoclavable ou supportant une procédure d'inactivation chimique des ATNC dès que les fabricants mettent ce type de matériel à la disposition des professionnels.

La traçabilité des actes, du matériel, ainsi que des procédés et procédures de traitement des dispositifs médicaux doit être assurée chaque fois qu'il est fait usage de matériel recyclable en contact avec des tissus considérés comme infectieux (en priorité pour les dispositifs médicaux ne supportant qu'une procédure du groupe I ou du groupe II, cf. fiche 2).

FICHE 4 : TECHNIQUES ET MODALITÉS DE TRAITEMENT

Cette fiche rassemble les principales recommandations qui doivent s'appliquer au traitement des dispositifs médicaux recyclables ayant été en contact avec les tissus considérés comme infectieux au regard des ATNC (cf. fiche 1). Ce traitement devra comporter une étape de nettoyage soigneux, une étape d'inactivation des ATNC et une étape de stérilisation ou de désinfection. L'étape de stérilisation/désinfection est destinée à détruire les agents infectieux conventionnels (27) ; elle peut être réalisée dans le même temps que l'étape d'inactivation des ATNC si le procédé d'inactivation choisi est également efficace sur les agents infectieux conventionnels.

1. Le nettoyage

Il est impératif d'éviter le séchage des souillures sur le matériel et tout matériel recyclable doit être mis à tremper, aussitôt après chaque utilisation, dans un bain détergent sans aldéhyde, pendant au moins 15 minutes, ou traité sans délai en cas d'utilisation d'un laveur désinfecteur.

Le matériel est ensuite soigneusement nettoyé, après démontage le cas échéant. L'action mécanique du nettoyage doit permettre d'éliminer toute souillure visible. La phase de nettoyage est essentielle pour réduire le risque de transmission de tous les agents transmissibles, conventionnels ou non conventionnels. Un défaut de nettoyage peut compromettre l'efficacité de l'ensemble du traitement. Il est rappelé qu'en cas d'utilisation d'un détergent désinfectant tout produit contenant un aldéhyde est formellement proscrit pour le nettoyage, en raison de la capacité de ces produits à fixer les protéines. Contrairement à ce qui était indiqué dans la circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995, il n'est pas indispensable de recourir à un produit de type alcalin.

Les bains de trempage et de nettoyage ne doivent pas être recyclés (réutilisés). Le matériel utilisé pour des interventions de nature différente, impliquant des contacts avec des tissus de niveau de risque différent, doit être placé dans des bains différents.

En cas d'utilisation d'un bac à ultrasons, ces principes doivent être respectés et la solution renouvelée après chaque utilisation. De même, l'utilisation d'un procédé automatique de nettoyage n'est acceptable que si les produits de lavage ne sont pas recyclés. En fonction de l'efficacité du procédé d'inactivation des ATNC qui sera ensuite appliqué au matériel, il peut être nécessaire de procéder à deux

nettoyages successifs afin d'éliminer au maximum tout résidu protéique (cf. fiche 5).

2. L'inactivation des ATNC

Après la phase de nettoyage et en fonction du niveau de risque du patient et/ou de l'acte, le matériel qui le nécessite (cf. fiche 5 points 1 et 2) doit subir un procédé d'inactivation des ATNC (cf. fiche 2). Il est nécessaire de vérifier auprès du fabricant la compatibilité du procédé avec la nature du dispositif, ainsi que le nombre de réutilisations possibles du dispositif médical après un tel traitement. Tout procédé chimique d'inactivation des ATNC, utilisé isolément ou en combinaison avec un procédé d'inactivation physique, doit être suivi d'un rinçage soigneux à l'eau. S'il s'agit du rinçage final, la qualité de l'eau doit être adaptée à la nature de l'acte auquel il est destiné (28). Si le traitement utilisé pour l'inactivation des ATNC n'a pas l'efficacité nécessaire pour les agents transmissibles conventionnels (29), il convient de procéder à l'étape de stérilisation ou de désinfection requise pour le matériel concerné.

3. La stérilisation

L'autoclavage est le seul procédé de stérilisation validé comme capable d'inactiver l'infectiosité liée aux ATNC. Les autoclaves pour charge poreuse doivent être réglés en routine pour obtenir une température de stérilisation de 134 °C pendant une durée d'au moins 18 minutes. Aucun autre mode de stérilisation (chaleur sèche, irradiation, oxyde d'éthylène, gaz plasma basse température) n'est recommandé pour l'inactivation des ATNC.

4. La désinfection

Dès que des produits de substitution seront disponibles, il conviendra de les substituer aux produits désinfectants employés actuellement et susceptibles de fixer une éventuelle infectiosité résiduelle liée aux ATNC (aldéhydes notamment). La qualité de l'eau utilisée pour le rinçage final du dispositif médical doit être adaptée à la nature des actes auxquels il est destiné (2).

5. Procédure manuelle et automatique

5.1. Procédure manuelle

La procédure manuelle est obligatoire pour le nettoyage avant séquestration du matériel utilisé chez les patients suspects ou atteints. Elle est préférable à la procédure automatique pour le nettoyage et l'inactivation chimique des ATNC du matériel utilisé chez les patients présentant un ou des facteurs de risque individuels d'ESST et relevant d'une procédure renforcée (cf. fiche 5 point 2.2.). Les bains d'inactivation chimique des ATNC et, le cas échéant, ceux de désinfection doivent être renouvelés après chaque utilisation si le matériel traité a été en contact avec les tissus considérés comme infectieux chez les patients présentant un ou des facteurs de risque individuels d'ESST (30).

Pour les patients sans caractéristique particulière, la fréquence de renouvellement du bain d'inactivation ou de désinfection sera déterminée selon les indications du fabricant, qu'il s'agisse d'un bain de trempage classique ou d'un bain circulant au moyen d'un équipement de paillasse ; le renouvellement sera effectué au minimum toutes les semaines. Le renouvellement doit être plus fréquent en cas d'activité importante sachant que le risque d'infectiosité résiduelle augmente avec le nombre de dispositifs médicaux immergés. Un contrôle de validation de la

concentration de la solution désinfectante peut être considéré comme suffisant pour établir la périodicité de renouvellement du bain.

