

Séance de travail organisée par la Commission de l'exercice professionnel

Mercredi 12 juin 2002

Les prions : énigme biologique, risques de santé publique

Dominique DORMONT*¹

Résumé

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) sont des maladies neurodégénératives lentes toujours mortelles dues aux agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou prions, qui se distinguent par leurs propriétés atypiques au sein du règne des micro-organismes. Elles se caractérisent par l'accumulation proportionnelle au titre infectieux d'une protéine de l'hôte, la PrP sous une forme pathologique la PrP-res ou PrP-sc. L'hypothèse du prion suppose que la pathogénicité est liée uniquement à l'acquisition d'une conformation pathologique par la protéine PrP.

INTRODUCTION

Les quinze dernières années ont été marquées par l'apparition, dans les champs de préoccupation de santé publique, de maladies d'un groupe nosologique particulier, les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) (pour revue : [1, 2]). Ces maladies neurodégénératives lentes, toujours mortelles, touchent l'homme et certaines espèces de mammifères, et peuvent être transmises à l'animal de laboratoire. Dès la fin des années 70, des accidents iatrogènes ont été rapportés dans la littérature (pour revue : [3, 4]). Ces transmissions accidentelles sont liées en grande partie aux propriétés très atypiques des agents qui sont à l'origine des ESST, les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou prions. En effet, bien qu'ils possèdent des propriétés proches de celles des virus conventionnels (ils sont titrables, filtrables, clonables *in vivo* ; la susceptibilité de l'hôte dépend de facteurs génétiques et des souches différentes d'ATNC caractérisées par leur pathogénicité peuvent être décrites), leur résistance inhabituelle aux procédés d'inactivation [5, 6]

* Service de neurovirologie, Commissariat à l'énergie atomique, université Paris 11.

et la composition exclusivement protéique des fractions infectieuses spécifiques [7-9] a fait proposer l'hypothèse selon laquelle ces agents pourraient être des entités infectieuses purement protéiques. Par ailleurs, la description de contaminations iatrogènes (environ 250 rapportées à ce jour) impose qu'une attention particulière soit portée à l'utilisation de dérivés biologiques en médecine ainsi qu'aux procédés de stérilisation utilisés en routine dans les structures de soins.

LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB ET LES AUTRES ESST HUMAINES

La maladie de Creutzfeldt Jakob

Elle a été décrite quasi simultanément par Creutzfeldt et Jakob en 1920 et 1921 [10, 11]. Il s'agit d'une maladie strictement neurologique qui atteint des individus des deux sexes entre 50 et 70 ans. On en décrit des formes sporadiques (85 à 90 %) et des formes familiales (10 à 15 %). Sa durée d'évolution est en moyenne de 6 mois. La maladie de Creutzfeldt-Jakob est toujours mortelle.

a) Clinique de la maladie sporadique

La maladie débute le plus souvent de façon insidieuse, avec un état dépressif initial durant 1 à 2 mois, qui passe souvent inaperçu. L'âge moyen de début varie entre 62 et 68 ans. Le tableau clinique initial associe la plus souvent une perte de mémoire, des altérations comportementales, et des troubles cérébelleux, auxquels peuvent s'associer parfois des troubles visuels et des signes pariétaux (paresthésies d'un hémicorps).

La phase d'état se caractérise surtout par la confirmation du syndrome démentiel ; les signes neurologiques observés au début se bilatéralisent, et des myoclonies diffuses arythmiques intéressant les membres et la face apparaissent. De plus, des mouvements anormaux uni puis bilatéraux, avec une dysmétrie cérébelleuse ou une ataxie profonde ainsi qu'un syndrome pyramidal sont le plus souvent retrouvés. L'ensemble de ces anomalies aboutit à des spasmes oppositionnistes très nets avec des secousses, parfois associés à une rigidité. Ce tableau se complète assez fréquemment par une dysarthrie. Le tableau psychiatrique se caractérise par un état démentiel, un aspect terrifié du faciès évoquant un onirisme au long cours.

