

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE -ALGER

المدرسة الوطنية للبيطرة - الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

THEME

*L'ESB ET SECURITE
ALIMENTAIRE
« Etude biobibliographique »*

Présenté par : *BOURANE Asma Rym Nacéra*

Soutenu le : 26/06/2005

LE JURY :

Président : Mme TEMIM (Maître de Conférence).

Promoteur : Mr BENOUADAH (Maître de Conférence).

Examineur 1: Mr BENEDDOUCHE (Chargé de cours).

Examineur 2: Mr HAMDY (Chargé de cours).

Année Universitaire : 2004/2005

Remerciements :

Je remercie en premier lieu le nom de Dieu le clément et
mésiricordieux qui par sa grâce, j'ai réalisé ce modeste travail

J'adresse mes remerciements à mon promoteur Dr Benouadah
d'avoir accepté de diriger ce travail et en témoignage de l'aide
précieuse qu'il m'a apporté tout au long de mon travail. Je le
remercie vivement pour toute chose qu'il m'a apprise, ses
efforts, ses précieux conseils et surtout sa gentillesse.

Mes sincères remerciements vont à : Madame TEMIM pour
m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance, et
Mr Bendeddouche et Mr Hamdi d'avoir accepté de faire
partie des membres du jury.

Dédicaces

A mes très chers parents.

A mes frères et ma chère soeur : Meriem.

A tous mes ami(e) s.

Bourane Asma Rym Nacéra.

SOMMAIRE

Chapitre I: Les Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles Animales

I.1. Historique	1
I.2. Statistiques des cas d'Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)	5
I.3. Statistiques des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob	8

Chapitre II: l'encéphalopathie spongiforme bovine

II.1. Origine de la maladie de la vache folle	12
II.1.1. Les différentes Hypothèses	13
II.1.1.1. Hypothèse directrice	13
II.1.1.2. Hypothèse de l'infection endémique	14
II.1.1.3. Hypothèse « environnementale » de la maladie	14
II.2. Généralités de l'ESB	15
II.3. Les symptômes	16
II.4. Lésions de l'ESB	16
II.4.1. Répartition des lésions de l'ESB	17
II.4.2. Spécificité des lésions	20
II.5. Diagnostic	20
II.5.1. Diagnostic histopathologique de l'ESB	21
II.5.2. Principes et contraintes du diagnostic histopathologique de l'ESB	21
II.5.3. Prélèvement destin é au diagnostic histologique de l'ESB	22
II.5.3.1. Prélèvement de la tête	22
II.5.3.2. Hygiène et sécurité des manipulations des prélèvements provenant d'animaux suspects de l'ESB	23
II.5.4. Les tests de diagnostic rapide de l'ESB	24

Chapitre III: les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines

III.1. La Maladie de Creutzfeldt Jacob	27
--	----

III.1. 1. La maladie de Creutzfeldt Jacob sporadique	27
III.1.1.1. Critères de Masters des ESST humaines	28
III.1.2. La maladie de Creutzfeldt Jacob familiale	28
III.1.3. La maladie de Creutzfeldt Jacob iatrogénique	29
III.1.4. La nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt Jacob	31
III.2. Les maladies apparentées à la maladie de Creutzfeldt Jacob	32
III.2.1. Le Kuru	32
III.2.2. Le Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker	34
III.2.3. L'Insomnie Fatale Familiale	34
III.2.4. La maladie d'Alpers	34
III.2.5. Affection faisant l'objet d'explorations	34

Chapitre IV: Nature de l'agent des maladies à prions

IV.1. Nature de l'agent des maladies à prions	36
IV.1.1. Le facteur viral	36
IV.1.2. Le facteur prion	36
IV.2. Les différentes hypothèses	37
IV.2.1. Hypothèses virologiques classiques	37
IV.2.2. Hypothèses dites « protéiques »	37
IV.2.3. hypothèses « mixtes »	38
IV.3. Définition	39
IV.4. Caractéristiques biologiques et physico-chimiques	39
IV.5. Tests de dépistage	41

Chapitre V: Transmissibilité de l'Encéphalopathie spongiforme bovine

V.1. La transmissibilité de l'ESB	44
V.1.1. Transmission intra-spécifique	44
V.1.2. Transmission mère- veau	44
V.1.3. Transmission inter-spécifique et la barrière d'espèce	45
V.1.4. Transmission de l'ESB à l'homme	46

V.1.5. <i>Transmission par transfusion</i>	47
V.2. <i>Les modes de Contamination invoqués</i>	47
V2.1. <i>L'alimentation</i>	47
V.2.1.1. <i>Des ruminants</i>	47
V.2.1.2. <i>Des humains</i>	48
V.2.2. <i>La gélatine</i>	49
V.2.3. <i>L'homéopathie</i>	49
V.2.4. <i>les cosmétiques</i>	50