5.2. Procédure automatique

En ce qui concerne les procédés automatiques, l'utilisation d'automates de désinfection ne recyclant pas les solutions de nettoyage et de désinfection doit être généralisée. En effet, certains lave endoscopes présentent un risque de concentration de l'infectiosité en raison, en particulier, du faible volume de produit désinfectant neuf réinjecté à chaque cycle, de la recirculation possible de particules infectieuses lors du recyclage du produit (seuil de filtration des membranes) et du risque de relargage de débris accumulés sur les filtres ou dans les tubulures.

6. Séquestration

Avant de séquestrer un dispositif médical, il faut lui appliquer deux nettoyages manuels successifs aussitôt après usage, afin d'éviter le séchage des souillures qui compromettrait tout traitement ultérieur éventuel. Les dispositifs médicaux séquestrés doivent être identifiés et une organisation mise en place pour assurer que ces dispositifs médicaux ne pourront pas être remis en circulation accidentellement.

7. Maintenance des dispositifs médicaux

Tout dispositif médical adressé au fabricant ou au vendeur pour réparation, révision ou maintenance doit impérativement avoir subi au préalable la procédure complète de traitement.

FICHE 5 : CHOIX DE LA PROCÉDURE D'INACTIVATION DES ATNC POUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX RECYCLABLES

Pour le matériel utilisé lors d'un acte comportant un contact avec les tissus considérés comme infectieux (1) (cf. fiche 1), on procédera à l'un des traitements suivants en fonction du niveau de risque du patient (les procédures renvoient à la fiche 2) :

1. Procédure de traitement des dispositifs utilisés dans un acte à risque (31) (cf. fiche 1) pour tout patient sans caractéristique particulière

Procédure du groupe III.

A défaut, double nettoyage puis procédure du groupe II.

A défaut, et uniquement pour le matériel qui ne nécessite pas d'être stérilisé (endoscopes (32), par exemple), double nettoyage puis procédure du groupe I en évitant, dès que possible, les procédés fixant l'infectiosité (voir fiche 3, sélection des dispositifs médicaux).

2. Procédure de précautions renforcées pour les patients présentant un ou des facteurs de risque individuels d'ESST classique (cf. fiche 1)

2.1. Pour le matériel en contact avec les formations lymphoïdes (celles-ci étant classées parmi les tissus d'infectiosité faible dans les formes classiques d'ESST), c'est la procédure décrite au point 1 ci-dessus qui s'applique.

2.2. Pour le matériel en contact avec les autres tissus considérés comme infectieux (système nerveux central, oeil et nerf optique), on procédera à l'une des procédures renforcées suivantes (procédure du groupe IV) :

- à défaut (matériel thermosensible), procédé renforcé d'inactivation chimique des ATNC par la soude 2 M pendant une heure (procédé recommandé par l'OMS pour le matériel thermosensible contaminé) ;
- pour le matériel ne supportant aucune des procédures précédentes : destruction par incinération (sauf pour les dispositifs ophtalmologiques en contact bref (33) avec la cornée ou la conjonctive, pour lesquels une procédure du groupe III, ou, à défaut, une procédure du groupe II après double nettoyage, peut être acceptée).

3. Procédures de précautions maximales pour les patients suspects ou atteints d'ESST

Pour tout acte, à risque ou non, comportant un contact avec les tissus considérés comme infectieux chez les patients suspects d'ESST (34), c'est-à-dire présentant les symptômes décrits au point 1 de la fiche 1, les dispositifs médicaux ou parties de dispositifs médicaux utilisés stériles ou désinfectés sont séquestrés dans l'attente du diagnostic. Si le diagnostic d'ESST est confirmé ou ne peut être ni confirmé ni infirmé, le matériel est détruit par précaution. Si le diagnostic est infirmé, le matériel séquestré peut être réutilisé après application de la procédure décrite au point 1, page précédente.

4. Cas particuliers

Il est rappelé que le matériel séquestré doit subir deux nettoyages manuels successifs aussitôt après usage (cf. point 6 de la fiche 4).

Les cuves et le matériel de trempage/nettoyage ayant servi pour un dispositif traité par la procédure renforcée (cf. point 2.2, page précédente) ou pour un dispositif séquestré doivent être soumis à un procédé renforcé d'inactivation du groupe IV (ou à défaut du groupe III) suivi d'un rinçage soigneux.

FICHE 6 : CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DU MATÉRIEL UTILISÉ CHEZ DES PATIENTS ULTÉRIEUREMENT SUSPECTÉS OU RECONNUS ATTEINTS D'UNE ESST ET VIS-À-VIS DES PATIENTS CHEZ QUI CE MATÉRIEL A ÉTÉ RÉUTILISÉ

Lorsqu'un patient est suspecté ou reconnu atteint d'une ESST, il est nécessaire de rechercher, par l'anamnèse, un acte comportant un contact direct (35) avec les tissus considérés comme infectieux effectué dans les antécédents de ce patient. Pour déterminer l'attitude à adopter vis-à-vis du matériel utilisé chez ce patient à l'époque, les experts du CIESST estiment qu'il convient de prendre en compte le début des signes cliniques attribuables à une ESST. En raison des incertitudes sur la date précise d'apparition des premiers signes cliniques, il est recommandé de rechercher le matériel ainsi exposé et utilisé chez le malade, y compris au cours des six mois précédant le début présumé des signes cliniques. Lorsque ce matériel est retrouvé, il doit être soit séquestré dans le cas où le diagnostic est simplement suspecté, soit détruit lorsque le diagnostic est établi. Le système de traçabilité doit permettre d'identifier les patients chez qui ce matériel a été utilisé après son

emploi chez le patient reconnu ultérieurement atteint d'ESST. Tout patient faisant l'objet d'un acte pour lequel une traçabilité est mise en oeuvre doit en être informé.

En ce qui concerne l'information des patients potentiellement exposés, le comité consultatif national d'éthique a estimé, au sujet de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par des composants du sang (avis n° 55 du 1er octobre 1997), que l'information des patients ayant reçu de tels produits ne s'imposait que s'ils avaient été exposés à un risque de transmission connu, scientifiquement démontré. En l'état actuel des connaissances, le risque de transmission des ATNC par l'intermédiaire de dispositifs médicaux n'est scientifiquement démontré que pour le matériel, utilisé au cours d'actes touchant le système nerveux central chez un patient atteint, et n'ayant pas subi de procédure d'inactivation des ATNC. En dehors de ce cas, cette information n'aurait donc pas de justification éthique. Cependant, le système de traçabilité doit permettre de retrouver les personnes exposées afin d'être en mesure de les prévenir si le risque se concrétisait et dans l'éventualité de la mise en place d'un dépistage voire d'un traitement des ESST. Le cas échéant, les experts du CIESST recommandent de ne considérer que les cinq premiers patients chez qui le matériel a été réutilisé. Le comité consultatif national d'éthique a été saisi de la question de l'information des patients vis-à-vis du risque de transmission par l'intermédiaire des dispositifs médicaux. En tant que de besoin, les recommandations qui précèdent seront modifiées en fonction de l'avis que le comité émettra.

