SOUS-CHAPITRE 8.4

Les maladies à prions

SYLVAIN LEHMANN

1 | Généralités sur les prions

1.1 La découverte des prions

Le terme « prion », pour « *proteinaceous infectious particles* », est un néologisme proposé en 1982 par S. Prusiner (Prusiner, 1982) pour désigner l'agent infectieux de nature protéique à l'origine des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST). Ces affections, communément appelées « maladies à prions », sont par de nombreux aspects, uniques et encore énigmatiques, même après avoir consacré trois prix Nobel.

C'est l'étude biochimique d'extraits de cerveau de moutons atteints de tremblante (*scrapie*) pouvant transmettre ces affections qui a conduit S. Prusiner à proposer son hypothèse dite des « prions ». Ces fractions infectieuses semblaient en effet dénuées d'acide nucléique spécifique et comprenaient une protéine majoritaire alors dénommée la protéine du prion (PrP). La PrP peut exister sous deux formes, l'une physiologique, la PrP^C (forme cellulaire de la PrP), l'autre pathologique, la PrP^{Sc} (forme *scrapie* de la PrP) présente dans les prions. Sur le plan

biochimique, ces deux formes ont une séquence en acides aminés identique mais diffèrent par leur conformation qui leur confère des propriétés biochimiques différentes. La PrP^{Sc} produite dans les ESST s'accumule principalement dans le système nerveux central (SNC) sous une forme agrégée et résistante aux protéases, une propriété d'ailleurs utilisée pour sa détection à des fins de diagnostic.

L'hypothèse des prions, qui formalise l'existence d'un agent infectieux protéique, a été très controversée initialement car elle allait à l'encontre de l'idée prévalente du rôle d'une particule virale encore inconnue dans l'origine de ces affections. Aux cours des vingt dernières années, de nombreuses découvertes sont venues étayer cette hypothèse qui est maintenant généralement admise par la communauté scientifique. Les ESST restent cependant des maladies dont les mécanismes moléculaires sont encore peu compris et qui, constamment fatales, ne bénéficient pas actuellement de moyens diagnostiques précoces ou de traitements efficaces.

1.2 La situation des maladies à prions chez l'homme

Chez l'homme, les ESST forment un groupe rare d'affections neurodégénératives (prévalence globale 1,5/million habitant/an) qui comprend : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le Kuru, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et l'insomnie familiale fatale (Collinge, 2001). Ces maladies se caractérisent, sur le plan clinique, par une démence et divers troubles moteurs, et, sur le plan neuropathologique, par une dégénérescence spongiforme du cerveau, associée à une gliose réactionnelle. Ces affections sont le plus souvent de nature sporadique (80-90 % des cas), mais elles peuvent avoir une étiologie infectieuse ou génétique, ce qui les rend uniques dans la nosologie médicale. Les formes génétiques sont héritées de façon autosomique dominante et elles sont toutes liées à des mutations du gène de la PrP. Le cerveau de patients atteints de formes génétiques ou sporadiques s'est lui-même révélé infectieux, faisant ainsi le lien entre PrP mutée et prions. Les formes infectieuses font suite à des contaminations centrales (greffe de dure-mère.) ou plus souvent périphériques, telles que l'historique Kuru lié à un cannibalisme rituel ou la douloureuse contamination d'enfants associée à l'utilisation d'hormones de croissance purifiées à partir de cerveaux de personnes atteintes de MCJ.

Enfin, la dernière forme infectieuse en date est représentée par le variant de la MCJ (vMCJ) qui touche des patients jeunes, contrairement aux formes classiques de MCJ sporadiques, et qui a une répartition géographique se calquant sur celle de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Le vMCJ, identifié en 1996 en Angleterre, est en effet lié, sur les plans épidémiologique et biologique, à l'agent infectieux de l'ESB (Will, 1996). Sa découverte a confirmé le passage possible

