



Frédéric Elie on
ResearchGate

Maladies à prions et risques professionnels

Frédéric Elie

août 2010

CopyrightFrance.com

La reproduction des articles, images ou graphiques de ce site, pour usage collectif, y compris dans le cadre des études scolaires et supérieures, est INTERDITE. Seuls sont autorisés les extraits, pour exemple ou illustration, à la seule condition de mentionner clairement l'auteur et la référence de l'article.

« Si vous ne dites rien à votre brouillon, votre brouillon ne vous dira rien ! »
Jacques Breuneval, mathématicien, professeur à l'université Aix-Marseille I, 1980

Abstract : Les maladies à prions concernent autant l'espèce humaine que les animaux. Elles sont désignées officiellement par « Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles » (ESST) dont le prion est l'agent responsable. Il s'agit d'une protéine produite par des organismes vivants, dont les mammifères, y compris l'Homme. Cet agent, n'étant ni un virus, ni une bactérie, fait partie des « agents transmissibles non conventionnels » (ATNC) : le prion (qui signifie « Proteinaceous infectious particle », particule protéique infectieuse) doit sa toxicité à sa configuration qui résulte de la déformation de la configuration d'une protéine, normale celle-là, le PrP. La forme pathologique du PrP est désignée par PrPres ou PrPsc (PrP « résistante »). Reconnue d'abord dans la « tremblante du mouton », cet agent a défrayé la chronique pour la maladie dite de la « vache folle » (ou encéphalopathie spongiforme bovine, ESB), à partir de mars 1996 (mais le premier cas de « vache folle » apparaît en 1985). Mais il y a d'autres maladies dont ce type d'agent est responsable et qui touchent l'homme, de façon connue, depuis des décennies (notamment la maladie de Creutzfeldt-Jakob, MCJ).

Nous allons les identifier dans cet article et examiner succinctement les risques qu'elles représentent dans le domaine professionnel, et quelles peuvent être les mesures préventives et la réglementation en la matière.

SOMMAIRE :

1 - Que sont les « prions » ?

1-1 - Nature et propriétés des « prions »

1-2 - Caractéristiques communes des ESST

1-3 - Les maladies ESST chez l'animal

2 - Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles à l'homme

2-1 - Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)

2-2 - L'insomnie fatale familiale

2-3 - Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)

2-4 - Autres

3 - Risques pour l'homme et mesures préventives

3-1 - Clinique et diagnostic

3-2 - Agents à risque

3-3 - Postes et activités exposés, prévention, intervention

3-4 - Aspects réglementaires

Bibliographie



1 - Que sont les « prions » ?

1-1 - Nature et propriétés des « prions »

L'appellation **ESST** (encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible) résume déjà à elle seule le type de pathologies dont sont responsables les prions et leur mode d'action :

- Une **encéphalopathie** est une maladie associée à la dégénérescence du système nerveux central.
- Cette maladie est **spongiforme** lorsque les neurones meurent et laissent, en quelque sorte, des « trous », des espaces dans le système nerveux, comme dans une éponge.
- Elle est **subaiguë** si elle est précédée d'une phase de latence (pas de signes) assez longues (plusieurs années) et lorsque la phase où les symptômes apparaissent évolue rapidement vers la mort (quelques mois).
- Et la maladie est **transmissible**, non par contagion, mais par contact avec des tissus d'êtres vivants déjà contaminés, ce contact pouvant être par voie cutanée, respiratoire, ou ingestion.

C'est le neurologue américain Stanley Prusiner, de l'Université de San Francisco, qui a le premier découvert, en 1982, que l'agent infectieux des ESST n'est pas un agent pathogène « classique » (bactérie, parasite, champignon, virus, microbe, bacille) mais est une protéine (une glycoprotéine) qui réagit biochimiquement comme si elle n'avait pas d'acides nucléiques puisqu'elle résiste aux enzymes nucléases (qui dégradent normalement les acides nucléiques) et à la chaleur. Il baptisa ce nouvel agent « prion » qui signifie « **P**roteinaceous infectious particle **only** ».

Comme déjà mentionné en introduction, le prion est une **protéine PrP** qui a évolué vers une configuration anormale, **PrPres** ou **PrPsc** (voir figure 1), qui la rend résistante aux processus de régulation biologique et physiologique nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. En particulier, elle ne se laisse plus dégrader et s'accumule dans les tissus où elle devient toxique. Dans les tissus nerveux, elle entraîne la mort des neurones.

Son terrain de prédilection est principalement le système nerveux avec ses prolongations (nerf optique, yeux, moelle épinière...) mais dans d'autres ESST le prion affecte aussi les organes qui contiennent des tissus lymphoïdes tels que les muqueuses des intestins, la rate, le thymus, etc. (c'est le cas de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob).

Les prions sont des protéines qui présentent des résistances : elles ne peuvent plus être cassées, ce qui fait qu'elles résistent aux agents qui habituellement provoque leur dégradation : les enzymes nucléase et protéase, mais aussi les rayonnements ionisants (ultraviolets, voire X). Elles résistent également aux agents désinfectants tels que l'alcool, le formol, les aldéhydes,

ainsi qu'à la chaleur sèche : les prions ne sont pas détruits après 180°C pendant 24 heures, ni même 320°C pendant 1 heure ; on a également vérifié qu'une partie des prions exposés à 600°C pendant 1/4 d'heure ne sont pas détruits.