Lorsque le patient atteint présente une nvMCJ, l'existence de prélèvements anatomiques, effectués à l'occasion d'un geste invasif réalisé dans les antécédents du patient, mérite d'être recherchée afin de tenter de mettre en évidence la présence de la PrP pathologique.

FICHE 7 : ÉLIMINATION DES DÉCHETS D'ACTIVITÉS DE SOINS

Chez les patients suspects, atteints ou présentant un ou des facteurs de risque individuels d'ESST, les déchets d'activités de soins contenant du LCR, ainsi que les fragments de tissus et les déchets anatomiques considérés comme infectieux doivent être éliminés par incinération dans une filière d'élimination des déchets d'activité de soin à risque infectieux. Conformément à la circulaire DGS/DPPR n° 2000-292 du 29 mai 2000, la désinfection de ces déchets est interdite, même lorsque les déchets désinfectés sont destinés à l'incinération. Les pièces anatomiques considérées comme infectieuses doivent être éliminées par incinération dans un crématorium autorisé conformément aux articles R. 44-7 à R. 44-9 du code de la santé publique. Il importe que ces déchets et pièces soient dûment identifiés afin qu'ils ne risquent pas d'être mélangés ni avec d'autres déchets infectieux dans une filière aboutissant à un traitement par désinfection, ni avec des déchets ménagers. Conformément aux recommandations de l'OMS, les liquides de nettoyage des dispositifs médicaux ayant été en contact avec les tissus considérés comme infectieux chez des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque individuels d'ESST, de même que les liquides de nettoyage avant séquestration des dispositifs utilisés chez les patients suspects, doivent, avant évacuation, être traités par un procédé d'inactivation des ATNC du groupe IV, ou, à défaut, du groupe III (cf. fiche 2) (36).

FICHE 8 : RÉFÉRENCES

- Brown P., Rohwer RG, Gajdusek DC. Newer data on the inactivation of scrapie virus or Creutzfeldt-Jakob disease in brain tissue. *J Infect Disease* 1986 ; 153 : 1145-8.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996 ; 347 : 921-5.
- Chazot G, Broussole E, Blattier T, Aguzzi A, Kopp N. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* 1996 ; 347 : 1181.
- Rutala W. APIC guideline for selection and use of disinfectants. *Am J Infect Control & Steriliz Technol* 1996 ; 24 : 313-36.
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW, Mc Connell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997 ; 389 : 498-501.
- Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998 ; 352 : 703-4.
- Darbord JC. Inactivation of prions in daily medical practice. *Biomed & Pharmacother* 1999 ; 53 : 34-8.
- Ingrosso L, Pisani F, Pocchiari M. Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. *Journal of General Virology* 1999 ; 80 : 3043-7.
- Scott M, Will R, Ironside J, Nguyen HOB, Tremblay P, DeArmond S, et al. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 15137-42.
- Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999 ; 353 : 183-9.
- Taylor DM. Inactivation of prions by physical and chemical means. *Journal of Hospital Infection* 1999 ; 43 : S69-S76.
- Gill N. Developments in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Eurosurveillance* 2000 ; 5 : 89-90.
- Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000 ; 406 : 583-4
- Dormont D. Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Eurosurveillance* 2000 ; 5 : 95-7.
- Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000 ; 356 : 999-1000.
- Blanquet-Grossard F, Sazdovitch V, Jean A, Deslys JP, Dormont D, Hauw JJ, Marion D, Brown P, Cesbron JY. Prion protein is not detectable in dental pulp from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Dent Res* 2000 ; 79(2) : 700.
- Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN, Smith PG, Ward H, Knight RSG, Ironside JW, Will RG. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 2000 ; 356 : 481-2.
- Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR, d'Aignaux JH, Cervenakova L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millenium. *Neurology* 2000 ; 55(8) : 1075-81.
- Taylor DM. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents : a review. *Vet J* 2000 ; 159 : 10-7.

Antloga K, Meszaros J, Malchesky PS, McDonnell GE. Prion disease and medical devices. ASAIO J 2000 ; 46 : 69-72.

Avis et rapports du CSHPF, du CTIN et du CIESST sur la sécurité des endoscopes (Rapports du 30 septembre et du 18 octobre 1999 du groupe de travail tripartite CSHPF-CTIN-CIESST ; avis du CIESST du 22 décembre 1999 ; avis du CIESST du 24 décembre 2000). L'ensemble de ces documents est consultable sur

le site Internet du ministère <http://www.sante.gouv.fr>.

WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies.

Report of a WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999. Ce document est consultable sur le site Internet de l'OMS <http://www.who.ch>.

Choix de la procédure d'inactivation des ATNC pour les dispositifs médicaux recyclables

CATÉGORIE 1	CATÉGORIE 2		CATÉGORIE 3
Patient « standard » (= sans facteur de risque)	Patient présentant un facteur de risque d'ESST « classique » (antécédents de traitement par hormone de croissance, antécédents génétiques, antécédents d'intervention neurochirurgicale à risque)		Patient atteint ou suspect de maladie de Creutzfeldt-Jakob
	Matériel utilisé dans un acte à risque		
	Concernant le tissu lymphoïde Concernant le système nerveux central, l'œil Matériel utilisé dans un acte à risque (cf. fiche 1) 1. Matériel utilisé pour tout acte (y compris avec un tissu de faible infectiosité selon l'OMS)		
Procédé du groupe III (cf. fiche 2 Si le matériel ne supporte aucun procédé du groupe III : double nettoyage + procédé du groupe II. A défaut, et uniquement pour le matériel qui ne nécessite pas d'être stérile : double nettoyage + procédé du groupe I (en évitant dès que possible les procédés qui fixent l'infectiosité).	Même traitement que pour la catégorie 1.	Procédé du groupe IV. Si impossible (matériel thermosensible) : procédure renforcée d'inactivation par la soude 2 M. A défaut : Destruction sauf pour les dispositifs ophtalmologiques en contact bref avec la cornée qui peuvent être traités par un procédé du groupe III (ou du groupe II après double nettoyage.	Séquestration après deux nettoyages manuels successifs. Si diagnostic confirmé : destruction. Si diagnostic non confirmé : réutilisation selon la procédure décrite pour la catégorie 1.
1. Par « acte à risque », il faut entendre contact par effraction (ou avec une ulcération), ou contact prolongé avec un tissu infectieux (cf. fiche 1, 2.b), le matériel utilisé pour les autres actes peut être traité selon la procédure habituelle.			