Au plan de la fréquence de ces signes cliniques, la démence est présente dans 100 % des cas, les myoclonies dans 88 % des cas, le syndrome extra-pyramidal dans 66 %, et le syndrome cérébelleux dans 62 % des cas, les troubles visuels étant retrouvés dans environ 36 % des cas, les troubles sensoriels dans 12 % des cas, les atteintes des nerfs crâniens dans 9 % des cas, et les crises convulsives surviennent chez 8 % des patients.

L'évolution se fait vers la mort en quelques semaines à quelques mois (moyenne 6 mois). Les myoclonies deviennent diffuses et leur amplitude se majore, la rigidité s'accroît, et un état comateux survient, précédant la mort d'un mois environ.

b) Explorations complémentaires

L'électroencéphalogramme (EEG) peut présenter dans 60 % des cas un aspect quasi-pathognomonique : il s'agit d'anomalies d'allure périodiques de 1,5 Hz environ, qui sont le plus souvent transitoires, et qui surviennent sur un ralentissement général de l'EEG. Le ralentissement se majore ensuite au cours de l'évolution de la maladie, jusqu'au coma et à la mort.

L'imagerie est souvent normale au début de la maladie, et ne présente jamais de signes objectifs pathognomoniques. Toutefois, les nouvelles techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire semblent maintenant permettre d'étayer le diagnostic de MCJ.

Tous les paramètres du sang et du liquide céphalorachidien sont normaux, qu'ils soient biochimiques ou cellulaires. En particulier, on ne retrouve ni hypercellulorachie, ni hypergammaglobulinorachie, ni synthèse intrathécale d'anticorps ou de protéines particuliers. Toutefois, des augmentations de l'énolase spécifique des neurones (NSE) et de la protéine 14-3-3 [12-14] ont été rapportées dans le LCR des patients présentant une MCJ. Il est maintenant admis que la présence d'une détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien constitue un argument diagnostique fort lorsque la clinique est compatible avec une MCJ.

c) Aspects neuropathologiques

Les trois caractéristiques neuropathologiques des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles sont retrouvées dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob [15, 16] :

- la spongiose, dont la répartition est diffuse, prédominant dans le cortex pariéto-occipital, respectant la corne d'Amon, mais pouvant aussi atteindre le thalamus, le tronc cérébral, et le cervelet,
- la déperdition neuronale,
- la gliose avec hyperastrocytose.

L'étendue des lésions est très variable d'un individu à un autre, pouvant même être absente à l'observation neuropathologique conventionnelle. De plus, aucun de ces signes, pris isolément ou en association, n'est pathognomonique, ce qui rend le diagnostic neuropathologique parfois difficile. En revanche, par les techniques d'immunohistochimie, l'accumulation de la PrP-res et de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP) est toujours retrouvée à la phase clinique.

d) Épidémiologie de la MCJ

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est une maladie très rare. Son incidence est la même dans tous les pays, et se situe entre 1,5 à 2 nouveaux cas par million d'habitants et par an. 85 à 90 % environ des maladies de Creutzfeldt-Jakob sont des cas sporadiques, 10 à 15 % représentant des formes familiales (MCJf) dont le déterminisme génétique a été démontré.

L'épidémiologie des cas sporadiques n'a jamais permis de mettre en évidence de lien entre les patients d'une part, ou entre les patients et les animaux atteints d'encéphalopathie subaiguë spongiforme d'autre part.

Au moins trois foyers (deux en Tchécoslovaquie, et un en Israël chez des juifs d'origine libyenne) ont été décrits dans lesquels l'incidence est de 5 à plus de 100 cas par million d'habitants et par an. En fait, ces foyers correspondent à des formes à haut déterminisme génétique, avec des anomalies des gènes codant la PrP.

e) Les contaminations iatrogènes

Plusieurs cas de contaminations interhumaines ont été rapportés (pour revue : [3, 4]). Il s'agit de contaminations soit neurochirurgicales, soit par le biais d'un traitement avec des gonadotrophines ou de l'hormone de croissance d'origine extractive.

Ces contaminations iatrogènes observées dans l'espèce humaine sont heureusement rares, et sont la conséquence :

- de la quasi-impossibilité de poser le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob, particulièrement dans le faible laps de temps imposé par les techniques de greffe.
- de l'impossibilité de diagnostic d'un individu infecté cliniquement et neuropathologiquement "sain".
- des propriétés physico-chimiques exceptionnelles des ATNC et de leur résistance aux procédés habituels de désinfection.