de l'ESB à l'homme, ce qui a déclenché une crise majeure avec une défiance du consommateur et un embargo européen sur les produits bovins d'origine britannique, ce fut la première crise de la vache folle. Cette préoccupation pour la santé publique était légitime au vu des millions de personnes ayant été exposées par voie alimentaire à l'agent infectieux. Compte tenu des incertitudes en termes de sensibilité de la population, de dose infectante ou de durée d'incubation, les fourchettes d'estimation du nombre de personnes atteintes, très larges initialement, n'ont pu être précisées qu'avec un suivi épidémiologique associé à des modélisations mathématiques plus affinées. Au 1^{er} août 2005, on comptait un total de 157 cas de vMCJ en Angleterre et 14 cas en France (figure 8.4-1). Tous les patients atteints sont homozygotes pour un polymorphisme de la PrP au codon 129 (M129), tout comme 40 % de la population sans que l'on sache avec certitude si les autres génotypes développeront également la maladie. Les études les plus récentes prédisent qu'il y aura au total de l'ordre de quelques centaines de patients atteints de vMCJ en Grande-Bretagne. L'interprétation de ces données rassurantes doit cependant être nuancée. En effet, d'autres données sont plus inquiétantes. Il s'agit d'abord d'études rétrospectives, réalisées en Grande-Bretagne, qui ont porté sur la détection de la PrP^{Sc} sur un échantillon important de biopsies d'amygdales ou d'appendices et qui indiquent que plusieurs milliers de personnes pourraient être en phase d'incubation du vMCJ (Hilton, 2004). Par ailleurs, deux cas de transmission du vMCJ suite à une transfusion sanguine (Llewelyn, 2004, Peden, 2004) ont été observés en Angleterre (dans un cas le receveur était hétérozygote M/V). Ces observations confirment les craintes qui avaient été précédemment exprimées concernant le tropisme lymphoïde du vMCJ. En effet, après 1996, il est apparu rapidement que chez les patients atteints du vMCJ, à la différence de ce qui est observé classiquement avec les formes sporadiques ou génétiques, les organes lymphoïdes périphériques contenaient des taux importants de PrP^{Sc} et d'agent infectieux. Cette caractéristique physiopathologique suggère fortement la présence de prions dans la circulation sanguine et donc un risque transfusionnel.

Par ailleurs, la possibilité que des personnes porteuses d'autres génotypes au codon 129 de la PrP que les homozygotes M/M développent un vMCJ doit être prise en considération. En effet, il n'y a pas d'exemple, dans l'histoire des ESST humaines, pour lequel seuls les sujets M/M aient été infectés et cliniquement malades. Il est donc très possible que les cas homozygote M/M observés jusqu'à présent soient suivis d'autres cas comprenant les sujets hétérozygotes M/V et des homozygotes V/V sans qu'il soit possible, à l'heure actuelle, de prédire le nombre de ces cas supplémentaires. Ainsi, il persiste de grandes incertitudes quant au nombre réel de personnes infectées par des tissus bovins qui sont actuellement dans une phase d'incubation de la maladie ainsi que sur le nombre de personnes qui pourraient avoir été (ou qui seront) contaminées secondairement par le biais de la transfusion sanguine ou de greffe d'organe.

Figure 8.4-1

Le nombre de cas annuels d'ESB en Angleterre (courbe au premier plan) montre un pic en 1992 avec une valeur de 36 682 (correspondant à la valeur d'ordonnée 100). La diminution du nombre de cas d'ESB après 1992 est la conséquence du retrait des farines de l'alimentation des bovins effectué cinq ans auparavant (ce qui correspond environ à la période d'incubation de la maladie chez les bovins). La courbe au second plan représente le nombre de cas de MCJ au niveau mondial. Cette courbe atteint un maximum en 2000 avec 28 cas (correspondant à la valeur d'ordonnée 100). Tous les cas de MCJ sont d'un génotype particulier (Met129 homozygote) qui est présent chez 40 % de la population caucasienne. Il est possible que les autres génotypes développent la maladie avec une incubation plus longue et/ou des signes cliniques différents.

1.3 La situation des maladies à prions chez les animaux

Chez les animaux, la principale ESST décrite avant 1986 était la tremblante du mouton et de la chèvre (*scrapie*). Depuis 1986, l'espèce bovine est également touchée, après l'apparition de l'ESB, communément appelée maladie de la « vache folle » (Collinge, 2001). D'abord décrite au Royaume-Uni (figure 8.4-1), elle a été détectée en France dès mars 1991 et dans de nombreux pays (Irlande, Suisse, Portugal, Allemagne, Espagne, Italie, Japon, Canada, États-Unis), suivant en cela les exportations anglaises d'animaux et de farines de viande préparées à partir de tissus, d'organes et d'os de ruminants. Ces farines ont en effet été le vecteur initial de dissémination de l'ESB, et cette souche particulière de prions a également atteint l'homme (vMCJ), les félins et, plus récemment, la chèvre (Eloit, 2005).