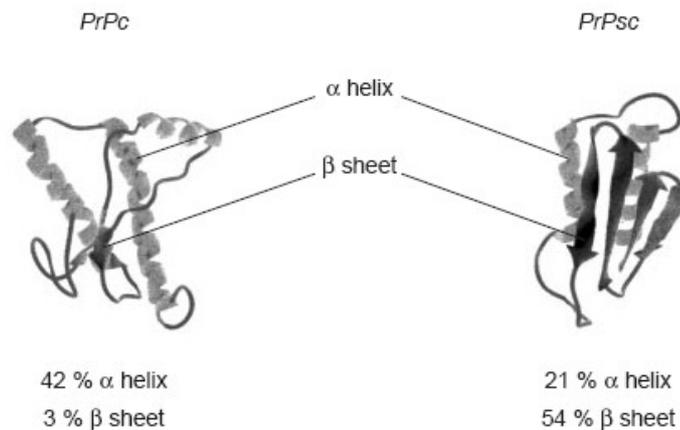


figure 1 – transformation de la protéine normale PrP (ou PrPc) en protéine pathologique PrPres (ou PrPsc). Les hélices « alpha » (alpha helix) et les feuillets beta (beta sheet) désignent la conformation spatiale des chaînes d'acides nucléiques. La structure « feuillet » beta serait plus importante dans la configuration PrPsc (source : S. B. Prusiner)

Le caractère infectieux transmissible de la protéine du prion tient, non pas aux actions de ses **acides nucléiques**, mais à sa structure tridimensionnelle. Les techniques par dichroïsme circulaire, spectroscopie infrarouge et magnétisme nucléaire (Kurt Wüthrich) ont permis d'identifier la structure tridimensionnelle de la PrP (protéine normale) : elle est constituée principalement **d'hélices alpha** ; plus précisément, la PrP est formée de deux zones : une zone globulaire avec 3 hélices alpha et 2 feuillets bêta, et une zone longue et flexible dont la forme spatiale est modifiable par les conditions physicochimiques de son environnement biologique. Il est montré que la **PrPres** (ou PrPsc, protéine pathologique) est en revanche constituée majoritairement de feuillets bêta plissés (figure 1). Toute disparition d'une des hélices alpha se traduit par le remplacement par des feuillets bêta plissés et c'est ce changement qui conférerait à la protéine son caractère infectieux. Qu'elle soit normale ou pathologique, cette structure est très stable et se conserve au long de l'évolution, comme l'ont montré les études comparatives entre l'homme, le hamster et les bovins. Cette propriété pourrait expliquer la faculté qu'a le prion de franchir la barrière d'espèces.

On commence à comprendre le rôle de la protéine normale PrP : elle contribue à lutter contre les oxydants, participe à la physiologie des synapses, joue un rôle de transduction chimique cellulaire, ainsi qu'au sommeil.

Charles Weissman et son équipe ont montré, à l'aide de l'inoculation intracérébrale du prion chez des souris qu'ils ont rendues dépourvues de PrP, que l'ESST ne peut se déclencher que chez des individus pourvus de PrP ; en l'absence de protéine PrP normale, le prion n'a aucun effet. Ils ont aussi démontré que l'inoculation des substances cérébrales de telles souris à des souris saines entraîne chez ces dernières l'infection par le prion. En conclusion le prion est dormant dans les tissus cérébraux dépourvus de PrP et devient actif quand ces tissus sont injectés dans d'autres individus sains.

Les travaux de Corinne Lasmézas, du service de neurovirologie du CEA du professeur Dominique Dormont, ont montré que, paradoxalement, l'absence de système immunitaire chez un individu (comme des souris rendues immunodéficientes) empêche la maladie à prions de se déclencher après inoculation de tissus infectés par le prion. Dans le même ordre d'idée Adriano Aguzzi et son équipe ont montré que la déficience en **lymphocytes B** limitait considérablement la propagation des agents infectieux du prion dans l'organisme, ce qui n'est pas le cas de la déficience en lymphocytes T. Les travaux de M. Aucouturier ont montré que les **cellules**

dendritiques pourraient favoriser la dissémination de l'agent infectieux dans le système nerveux périphérique du fait de leur proximité avec les fibres nerveuses sympathiques.

Ces résultats fournissent alors une certaine idée des étapes suivant lesquelles la contamination par prions s'effectue suite à une ingestion par voie orale :

- l'agent infectieux traverse la paroi digestive au niveau des tissus lymphoïdes du tube digestif où il se réplique ;
- les lymphocytes B, qui font partie du système immunitaire, et/ou les cellules dendritiques, véhiculent les agents jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires ;
- les agents se focalisent dans les cellules folliculaires dendritiques de ces organes lymphoïdes secondaires ;
- de là, ils sont transportés, via le réseau nerveux sympathique, jusqu'aux nerfs périphériques ;
- en suivant les nerfs périphériques, les agents transitent par le système nerveux central, puis sont dirigés vers la moelle épinière d'où ils vont ensuite se propager dans l'ensemble du système nerveux central.