- (1) Date d'apparition des symptômes chez les premiers cas connus. La première publication remonte à 1996.
- (2) Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la MCJ par le sang et ses dérivés. Rapport du groupe d'experts de l'AFSSAPS, 11 décembre 2000.
- (3) La plupart des études d'infectiosité ont été faites à partir d'inoculations chez l'animal. Il existe une excellente corrélation entre le taux de PrPSc évalué par immunodétection et le titre infectieux obtenu par inoculation à l'animal.
- (4) Ainsi, chez deux malades britanniques atteints de nvJCJ, la présence de PrPSc a été détectée dans l'appendice prélevé respectivement huit mois et trois ans avant les premiers signes cliniques de nvMCJ.
- (5) Cet arrêté, partiellement annulé par le Conseil d'Etat le 29 novembre 1999, est en cours de réécriture.
- (6) L'efficacité des procédés d'inactivation a été validée sur des échantillons complexes de matière infectieuse et non sur des dispositifs médicaux en situation réelle d'utilisation.
- (7) Les interventions de ce type réalisés à l'étranger doivent être considérées comme un facteur de risque sauf si l'on a la certitude qu'il n'y a pas eu de greffe de dure-mère et que les instruments ont été préalablement traités selon des dispositions au moins équivalentes à celles de la circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995.
- (8) Les recommandations antérieures considéraient également les antécédents de traitement par glucocérebroside extractive, les antécédents d'intervention neurochirurgicale ou d'exploration cérébrale invasive autre que définis ci-dessus et les antécédents de greffe de cornée. Compte tenu d'une part de la rareté des cas de transmission iatrogène rapportés en France (en dehors de l'hormone de croissance extractive), de la durée limitée de l'incubation en cas de transmission par voie centrale (oeil ou système nerveux central), de l'interdiction des greffes de dure-mère en 1994, des mesures de précaution appliquées en neurochirurgie à la suite de la circulaire de 1995, d'autre part de l'exposition de la population à l'agent de l'ESB par voie alimentaire, il n'y a plus lieu de considérer que les patients ayant ces antécédents présentent un niveau de risque supérieur à celui de la population générale.
- (9) Myoclonies, troubles visuels, troubles cérébelleux, troubles pyramidaux, troubles extrapyramidaux, ataxie, chorée, dystonie, symptômes sensitifs douloureux persistants, épilepsie, mutisme akinétique.
- (10) Ralentissement psychomoteur, démence.
- (11) Dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire.
- (12) Le retrait infectieux est élevé en cas de nvMCJ ; l'infectiosité est en cours d'évaluation mais ne peut être totalement exclue dans les autres formes d'ESST.
- (13) Des données expérimentales récentes indiquent que, dans le modèle utilisé, les surfaces métalliques ne sont contaminées par l'agent des ESST qu'après un contact de 120 minutes.
- (14) La stabilisation de l'infectiosité résiduelle résulte de la capacité de ces produits et procédés à fixer les protéines.
- (15) Le procédé gaz plasma utilise du peroxyde d'hydrogène gazeux et son efficacité sur les ATNC n'a pas été évaluée. Par conséquent, ce procédé ne saurait être recommandé pour l'inactivation des ATNC.
- (16) Efficace sur les tissus intacts mais pas sur les homogénats.
- (17) Selon les recommandations d'utilisation fournies par le fabricant.

- (18) A la concentration d'au moins 0,5 % de chlore actif pendant au moins 15 minutes.
- (19) A la concentration d'au moins 0,5 M de NaOH pendant au moins 30 minutes.
- (20) Une infectiosité résiduelle est parfois retrouvée, notamment si la matière infectieuse a séché au préalable.
- (21) La concentration optimale est de 2 % de chlore actif.
- (22) La concentration optimale est de 1 M de NaOH.
- (23) Aucune infectiosité résiduelle en l'état actuel de la sensibilité des techniques de détection.
- (24) Notamment : pince à biopsie et autre matériel ancillaire en endoscopie digestive.
- (25) En particulier : lentilles de contact d'essai, matériel pour ponction lombaire, matériel pour appendicectomie, amygdalectomie, médiastinoscopie avec biopsie ganglionnaire, etc.
- (26) Supportant la stérilisation par la chaleur humide dans un appareil utilisant lavapeur d'eau saturée.
- (27) Cf. définitions du CEN, de la pharmacopée européenne IIIe édition, addendum 1998. - § 2.6.1 et des normes EN 556 et AFNOR NF T 72 - 101.
- (28) Eau stérile pour les dispositifs médicaux qui doivent être stériles au moment de leur utilisation (Note d'information DGS/VS2-DH/EM1/EO1 n° 226 du 23 mars 1998, additive à la circulaire n° 672 du 20 octobre 1997) ; eau filtrée sur membrane filtrante pour les endoscopes broncho-pulmonaires ; eau du réseau pour l'endoscopie digestive non interventionnelle, à condition, dans ces deux derniers cas, d'assurer une maintenance et un contrôle rigoureux du circuit d'eau et de ses qualités microbiologiques et physico-chimiques (circulaire DGS - DH n° 236 du 2 avril 1996).
- (29) Par exemple, la soude et l'hypochlorite de sodium ne sont pas sporicides, les autoclaves à déplacement de gravité ne permettent pas la stérilisation des dispositifs médicaux
- (30) Les solutions détergentes utilisées pour le trempage-nettoyage des dispositifs, notamment des endoscopes, doivent être renouvelées après chaque utilisation, quel que soit le niveau de risque du patient (cf. point 1, page précédente).
- (31) Le matériel utilisé dans un acte ne répondant pas à cette condition peut être traité selon la procédure habituelle.
- (32) Seuls certains actes endoscopiques sont des actes à risque, notamment ceux qui comportent une biopsie concernant les formations lymphoïdes (biopsie intestinale ou transbronchique). Dans les autres cas, la procédure de désinfection habituelle peut être utilisée.
- (33) C'est-à-dire ne constituant pas un acte à risque tel que défini au point 2-b de la fiche 1.
- (34) Y compris les tissus de faible infectiosité selon l'OMS (reins, foie, poumons, placenta et tissu neurovasculaire dans les actes dentaires), cf. fiche 1, point 2-a.
- (35) Le risque de contamination croisée entre dispositifs médicaux par l'intermédiaire d'un bain détergent, d'inactivation chimique des ATNC ou de désinfection n'a pas à être pris en compte à condition qu'ils n'aient pas été traités dans un automate recyclant les solutions.
- (36) En pratique, ces liquides peuvent être traités in situ ou après avoir été collectés dans un récipient en PVC ou équivalent, par addition d'hypochlorite de sodium ou de pastilles capables de générer de l'hypochlorite de sodium jusqu'à

obtention d'une concentration d'au moins 2 % de chlore actif, dans un local ventilé. Laisser agir au moins une heure avant évacuation.