Plusieurs situations ont conduit à une maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène :

- utilisation d'électrodes profondes (2 cas)
- accident lié à des instruments de neurochirurgie (3 cas)
- greffe de cornée (3 cas)
- greffe de dure-mère (plus de 120 cas)
- traitement par les gonadotrophines hypophysaires (5 cas)
- traitement par l'hormone de croissance (plus de 120 cas).

Les durées d'incubation ont été variables selon la voie d'introduction de l'agent. Elles ont été respectivement de 16 à 40 mois lorsque la contamination a été neurochirurgicale et de 5 à 37 ans, lorsque l'infection accidentelle a eu lieu par voie périphérique (cas liés à l'hormone de croissance extractive par exemple). Par ailleurs, la symptomatologie clinique varie elle aussi avec la voie d'exposition à l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : dominée par démence après contamination directe du système nerveux central, elle a été essentiellement neurologique à type d'ataxie cérébelleuse lorsque l'exposition à l'agent infectieux s'est faite par voie périphérique [17].

Toutes ces transmissions accidentelles de l'agent ont en commun un point : il s'agissait toujours de l'injection de matériel d'origine cérébrale ou oculaire. Jamais,

l'utilisation d'autres tissus n'a entraîné l'apparition d'encéphalopathie subaiguë spongiforme chez le receveur. Les patients ayant reçu des greffes d'organe (en dehors des greffes de cornée) sont maintenant suffisamment nombreux pour que l'on puisse approcher le risque d'infection par un organe autre que le système nerveux. Compte tenu du nombre de greffes effectuées dans le monde, la probabilité de greffer un organe prélevé chez un individu infecté n'est pas totalement nulle : aucun cas d'encéphalopathie subaiguë spongiforme n'a été rapporté chez les patients greffés, suggérant l'absence de transmission par le matériel biologique n'appartenant pas au système nerveux central. De plus, à ce jour, aucune transmission par voie sanguine n'a été documentée.

Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS) est une affection familiale de la 3^e décennie qui se caractérise essentiellement par une ataxie cérébelleuse (signe prédominant), des troubles de la déglutition et de la phonation. Cette maladie évolue vers un état grabataire et une démence [18]. La durée totale de la maladie est variable et peut excéder 50 mois.

Tout comme pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob, aucune anomalie biologique n'est retrouvée dans le liquide céphalorachidien ou dans le sang périphérique. Les anomalies pseudopériodiques de l'EEG semblent le plus souvent absentes.

Sur le plan anatomopathologique, la maladie se caractérise par les signes habituels des encéphalopathies subaiguës spongiformes associés à la présence de plaques multicentriques PAS +, qui ressemblent à celles qui sont observées dans le kuru.

L'incidence du SGSS est très faible, ne dépassant pas 1 % de celle des maladies de Creutzfeldt-Jakob.

L'insomnie fatale familiale (FFI)

Il s'agit d'une maladie de description récente dont 29 cas potentiels ont été recensés et 7 reconnus [19]. Les patients présentent un tableau d'insomnie insensible à toute thérapeutique, et objectivée par un tracé électroencéphalographique polygraphique d'au moins 24 heures. Des myoclonies ainsi que des signes de dysarthrie et d'ataxie complètent le tableau clinique. L'évolution se fait vers un état stuporeux et un coma après une phase d'hallucination, et la mort survient en 13 mois en moyenne.

L'EEG associe des ondes lentes bitemporales puis généralisées, avec une activité pseudopériodique rare, une réduction du temps total de sommeil lent, et une disparition des phases de sommeil paradoxal.