Puisque le caractère infectieux de la protéine prion résulte d'un changement de configuration spatiale de la protéine normale PrP, on peut se demander comment se propage cette déformation d'une protéine à l'autre ? Les recherches montrent que cette propagation s'effectue au stade de la synthèse de la PrP : après sa synthèse dans une cellule, la PrP s'exprime à la surface de la cellule, puis elle y retourne pour être dégradée au bout de quelques heures. On sait que lors de la synthèse d'une nouvelle protéine une forme instable peut émerger mais que, dans des conditions normales, elle redonne très rapidement la configuration stable. C'est lors de cette transition stable-instable que la présence d'une forme anormale de la protéine dans le voisinage de la cellule que s'effectue la transmission : un dimère est formé à partir de la forme normale stable et la forme anormale, et l'ensemble évolue vers une forme instable qui adopte le caractère de la partie anormale du dimère. Ensuite, le retour à la forme stable conserve le caractère anormal.

Lors d'une ESST il a été noté une accumulation des protéines PrP corrélativement à celle de l'agent infectieux, c'est à partir de cette observation que l'hypothèse d'une implication de la PrP dans les ESST a été émise. La théorie la plus adoptée aujourd'hui est que cette implication correspond à une modification anormale de la structure spatiale de la PrP normale.

La **PrP** est une protéine présente chez tous les mammifères, sa configuration normale lui permet d'être attachée à la face externe des membranes cellulaires grâce à sa structure glucidolipidique GPI qui termine la protéine (GPI : glycosyl phosphatidyl inositol). C'est pourquoi la forme normale de la PrP s'appelle aussi **PrP-c** (c'est-à-dire PrP cellulaire). Cet emplacement membranaire confère à la protéine la faculté de servir de récepteur et de source de signal moléculaire. Le prion, dont la masse est inférieure à 150 kiloDalton, est bien trop petit pour être un virus (un virus a une masse d'environ 1500 kiloDalton).

Hormis cette structure, la PrP a les propriétés suivantes (pour l'homme):

- poids moléculaire : 36 kilo Dalton (rappel : le Dalton est une unité de masse moléculaire, 1 dalton = 1/12 masse d'une mole de carbone 12 = $1,66 \cdot 10^{-24}$ gramme).
- protéine constituée de 253 acides aminés.
- elle fixe les atomes de cuivre grâce à ses répétitions d'octapeptides, elle a donc un rôle contre le stress oxydatif.
- elle possède une partie hydrophobe.
- elle possède un pont disulfure -S-S-.
- elle possède deux sites de glycosylation
- le **gène codant** de la PrP (le **PRNP**) se trouve sur le chromosome 20 chez l'homme.

Il est constitué de deux axons, et la séquence génétique est toute entière contenue dans le second axon. Cette structure fait du gène de la PrP un gène très simple. Il s'exprime principalement chez les neurones, et dans une bien moindre mesure chez les cellules gliales et les cellules immunocompétentes (du système immunitaire).

Il a été mis en évidence que la protéine qui s'accumule chez le malade, proportionnellement à l'infection, ne se distingue pas de la protéine PrP pour ce qui concerne sa séquence primaire, celle-ci n'a donc pas de rôle dans la maladie (c'est le changement de structure spatiale qui joue un rôle primordial). Sa résistance aux protéases (enzymes capables de casser les protéines) a également été prouvée. En outre, aucun anticorps ne fait la différence entre une protéine PrP normale et une PrP^{sc}, ce qui fait que cette dernière est perçue comme faisant partie du soi.

La protéine anormale polymérise in vitro en fibrilles appelées bâtonnets de prions (**prion rods**) ou **scrapies** et l'on a cru, à cause de cela, que les agents infectieux avaient été isolés sous cette forme jusqu'au moment où les travaux de Ruth Gabizon démontrèrent que la structure en fibrilles de ces protéines n'étaient pas le support pathogène. Par ailleurs, l'accumulation de la protéine proportionnellement au titre infectieux, au lieu de s'accompagner d'une modification de l'expression du gène codant de la PrP, s'effectue sans cette modification : ce constat suggère que l'anomalie qui survient à la protéine apparaît après la transcription génétique de la protéine, et n'affecte donc pas celle-ci.

1-2 - Caractéristiques communes des ESST

Ces signes sont :