BIBLIOGRAPHIE

1. A. Alperovitch, Robert G. Will. Predicting the size of the vCJD epidemic in France. *C.R. Biologies* 2002 ; 325: 33-36
2. R.A. Armstrong, N.J. Cairns, J.W. Ironside, P.L. Lantos. The spatial patterns of prion protein deposits in case of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol.* 2002 ; 104: 665-669
3. R.A. Armstrong N.J. Cairns, J.W. Ironsie and P.L. Lantos. The spatial pattern of the vacuolation (Spongiform change) in the cerebral cortex in variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). *Neuroscience Research Communications.* 2001 ; 30: 1, 43-50
4. C.G. Azra, C.A. Donnelly, Neil M. Ferguson, Roy M. Anderson. *C.R. Biologies* 2002 ; 325: 37-47
5. F. Barin. Virus et ATNC: Le point sur la transmission par le sang. *Transfus Clin Biol.* 2000 ; 7 Suppl. 1 : 5-10
6. Th. Baron, P. Belli, M. Coudert, M. Savey. L'encéphalopathie spongiforme bovine. *Path Biol.* 1995 ; 43: 2, 73-79
7. T. Billette de Villemeur. Forme juvénile de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, aspects cliniques et neuropathologiques. *Path Biol.* 1995 ; 43: 2, 91-96
8. Th. Blattler. Implications of prion diseases for neurosurgery. *Neurosurg Rev.* 2002 ; 25: 195-203
9. R. Bradley. Bovine Spongiform Encephalopathy Update. *Pol J Pathol.* 2002 ; 53: 1, 7-16
10. N. Bons, S. Lehmann, Noriyuki Nishida, Nadine Mestre-Frances, Dominique Dormont, Patrick Belli, André Delacourte, Jacques Grassi, Paul Brown. BSE infection of the small short-lived primate *Microcebus murinus*. *C.R. Biologies* 2002 ; 325: 67-74
11. J.P. Brandel, K. Peoc'h, Patrice Beaudry, Arlette Welaratne, Corinne Bottos, Yves Agid and Jean-Louis Laplanche. 14-3-3 Prion Cerebrospinal Fluid Detection in Human Growth Hormone-Treated Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *Ann Neurol.* 2001 ; 49: 257-260
12. J.P. Brandel. Clinical aspects of human spongiform encephalopathies, with the exception of iatrogenic forms. *Biomed and Pharmacother.* 1999 ; 53: 14-18
13. P. Brown, Raymond Bradley, Françoise Cathala. Bref historique des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *La revue du Praticien (Paris)* 1999 ; 49: 928-933

14. P. Brown. Transmission of Spongiform Encephalopathy Through Biological Products. *Dev Biol Stand.* 1998 ; 93: 73-78
15. J. Brugère-Picoux, J. Chatelain. La Tremblante du mouton et l'encéphalopathie transmissible du vison. *Path Biol.* 1995 ; 43: 2, 81-90
16. H. Budka, D. Dormont, H. Kretzchumar, M. Pocchiari, Cornelia van Duijn. BSE and variant Creutzfeldt-Jakob disease : never say never. *Acta Neuropathol.* 2002 ; 103: 627-628
17. M.E. Chamberland. Emerging Infectious Agents: Do They Pose a Risk to the Safety of Transfused Blood and Blood Products ?. *Clinical Infectious Diseases.* 2002; 34: 797-805
18. J.E. Coe, R.E. Race and M.J. Ross. Serological Evidence for an Inflammatory Response in Murine Scrapie. *The Journal of Infectious Diseases.* 2001 ; 183: 185-191
19. J. Colling. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1999 ; 354: 317-323
20. H. Colm and R. Khigh. Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Rev. Med. Virolo.* 2002 ; 12: 143-150
21. RW. Cook, RB. Rihcards, PT. Hooper. Transmissible Spongiform Encephalopathies. *Australia and New Zeland Standard Diagnostic Protocols.* 2000 ; January: 1-13
22. D. Ayush, R.B. Peterson, Hee Suk Lee, Larisa Cervenakova, Alexey Shatunov, Herbert Budka, Paul Brown, Pierluigi Gambetti and Lev G. Goldfarb. Spontaneous Mutations in the Prion Protein Gene Causing Transmissible Spongiform Encephalopathy. *Ann Neurol.* 2002 ; 52: 355-359
23. J.C. Darbord. Inactivation of prions in daily medical practice. *Biomed and Pharmacother.* 1999 ; 53: 34-38
24. J.P Deslys. Maladies à prions et risques pour l'homme. *STV* 2001 ; 13: 5-19
25. J.P Deslys. Prévention du risque d'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible. *La Revue du Praticien (Paris).* 1999 ; 49: 966-970
26. J.P. Deslys. Aspects biologiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à l'hormone de croissance extractive. *Path Biol.* 1995 ; 43: 2, 97-103
27. D. Dormaont. Prion diseases, pathogenesis and public health concerns. *FEBS Letters* 2002 ; 529: 7-21
28. D. Dormont. Les maladies à prions, maladies émergentes et risques pour la santé publique. *Bulletin de l'ordre* 2001 ; 373: 471-481