LA NATURE DES PRIONS

À ce jour, la purification et la caractérisation des prions n'est pas effectuée. En particulier, dans l'état actuel des possibilités technologiques, il est impossible

d'obtenir des fractions suffisamment pures pour permettre une caractérisation biochimique précise, et il n'est toujours pas possible de visualiser ces agents en microscopie électronique. L'analyse biochimique des fractions infectieuses semi-purifiées montre la présence de lipides, de glucides, de protéines et d'acides nucléiques. Toutefois, les acides nucléiques ne sont pas spécifiques et sont de petite taille. Le seul composant variant avec le titre infectieux est la quantité de protéine PrP, une protéine de l'hôte qui s'accumule sous une forme pathologique la PrP-res ou PrP-sc [8, 9, 20, 21]. La protéine PrP est une sialoglycoprotéine de 30-35 kDa majoritairement exprimée par les neurones chez l'individu normal. En dehors du système nerveux central, elle est exprimée par les cellules du système immunitaire et du système réticuloendothélial. Le gène codant la PrP est situé sur le bras court du chromosome 20 chez l'homme et comprend deux exons séparés par un intron de 10 kilobases [22]. La totalité de la séquence codante est dans le second exon. Cette protéine de 253 acides aminés est exprimée à la face externe de la membrane cellulaire où elle est ancrée par un glycosyl-phosphatidyl-inositol [23]. Sa demi-vie est de quelques heures et elle est rapidement réinternalisée pour être dégradée par les enzymes protéolytiques cellulaires. Chez l'individu infecté, la protéine PrP devient résistante partiellement aux enzymes protéolytiques et échappe au catabolisme cellulaire ; cette acquisition de résistance aux protéases n'est pas liée à une modification de la séquence primaire en acides aminés, mais, plus probablement à l'adoption d'une conformation pathologique stable [24]. Les méthodes biophysiques ont permis de montrer que le contenu en hélices et en feuillets β plissés était différent dans la protéine normale et dans la protéine pathologique. La structure secondaire de la protéine PrP normale (PrP-c) est majoritairement en hélices α , et celle de la protéine pathologique est majoritairement en feuillets β plissés [25]. En 1996 et 1997, la structure tridimensionnelle de la PrP normale (PrP-c) de souris a été déterminée en résonance magnétique nucléaire [26, 27]. La PrP normale est composée d'un long fragment flexible à l'extrémité N-terminale, et d'une portion globulaire dense allant de l'acide aminé 121 à l'acide aminé 231, comprenant trois hélices α et deux petites structures en feuillets β plissés antiparallèles. Malheureusement, la structure 3D de la PrP-res reste inconnue aujourd'hui. L'hypothèse la plus couramment admise est que l'une des trois hélices disparaîtrait dans la protéine anormale au profit de l'apparition de 4 feuillets β plissés [25] ou d'une structure en hélice β [28]. Par ailleurs, des expériences menées *in vitro* ont montré que la PrP-res pathologique dérivait de la PrP-c, et que l'accumulation de la protéine anormale se faisait sans hyperexpression des messagers correspondants. Le mécanisme post-transcriptionnel de l'accumulation de la PrP est maintenant admis [23, 29, 30]. À ce jour, la PrP-res copurifie avec l'agent infectieux, et les dissociations entre infectiosité et PrP-res sont exceptionnelles [31].

Les hypothèses les plus couramment admises aujourd'hui sont les hypothèses dites "protéiques". L'hypothèse du prion [2] suppose que la pathogénicité est liée uniquement à l'acquisition d'une conformation pathologique par la protéine PrP [25]. Cette modification de la structure tridimensionnelle serait consécutive à une hété-

rodimérisation entre un monomère de protéine normale et un monomère de PrP pathologique. La formation de l'hétérodimère aurait pour conséquence une modification de la structure tridimensionnelle de la protéine normale et son évolution vers une conformation pathologique. Cette vision révolutionnaire de la transmission de l'information et de la pathogénicité en microbiologie impliquerait que la PrP puisse adopter un nombre relativement important de conformations stables et transmissibles d'individu à individu puisque plusieurs dizaines de souches de tremblante naturelle du mouton ont été identifiées par inoculation au rongeur [32, 33]. D'autres théories protéiques ont été proposées, en particulier celles qui donnent à la PrP un rôle d'auto-chaperonne [34] : si la PrP est normalement repliée, comme c'est le cas chez l'individu non-infecté, elle va orienter le repliement de la protéine PrP native vers une forme correctement repliée et la PrP ainsi "maturée" sera alors fonctionnelle ; si la PrP présente dans l'environnement de la protéine native est une PrP à conformation pathologique, elle va orienter le repliement vers un état pathologique, assurant ainsi la propagation de la conformation pathologique.