L'interdiction des farines animales dans l'alimentation des ruminants (en 1988 en Angleterre et en 1990 en France, avec un renforcement en 1996) a conduit à un déclin très significatif de l'épizootie d'ESB dans ces deux pays (voir figure 8.4-1 pour la Grande-Bretagne). Cependant, un petit nombre de cas a été enregistré après ces interdictions (cas NAIF, pour nés après l'interdiction des farines), très probablement en raison de la contamination de la nourriture des bovins par des farines destinées à d'autres animaux de rente. Pour prévenir le passage dans la chaîne alimentaire humaine de tissus infectés par l'agent de l'ESB, les principaux organes susceptibles de contenir des prions ont été retirés de la consommation (matériaux à risques spécifiés, mesure prise en 1989 en Grande-Bretagne et en 1996 en France). En 1996, cette mesure a été renforcée en Grande-Bretagne par le retrait de la consommation de tous les animaux âgés de plus de 30 mois.

À la fin de l'année 2000, a éclaté la deuxième crise de la vache folle quand il est apparu évident que l'épizootie s'était étendue à l'ensemble de l'Europe. Ce deuxième épisode, fortement médiatisé en France, a provoqué une nouvelle baisse de la consommation de viande bovine. Elle a conduit la Commission européenne à mettre en place un programme de dépistage systématique des bovins âgés de plus de 24 mois (âge porté ultérieurement à 30 mois) à l'abattoir. L'apparition de cas d'ESB hors de l'Europe (Japon 2001, Canada 2003) a jeté ces pays dans des crises comparables à celles survenues en Europe entre 1996 et 2000 et a conduit de nombreux autres pays à adopter des politiques de prévention et de détection de l'ESB.

Par ailleurs, la souche ESB vient d'être identifiée chez la chèvre (Eloit, 2005), montrant que les petits ruminants pourraient représenter un nouveau réservoir pour cet agent. Si les souches classiques de tremblante « non ESB » ne semblent pas dangereuses pour l'homme (pas d'association évidente entre tremblante clinique et MCJ), on ne peut en dire autant de cette nouvelle souche. Ceci est d'autant plus inquiétant que, chez ces animaux, les ESST peuvent se transmettre de façon horizontale et endémique, ce qui a conduit à débiter des programmes de dépistage des ESST chez les petits ruminants (à partir de 2002) afin d'en estimer sa prévalence dans les cheptels. La mise en place de ces tests rapides a permis de mettre en évidence de très nombreux cas de tremblantes « atypiques » (Buschmann, 2004). Ces dernières touchent même des moutons résistants génétiquement aux formes classiques de tremblante (moutons dont la sélection est en cours dans le cheptel) et il est encore trop tôt pour évaluer le risque que représentent ces formes pour la santé animale ou humaine.

Enfin, les programmes de dépistage de l'ESB ont identifié de très rares cas d'ESST bovine qui sont différents de l'ESB (autre souche, cas sporadique?).

1.4 Conséquences sur la santé publique des maladies à prions et aspect économique

Malgré quelques incertitudes, la perspective d'avoir un très grand nombre de patients atteints par le vMCJ s'éloigne fort heureusement (voir figure 8.4-1). Les préoccupations en termes de santé publique se portent maintenant principalement sur les risques de transmission secondaire des prions, notamment de transmission iatrogène ou sanguine, et sur les risques liés à la persistance de la maladie dans des niches tels que les petits ruminants ou dans des pays n'ayant pas de système de prévention et de dépistage de l'ESB.

Parallèlement, on constate que les risques liés aux prions ont eu un impact très important au niveau des pratiques et de la législation. Ainsi, les crises de l'ESB ont été des éléments majeurs d'évolution de la traçabilité des viandes bovines et, de façon plus générale, ont engendré un intérêt accru pour les risques alimentaires et pour l'application du « principe de précaution ». Ceci est illustré par la mise en place de différentes agences indépendantes telle que l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) en application de la loi du 1^{er} juillet 1998 relative à la veille sanitaire et la surveillance des produits destinés à l'homme. Les avis de cette agence ont grandement influencé la gestion de la crise en France. Ainsi, lorsque la Commission européenne lève le 1^{er} août 1999 l'embargo sur le bœuf britannique, estimant qu'il ne présente plus de danger pour la santé publique, le gouvernement français refuse de faire de même, suivant ainsi un avis de l'Afssa (il faudra attendre le 20 septembre 2002 pour que l'Afssa donne cette fois un avis favorable à la reprise des importations). En dehors de l'alimentation, l'ESB et le vMCJ ont conduit par exemple à modifier différentes recommandations pour la décontamination hospitalière (modification des conditions d'autoclavages), le don du sang (mise à l'écart de personnes ayant séjourné en Angleterre) ou encore les pratiques médicales invasives chez les patients à risque (endoscopie, chirurgie).