- une très longue période d'incubation, une durée de 47 ans a été observée chez l'homme. Cette phase est complètement sans aucun symptôme, ni sur un plan clinique, ni sur un plan biologique (les analyses ne révèlent rien).
- les premiers signes visibles qui suivent cette période traduisent exclusivement une dégénérescence du système nerveux central. Aucun autre signe ne se manifeste : ni hépatique, ni cardiaque, ni rénal, ni au niveau des nerfs périphériques. Les signes de dégénérescence sont liés à une mort des neurones importante, l'apparition de vacuoles dans le tissu cérébral, et une prolifération des **cellules gliales** (effet appelé hyperastrocytose). Nous avons vu qu'aucune réaction immunitaire n'est présente (pas de flux de cellules immunocompétentes), et qu'aucune modification biochimique des cellules du liquide céphalorachidien n'est décelable. La gaine de myéline des nerfs reste intacte, contrairement à ce qui se passe lors d'une infection virale touchant le système nerveux central.
- la transmissibilité des ESST, malgré le fait qu'elles n'ont aucun comportement viral ni microbien. Le système immunitaire semble ignorer complètement les agents infectieux du prion. Par conséquent aucun anticorps n'est produit, ce qui rend tout test sérologique inopérant. Les agents se transmettent facilement au sein d'une même espèce, mais peuvent aussi se transmettre d'une espèce à l'autre (franchissement de la barrière d'espèces). On a ainsi observé que la maladie de Creutzfeldt-Jakob qui affecte les humains est transmissible au singe, la souris, le hamster, le chat, etc. Cette transmissibilité entre espèces a pour origine le degré de similitude du gène codant de la protéine PrP entre le donneur et le receveur : plus les séquences du gène sont proches plus le franchissement est aisé. A fortiori, il a été démontré que l'introduction du gène de la PrP humaine dans le patrimoine génétique d'un individu d'une autre espèce conduit à l'expression du gène chez cet individu et entraîne chez lui une grande sensibilité à la maladie de Creutzfeldt-Jakob : tout se passe comme si, avec le même gène du PrP humain, l'animal transgénique réagissait comme un humain face à l'infection par prions.
- les titres infectieux sont rapidement très importants : chez le hamster on a observé un titre infectieux de 10¹¹ unités infectieuses par gramme de tissu cérébral !
- 100% des cas d'infection ont une issue fatale.
- dans certains cas, formation de dépôts (**plaques amyloïdes**) comparables à celles observées par exemple dans la maladie d'Alzheimer et plus généralement les maladies neurodégénératives..

1-3 - Les maladies ESST chez l'animal

Nous verrons au chapitre suivant les ESST transmissibles à l'homme. Dans ce paragraphe nous listons les maladies ESST chez l'animal, ce qui est toujours intéressant puisqu'il semble que les maladies à prions peuvent franchir la barrière d'espèces.

Pour l'animal on distingue à ce jour cinq formes d'ESST : la tremblante du mouton, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou « maladie de la vache folle », l'encéphalopathie spongiforme féline, l'encéphalopathie transmissible du vison, et la maladie du dépérissement chronique du ruminant sauvage.

- La **tremblante du mouton** : elle est répartie sur l'ensemble de la planète et est connue depuis 1732. Les vétérinaires français J. Cuillé et P-L. Chelle ont réussi en 1936 à transmettre la maladie à des animaux sains par inoculation directe dans le système nerveux d'un échantillon prélevé dans le cerveau d'un animal malade. Les animaux sains ont développé en vingt mois la même maladie.
- **L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)** ou « **maladie de la vache folle** » : elle a été observée la première fois en 1985 et identifiée en 1986. Entre 1986 et 1998 il a été montré que des vecteurs entrant dans l'alimentation complémentaire des bovins contribuaient à la propagation de l'ESB : farines de viandes et d'os de ruminants. Le gouvernement britannique a décrété en 1988 la suspension de ces compléments alimentaires destinés aux ruminants pour enrayer la propagation du prion. Cependant, du fait de la longue période d'incubation de nouveaux cas (40000) sont apparus entre 1988 et 1993. Au total, à l'été 2001, 180000 cas d'ESB ont été décelés en Grande Bretagne contre quelques centaines dans plusieurs pays de l'Europe continentale (dont 354 en France). Comme toute maladie à prions, la période d'incubation de l'ESB ne donne lieu à aucune détection. En revanche sur la période précédant la mort de l'animal l'agent infectieux est détectable dans l'iléon distal (partie terminale de l'intestin grêle), le ganglion rachidien, la moelle épinière. Aussi dans certains pays européens (dont la France) l'interdiction de la consommation et de la vente des intestins des bovins a-t-elle été décrétée.
- **L'encéphalopathie spongiforme féline** : sévissant surtout en Grande-Bretagne chez les chats (une centaine de cas) depuis la fin des années 1980, cette maladie résulte d'une transmission de l'ESB chez les félins. Ceci montre que les ESST peuvent franchir la barrière d'espèces.
- **L'encéphalopathie transmissible du vison** : les visons se nourrissant de carcasses d'ovins et de bovins, ils peuvent être contaminés d'une ESST si ces carcasses proviennent d'animaux ayant contracté l'ESB ou la tremblante du mouton. Les carcasses de visons sont à leur tour mangées par d'autres animaux et la maladie se propage de cette manière. Des troupeaux entiers de visons ont ainsi été décimés en Europe du Nord et en Amérique du Nord depuis les années 1950.
- La **maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages** : elle frappe surtout les ruminants sauvages, vivant en pleine nature, de l'Amérique du Nord. Il a été observé que 20% de ces ruminants abattus par les chasseurs présentent les signes d'une maladie à prions. Aussi le risque potentiel d'une contamination de l'homme qui mange ce gibier est-il à prendre au sérieux.