LA SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE ASSOCIÉE AUX MALADIES À PRIONS

L'étude épidémiologique du kuru et l'analyse des données de la pathologie expérimentale avaient fait supposer le rôle majeur de la génétique de l'hôte dans les développements des ESST. Cette importance de la génétique a été confirmée par la mise en évidence de mutations du gène de la PrP dans les formes familiales des ESST (SGSS et maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale (MCJF)).

a) Les mutations rencontrées

Ce sont des mutations pouvant siéger dans des zones transcrites ou non transcrites du gène de la PrP. Elles ont été décrites pour la première fois en 1989 [35] grâce à la démonstration de la liaison génétique entre la mutation du codon 102 substituant une leucine à une proline et la forme ataxique du SGSS chez deux familles américaine et anglaise.

Depuis, les mutations suivantes ont été décrites (pour revue : [36, 38]) :

- codon 102 : Pro→Leu dans le SGSS
- codon 117 : Ala→Val, dans le SGSS
- codon 178 : Asp→Asn, dans la MCJf
- codon 198 : Phe→Ser, dans le SGSS
- codon 200 : Glu→Lys, dans la MCJf
- des répétitions (10, 11, 12, 13, 14) dans la zone codant pour les 5 octapeptides répétés, dans la MCJ familiale
- une délétion dans la zone codant pour les 5 octapeptides répétés.

On peut constater que les mutations associées à la maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale sont localisées dans des régions différentes du gène.

La qualité de ces mutations a des conséquences sur l'expression clinique de l'ESST. Par exemple, la présence d'une mutation au niveau du codon 102 entraîne l'émergence d'une clinique de type ataxique, alors que la mutation 117 se traduit par une symptomatologie démentielle.

b) Le polymorphisme du gène de la PrP au codon 129

Le gène de la PrP présente un polymorphisme cliniquement et biologiquement silencieux au niveau du codon 129 : méthionine et valine peuvent être codées. Dans la population générale, 50 % de sujets sont hétérozygotes Met/Val et 50 % des sujets sont homozygotes, la proportion de Val/Val et de Met/Met variant en fonction des études. Chez les patients atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale, et de kuru, un excès d'homozygotie Val/Val a été rapporté. De plus, dans une étude récente, des auteurs britanniques [39] rapportent la prédisposition au CJD sporadique associée à l'homozygotie au niveau du codon 129, avec une majorité de Met/Met.

Dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène liée à l'hormone de croissance, un large excès d'homozygotie au codon 129 a été retrouvé. À titre indicatif, 90 % des patients français analysés sont homozygotes [40]. L'homozygotie au niveau du codon 129 participe donc à la prédisposition à la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

LA VARIANTE DE LA MALADIE DE CREUTZFELTD-JAKOB

L'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Grande-Bretagne [41] a eu des conséquences de santé publique majeures qui ont débordé le strict cadre de cet état. Le cheptel britannique a été contaminé au travers de l'utilisation de farines de viandes et d'os utilisées en complément de l'alimentation traditionnelle des bovins. Ces farines ont été, un temps, fabriquées avec des procédés qui n'inactivent pas les ATNC, ce qui explique les 180 000 cas d'ESB recensés au Royaume-Uni depuis 1986 [42]. L'interdiction de ces farines dans la nourriture des ruminants a été décidée à la fin des années 80. Les données de l'expérimentation ont permis de montrer que le cheptel britannique avait été contaminé par une souche unique de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. L'apparition, en 1996 de 10 cas de MCJ chez des sujets de moins de 40 ans a fait proposer l'hypothèse que l'agent bovin était passé dans l'espèce humaine [43]. En effet, ces cas de MCJ avaient des caractéristiques tout à fait atypiques tant dans leur présentation neuropathologique (présence de plaques dites florides) que dans leur symptomatologie clinique (phase de début essentiellement psychiatrique, durée relativement longue de la maladie (en moyenne 14 mois)) [44, 45]. Il s'agissait donc d'une nouvelle forme de MCJ, la "variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob" (vMCJ). Ces patients n'avaient aucun antécédent génétique particulier, leur gène codant pour la PrP était normal, et ils n'avaient aucun des facteurs de risques médicochirurgicaux identifiés dans les MCJ iatrogè-