Du point de vue économique, le coût initial de l'embargo pour le Royaume-Uni a été estimé à 610 millions d'euros. En fait, toute l'Union européenne a contribué au coût de la crise, la Commission finançant par exemple 70 % du coût de l'abattage des animaux britanniques et inscrivant à son budget de l'année 1997, 873 millions d'écus pour financer les actions d'éradication de la maladie. L'ESB a également provoqué une crise sans précédent dans la filière bovine et dans l'élevage, qui a dû s'adapter à des baisses de la consommation en viande allant transitoirement jusqu'à 20 % à 30 % après les crises de 1996 et de 2000. En France, la filière a été soutenue financièrement, en particulier en 1996, dans le cadre d'un plan gouvernemental d'un montant global de 3 milliards de francs (dont la moitié d'aides européennes). La décision, en France, dès 1996, de stopper l'utilisation des produits d'équarrissage et les saisies

d'abattoirs pour fabriquer les farines animales, puis en 2000, l'interdiction totale des farines dans l'alimentation animale, font partie des mesures ayant des conséquences économiques majeures. Les mesures de prévention de l'ESB dont elles font partie représentent en fait deux tiers du coût global de la lutte contre la maladie (estimé en France à 835 millions d'euros en 2001). Elles comprennent : le retrait des matériels à risque spécifiés (MRS), la transformation de ces MRS et des cadavres et des saisies d'abattoirs en farines qui seront incinérées ou stockées. Il existe également des coûts indirects liés aux conséquences de l'interdiction de l'utilisation des farines (non-valorisation de ces produits) et leur remplacement par des produits d'origine végétale. L'autre partie importante du coût économique de ESB est liée aux mesures de surveillance et d'éradication. Celle-ci comprend principalement les réseaux d'épidémiosurveillances, la traçabilité et le dépistage systématique à l'abattoir, dont le coût s'élevait à 140 millions d'euros en 2001.

Compte tenu de ces éléments qui révèlent en particulier que les farines animales représentent un problème économique et environnemental majeur dans la prise en charge de l'ESB, un rapport commun de l'Académie de médecine et de l'Académie des sciences vise à encourager une réflexion allant dans le sens d'une levée, sous certaines conditions, de la suspension d'utilisation de ces farines pour l'alimentation des animaux non ruminants (Parodi, 2004).

2 | État de l'art en recherche

2.1 Caractérisation de l'agent infectieux et de sa transmission

La caractérisation de l'agent infectieux des ESST est, depuis la démonstration de la transmissibilité intra- et inter-espèce de ces maladies, un sujet particulièrement important. En France, l'appellation ATNC (agent transmissible non conventionnel), encore utilisée épisodiquement, illustre bien les incertitudes initiales liées à des propriétés uniques de résistance de l'agent aux radiations ionisantes ou aux méthodes de décontamination plus classiques (chaleur, détergents, solvants organiques.). La théorie du prion, un agent infectieux de nature protéique, est maintenant communément acceptée et est soutenue par la description, chez les levures, de protéines ayant des comportements de type prion (changement transmissible de conformation). Par ailleurs, des fibres amyloïdes infectieuses ont pu être générées à partir de protéines PrP recombinantes (Legname, 2004) ce qui apporterait un argument quasi définitif en faveur de cette théorie si ces résultats venaient à être confirmés par d'autres équipes. Il reste cependant de nombreuses interrogations par exemple concernant la fonction de la PrP^C : quel est son rôle dans la défense contre le stress oxydant et dans la survie neuronale ? Quelle est

la relation exacte entre la PrP et les acides nucléiques ? Quelles molécules interagissent physiologiquement avec la PrP ? De même, des questions persistent à propos des mécanismes moléculaires des prions : quelle est la conformation de la PrP^{Sc} ? Est-elle bien le support moléculaire des souches de prions ? Comment le changement conformationnel de la PrP^C vers la PrP^{Sc} se déroule-t-il et avec quels cofacteurs ?