Chapitre VI : ESB et santé publique

VI.1. <i>ESB et santé publique</i>	51
VI.1.1. <i>Recommandations de l'OMS : (Annexes du 3 avril 1996.)</i>	52
VI.1.1.1. <i>Encéphalopathie spongiforme bovine</i>	52
VI.1.1.2 <i>Variantes de la maladie de Creutzfeldt Jacob</i>	53
VI.2. <i>Mesures sanitaires vétérinaires et de santé publique</i>	54
VI.2.1. <i>Mesures vétérinaires</i>	54
VI.2.2. <i>Mesures de restriction des échanges</i>	54
VI.2.3. <i>Mesures de précaution applicables aux produits transformés</i>	55
VI.2.4. <i>alimentation infantile</i>	55
VI.2.5. <i>Nouvelles mesures</i>	55
VI.3. <i>Le réseau d'épidémiosurveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine</i>	56
VI.3.1. <i>Introduction</i>	56
VI.3.2. <i>Objectif Généraux du réseau</i>	56
VI.3.3. <i>Rôle des vétérinaires sanitaires et des vétérinaires</i> <i>coordonnateurs dans l'épidémiosurveillance de l'ESB</i>	56
VI.3.3.1. <i>Le réseau passif</i>	57
VI.3.3.2. <i>Le réseau actif</i>	57
VI.3.3.3. <i>Le protocole pilote</i>	57
VI.3.3.4. <i>Le protocole sur échantillonnage</i>	57

<i>VI.3.4. Les textes de l'épidémiosurveillance dans les arrêtés ministériels</i>	<i>57</i>
---	-----------

Chapitre VII : Mesures préventives prises en Algérie.

<i>VII. 1. Système de surveillance algérien des maladies animales</i>	<i>61</i>
---	-----------

Conclusion.

Liste de Tableaux :

Tableau 1 : Répartition annuelle des cas d'ESB confirmés en Grande-Bretagne (d'après l'Office International des Epizooties, le 6 août 1996).

Tableau 2 : Répartition des cas d'ESB dans les troupeaux anglais (d'après J. Welesmith, Central Veterinary Laboratory)

Tableau 3 : Répartition annuelle des cas d'ESB confirmés dans le Royaume-Uni hors Grande-Bretagne (d'après l'Office International des Epizooties).

Tableau 4 : Répartition annuelle des cas d'ESB confirmés hors Royaume-Uni (Office International des Epizooties).

Tableau 5 : Evolution de l'épidémie en Grande-Bretagne.

Tableau 6 : Nombre de cas de MCJ suspectés et confirmés au Royaume-Uni de 1985 à juin 1996. (d'après The National CJD Surveillance Unit).

Tableau 7 : Nombre de cas de MCJ Sporadiques confirmés au Royaume-Uni de 1970 à avril 1996. (d'après The Lancet, vol 347, 6 avril 1996).

Tableau 8 : Incidence de la MCJ dans différents pays. (D'après Creutzfeldt-Jacob disease surveillance in The United KING DOM. Fourth annual report August 1995,1990).

Tableau 9 : Résistance de l'agent de la tremblante aux procédés d'inactivation.

Tableau 10 : Niveaux d'infectuosité détecté selon les différentes catégories de tissus vis-à-vis de la Tremblante (d'après l'OMS 1992).

Tableau 11 : Classification des tissus contaminants selon le titre infectieux et la période d'incubation de la Tremblante naturelle chez le mouton. (d'après Will R.G., 1991).

Liste des figures :

Figure 1 : Répartition géographique des pays ayant déclaré au moins un cas confirmé d'ESB entre 1989 et 9 janvier 2004.

(www.oie.int/cartes/BSE/f_Monde_BSE.htm.)

Figure 2 : Lésions de spongiose Tremblante (Mouton).

(www.jouy.inra.fr/unites/vim/prion/le-prion.htm).

Figure 3 : Lésions de spongiose Maladie de la vache folle.

(www.jouy.inra.fr/unites/vim/prion/le-prion.htm).

Figure 4 : Lésions de spongiose maladie de Creutzfeldt-Jacob (Homme).

(www.jouy.inra.fr/unites/vim/prion/le-prion.htm).

Figure 5 : Lésions de spongiose Kuru (Homme).

(www.jouy.inra.fr/unites/vim/prion/le-prion.htm).

Figure 6 : Représentation de la forme normal de la protéine PrP (à gauche) et de la forme infectieuse (à droite), le prion (PrP-res), selon l'équipe de Stantley B.

Prusiner. (www.Stanford.edu/group/virus/prions/prions2.html)

Introduction :

Le risque alimentaire est au premier plan de la récente actualité, à travers plusieurs « affaires ». Le risque alimentaire paraît être soudainement entré dans la catégorie des risques majeurs pour l'homme.

L'encéphalopathie spongiforme bovine « vache folle » et la forme spécifique de la maladie de Creutzfeldt Jacob chez l'homme qui pourrait lui être associée, a constitué un traumatisme majeur pour l'opinion, que les épisodes les plus récents (et plus meurtriers) de salmonelloses, listérioses et autres colibacilloses, sont venus renforcer. En même temps tous les indicateurs de santé publique s'accordent sur une augmentation régulière de l'espérance et de la qualité de vie dans les pays développés, et ne montrent aucune rupture récente de cette tendance. En effet, au-delà du risque sanitaire proprement dit, les réactions de peur ou de rejet intègrent tout un ensemble, d'autres considérants touchés aux conditions sociologiques, économiques et environnementales dans les quelles les aliments sont produits, transformés et consommés.

I.1 Historique :

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles sont des maladies humaines et animales lentes dégénératives du système nerveux centrale, dont l'évolution est toujours fatale et dont l'étiologie n'est toujours pas connue.