2 - Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles à l'homme

Plusieurs ESST concernent l'homme (voir tableau 1), la plus fréquente étant de loin la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

Type d'ESST	symptômes	tranche d'âge – durée d'incubation	cas recensés dans le monde (données 2003)
Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (1936) : mutations génétiques	atteinte cérébelleuse suivie de démence	âges : 34-52 ans	50 familles
Insomnie fatale familiale (1966) : mutations génétiques	insomnie incurable	âges : 35-62 ans	entre 25 et 30 familles
Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale (1992) : mutations génétiques	détérioration mentale, évolution vers la démence	âges : 34-55 ans	plus de 100 familles
Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (1920) : pas de mutation du gène de la PrP	détérioration mentale, évolution vers la démence	âge : 62 ans	1 à 1,5 cas/1 million d'habitants
Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène : - suite à une intervention chirurgicale (greffe de la dure-mère, de la cornée, du tympan), matériel contaminé en neurochirurgie - suite à un traitement par hormones de croissance (extraites d'hypophyse d'une personne décédée), gonadotrophines	Démence problème de coordination des mouvements volontaires	incubation : 10-30 mois après inoculation intracérébrale incubation : 5-37 ans après inoculation par voie périphérique	environ 115 cas 130 cas dont 81 en France sur environ 1000 enfants traités par hormone de croissance – 5 cas pour traitement par gonadotrophines
Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (1996) : contamination alimentaire par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)	état dépressif suivi de problèmes de coordination des mouvements volontaires	âge : 28 ans	122 cas en Grande-Bretagne, 6 en France, 1 en Italie, 1 en Irlande
Kuru (1957, découverte par Zigas et Gajdusek) : signifie « tremblement » en langue de Papouasie-Nouvelle Guinée cause : cannibalisme rituel (mort mangé par la tribu)	problème de coordination des mouvements volontaires, troubles de l'humeur, agressivité	incubation : 5-40 ans	2600 cas depuis 1957 dans la tribu des Fores en Papouasie-Nouvelle Guinée

Tableau 1 – liste des ESST humaines (source : INRS)

2-1 - Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)

Décrite pour la première fois en 1920, la **maladie de Creutzfeldt-Jakob** est la plus fréquente des ESST. Elle existe sous trois formes épidémiologiques:

- **familiale** (5 à 10% des cas) : il y a des familles où de génération en génération une

certaine proportion de MCJ a lieu. Elle apparaît chez les sujets âgés entre 45 et 60 ans. Ces maladies sont génétiques et l'on connaît la nature de la mutation responsable. Cette mutation affecte toujours le gène codant de la PrP (le PRNP). La protéine avec son gène muté sera présente chez le nouveau-né, pendant des dizaines d'années elle fonctionnera normalement, puis, pour des raisons encore inconnues, sa forme spatiale va changer et la maladie se déclenche à la suite de l'accumulation de ces protéines ainsi modifiées.

- **sporadique** (90% des cas) : il n'y a pas de lien identifié entre les malades ni entre le malade et son environnement. Elle touche les humains âgés entre 60 et 70 ans. Dans cette forme aucune modification du gène, ni de la séquence de la protéine n'est observée, seule sa structure tridimensionnelle a changé.
- **iatrogène** (moins de 1% des cas), transmise suite à des interventions chirurgicales touchant le système nerveux, ou à des traitements médicaux (hormones de croissance, gonadotrophines).

En France, sur 10000 décès, 1 meurt de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, toute forme confondue.

La MCJ, quelle que soit sa forme, est toujours transmissible à l'animal.

En plus des caractéristiques communes aux ESST vues plus haut, la MCJ présente les signes cliniques suivants :

- Démence dans 100% des cas.
- **Myoclonies** : ce sont des secousses musculaires. Au début elles concernent un membre, puis la moitié du corps, et enfin le corps entier. Lorsque l'on constate chez un sujet âgé de plus de 60 ans ces myoclonies et si le sujet montre des signes de détérioration mentale et/ou de démence, il est fort probable que l'on ait diagnostiqué une MCJ.
- Une électroencéphalographie (EEG) particulière : des tracés complexes, amples, avec trois phases, d'une fréquence de 1,5 Hertz peuvent signifier une MCJ en présence des autres signes cliniques.

Il existe un moyen qui permet de compléter le diagnostic : c'est la recherche de la **protéine 14.3.3**. En effet, cette protéine est toujours associée à la mort des neurones et si une population importante de neurones meurt, cette protéine sera toujours décelable dans le liquide céphalorachidien (le dosage de la protéine 14.3.3 dans le liquide céphalorachidien nécessite un prélèvement par ponction lombaire). Certes, une mort neuronale importante existe aussi dans nombre d'autres maladies du système nerveux, et le dosage y est positif : AVC (accident vasculaire cérébral), encéphalopathies herpétiques (associées au virus de l'herpès), certaines formes de la maladie d'Alzheimer, certaines formes d'épilepsie, etc. Le dosage à lui seul ne permet donc pas de diagnostiquer une MCJ mais c'est la convergence du résultat positif du test et de tous les autres signes vus précédemment qui permettra de soupçonner une MCJ.

2-2 - L'insomnie fatale familiale

Maladie très rare (une vingtaine de cas connus dans le monde), l'insomnie fatale familiale apparaît chez l'être humain entre 40 et 50 ans. Il s'agit d'une maladie génétique où la mutation du codon 178 du **gène codant la PrP (PNRP)** est transmise d'une génération à la suivante.