La transmissibilité (orale ou par inoculation périphérique ou centrale) qui différencie les ESST des autres amyloïdoses reste également un sujet de questionnement. Comment les prions initient-ils l'infection d'un organisme et se propagent-ils jusqu'au système nerveux central (SNC) pour s'y accumuler ? Les modèles d'études animaux disponibles (souris, hamsters, primates...) nous permettent d'avoir une idée très précise quant au déroulement de l'infection. En périphérie, les prions se multiplient au niveau des organes lymphoïdes secondaires, en particulier dans les cellules dendritiques folliculaires (Collinge, 2001). La transmission vers le SNC se fait généralement par des fibres nerveuses sympathiques jusqu'à la moelle épinière puis le cerveau. Une transmission par voie sanguine est également possible par l'intermédiaire de cellules circulantes sans que l'on ait de certitude sur leur identité (cellules dendritiques circulantes ?). Ces études sont essentiellement descriptives et les mécanismes cellulaires de la propagation (de cellules à cellules ?..) restent encore incomplètement identifiés. De même les paramètres qui dictent la sensibilité cellulaire individuelle à la propagation et à la toxicité des prions sont inconnus.

2.2 Diagnostic et thérapeutique des maladies à prions

Le diagnostic de certitude des maladies à prions repose sur l'analyse histopathologique du cerveau mais les tests rapides utilisés en routine sont fondés sur la mise en évidence de la PrP^{Sc} par des techniques immunologiques (immunoréplique, Elisa) en tirant partie de sa résistance à la digestion par des protéases par rapport à la PrP^C. La sensibilité de cette détection s'est grandement améliorée suite à la mise en place des programmes de dépistage de l'ESB. Malgré cela, les tentatives de diagnostic basées sur des liquides physiologiques facilement accessibles (urine, sang) restent peu convaincantes. Par ailleurs, le seul marqueur indirect de la maladie d'intérêt disponible à ce jour est la présence de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien (Zerr, 1997), une conséquence de la mort neuronale rapide associée à la MCJ. Un effort de recherche important est en cours pour améliorer la détection préclinique des maladies à prions permettant une thérapie précoce et la prévention d'une transmission secondaire.

Les maladies à prions sont des affections neurodégénératives pour lesquelles il existe des modèles animaux qui reproduisent complètement la physiopathologie des formes humaines (ce qui n'est pas le cas d'autres affections comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson). Cependant, malgré de nombreux travaux,

aucune thérapeutique n'est à ce jour validée pour guérir ou ralentir la maladie, une fois les symptômes apparus. Les évaluations récentes de molécules utilisables directement chez l'homme (quinacrine, flupirtine. . .) ont été décevantes. Des essais plus prometteurs d'administration intracérébrale de polysulfate de pentosan sont en cours (Todd, 2005). Mais le plus grand espoir réside dans le développement d'approches immunologiques, pharmacologiques visant à bloquer ou à diminuer la disponibilité de la PrP^C qui sert de substrat pour la formation de la PrP^{Sc} (Mallucci, 2003).

En conclusion, malgré les efforts importants déployés, nous ne possédons actuellement ni moyen diagnostique *ante mortem*, ni traitement des maladies à prions, qui sont d'évolution constamment fatale, avec chez l'homme des durées d'évolution de quelques mois à quelques années selon les formes.

2.3 Prions et protéinopathies

Les maladies à prions font partie d'un groupe d'affections associées à l'agrégation de protéines et à la formation d'amyloïdes. Au niveau du SNC, on retrouve également dans ce groupe la maladie d'Alzheimer, liée à l'agrégation du peptide A β s ou encore la maladie de Parkinson, liée à l'agrégation de l' α -synucléine. Au niveau systémique, on peut citer l'amylose ou le diabète de type II. Toutes ces affections conduisent le plus souvent à la formation d'amyloïdes par oligomérisation et agrégation de fragments protéiques ayant une structure β plissée. Celles qui touchent le SNC (Alzheimer, Parkinson, Huntington, prions. . .) possèdent en particulier des paramètres biophysiques (structures β , oligomères) et physiopathologiques (stress oxydant, atteinte synaptique) assez proches. Ainsi les avancées sur les maladies à prions contribuent, tant sur un plan fondamental qu'appliqué, aux recherches sur les autres maladies neurodégénératives et les amyloïdoses (Aguzzi, 2003).