nes (pas d'antécédent neurochirurgical, pas d'antécédent de greffe de dure-mère ou de traitement par des hormones hypophysaires extractives). Enfin, ces patients étaient porteurs du facteur génétique de susceptibilité à la MCJ, l'homozygotie au codon 129 du gène de la PrP. La contamination par l'agent bovin a tout de suite été évoquée, d'autant que les lésions observées chez les différents patients atteints étaient étrangement similaires, ce qui, en pathologie expérimentale, est le témoin d'une origine commune de contamination. À ce jour, 141 cas de vMCJ ont été décrits (131 en Grande-Bretagne, 1 au Canada, 1 en Italie, 1 aux États-Unis, 1 en République d'Irlande et 6 en France [43, 46-48]. Tous ont les mêmes stigmates neuropathologiques, tous sont homozygotes Méthionine-Méthionine pour le codon 129 du gène de la PrP, et tous ont la même clinique atypique. Depuis 1996, un certain nombre de résultats expérimentaux sont venus conforter l'hypothèse de l'infection de l'homme par l'agent de l'ESB. En effet, l'infection expérimentale de macaques par l'agent de l'ESB reproduit les lésions neuropathologiques observées dans la vMCJ [49]. Qui plus est, les caractéristiques biochimiques de la fraction de la PrP qui résiste à la protéinase K chez les patients présentant une vMCJ sont strictement superposables à celles qui sont observées lors de la transmission expérimentale de l'agent de l'ESB au primate, et très différentes de celles habituellement rencontrées au cours des autres formes de MCJ [50]. Enfin, en octobre 1997, les chercheurs d'Edimbourg ont montré que les propriétés biologiques de l'agent de l'ESB étaient strictement identiques à celles de l'agent de la vMCJ [51] et très différentes de celles de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. Ceci suggère très fortement, sans toutefois le démontrer formellement, l'identité de l'agent bovin et de l'agent de la vMCJ. En l'absence d'identification précise de la nature des ATNC, ce dernier résultat est l'argument le plus fort pour affirmer que l'agent bovin a bien infecté l'homme.

Plusieurs questions ont été posées par l'émergence de cette nouvelle maladie chez l'homme :

- les risques iatrogènes sont-ils de même nature que ceux qui sont rencontrés avec les formes classiques de MCJ ? Des indications récentes montrent que la distribution de l'agent infectieux dans le système lymphoïde est significativement plus importante que dans les formes classiques de MCJ : la protéine pathologique est détectée dans les organes lymphoïdes de tous les patients atteints de vMCJ, alors qu'elle ne l'est pratiquement jamais dans les formes habituelles de MCJ [52, 53].
- le nombre de cas à venir a fait l'objet de nombreuses modélisations ; tout en conservant la prudence nécessaire dans ce type d'exercice concernant des maladies évoluant sur plusieurs dizaines d'années et pour lesquelles il n'existe pas de test diagnostique, il semble que les prévisions alarmistes de 1997 doivent être abandonnées, et l'estimation actuelle se situe aux alentours de 200 à 400 cas au total dans les 20 années à venir [54].

Ces deux données conditionneront les éventuelles évolutions des systèmes de santé au Royaume-Uni et en Europe continentale.