La description de la Tremblante du mouton remonte à 1730. De 1730 à 1997 il est à noter les événements suivants :

- **1900**, description du Kuru.
- **1926**, description du Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker.
- **1936**, mise en évidence de la transmissibilité des encéphalopathies spongiformes
- Subaiguës transmissibles (ESST) à l'école vétérinaire de Toulouse.
- **1947**, description de l'ESST du vison. Onze élevages ont été touchés aux Etats-Unis de 1947 à 1991. la contamination est le fait de farines de viande.
- **1958**, démonstration de la possibilité de faire grandir des enfants atteints de nanisme hypophysaire.
- **1959**, constatations de la similitude entre le Kuru, encéphalopathie sévissant chez l'homme en Nouvelle-Guinée, et la tremblante du mouton.
- **1966**, transmission du Kuru au chimpanzé.
- **1967**, description de la maladie du dépérissement chronique chez le wapiti (cerf-`mulet des Rocheuses).
- **1968**, transmission de maladie de Creutzfeldt Jacob au chimpanzé.
- **1976**, prix Nobel de Médecine décerné à C-Gajdusek pour ses études sur le Kuru.
- **1979**, l'incidence annuelle de la maladie de Creutzfeldt- Jacob est d'environ un cas par million d'habitants dans tous les pays ; avec absence de corrélation géographique entre cette incidence chez l'homme et celle de la tremblante chez les ovins.
- **1980**, transmission du Kuru et de la maladie de Creutzfeldt-Jacob au singe écureuil par l'alimentation.
- **1982**, L'agent de la tremblante serait 'de nature protéique' Prusiner lui donne le nom de prion.
- **1985**, le gène du prion est omniprésent chez les mammifères (Weissmann, Prusiner et Coll.). Première description d'une ESST chez le nyala d'un zoo anglais, et en avril 1985, premiers cas de vache folle en Grande-Bretagne. Ainsi que l'apparition de la maladie de Creutzfeldt-Jacob iatrogéniques due à l'hormone de croissance.
- **1987**, ESST observées chez le gemsbok, l'élan du Cap, le grand Koudou.

- **Juin 1988**, l'encéphalographie spongiforme bovine (ESB) devient une maladie à déclaration obligatoire en Grande-Bretagne.
- **Le 18 juillet 1988**, interdiction d'utiliser des farines de viande et d'os (FVO) provenant de ruminants pour alimenter d'autres ruminants.
- **Décembre 1988**, interdiction d'utiliser toute farine d'origine animale provenant de ruminants ou autres espèces.
- **1989**, épidémie d'ESST féline, Premières descriptions d'ESST chez l'élan du cap, l'oryx d'Arabie, le grand Koudou.
- **Le 9 avril 1990**, mesures de consigne et d'abattage séparés pour les bovins suspectés d'ESB : après confirmation par l'examen du cerveau, destruction de la carcasse et des abats réglementée.
- **Le 8 juin 1990**, décision communautaire demandant l'utilisation par le Royaume-Uni d'un fichier informatisé permettant de garantir l'identification des animaux.
- **Juin 1990**, l'ESB est devenue une maladie contagieuse à déclaration obligatoire en France.
- **Le 25 septembre 1990**, interdiction d'utiliser les abats à risques (cerveau, moelle épinière, amygdale, rate, intestin) dans les aliments destinés aux animaux.
- **Décembre 1990**, mise en place d'un réseau national d'épidémiologie-surveillance pour détecter l'apparition de cas d'ESB.
- **Mars 1991**, premier cas de vache folle française déclarée dans les Côtes-d'Armor. également, ESST chez une Autruche.
- **1992**, première description de la tremblante du mouflon et Description d'ESST chez le guépard et le puma. Il à été décrive également, la mise en place par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) d'un réseau de surveillance de la MCJ en France.
- **Juin 1992**, retrait de dix-neuf médicaments contenant des extraits bovins en France.
- **Le 27 juin 1994**, interdiction de l'utilisation pour l'alimentation des ruminants dans les Etats membres des protéines ayant pour origine des tissus ruminants ou viande de mammifères non identifiés. Sont également prévues des conditions de transformation des déchets pour l'inactivation des agents de l'ESB.
- **Le 27 juillet 1994**, décision imposant au Royaume-Uni la destruction des abats (cervelle, moelle épinière, thymus, amygdales, rate, intestins) des bovins âgés de plus de six mois.
- **Le 20 mars 1996**, le gouvernement britannique déclare officiellement qu'une étude

scientifique suggère la possibilité d'une transmission entre la maladie de la vache folle et celle de Creutzfeldt-Jacob.

- **Le 27 mars 1996**, la commission européenne déclare un embargo total sur la viande de bœuf britannique et les produits qui en sont dérivés.
- **Le 3 avril 1996**, plan d'urgence du Conseil des ministres : décision de cesser toute introduction de bovins de plus de trente mois sur les chaînes d'abattage et d'interdire leur utilisation par les industries pharmaceutiques ou cosmétiques. Il a été décidé la destruction des carcasses et les abats spécifiés seront éliminés.

Indication obligatoire de non utilisation des produits contenant des farines de viande et d'os pour l'alimentation des ruminants.

Mise en place demandée pour un système d'étiquetage de la viande et des produits dérivés.

Demande de plan d'abattage obligatoire aux prés de la Grande-Bretagne.