2.4 Les phénomènes prions comme un nouveau type de contrôle épigénétique

La mise en évidence de protéines ayant un comportement de type « prion » chez la levure a donné une dimension nouvelle et physiologique au concept de transmission d'une information basée sur la conformation des protéines (Tuite, 2003). En effet, plusieurs protéines de levures et de champignons peuvent exister sous deux conformations différentes, l'une étant capable de transmettre sa configuration à l'autre, tout comme la PrP^{Sc} semble le faire pour la PrP^C. Des informations de plus en plus pertinentes sur les mécanismes moléculaires de cette conversion entre deux conformations protéiques découlent de ces modèles

aits « analogues » (Tuite, 2003). Il apparaît ainsi que les phénomènes prions font clairement partie des mécanismes épigénétiques de transmission héréditaire d'une information indépendamment du matériel génétique. Dans le cas des levures, ces « prions » ne sont pas associés à une pathologie, ce qui laisse envisager chez les organismes eucaryotes l'existence de protéines autres que la PrP ayant un comportement prion dans le cadre de leur fonction physiologique. D'ores et déjà, le modèle prion a été proposé comme support de la mémoire à long terme (Shorter, 2005) et l'avenir validera peut-être le mécanisme prion comme un élément majeur du contrôle épigénétique.

3 | Situation de la recherche sur les prions en France

3.1 Historique succinct de la recherche sur les prions en France

Avant que les prions ne deviennent un sujet médiatique à impact économique et sociétal majeur, seul un petit nombre de groupes français travaillaient sur la biologie de ces agents. En 1986, l'ESB était décrite et seul un petit nombre de scientifiques s'inquiétait du risque de passage à l'homme de cette affection. Dix ans plus tard, le 20 mars 1996, le gouvernement britannique révélait l'existence d'une nouvelle forme de la MCJ, justement liée à l'ESB, déclenchant ainsi la « première crise de l'ESB ». S'en suivit la même année en France, la création du Comité interministériel d'experts (Comité Dormont) et du Comité de coordination interministériel (CCI) sur les prions, visant à organiser et à financer les recherches dans ce domaine. Ces deux structures sont maintenant dissoutes et il revient au comité d'experts spécialisés ESST de l'Afssa de donner des avis concernant l'ESB, et au GIS « Infections à prions », créé en 2001, de s'occuper du financement des programmes de recherche (<http://infodoc.inserm.fr/serveur/Prions.nsf>).

De 1996 à 2004, des fonds importants destinés à financer les recherches sur les prions ont été alloués dans le cadre d'appels d'offres lancés par le CCI puis par le GIS prion. De nombreux laboratoires français ont initié des recherches grâce à ces programmes incitatifs. C'est le cas du laboratoire SPI du CEA Saclay, dans son domaine de compétence de production d'anticorps monoclonaux. Ce laboratoire est à l'origine du test de dépistage de l'ESB le plus performant et le plus utilisé à ce jour et il fournit aux laboratoires de recherche français des réactifs essentiels pour la poursuite de leurs travaux. Notons également qu'en 2000, à la suite de la seconde crise de l'ESB, des crédits importants supplémentaires ont été débloqués par le gouvernement français qui ont permis le financement de nouvelles infrastructures (laboratoires protégés et animaleries prions).

En suivant les publications scientifiques dans le domaine des prions, on constate globalement une forte augmentation de leur nombre entre 1989 et

Pays / Période	1995-1996	1997-1998	1999-2000	2001-2002	2003-2004
Allemagne	4,6 %	5,5 %	5,5 %	4,3 %	7,2 %
Espagne	0,4 %	0,8 %	0,7 %	0,9 %	1,8 %
France	4,2 %	5,2 %	7,8 %	7,4 %	7,3 %
Italie	2,0 %	2,3 %	3,0 %	3,4 %	4,3 %
Royaume-Uni	7,0 %	9,4 %	11,9 %	14,0 %	13,8 %
États-Unis	21,6 %	21,1 %	20,3 %	20,1 %	20,5 %
Autres pays ou articles sans indication sur le pays d'origine	60,3 %	55,7 %	50,8 %	49,9 %	45,0 %
Nombre de publications comptabilisées	812	1 049	1 298	1 687	1 821

Note : Le critère utilisé pour la recherche des publications dans la base de données bibliographique « PubMed » est : (prion OR scrapie OR creutzfeldt) NOT creutzfeldt [AU]. Avant 1995, les données de PubMed n'ont pas été utilisées car le champ « Adresse » n'inclut que rarement le pays d'origine du laboratoire.

Tableau 8.4-1

Répartition entre différents pays des publications scientifiques sur les prions.