29. D. Dormont. Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ou maladie à prions. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 Suppl. 2 : 288-297
30. D. Dormont. Les prions : biologie et pathogénèse. *Hématologie*. 2001 ; 7: 4, 276-286
31. D. Dormont. Les maladies à prions. *MT* 2000 ; 6: 10, 837-842
32. D. Dormont. Transmissible subacute spongiform encephalopathy. *Biomed and Pharmacother*. 1999 ; 53: 1-2
33. D. Dormont. Agents that cause transmissible subacute spongiform encephalopathies. *Biomed and Pharmacother*. 1999 ; 53: 3-8
34. D. Dormont. Avant propos. *La revue du Praticien (Paris)* 1999; 49: 926-927
35. D. Dormont, Jean Pierre Liautard. Biologie de l'agent transmissible des encéphalopathies spongiformes subaiguës. *La revue du Praticien (Paris)* 1999 ; 49: 934-941
36. D. Dormont. La nature et les propriétés physico-chimiques et biologiques des agents transmissibles non conventionnels ou prions : Conséquences pour la santé publique. *Path Biol*. 1995 ; 43: 2, 124-136
37. B.L. Erstad. Implications of prion-induced diseases for animal-derived pharmaceutical products. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002 ; 59: 254-260
38. J.P. Estèbe. Anesthésie et agents transmissibles non conventionnels (ou maladies à prions). *Ann Fr Anesth Réanim*. 1997 ; 16: 955-963
39. J.J Fontaine. Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles animales. *La revue du Praticien (Paris)* 1999 ; 49: 959-965
40. P. Giraud, Annick Alpérovitch, Guy Chazot. Maladies de Creutzfeldt-Jakob. *La revue du Praticien (Paris)* 1999 ; 49: 948-953
41. P.D Griffiths. Preparing to treat prions. *Rev. Med. Virol*. 2002 ; 12: 1-3
42. P.D. Griffiths. Variant CJD epidemiology : joining up the dots. *Rev. Med. Virolo*. 2001 ; 11: 203-204
43. S. Haik. D. Dormont, B.A. Faucheux, Claude Marsault and Jean-Jacques Hauw. Prion Protein Deposits Match Magnetic Resonance Imaging Signal Abnormalities in Creutzfeldt-Jakob Disease. *Annals of Neurology*. 2002; 51: 6, 797-799
44. J.J. Hauw, N. Privat, V. Sazdovitch, D. Seilhean. Biopathologie des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles. *La revue du Praticien (Paris)* 1999 ; 49: 942-947

45. O. Hérault, C. Binet, A. Rico, Michel Degenne, Marie-Christine Bernard, Maurice Chassaigne and Luc Sensebe. Evaluation of performance of White Blood Cell Reduction Filters: An Original Flow Cytometric Method for Detection and Quantification of Cell-Derived Membrane Fragments. *Cytometry*. 2001 ; 45: 277-284
46. A F. Hill, R J. Butterworth, S. Joiner, G. Jackson, M N. Rossor, D J. Thomas, A. Frosh, N. Tolley, J E. Bell, M. Spencer, A. King, S. Al-Sarraj, J W. Ironside, P L. Lantos, J Cllinge. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *The Lancet*. 1999 ; 353: 183-189
47. R. Nick Hogan, P. Brown, E. Heck, H Dwight Cavanagh. Risk of Prion Transmission from Ocular Donor Tissue Transplantation. *Cornea*. 1999 ; 18: 1, 2-11
48. J. W. Ironside. Neuropathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *C.R Biologies* 2002 ; 325: 27-31
49. K. Ishizawa, T. Komori, T. Shimazu, T. Yamamoto, T. Kitamoto, K. Shimazu, T. Hirose. Hyperphosphorylated tau deposition parallels prion protein burden in a case of Gerstmann-Strausler-Scheinker syndrom P102L mutation complicated with dementia. *Acta Neuropathol*. 2002 ; 104: 342-350
50. O. Kelleramann. Les pistes pour débusquer le rôle de la protéine prion dans les cellules neuronales. *Médecine/ sciences* 2001 ; 17: 3, 402-405
51. G.G. Kovacs, T. Voigtlander, J. A Hainfellner, H. Budka. Distribution of intraneuronal immunoreactivity for the prion protein in human prion diseases. *Acta Neuropathol*. 2002 ; 104: 320-326
52. M.L. Labat. Possible retroviral origin of prion disease : could prion disease be reconsidered as a preleukemia syndrome ? . *Biomed and Pharmacother*. 1999 ; 53: 47-53
53. J.L. Laplanche, P. Beaudry, L. Ripoll, J.M. Launay. Protéine prion : structure, fonctions et polymorphismes associés aux encéphalopathies spongiformes humaines. *Path Biol*. 1995 ; 43: 2, 104-113
54. C.I Lasmézas, J.G Fournier, V. Nouvel, H. Boe, D. Marcé, F. Lamoury, N. Kopp, J.J. Hauw, J. Ironside, M. Bruce, D. Dormont and J.P. Deslys. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparaison with Creutzfeldt-Jakob disease: Implications for human health. *PNAS*. 2001 ; 98: 7, 4142-4147
55. S. Lehmann, F. Béranger, J. Solassol, A. Ceschia, V. Perrier, A. De Gassart, D. Vilette, H. Laude, O. Kellermann, A. Mangé. Modèles en culture cellulaire des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *C.R Biologies* 2002 ; 325: 59-65
56. S. Lehmann, O. Mihavet, A. Mangé. Trafficking of the cellular isoform of the prion protein. *Biomed and Pharmacother*. 1999 ; 53: 39-46