- **Le 1^{er} juin 1996**, le Veterinary Record annonce que le mouton peut être contaminé par absorption orale de 0.5 g de tissu cérébral provenant de bovins atteints d'ESB. Cet essai montre également l'infectiosité de la rate.
- **Le 3 juin 1996**, proposition d'un plan d'abattage britannique pour quatre-vingt mille bovins et levée partielle de l'embargo décidée sur la gélatine, le suif, le sperme.
Condition : ces produits doivent avoir une origine garantie (troupeaux indemnes) et les processus de traitement devront être approuvés et contrôlés pour en assurer l'innocuité.
- **Le 5 juin 1996**, sont officiellement reconnus onze cas de personnes infectées par le prion (et cinq cas suspects) en Grande-Bretagne ainsi qu'un cas en France (deux autres cas suspects) : tous présentent les mêmes symptômes d'une nouvelle forme de MCJ.
- **Le 10 juin 1996**, l'Allemagne déclare engager des poursuites à l'égard de la Grande-Bretagne devant la Cour européenne de justice pour « non protection de la santé des consommateurs »
- **Le 14 juin 1996**, une expérimentation menée sur des singes macaques par des chercheurs du Commissariat à l'énergie atomique (CEA) et de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale depuis 1991 confirme le risque épidémiologique de l'ESB pour l'homme. Les singes, après contamination par injections de matières cervicales provenant de vaches atteintes d'ESB, présentent des lésions de MCJ en tous points comparables à celles observées pour les MCJ humaines constatées en Grande-Bretagne et en France.
- **Le 15 juin 1996**, décret ajoutant la tremblante du mouton et de la chèvre à la liste des maladies réputées contagieuses et dont la déclaration devient obligatoire aux prés des services vétérinaires.

- **Le 20 juin 1996**, sur l'avis des experts, la décision est prise de n'utiliser pour les farines de viande que les carcasses d'animaux déclarés propres à la consommation humaine : cadavres et saisie d'abattoirs seront incinérés.
- **1997**, prix Nobel à Prusiner démonstration que l'agent de l'ESB et celui de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob qui ont des propriétés très similaires l'hypothèse d'une contamination des humains par l'agent de l'ESB se trouve ainsi confirmée.
- **Le 2 octobre 1997**, Moira Bruce et son équipe démontrent que l'ESB est transmissible à l'Homme.
- **Le 15 décembre 1997**, les Etats-Unis décident un embargo total sur les viandes bovines et ovines européennes.

I.2. Statistiques des cas d'Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

Au Royaume-Uni, le nombre de cas d'ESB confirmé en Grande-Bretagne (Pays de Galles, Ecosse et Angleterre) depuis le début de l'épidémie est de 160 034 au 31 mai 1996, qui se répartissent comme indiqué dans les tableaux 1, 2 et 3. (L'INRA n° 13).

Tableau 1 : Répartition annuelle des cas d'ESB confirmés en Grande-Bretagne (d'après l'Office international des épizooties, le 6 août 1996).

Ci-dessous :

<i>Année</i>	<i>Nombre de cas confirmés</i>
1987	132
1988	1910
1989	6863
1990	12829
1991	22613
1992	34712
1993	36271
1994	25579
1995	15453
1996	3672*

*au 31 mai.

Tableau 2. Répartition des cas d'ESB dans les troupeaux bovins anglais (d'après J. Welesmith, Central Veterinary Laboratory, UK).

<i>Nombre total de cas confirmés</i>	160540
<i>Nombre de troupeaux touchés</i>	33455
<i>Proportion de troupeaux de vaches infectées</i>	59,4%
<i>Proportion de troupeaux de vaches allaitières infectées</i>	15,4%

A ces chiffres, il faut ajouter les cas identifiés dans les autres régions de la couronne britannique, à savoir ceux de l'Irlande du nord, des Tics de Jersey, Guernesey et de Man:

Tableau 3 : Répartition annuelle des cas d'ESB confirmés dans le Royaume-Uni hors Grande-Bretagne (d'après l'Office International des épizooties).

<i>Année</i>	1986-87	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996*
Régions Britanniques										
Irlande du nord	0	3	30	100	170	333	487	363	170	52
Jersey	0	1	4	8	14	23	37	22	10	1
Guernesev	4	34	52	83	75	92	115	71	44	13
Ile de Man	0	6	6	22	67	109	110	55	33	2

*au 31 mai.

Le nombre total de cas d'ESB pour tout le Royaume-Uni est donc de 162 855, cas au 31 mai 1996. Ce chiffre officiel n'est qu'une estimation minimale. En raison d'une durée d'incubation très longue (4 à 5 ans), des animaux infectés ont pu être abattus et consommés avant que n'a paraissent les premiers symptômes de la maladie. Ainsi, d'après une étude britannique 1 800 000 bêtes incubant l'ESB seront entrées dans la chaîne alimentaire humaine depuis l'apparition de la maladie jusqu'en 2001, en prenant pour hypothèse l'absence de cas de vaches nées après 1991. Les épidémiologistes britanniques ont également estimé que ce nombre pourrait atteindre pour cette même période 8 000 000 bêtes, si la transmission verticale mère- veau est confirmée.

Dans le reste du monde le nombre de cas d'ESB confirmé par l'épidémie est donné dans le tableau 4, ci-dessous.

Tableau 4 : Répartition annuelle des cas d'ESB confirmés hors Royaume-Uni (Office international des épizooties).

<i>Pays</i>	<i>1987</i>	<i>1988</i>	<i>1989</i>	<i>1990</i>	<i>1991</i>	<i>1992</i>	<i>1993</i>	<i>1994</i>	<i>1995</i>	<i>1996</i>	<i>Total</i>
Irlande	0	0	15	14	17	18	16	19	16	10**	125
Suisse	0	0	0	2	8	15	29	64	68	40**	226
Portugal	0	0	0	1***	1***	1***	3***	12	14	26**	58
France	0	0	0	0	5	0	1	4	3	11 **	24

** Dates des données pour 1996: le 31 octobre pour la Suisse, le 14 octobre pour le Portugal, le 01 mai pour l'Irlande et le 28 octobre pour la France.