2004 (357 dans la période 1989-1990 ; 1 821 en 2003-2004). La répartition des publications entre plusieurs pays européens et les États-Unis (tableau 8.4-1) montre une nette augmentation de la contribution des pays européens et en particulier du Royaume-Uni. Ce résultat est logique, compte tenu de la localisation européenne de l'ESB et de la mise en place par les différents gouvernements européens et par la Commission européenne de programmes de financement spécifique. Il faudrait cependant une analyse qui dépasse largement le cadre de ce chapitre pour évaluer la portée exacte de ces programmes incitatifs et en particulier ceux mis en place en France.

3.2 Les politiques de recherche des différentes institutions face aux prions

En marge de la mise en place des structures interministérielles et interorganismes décrite ci-dessus, les institutions de recherche françaises ont réagit face aux prions de façons très différentes.

Notons en premier lieu que les maladies à prions humaines sont, depuis le 19 septembre 1996, des maladies à déclaration obligatoire et sont suivies depuis 1992 par un réseau d'épidémiosurveillance coordonné par l'unité 360 de l'Inserm. Cet institut, intéressé au premier plan par ces affections, a mis en place en 2001 une Action thématique concertée prions avec un budget conséquent, afin de coordonner ses recherches et de compléter pour ses équipes les financements interministériels. Une telle approche n'a néanmoins pas été suivie par le CNRS qui pourtant possède des équipes s'intéressant aux prions dans tous ses domaines de compétence (biophysique, chimie de protéines, modèles analogues, biologie fondamentale, ingénierie. . .). Le CEA de son côté, fort de l'acquis du laboratoire de Dominique Dormont, a fait un effort important, tourné en particulier vers des études sur la transmission des ESST et sur le développement de méthodes diagnostiques et de décontamination.

En ce qui concerne la santé animale, les laboratoires du Cneva, intégrés à l'Afssa lors de sa création, ont dû répondre à des missions capitales comme laboratoires de référence pour le dépistage de l'ESB et pour son suivi épidémiologique. Il est notable que des travaux de recherche de premier ordre sont issus de ces laboratoires. L'Inra, quant à lui, a fourni logiquement un effort important pour les recherches sur les prions par l'intermédiaire de crédits et de postes fléchés vers cette thématique et par le financement d'animaleries ou encore l'organisation de conférences. On remarquera que de nombreux laboratoires de l'Inra dans des domaines divers de recherche sur les prions (biophysique, modèles cellulaires et animaux) ont acquis ces dernières années une renommée internationale.

Sans qu'il n'y ait de programmes clairement affichés sur les prions, des recherches dans le domaine sont également présentes dans beaucoup d'autres structures (Écoles vétérinaires, Institut Pasteur, universités, CHU), parfois en collaboration avec les EPST (UMR, EA). Enfin, les financements mis en place par des laboratoires privés concernent surtout les domaines du diagnostic et de la décontamination qui présentent un intérêt économique important.

3.3 Programmes européens et recherche sur les prions en France

La recherche française, en particulier aux niveaux des EPST, a trouvé dans les programmes cadres européens FP4, FP5 et FP6 une source importante de financement. Différentes équipes de recherches de l'Inserm du CNRS, de l'Inra ou encore du CEA ont été impliquées comme coordinateurs ou partenaires de nombreux programmes permettant le financement de personnels et de

projets de recherche (voir notamment l'inventaire fait par la commission européenne en 2001 <http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/pdf/tse-finalreport.pdf>).

Dans le FP6, un réseau d'excellence nommé « Neuroprion », coordonné par le CEA et comprenant 52 partenaires, a été mis en place pour une période de cinq ans à partir de septembre 2003. Ce réseau vise à intégrer la recherche sur les prions au niveau européen en menant des actions concertées dans le domaine de la formation, du partage des connaissances, de la recherche et du développement industriel.

4 | Analyse critique et considérations stratégiques

Ce point présente une analyse basée notamment sur les données exposées dans les parties précédentes. Il est notable que les recherches sur les ESST ont été conditionnées et stimulées ces vingt dernières années par deux éléments :

- les interrogations sur la nature et les propriétés uniques de leur agent infectieux ;
- l'apparition de l'ESB avec les risques qui y étaient associés.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ces deux éléments sont toujours d'actualité car il persiste de nombreuses questions sur les risques futurs liés à la transmission des ESST, sur la nature exacte des prions et sur les mécanismes moléculaires de leur propagation. Par ailleurs, les recherches sur les prions ont eu ces dernières années deux champs majeurs d'extension. D'une part, les affections liées au changement de conformation et à l'agrégation des protéines (Alzheimer, Parkinson, amyloses...) dont les ESST sont un exemple particulièrement démonstratif. D'autre part, l'étude des mécanismes de transmission épigénétique basés sur le mécanisme prion qui représente un bouleversement dans la compréhension des phénomènes particuliers de régulation physiologique.