57. P.P. Liberski, D.C. Guiroy, E.S. Williams, A. Walis, H. Budka. Deposition patterns of disease-associated prion protein in captive mule deer brains with chronic wasting disease. *Acta Neuropathol.* 2001 ; 102: 496-500
58. MacGregor. Prion protein and developments in its detection. *Transfusion Medicine.* 2001 ; 11: 3-14
59. C. MacKnight. Clinical Implications of Bovine Spongiform Encephalopathy. *Clinical Infectious Diseases.* 2001 ; 32: 1726-1731
60. G. MARECHAL. Prévention des Infections Oculaires en salle d'opération à l'hôpital. *Bull. Soc. Ophtalmol.* 1996 ; 260: 21-23
61. J. Mikol. Neuropathology of prion diseases. *Biomed and Pharmacother.* 1999 ; 53: 19-26
62. J. PAUL. Le prion, des vaches folles au Creutzfeldt-Jakob iatrogène, Quel risque en laboratoire ou à l'hôpital ? *Path Biol.* 1995 ; 43: 2, 114-120
63. J. PAUL. La manipulation du prion au laboratoire : Précautions et méthodes possibles de décontamination. *Path Biol.* 1995 ; 43: 2, 121-123
64. K. Peoc'h, J.L Laplanche. Génétique des encéphalopathies spongiformes subaiguës humaines. *La revue du Praticien (Paris)* 1999 ; 49: 954-958
65. S.A. Priola. Prion protein and species barriers in the transmissible spongiform encephalopathies. *Biomed and Pharmacother.* 1999 ; 53: 27-33
66. G. Puoti, G. Rossi, G. Giaccone, T. Awan, P.M.J. Lievens, C.A. Defanti, F. Tagliavini and O. Bugiani. Polymorphism at Codon 129 of PRNP Affects the Phenotypic Expression of Creutzfeldt-Jakob Disease Linked to E200K Mutation. *Annals of Neurology.* 2000 ; 48: 2, 269-270
67. F. ROSSI, J.F LEGRAS, PHARM.D. Sécurité virale : les dispositifs européen et français. *Ann. Med. Interne.* 2000 ; 151 Suupl 1 : 1S55-1S61
68. W.A. Rutala and D. J. Weber. Creutzfeldt-Jakob Disease : Recommendations for Disinfection and Sterilization. *Clinical Infectious Diseases.* 2001 ; 32: 1348-1356
69. F. Scaravilli, R.J. Cordery, H. Kretzschmar, P. Gambetti, B. Brink, V. Fritz, J. Temlett, C. Kaplan, D. Fish, S.F. An, W.J. Schlz-Schaeffer and M.N. Rossor. Sporadic Fatal Insomnia : A Case Study. *Annals of Neurology.* 2000 ; 48: 4, 665-668
70. A. Scott, S.A.A. Sadek, M.C. Garrido, M.R.C. Path, R.G. Courteney-Harris. Temporal bone dissection : a possible route for prion transmission ? *The journal of Laryngology and Otolology.* 2001 ; 115: 374-375

71. M. Seman, K. Tarik Adjou. Perspectives thérapeutiques des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles. *La Revue du Praticien (Paris)*. 1999 ; 49: 971-978
72. S. Sethi, G. Lipford, H. Wagner, H. Kretzschmar. Postexposure prophylaxis against prion disease with a stimulator of innate immunity. *The Lancet*. 2002 ; 360: 229-230
73. G.M. Shaked, R. Engelstein, I. Avraham, H. Rsenmann and R. Gabizon. Valproic Acid Treatment Results in Increased Accumulation of Prion Proteins. *Ann Neurol*. 2002 ; 52: 416-420
74. A. M. Siegel. Implications of prion diseases in neurosurgery. *Neurosurg Rev*. 2002 ; 25: 204
75. E.M. Sigurdsson, D.R. Brown, M. Daniels, R.J. Kascak, R. Kascak, R. Carp, H.C. Meeker, B. Frangione and T. Wisniewski. Immunization Delays the Onset of Prion Disease in Mice. *American Journal of Pathology*. 2002 ; 161: 1, 13-17
76. I. Sol-Caubel, F. Castela, V. Brousse, L. Faivre, V. Guignonis, G. Thiriez, T. Billette de Villemeur. Les maladies à prions en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6: 293-301
77. M.J. Stack, M.J. Chapin, J. Clark. Differentiation of prion protein glycoform from naturally occurring sheep scrapie, sheep-passaged scrapie strains (CH1641 and SSBP1), bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases and Romney and Cheviot breed sheep experimentally inoculated with BSE using two monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol*. 2002 ; 104: 279-286
78. V.M. Steelman. Prion Diseases- An Evidence based Protocol for Infection Control. *AORN J*. 1999 ; 69: 5, 946-967
79. L. Tan, M.A. Williams, M.K. Khan, H.C. Champion, N.H. Nielsen. Risk of transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy to Humans in the United States. *JAMA*. 1999 ; 281: 24, 2330-2339
80. D. Taylor. Inactivation of the BSE agent. *C.R. Biologies* 2002 ; 325: 75-76
81. D. M. Taylor. Inactivation of prion by physical and chemical means. *Journal of Hospital Infection*. 1999 ; 43 Suppl. : S69-S76
82. J.D.F. Wadsworth, S. Joiner, A.F. Hill, T.A. Campbell, M. Desbruslais, P.J. Luthert, J. Collinge. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet*. 2001 ; 358: 171-180
83. J.-M. Warter, G. Steinmeyz, M. Mohr, C. Tranchant. Les maladies du prion. *Rev Neurol (Paris)*. 2002; 158: 10, 998-1007

84. David J. Weber and William A. Rutala. Managing the risk of nosocomial transmission of prion diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2002 ; 15: 421-425
85. B. Wenz, B. Oesch, M. Horst. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials.* 2001 ; 22: 1599-1606
86. R. Will. New variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Biomed and Pharmacother.* 1999 ; 53: 9-13
87. D Westaway et al.; Trends in Biochemical Sciences 27, 06, 2002, 301-307
88. R. Zahn, A. Liu, T. Luhrs et al. NMR solution structure of the human prion protein. *Proc Natl Acad Sci.* 2000; 97: 1, 145-150
89. C. Zandotti, P. de Micco. Infections nosocomiales impliquant les virus et les agents transmissibles non conventionnels. *La revue du Praticien (Paris)* 1998 ; 48: 1563-1568
90. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles. *Rapport de février 2002.*
91. Les maladies à prions : démarche diagnostique et prise en charge. Centre de diagnostic, de traitement et de prévention des maladies à prions. Fédération de services de neurologie, biologie et neuropathologie. Hôpital neurologique et neurochirurgical Pierre Wertheimer
92. Les maladies à prions : les maladies humaines avant l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine. *La Revue Prescrire* 2002; 22: 226, 205-215
93. Les maladies à prions : les prions, des agents infectieux insolites. *La Revue Prescrire* 2002 ; 22: 228, 361-372
94. Organisation Mondiale de la santé. Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) : Mesure de précaution contre le risque de transmission transfusionnelle de l'agent de la vMCJ. *Relevé épidémiologique hebdomadaire.* 2000 ; 47: 75, 377-384
95. Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). <http://www.bseinfo.org>. 2002 ; 11: 1-3
96. Documented BSE Cases Worldwide. <http://WWW.bseinfo.org>. 2002 ; 11: 1-2
97. New Variant CJD (nvCJD). <http://WWW.bseinfo.org>. 2002 ; 11: 1-3
98. Prions Diseases. <http://www-micro.msb.le.ac.uk/335/Prions.html>
99. Questions and Answers. <http://WWW.bseinfo.org>. 2002 ; 11: 1-2