*** cas importés du Royaume-Uni.

A ces chiffres, on peut ajouter ceux des pays ayant importé sur leur territoire des bovins vivants contaminés en provenance du Royaume-Uni : Allemagne : 4 cas ; îles Malouines : 1 cas ; Canada 1 cas ; Italie : 2 cas ; Danemark : 1 cas ; Oman : 2 cas.

Tableau 5 : l'évolution de l'épidémie en Grande-bretagne

<i>Année</i> <i>Age</i> <i>des bovins</i>	<i>1995</i>		<i>1996</i>		<i>1997</i>		<i>1998</i>		<i>1999</i>	
	<i>basse</i>	<i>haute</i>								
3	330	490								
4	1520	1860	1100	2000						
5	3360	3870	1510	2120	1090	2280				
6	3120	3650	1790	2410	800	1320	580	1420		
7	3260	3620	1260	1630	720	1080	320	590	230	640
8	1260	1420	1290	1620	500	730	290	480	130	260
9	370	440	570	760	590	860	230	390	130	260
10	150	160	190	240	290	420	300	480	110	210
11+	90	120	100	150	130	230	200	390	210	450
<i>Age non</i>	420	490	250	340	130	220	60	120	30	60
<i>Total</i>	13888	16110	8050	11270	4250	7130	1970	3870	840	1880
<i>Moyenne</i>		14995		9660		5690		2920		1360

Nombre de cas confirmés pour l'année 1995 : 14995

Ce tableau récapitule les résultats des travaux de Stekel, Nowak et Southwood, « Prédiction de future BSE spread », publiés dans Nature le 21 mai 1996. Deux méthodes statistiques d'estimation du nombre de cas d'ESB dans le cheptel britannique par âge de 1995 à 1999 ont été utilisées par les auteurs, donnant ainsi une valeur haute et une valeur basse. Les chiffres obtenus en 1995 (15 453 cas confirmés) correspondent à l'estimation moyenne du nombre de cas pour l'année 1995, faite par les auteurs.

I.3. Statistiques des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie très rare. Son incidence est la même dans tous les pays et se situe entre 0,5 et 1 nouveau cas par million d'habitants et par an. Trois foyers (deux en ex-Tchécoslovaquie et un en Israël chez des Juifs d'origine libyenne), dans lesquels l'incidence est de 5 à plus de 100 cas par million d'habitants et par an, ont été décrits : en fait, ces foyers correspondent à des formes à haut déterminisme génétique. Depuis 1990, les spécialistes britanniques ont mis en place une surveillance épidémiologique élargie à tous les cas de MCJ, quel que soit l'âge des victimes. Les tableaux VI et VII illustrent le suivi de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Royaume-Uni durant la période 1985 juin 1996. (L'INRA n° 13).

Tableau 6 : Nombre de cas de MCJ suspectés et confirmés au Royaume-Uni de 1985 à juin 1996

(D'après The National CJD Surveillance Unit)

<i>Année</i>	<i>Cas suspectés</i>	<i>Cas sporadiques</i>	<i>Cas iatrogènes</i>	<i>Cas familiaux</i>	<i>Cas de MCJ atypiques</i>	<i>Total de cas confirmés ou</i>
1985	/	26	1	1	/	28
1986	/	26	0	0	/	26
1987	/	21	0	0	/	24
1988	/	23	1	1	/	23
1989	/	28	2	1	/	31
1990	52	26	5	0	/	31
1991	75	32	1	3	/	36
1992	96	44	2	4	/	51
1993	78	37	4	2	/	46
1994	115	53	1	2	/	59
1995	86	33	4	1	3	45
1996	56	12e	0	0	11+**	32**

** fin septembre 1996

Tableau 7 : Nombre de cas de MCJ. Sporadiques confirmés au Royaume-Uni de 1970 à avril 1996. (Pour des patients âgés de moins de 45 ans).

<i>Tranche d'age</i> <i>Année</i>	<i>< 30</i>	<i>30-40</i>	<i>35-39</i>	<i>40-44</i>	<i>Total</i>
<i>1970-79</i>	1	2	3	2	8
<i>1980-84</i>	1	1	3	1	6
<i>1985-89</i>	0	0	3	3	6
<i>1990-94</i>	0	0	1	2	3
<i>1995-96</i>	6	3	0	1	10
<i>Total</i>	8	6	10	9	33

(D'après Tire Lancer, Vol 347, 6 avril 1996)

L'augmentation de l'incidence de la MCJ au cours des dernières années est généralement attribuée à l'amélioration des méthodes de diagnostic de cette maladie et à la mise en place de réseaux de surveillance coordonnés au cours des années 90 (notamment au niveau de l'Union européenne).

Tableau 8 : Incidence de la MCJ dans différents pays

(D'après Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the United Kingdom. Fourth annual report August 1995).