CONCLUSION

Les cas de transmission iatrogènes de MCJ ont été relativement nombreux en comparaison de l'incidence générale de cette maladie. Compte tenu de l'absence de test de dépistage, de l'impossibilité de toute thérapeutique préventive ou palliative et du pronostic effroyable des ESST, les acteurs de santé publique doivent prendre en compte les prions dans l'appréciation des risques liés aux dispositifs médicaux, aux médicaments d'origine biologique et des risques résiduels post-stérilisation dans les unités de soins. Par ailleurs, l'apparition de la maladie bovine et de la vMCJ a rappelé la possibilité qu'ont les ATNC de franchir les barrières interspécifiques même lorsque l'exposition a lieu par voie orale. Cet ensemble de faits, survenus au cours de ces vingt dernières années, a profondément modifié la façon dont la société et les pouvoirs publics appréhendent et gèrent les problèmes de sécurité alimentaire et ceux qui sont liés aux produits de santé d'origine biologique. L'introduction des contrôles de qualité et des procédures HACCP dans l'industrie alimentaire et l'anticipation quasi systématique des risques en sécurité sanitaire constituent des éléments de réponse à la perception de plus en plus aiguë qu'ont nos concitoyens des conséquences des crises sanitaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILL RG, and al. *Infectious and Sporadic Prion Diseases*, in *Prion Biology and Diseases*, S.B. Prusiner, Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press : Cold Spring Harbor, New York, USA. 1999, 475-507.
2. PRUSINER SB. *Neurodegenerative diseases and prions*. New Engl. J. Med., 2001. **344** (20) : 1516-1526.
3. BROWN P, PREECE MA, WILL RG, *Friendly Fire in Medicine – Hormones, Homografts, and Creutzfeldt-Jakob Disease*. Lancet, 1992. **340** (8810) : 24-27.
4. BROWN P, and al. *Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millenium*. Neurology, 2000. **55** (8) : 1075-1081.
5. KIMBERLIN RH, and al. *Disinfection studies with two strains of mouse-passaged scrapie agent*. J Neurol Sci, 1983. **59** : 355-369.
6. TAYLOR DM. *Inactivation of TSE Agents*. Brit med Bull, 1993. **49** (4) : 810-821.
7. PRUSINER SB, and al. *Partial purification and evidence for multiple molecular forms of the scrapie agent*. Biochemistry, 1978. **17** : 4993-4999.
8. PRUSINER SB, and al. *Scrapie agent contains a hydrophobic protein*. Proc nat Acad Sci (Wash), 1981. **78** : 6675-6679.
9. PRUSINER SB. *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie*. Science, 1982. **216** : 136-144.
10. CREUTZFELDT HG. *Über eine eigenartige herdformige erkrankung des zentralnervensystems*. Z Neurol U Psychiat, 1920. **57** : 1-18.

11. JAKOB A. *Über eine eigenartige Erkrankung des Zentral-nervensystems mit bemerkenswerthem anatomischem Befunde (spastische pseudosklerotische Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden)*. Dtsch Z Nervenheilk, 1921. **70** : 132-146.
12. HAASE AT, and al. *Speculations on the role of transmissible agents in the pathogenesis of Alzheimer's disease*. Canad J Neurol Sci, 1986. **13** : 449-451.
13. HARRINGTON MG, and al. *Abnormal proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease*. New Engl J Med, 1986. **315** : 279-283.
14. HSICH G, and al. *The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies*. New Engl. J. Med., 1996. **335** : 924-930.
15. HAUW JJ, ESCOUROLLE R. *Aspects neuropathologiques des encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et expérimentales*. Bull Acad nat Méd (Paris), 1980. **164** : 746-751.
16. HAUW JJ, et coll. *Neuropathologie des agents infectieux non conventionnels ou prions*. Path. Biol., 1995. **43** : 43-52.
17. BILLETTE DE VILLEMUR T, and al. *Creutzfeldt-Jakob Disease in Four Children Treated with Growth Hormone*. Rev Neurol, 1992. **148**(5) : 328-334.
18. GERSTMANN J, STRÄUSSLER E, SCHEINKER I. *Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems*. Z. Neurol., 1936. **154** : 736-762.
19. MEDORI R, and al. *Fatal Familial Insomnia, a Prion Disease with a Mutation at Codon-178 of the Prion Protein Gene*. New Engl J Med, 1992. **326**(7) : 444-449.
20. PRUSINER SB, and al. *On the partial purification and apparent hydrophobicity of the scrapie agent*. Prusiner SB, Hadlow WJ (eds) Slow transmissible diseases of the nervous system, 1979. **2** : 425-464.
21. OESCH B, and al. *A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein*. Cell, 1985. **40** : 735-746.
22. OESCH B, WESTAWAY D, PRUSINER SB. *Prion protein genes : evolutionary and functional aspects*, in *Current topics in microbiology and immunology. Transmissible spongiform encephalopathies : scrapie, BSE and related disorders*. EdB.W. Chesebro, Springer-Verlag, Berlin. 1971.
23. CAUGHEY B, and al. *Normal and scrapie-associated forms of prion protein differ in their sensitivities to phospholipase and proteases in intact neuroblastoma cells*. J Virol, 1990. **64** : 1093-1101.
24. PRUSINER SB. *Scrapie prions*. Ann Rev Microbiol, 1989. **43** : 345-374.
25. COHEN FE, and al. *Structural Clues to Prion Replication*. Science, 1994. **264** (5158) : 530-531.
26. RIEK R, and al. *NMR structure of the mouse prion protein domain PrP (121-231)*. Nature (Lond), 1996. **382** : 180-182.
27. RIEK R, and al. *NMR characterization of the full-length recombinant murine prion protein mPrP(23-231)*. FEBS Letters, 1997. **413** : 282-288.
28. WILLE H, and al. *Structural studies of the scrapie prion protein by electron crystallography*. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash), 2002. **99**(6) : 3663-3668.
29. CAUGHEY B, RACE RE, CHESEBRO B. *Detection of prion protein mRNA in normal and scrapie-infected tissues and cell lines*. J Genet Virol, 1988. **69** : 711-716.