Les programmes incitatifs français (CCI, GIS, ATC...) ont permis le développement de la thématique prion dans de nombreuses équipes qui ne travaillaient pas sur ce sujet auparavant, parfois au détriment d'autres thématiques. La France a ainsi favorisé la diversité plutôt que la concentration des financements sur un petit nombre d'équipes, comme cela semble avoir été plutôt le cas en Angleterre ou en Allemagne. Cette politique peut être payante si les nouveaux groupes s'investissent pleinement et à long terme dans une thématique nouvelle pour eux. En effet, il faut quelques années pour acquérir le savoir et les

outils nouveaux et établir des collaborations fructueuses avec d'autres équipes. Hélas, le tarissement des financements que l'on constate actuellement, et qui va de pair avec la baisse d'intérêt médiatique pour les prions, risque fort de rendre l'investissement français initial peu productif. D'une façon générale, force est de constater justement que les travaux de pointe dans le domaine des prions nécessitent des moyens très importants car les résultats sont souvent validés en biochimie, en biophysique, en biologie cellulaire et sur des modèles cellulaires et/ou animaux. Seuls des grands centres, ou bien d'étroites collaborations entre plusieurs équipes, permettent de réunir toutes ces approches qui nécessitent souvent des laboratoires et animaleries protégés. Compte tenu de ces paramètres, il faut favoriser, aussi bien au niveau français qu'européen, les collaborations entre groupes établis, l'échange d'extraits infectieux issus d'ESST naturelles ou expérimentales et le partage de modèles animaux, notamment de souris transgéniques.

Dans le cadre plus général de la santé publique, les recherches se focalisent sur les risques de contamination sanguine et l'évaluation du risque lié à la présence de l'ESB chez les petits ruminants. Par ailleurs, les études sur les méthodes diagnostiques et de décontamination sont déjà le sujet de recherches importantes, notamment privées. En revanche, dans le domaine thérapeutique, la MCJ n'est pas mieux lotie que les autres maladies rares et orphelines.

En conclusion, et compte tenu de l'analyse globale de la situation présentée dans ce sous-chapitre, il est clair que seule la poursuite des efforts et des financements dans le domaine de la recherche fondamentale permettra de progresser de façon satisfaisante vers la compréhension et le contrôle des prions.

Références bibliographiques

- Aguzzi A., Haass C. (2003). Games played by rogue proteins in prion disorders and Alzheimer's disease. *Science*, **302** : 814-8.
- Buschmann A. *et al.* (2004). Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J Virol Methods*, **117** : 27-36.
- Collinge J. (2001). Prion diseases of humans and animals : their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*, **24** : 519-50.
- Eloit M. *et al.* (2005). BSE agent signatures in a goat. *Vet Rec*, **156** : 523-4.
- Hilton DA. *et al.* (2004). Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol*, **203** : 733-9.
- Legname G. *et al.* (2004). Synthetic mammalian prions. *Science*, **305** : 673-6.

- Llewelyn CA. *et al.* (2004). Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*, **363** : 417-21.
- Mallucci G. *et al.* (2003). Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science*, **302** : 871-4.
- Parodi AL., au nom d'un groupe commun Académie nationale de médecine-Académie des sciences (2004), Sur l'utilisation dans l'alimentation animale de sous-produits provenant d'animaux reconnus propres à la consommation humaine. Would animal by-products obtained from securised animal meat for human consumption be allowed in farmed animal feedings? Rapport adopté le 16 mars 2004.
- Peden AH. *et al.* (2004). Precilinal vCJD after blood transfusion in a PNRP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*, **364** : 527-528.
- Prusiner SB. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, **216** : 136-144.
- Shorter J., Lindquist S. (2005). Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nat Rev Genet*, **6** : 435-50.
- Todd NV. *et al.* (2005). Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect*, **50** : 394-6.
- Tuite MF., Cox BS. (2003). Propagation of yeast prions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **4** : 878-90.
- Will RG. *et al.* (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, **347** : 921-5.
- Zerr I. *et al.* (1997). The 14-3-3 brain protein and transmissible spongiform encephalopathy. *N Engl J Med*, **336** : 874 ; author reply 874-5.