<i>Pays</i>	<i>Période</i>	<i>Incidence cas confirmés/million d'hab.</i>	<i>Pays</i>	<i>Période</i>	<i>Incidence cas confirmés/million d'hab.</i>
Chili	1955-1972	0,10	Royaume-Uni	1970-1979	0,31
	1973-1977	0,31		1980-1984	0,47
	1978-1983	0,69		1985-1989	0,46
				1990-1994	0,82
Tchécoslovaquie	1972-1986	0.66	Pays-Bas	1993-1994	0,92
France	{ 1968-1977	0,34	USA	1973-1977	0,26
	1978-1982	0,58		1986-1988	0,83
	1992-1994	0,81			
Allemagne	1979-1990	0,31	Nouvelle-Zélande	1980-1989	0,88
	1993-1994	0,68			
'Israël	1963-1972	0,75	Japon	1975-1977	0,45
	1963-1987	0,91			
Italie	1958-1971	0.05	Suisse	1988-1990	0,80
	1993-1994 L	0,61			

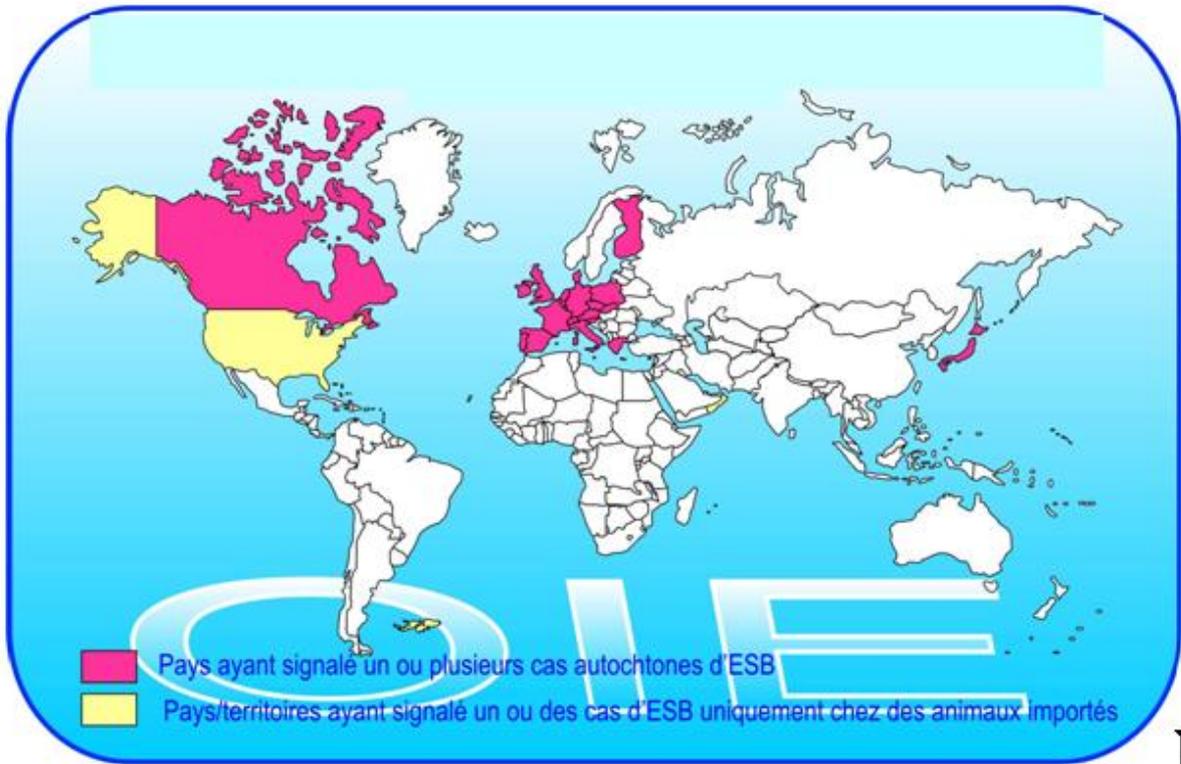


Figure 1 : Répartition géographique des pays ayant déclaré au moins un cas confirmé d'ESB entre 1989 et 9 janvier 2004.

II.1. Origine de la maladie de la vache folle :

Depuis les toutes premières descriptions officielles de la maladie de la vache folle en Grande-Bretagne, les tentatives d'explication sont multiples, certaines ayant plus une argumentation politique que scientifique. La première hypothèse pour expliquer l'épidémie de la vache folle britannique fait appel à une possible origine vaccinale car cela avait été le cas pour la tremblante du mouton induite par le vaccin contre le Louping-ill ou encéphalite écossaise, elle est par la suite infirmée. Une contamination par contact direct avec des moutons atteints de la tremblante est également envisagée mais ne correspond pas à une explication satisfaisante (Jill-Patrice Cassuto, 1999). L'histoire du sida a elle aussi été marquée à son début par la distillation d'une information alarmiste et non fondée, consistant à impliquer le vaccin contre l'hépatite B, dans la propagation du virus du sida. Comme pour le sida encore, l'hypothèse d'une origine africaine pour l'encéphalopathie spongiforme bovine est avancée et déculpabilise les britanniques (Jill-Patrice Cassuto, 1999). En effet, la Grande-Bretagne a importé de 1970-1980 une quantité importante de farines animales de viande et d'os de provenance d'Afrique du Sud Ouest et particulièrement du BOSTSWANA, or il est incontestable que certains animaux sauvages africains (nyala, grand koudou, guépard..) peuvent présenter des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) l'hypothèse d'une contamination par des mites du fourrage est avancée par des chercheurs américains et islandais pour expliquer cette anazootie. Ces mites, présentes dans les herbages et le foin, serviraient de réservoir à l'agent d'ESB et contamineraient d'année en année les troupeaux, la encore, on retrouve une similitude avec le sida pour lequel le rôle des moustiques avait été incriminé puis infirmé. Il est remarquable de constater que de nombreuses analogies existent entre l'histoire du sida et celle de la maladie de la vache folle. Pour Jeanne Brugère-Picoux, de l'École Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort, une contamination de bovins par la tremblante a été signalée par Sarradet en 1883, il y a un siècle. Ce serait donc un vétérinaire français qui aurait identifié qualifiant à l'époque l'affection de « tremblante du boeuf ».