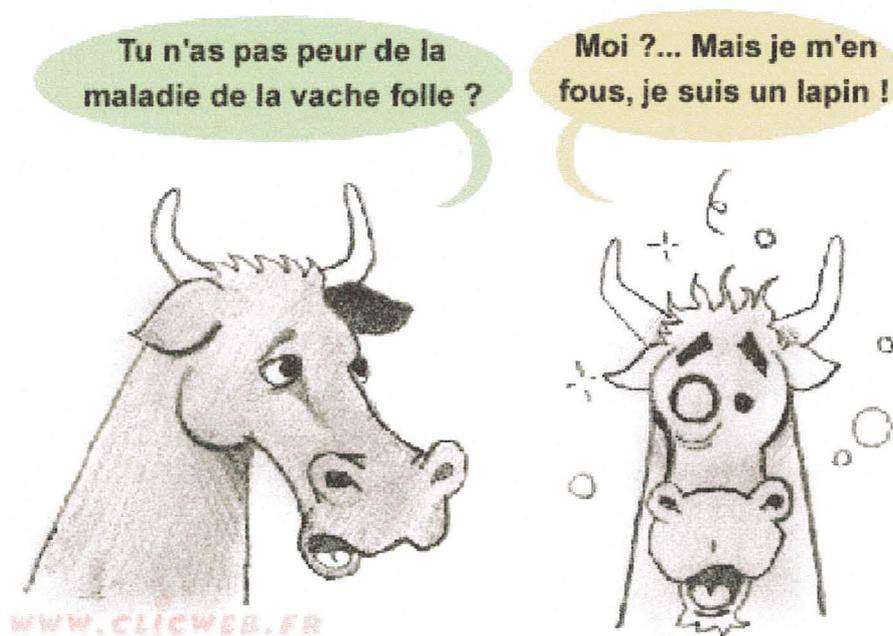
100. Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE). <http://www.bseinfo.org>. 2002 ; 11: 1-2

101. C. Weissmann, M. Enari, P.-C. Klohn, D. Rossi and E. Flechsig. Transmission of prions. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.172403799>

102. J.P. Desley, A. Picot. La vache folle les risques pour l'homme, FC 002601, DOMINOS Flammarion, 2001

103. P.M Lledo. Histoire de la vache folle, Science Histoire et société, N 47917, PUF, 2001

104. Martin Hirsch, Philippe Duneton, Philippe Baralon, Florence Noiville. L'affolante histoire de la vache folle. 40185, Balland, Paris, 1996



THESE SOUTENUE PAR : **ATIF Abdelghani**

TITRE **LES MALADIES A PRIONS RISQUE POUR LA SANTE
PUBLIQUE ET MESURES DE PREVENTION**

CONCLUSION

Depuis l'épidémie de la vache folle en 1986 et l'apparition du nouveau variant de la maladie de creutzfeldt-jakob, le monde entier comme la communauté scientifique sont en émoi.

Les maladies à prions qui sont connues depuis plusieurs siècles, sont devenues aujourd'hui le centre de bien des conversations. La transmission orale de l'agent de l'ESB, qui est à l'origine du nvMCJ, nous a fait prendre conscience que nous avons tous été potentiellement en contact avec de la viande ou les abats contaminés. Donc, chacun d'entre nous est à risque de développer dans l'avenir cette maladie. Malheureusement, l'absence de test sérologique de dépistage et la très longue phase d'incubation asymptotique rendent impossible l'estimation de sa prévalence.

Les maladies à prions sont devenues un réel problème de santé publique dont tout le monde doit se sentir concerné à tous les niveaux. En effet, plus que le risque de transmission orale, c'est le risque de transmission iatrogène qui inquiète aujourd'hui, car les sujets à risque d'être atteints, donc d'être contaminants, sont peut être plus nombreux que l'on ne pense.

Les mesures de désinfection et de stérilisation qui composent la circulaire ministérielle du 14 mars 2001, ont pour but de diminuer ce risque, même si ces recommandations sont difficiles à respecter dans la pratique courante.

Ces maladies, qui nous font peur par leur méconnaissance, ne resteront sûrement pas longtemps encore si implacables et ce, grâce aux nombreuses études en cours. L'espoir repose sur des médicaments susceptibles d'entraver la progression de la maladie et la dégénérescence du système nerveux. La recherche de marqueurs biologiques spécifiques est une autre avancée extrêmement attendue, car ils simplifieraient considérablement le diagnostic précoce et la prévention.

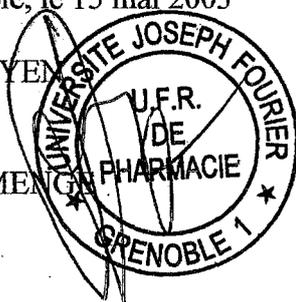
Plus que les problèmes de santé publique qu'ils posent, les ATNC, par leur complexité biologique et leur nature probablement exclusivement protéique, ont ouvert une nouvelle voie à la biologie moléculaire. Il reste encore tout à apprendre sur la réelle nature des prions, sur l'acquisition de leur pouvoir pathogène, sur leur faiblesse et les moyens thérapeutiques pour les éliminer. Le champ de recherche reste donc très important et les différentes équipes que le prion fascine ont de quoi travailler encore quelques années.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 15 mai 2003

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Triondel" with a stylized flourish underneath.

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

SERMENT DES APOTHICAIRES

**JE JURE, EN PRESENCE DES MAÎTRES DE LA FACULTE,
DES CONSEILLERS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE
MES CONDISEIPLES**

**D'HONNORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES
PRECEPTES DE MON ART ET DE LEUR TEMOIGNER MA
RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDELE A LEUR
ENSEIGNEMENT.**

**D'EXERCER, DANS L'INTERET DE LA SANTE PUBLIQUE,
MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON
SEULEMENT LA LEGISLATION EN VIGUEUR, MAIS AUSSI LES
REGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITE ET DU
DESINTERESSEMENT.**

**DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITE ET MES
DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITE HUMAINE ; EN
AUCUN CAS JE NE CONSENTIRAI A UTILISER MES
CONNAISSANCES ET MON ETAT POUR CORROMPRE LES
MŒURS ET FAVORISER DES ACTES CRIMINELS.**

**QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE
SUIS FIDELE A MES PROMESSES. QUE JE SOIS COUVERT
D'OPPROBE ET MEPRISE DE MES CONFRERES SI J'Y
MANQUE.**