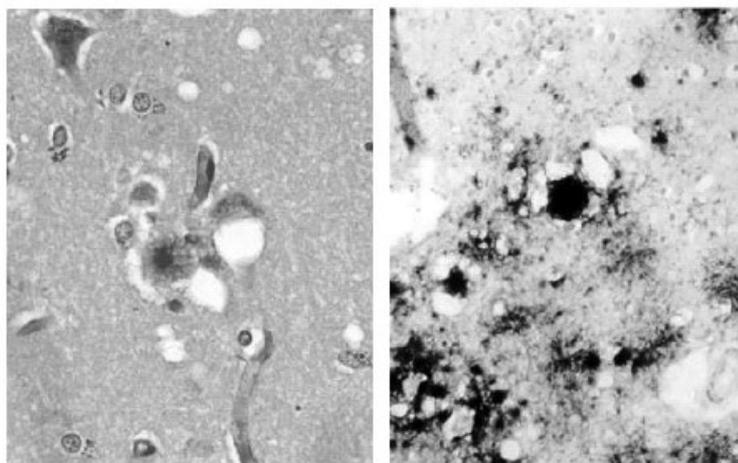
Les signes sont les suivants :

- insomnie incurable (d'où son appellation).
- incoordination neuromotrice.
- myoclonies (secousses spontanées musculaires).
- hallucinations, rêves éveillés.
- coma, puis mort qui survient en moyenne 13 mois après le déclenchement de la maladie.

Cette maladie est elle aussi transmissible de l'homme vers l'animal.

2-3 - Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)

Dès 1996 les cas de variant de MCJ (**vMCJ**) ont été identifiés en Grande-Bretagne (une centaine de cas) et quelques cas dans le monde. L'agent responsable est celui de l'encéphalopathie spongiforme bovine (**ESB**), ou « maladie de la vache folle ». Les statistiques de 2001 donnaient 106 victimes en Grande Bretagne (France : 3). Le vMCJ semble affecter les personnes plus jeunes (âge moyen 28 ans) que dans le cas de la MCJ. Ses signes cliniques sont différents de ceux de la MCJ, et il y a une spécificité des diagnostics par résonance magnétique nucléaire (révélation d'hypersignaux du pulvinar), de l'observation des lésions des tissus nerveux (**plaques florides**, c'est-à-dire en forme de fleurs, voir figure 2), de l'analyse des profils d'électrophorèse de la PrP (migration caractéristique de la bande correspondant à la PrP-biglycosylée pour la vMCJ).



*Figure 2 - plaques florides caractéristiques du vMCJ
(source : Dr J-P. Brandel)*

Les principaux signes cliniques, qui n'apparaissent pas dans une MCJ, sont :

- problèmes psychiatriques évoluant ensuite vers une maladie neurologique.
- douleur des membres inférieurs et lombalgies.
- durée de la maladie 14 mois (alors que dans les formes classiques de la MCJ elle est plus courte : entre 6 semaines et 6 mois en moyenne).

2-4 - Autres

Voir tableau 1.

3 - Risques pour l'homme et mesures préventives

3-1 - Clinique et diagnostic

De façon générale, les ESST se manifestent par une détérioration mentale et des problèmes de tremblement et de coordination de mouvements volontaires. La maladie évolue, de manière irréversible, en plusieurs mois vers la mort.

Le diagnostic des diverses ESST fait l'objet d'une recommandation de l'EuroCJD (site : <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>). A la lumière de ce qui est mentionné dans les paragraphes précédents, lorsque les premiers signes (démences, tremblements, incoordination musculaire volontaire) apparaissent chez le malade, les investigations doivent porter sur : un examen EEG

(électroencéphalogramme), l'imagerie cérébrale par IRM ou RMN, une analyse des tissus prélevés sur les amygdales, une recherche de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien prélevé par ponction lombaire. Malheureusement, ce n'est qu'après le décès du malade que l'examen du cerveau (observation de spongioses, c'est-à-dire des lacunes dans le tissu cérébral) apporte ou non une confirmation de l'ESST.

Aucun traitement ne permet, à ce jour, de guérir une ESST, tout au plus des traitements palliatifs permettent, avec un succès limité, de ralentir les effets de la maladie. Des pistes sont explorées sur les animaux, notamment les antibiotiques polyéniques comme l'amphotéricine B qui a pour effet d'allonger la vie de l'animal malade (mais il doit être administré dès le début de l'infection, or chez l'homme, en l'absence de tests de dépistage fiables lors des phases sans symptômes, cette mesure est inapplicable).

3-2 - Agents à risque

Comme nous l'avons dit, les ESST sont toutes associées à une modification anormale de la protéine PrP. Dans sa séquence, au **rang 129**, la PrP porte l'un ou l'autre des acides aminés :

- la **valine** (Val) ;
- ou bien la **méthionine** (Met).

Cette observation semble avoir une importance fondamentale quant à la faculté de développer ou non une ESST. En effet, vis-à-vis de cette propriété, les individus se divisent en deux classes selon leurs potentiels génétiques :

- ceux qui possèdent un mélange de PrP des deux types (portant en position 129 de la protéine le Val pour certains PrP, et le Met pour d'autres PrP) ; on les dit **hétérozygotes Met-Val** ;
- ceux qui ne possèdent qu'un seul type de PrP, soit Val-Val, soit Met-Met ; on les dit **homozygotes Val-Val ou Met-Met**.