En fait il apparaît que c'est le recyclage aberrant d'un agent transmissible non conventionnel (ATNC) à partir de farines de viande et d'os qui est à l'origine de l'épidémie d'ESB.

-En effet, en 1981 les équarisseurs anglais cessent d'utiliser des solvants hydrocarbures (pourtant susceptibles d'éliminer les agents infectieux) pour augmenter l'extraction de la graisse et abaissent les températures de cuisson des viandes, lesquelles servent d'alimentation au bétail. Des cas de vache folle apparaissent mais ne sont pas répertoriés en 1985. Le premier cas est officiellement enregistré en 1986. Les farines alors incriminées contiennent 15% de bovins (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

-En 1988, les autorités britanniques colligent tous les cas de vaches folles en se focalisant sur l'origine géographique.

-Elles sont frappées de constater que l'incidence de la maladie est totalement différente dans l'Ile de Guernesey et ce sur des bovins de même race. Le facteur différentiel s'avérer être le mode d'alimentation, la nourriture n'ayant pas la même provenance dans les deux Iles. Les épidémiologistes, sont dès lors une très forte conviction concernant l'origine de la maladie (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

II.1.1. Les différentes Hypothèses :

Trois hypothèses sont actuellement proposées pour expliquer l'apparition de l'ESB en Grand Bretagne.

II.1.1.1. Hypothèse directrice :

Franchissement de la barrière d'espèce par l'agent de la tremblante du mouton par l'intermédiaire des farines animales. Dans cette hypothèse, qui est restée longtemps la plus probable, l'ESB résulterait de la consommation de farines d'os et viande ovine contaminés par la tremblante incorporées aux aliments comme complément protéique. Initialement, la fabrication de ces farines était réalisée avec un procédé utilisant des hautes températures de stérilisation et une étape d'extraction des graisses par solvants organiques. Mais en 1981, les températures de stérilisation ont été abaissées tandis que l'étape de l'extraction des graisses par solvants a été éliminée par souci de rentabilité économique et nutritionnelle. Il semble que ces changements de processus entraînent une augmentation de la contamination par l'agent de la tremblante des farines distribuées aux bovins. Cette surexposition aurait alors permis à l'agent de la tremblante de franchir la barrière d'espèce et de provoquer l'apparition de l'ESB dans le cheptel britannique. Bien que la tremblante du mouton puisse être transmise expérimentalement à la vache et provoque l'apparition d'une encéphalopathie spongiforme, les aspects cliniques et neuropathologies de cette infection sont différents de ceux de l'ESB. Ceci a poussé certains auteurs à formuler l'hypothèse que l'ESB résulterait d'une infection endémique bovine amplifiée par le recyclage des carcasses bovines en farine animales (L'INRA n° 13).

III.1.2. Hypothèse de l'infection endémique :

Selon cette hypothèse, l'origine de l'ESB ne serait pas ovine mais bovine c'est-à-dire quelle résulterait d'une infection due à un prion bovin présent à un faible niveau endémique dans la population. Le recyclage à grand échelle des carcasses bovines dans la production de farines animales, associés aux modifications du procédé de fabrication, a alors conduit à l'amplification de la maladie et débouché sur l'épidémie actuelle. Cette hypothèse s'appuie sur un certain nombre d'observations et d'expériences concernant l'ESB :

- La maladie de la vache folle était vraisemblablement présente de façon sporadique avant 1985 en Europe comme le laisse penser la description faite en 1883 par un vétérinaire français d'un cas de tremblante du boeuf.
- Le caractère univoque de la maladie par rapport à la tremblante des ovins. En effet, contrairement à la tremblante, l'ESB semble engendrée par une seule et unique souche de prion.
- Les expériences de transmission de la tremblante à des veaux ont permis d'aboutir à l'apparition d'une encéphalopathie spongiforme mais dont les caractéristiques cliniques et neuropathologies sont différentes de l'ESB. Le même constat a été exprimé lors des expériences de transmission de l'ESB et de tremblante chez des souris.
- La transmission inter-spécifique du prion bovin s'avère plus facile que pour la tremblante des ovins. Il a été ainsi démontré que l'agent de l'ESB s'est transmis dans des conditions naturelles au chat domestique et à des animaux sauvages de parc zoologiques (koudou et nyala) en Grande Bretagne (l'INRA n° 13).

II.1.1.3. Hypothèse « environnementale » de la maladie

Cette Hypothèse alternative très controversée suggère que la maladie pourrait avoir pour origine « une mutation neurochimique déclenchée par une exposition à des pesticides organophosphorés ». Evoquée dès 1988, cette supposition est basée sur le fait que la Grande Bretagne a utilisé de 1981-1991 de fortes doses de phtalmide contenu dans le phosmet, un insecticide puissant, afin d'éliminer des mouches parasites « hypoderma bovis» (varron du boeuf) de son cheptel bovin, cet insecticide aurait induit une modification de la protéine Pr.P conduisant ainsi à la maladie. L'époque d'utilisation, la distribution géographique et la dynamique d'usage de ce type de produit est en corrélation avec l'épidémie d'ESB (l'INRA n° 13).