30. CAUGHEY B, RAYMOND GJ. *The scrapie-associated form of PrP is made from a cell surface precursor that is both protease and phospholipase-sensitive*. J biol Chem, 1991. **266** : 18217-23.
31. LASMÉZAS CI, and al. *Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein*. Science, 1997. **275** : 402-405.
32. KIMBERLIN RH. *Scrapie*. Brit vet J, 1981. **137** : 105-112.
33. DICKINSON AG. *Scrapie in sheep and goats*. Ed Kimberlin RH. Slow virus diseases of animals and man. North-Holland, Amsterdam, 1976.
34. LIAUTARD JP. *Are prions misfolded molecular chaperones?* FEBS Lett., 1992. **294** : 155-157.
35. HSIAO KK, and al. *Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler Syndrome*. Nature, 1989. **338** : p. 342-345.
36. LAPLANCHE JL, and al. *Inherited Prion Disease*. Brit med J, 1993. **306**(6880) : 794-795.
37. LAPLANCHE JL. *Étude des polymorphismes du gène codant la protéine PrP dans la tremblante ovine et les encéphalopathies spongiformes humaines*. 1992, Paris 6.
38. BROWN J, and al. *Genetic Characterization of a Familial Non-Specific Dementia Originating in Jutland, Denmark*. J Neurol Sci, 1993. **114**(2) : 138-143.
39. PALMER MS, and al. *Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. Nature, 1991. **352** : 340-342.
40. DESLYS JP, MARCÉ D, DORMONT D. *Similar genetic susceptibility in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. J Genet Virol, 1994. **75** : 23-27.
41. WELLS GAH, and al. *A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle*. Vet Rec, 1987. **121** : 419-420.
42. WILESMITH JW. *An Epidemiologist View of Bovine Spongiform Encephalopathy*. Philos Trans Roy Soc Lond [Biol], 1994. **343**(1306) : 357-361.
43. WILL RG, and al. *A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK*. Lancet, 1996. **347** : 921-925.
44. ZEIDLER M, and al. *New variant Creutzfeldt-Jakob disease : psychiatric features*. Lancet, 1997. **350** : 908-910.
45. ZEIDLER M, and al. *New variant Creutzfeldt-Jakob disease : neurological features and diagnostic tests*. Lancet, 1997. **350** : 903-907.
46. WILL RG. *Variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Acta Neurobiol Exp (Warsz), 2002. **62** (3) : 167-73.
47. WILL RG, and al. *vCJD : the epidemic that never was. New variant Creutzfeldt-Jakob disease : the critique that never was*. Brit med J, 2002. **325** (7355) : 102.
48. CHAZOT G, and al. *New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year old french man*. Lancet, 1996. **347** : 1181.
49. LASMÉZAS CI, and al. *BSE transmission to macaques*. Nature, 1996. **381** : 743-744.
50. COLLINGE J, and al. *Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD*. Nature, 1996. **383** : 685-690.

51. BRUCE ME, and al. *Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent.* Nature, 1997. **389** : 498-501.
52. HILL AF, and al. *Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy.* The Lancet, 1997. **349** : 99-100.
53. WADSWORTH JDF, and al. *Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting.* Lancet, 2001. **358** : 171-180.
54. VALLERON AJ, and al. *Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom.* Science, 2001. **394** (5547) : 1726-1728.