Or les études tendent à montrer que selon le patrimoine génétique à synthétiser des PrP mixtes (hétérozygotes Met-Val) ou homogènes (homozygotes Val-Val ou bien Met-Met), les individus développent des formes différentes d'ESST avec des durées d'incubation différentes (tableau 2). Ainsi, toutes les victimes du vMCJ sont des homozygotes Met-Met, ce qui suggère comme conclusion soit qu'elles sont sensibles à cette forme vCMJ d'ESST, soit au contraire que c'est ce caractère homozygote Met-Met qui est une cause de la rapidité avec laquelle cette maladie apparaît. Dans le même ordre d'idée, le Kuru (voir tableau 1) a une incubation beaucoup plus courte pour les homozygotes que pour les hétérozygotes.

A noter aussi que toutes les formes familiales d'ESST (insomnie fatale familiale, MCJ familiale) ainsi que le syndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker sont associées à des mutations génétiques héréditaires qui portent sur d'autres acides aminés de la PrP.

Ces conclusions sont néanmoins provisoires car les populations sur lesquelles portent les études ne sont pas statistiquement significatives.

types	proportion dans la population des cas identifiés	MCJ sporadique	vMCJ
homozygotes Met-Met	40%	70%	100%
homozygotes Val-Val	10%	15%	0%
hétérozygotes Met-Val	50%	15%	0%

Tableau 2 – distribution des hétéro et homozygotes pour l'acide aminé 129 de la protéine PrP, et leurs proportions dans les maladies MCJ sporadique et vMCJ (données 2003)

3-3 - Postes et activités exposés, prévention, intervention

Dans le domaine de la sécurité professionnelle, à cause de la durée d'incubation relativement

longue avant l'apparition des premiers signes cliniques (5 à 37 ans), et du caractère relativement récent des études systématiques et épidémiologiques d'ESST (moins d'une vingtaine d'années à la date de 2010), il est encore difficile d'affirmer une corrélation directe entre une contamination professionnelle et une maladie ESST.

Il reste que, en vertu du **principe de précaution**, il faut identifier les activités susceptibles de comporter un risque et s'en prémunir. Je sais que le principe de précaution n'est pas toujours bien compris dans l'opinion publique et chez certains décideurs, et qu'il peut être interprété comme une batterie de mesures exagérées et sclérosantes en comparaison des risques qu'elles ont vocation de limiter ou supprimer. Je ne vais pas redévelopper ici les deux concepts de principe de précaution et de principe de prévention, consulter pour cela l'article « [La gestion des risques risque-t-elle de freiner le changement ?](#) ». A ce sujet, rappelons l'extrait de la **loi Barnier en France (1995)** :

« L'absence de certitude ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées pour prévenir des dommages graves et irréversibles ».

En l'absence de certains risques scientifiquement avérés, il convient de prendre des mesures situées en amont de la simple prévention, destinées à identifier les postes de travail comportant une possibilité de transmission des prions à une personne, et d'éviter que cette transmission se produise.

Les activités et métiers les plus exposés au risque d'une contamination par prions sont principalement dans les secteurs de la santé, vétérinaires, de l'élevage, de l'industrie de la viande. Les laboratoires de recherche sur les prions ainsi que les activités d'investigation sur les cadavres (médecine légale, autopsies, expertises de police scientifique) peuvent aussi être concernés.

L'évaluation des risques professionnels impliquant un agent infectieux suit la démarche désormais classique de la **chaîne épidémiologique** et s'applique de la même manière pour les ESST. Elle se déroule en quatre étapes :

- établissement de la présence d'un **réservoir**. On appelle réservoir tout organe dans lequel les agents infectieux (mais aussi viraux, mycosiques, etc.) s'accumulent de manière préférentielle et prolifèrent. Pour les maladies à prions, nous avons vu que les réservoirs sont le cerveau, la moelle épinière, les organes de la vue (œil, nerf optique), et les organes lymphoïdes (rate, intestins, amygdales...). Il en découle que toute activité susceptible de mettre les personnes au contact de ces réservoirs est potentiellement à risque, et il est alors aisé d'identifier les services et postes de travail concernés.
- établissement de la possibilité qu'a l'agent infectieux de quitter le réservoir et d'être au contact avec l'extérieur.
- établissement de l'existence de voies de transmission entre l'agent infectieux qui a quitté son réservoir et une personne cible. Ces voies de transmission peuvent être directes (produits absorbés, alimentation, air, etc.), semi-directes (par contact manuel ou physique), ou indirectes par l'intermédiaire de vecteurs (poussières, insectes,...).
- établissement de l'existence de portes d'entrée chez une personne hôte réceptive. Ces portes sont la peau, les voies respiratoire, les muqueuses, etc.

Dès lors qu'un réservoir susceptible d'être la source d'une contamination a été identifié dans un service, une administration, une entreprise, etc. il convient de mettre en place des mesures d'intervention. Ces mesures consistent à couper la chaîne épidémiologique en supprimant un ou plusieurs des trois maillons restants. Des « barrières » sont mises en place dans le dispositif professionnel (moyens de protection) pour s'interposer entre la source des prions et les cibles potentielles.

Comme exemples de précautions citons l'utilisation systématique d'instruments à usage unique

(mais ceci déplace le problème vers les services chargés du traitement des déchets), le nettoyage automatique des équipements (qui supprime l'exposition des agents, mais les zones de nettoyage doivent à leur tour être nettoyées et les déchets et effluents issus du nettoyage doivent être traités), les voies de transmission possibles (circuit d'aération, circuits hydrauliques, hygiéniques, etc.) doivent être contrôlés et traités, emploi de sas, confinements, etc.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) recommande les procédures suivantes pour désactiver les prions dans les échantillons que l'on veut étudier:

- emploi de la chaleur humide, dans une autoclave de 136°C pendant 18 minutes (puisque le prion résiste à la chaleur sèche) ;
- emploi de la soude 1N (normale) pendant 1 heure ;
- emploi de l'eau de Javel pure pendant 1 heure.

mais ces procédés sont contrariés par l'usage du formol qui est courant dans les hôpitaux ou les laboratoires pour conserver les échantillons.

Chaque activité nécessite des barrières adaptées et leur identification fait l'objet d'études de sécurité. Mais dans tous les cas, et en vertu de l'un des principes fondamentaux en technique d'Hygiène et Sécurité du Travail (HST), les protections collectives devront toujours être recherchées en priorité devant les protections individuelles (protection des mains, des yeux, de la peau...) : c'est la responsabilité de l'employeur qui est engagée, à travers toute la chaîne hiérarchique professionnelle.

3-4 - Aspects réglementaires

Le référentiel de l'INRS (qui a un rôle d'expert auprès du Ministère du Travail) et les textes et recommandations du Ministère de la Santé sont les plus à même de fournir une vision complète de la réglementation en vigueur.

Citons de manière non exhaustive les différentes lois en la matière :

- en amont de toute problématique de risque de contamination par un agent infectieux quel qu'il soit, le **décret n° 94-352 du 4 mai 1994** légifère sur les actions de prévention des travailleurs contre les risques d'exposition à des agents biologiques.
- en complément du décret précédent, **l'arrêté du 18 juillet 1994** apporte des précisions sur les agents pathogènes.
- le traitement et l'élimination des déchets produits par les activités professionnelles et comportant un risque infectieux font l'objet du **décret n° 97-1048 du 6 novembre 1997**.
- les mesures de confinement et de protection dans les laboratoires font l'objet de **l'arrêté du 13 août 1996**.
- la **circulaire n° DGS/5C/DH0S/E2/2001/138 du 14 mars 2001** de la Direction Générale de la Santé traite de la réduction des risques de contamination par les prions lors des traitements de soin ou de diagnostic médicaux, ainsi que du traitement des déchets produits lors de ces traitements.

Comme les recherches en matière de prévention des risques associés aux ESST sont menées conjointement par l'INRS et des organismes comme l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), le CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), le CEA (Commissariat à l'Energie Atomique), l'AFFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), l'INVS (Institut de Veille Sanitaire) ou l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), il est recommandé de consulter les sites et documentations de ces entités pour connaître l'état de l'art et les recommandations relatifs aux maladies à prions et leurs risques professionnels.

Bibliographie

- Colette Le Bâcle, Marie-Cécile Bayeux-Dunlas, Graziella Dornier : *Guide ED 5016, les prions d'origine humaine en milieu de travail* – INRS, juillet-août 2002

- INRS, TD73 : *Les maladies à prions animales et humaines* – 22^e symposium national de médecine agricole, Tours, 1^{er} juin 1995
- INRS : *Les risques infectieux en milieu professionnel* – Travail et Sécurité, juillet-août 1989, pp. 450-474
- INRS : *Prévenir le risque infectieux au laboratoire* – Travail et Sécurité, octobre 1991, pp. 586-589
- Dominique Dormont : *Maladies à prions, maladies émergentes et risques pour la santé publique* – XIV^e journée de l'Ordre du 8 novembre 2001, Bulletin de l'Ordre n° 373, décembre 2001, pp. 471-481.
- Pierre-Marie Lledo : *Histoire de la vache folle* – Presses Universitaires de France, Paris, 2001
- Pierre-Marie Lledo : *Les maladies à prions* – « Que sais-je ? » n° 3631, Presses Universitaires de France, 2002
- Dominique Dormont : *Biologie des agents transmissibles non conventionnels ou prions* – Rev. neurol., 154, Paris, 1998, pp. 142-151
- J. Cuillé, P. L. Chelle : *La tremblante du mouton est bien inoculable* – Compte rendu de l'Académie des Sciences, Paris, 206, 1938, pp. 1687-1688
- C. Tranchant, J. M. Warter : *Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker* – Rev. neurol., 154, Paris, 1998, pp. 152-157
- A. Kalin, E. Burseaux : *Le lien entre l'encéphalopathie spongiforme bovine et le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob* – Médecine/Science, 13, 1997, pp. 62-65
- Stanley B. Prusiner : *Les maladies à prions* – Pour la Science, pp. 42-50, mars 1995
- C. I. Lasmezas, J.-P. Deslys, O. Robain, A. Jaegly, V. Beringue, J.-M. Peyrin, F.-G. Fournier, J.-J. Hauw, J. Rossier, D. Dormont : *Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein* – Science, 275, 1997, pp. 402-405
- R. G. Will, J. W. Ironside, M. Zeidler, M. Cousens, S. N. Estibeiro, K. Alperovitch et al. : *A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom* – Lancet, 347, 1996, pp. 921-925
- S. Lehmann: *Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines* – Médecine/Science, 12, 1996, pp. 949-958
- P. Deslys, A. Picot : *la vache folle. Les risques pour l'homme* – Flammarion, mai 2001