II.2. Généralités de l'ESB :

L'encéphalopathie spongiforme bovine ou maladie de la « vache folle » a été identifiée pour la première fois en 1986 au RU, depuis elle a frappé plus de 160.000 bovins britanniques sur le cheptel de 12,9 millions de têtes et a aussi été diagnostiquée en Irlande, en France au Portugal et en Suisse (l'INRA n°13).

-L'ESB est une maladie dégénérative évolutive qui frappe le système nerveux central des bovins. Elle appartient à la famille d'affections neurodégénératives regroupées sous le terme d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles animales (ESST). L'infection n'entraîne pas de réaction immunologique détectable.

-Il n'existe actuellement pas de moyens pratiques de diagnostic des bêtes infectées pendant la phase d'incubation. Seul un examen histologique post-mortem du tissu nerveux cérébrale d'un bovin suspect permet de s'assurer avec certitude de la présence de la maladie.

-Ces propos sont à tempérer par la récente découverte, par une équipe de chercheurs américains, d'une protéine qui pourrait permettre de réaliser le premier test de diagnostic des encéphalopathies spongiformes, comme la maladie MCJ chez l'homme. Ces protéines ont été isolées, un marqueur de la maladie appelé « 14-3-3 », dans les liquides céphalo-rachidiens des hommes et des animaux atteints. La protéine marqueur de MCJ a ainsi été détectée dans le liquide céphalo-rachidien de 96% des membres d'un groupe de 71 personnes atteintes de cette maladie, La fiabilité du test a été de 87% chez les quelques animaux testés (vaches, chimpanzés et mouton) atteints d'encéphalopathie spongiforme (l'INRA n°13).

-Cliniquement, l'ESB comme les autres ESST est caractérisée, après une longue période d'incubation, la durée n'est pas connue avec précision mais semble être toujours longue, de l'ordre de 5 ans (l'INRA n° 13).

L'apparition de trouble nerveux sensitive et motrice évoluant très lentement vers une issue toujours fatale la lésion histologique est localisée dans le système nerveux central au niveau du mésencéphale, la protubérance annulaire (95% des animaux atteints d'ESB), le bulbe rachidien, le cervelet et les hémisphères cérébraux. On observe alors une astrocyte, une vacuolisation et la mort des neurones, accompagnées d'une spongiose interstitielle (l'INRA n°13).

II.3. Les symptômes :

Les symptômes sont dominés par l'apparition de troubles nerveux d'ordres sensitif et moteur évoluant très lentement vers la mort : hyperexcitabilité, ataxie locomotrice. L'attention de l'éleveur est attirée en premier lieu par une modification du comportement de l'animale, qui devient nerveux et craintif. On observe également une perte d'instincts grégaire de l'animal atteint, il reste ainsi à l'écart du troupeau au cours du pâturage. Par la suite, des troubles locomoteurs apparaissent, en particulier avec ataxie au niveau du train postérieur. La démarche devient alors hésitante, incertaine et accompagnée de trébuchement. Les chutes deviennent fréquentes alors que l'état général de l'animale se détériore. L'animale maigrit et on remarque une diminution de sa production lactée. D'autres mouvements fréquents de l'oreille ou le grattage de la tête avec le membre postérieur. On observe une aggravation des troubles moteurs avec l'extension des lésions nerveuses. L'animale reste de plus souvent en décubitus. Il est alors généralement euthanasié, la durée de la maladie est variable, après l'apparition des symptômes, la durée de l'évolution jusqu'à la mort de l'animale varie de 7 jours à plusieurs mois (6-8 semaines dans la majorité des cas). (l'INRA n° 13).

II.4. Lésions histologiques de l'ESB :

Le tableau lésionnel de l'ESB est constitué par un ensemble de lésions dégénératives strictement limitées au système nerveux central. Dominées très largement par des images de vacuolisations tissulaires et anatomiques très précises. Ces lésions sont relativement univoques et spécifiques.

❖ Lésions élémentaires :

Le groupe des Encéphalopathies Spongiformes transmissibles auquel l'ESB appartient est caractérisé par une assez grande homogénéité des lésions. Celles-ci sont dominées par un élément constant : une dégénérescence vacuolaire des neurones de la substance grise. D'autres lésions peuvent y être associées avec une intensité variable d'une maladie à l'autre (Le point Vétérinaire, 1991).

❖ Lésions de dégénérescence vacuolaire :

Souvent qualifiées plus simplement de lésions de vacuolisation, elles sont définies par la formation de vacuoles dans le cytoplasme des neurones. Les vacuoles peuvent se développer dans les péricaryons ou dans les prolongements cellulaires des neurones ; dans ce dernier cas, elles apparaissent au neuropathologiste sous l'aspect d'une vacuolisation du neuropile (il n'est impossible sur les coupes de routine de distinguer les prolongements cytoplasmiques des neurones et des astrocytes). (Le point vétérinaire, 1991).

❖ *Vacuolisation des péricaryons :*

Les vacuoles dytoplasmiques sont uniques ou multiples dans chaque neurone lésé, elles sont assez grandes, de forme circulaire, de contour net et régulier. Elles apparaissent optiquement vides, tant sur la coupe histologique de routine. Lorsque les lésions sont sévères, les vacuoles d'un même péricaryon peuvent fusionner partiellement ; leur contour devient alors moins régulier. Il est à noter que la vacuolisation des péricaryons, qui est la lésion essentielle de la tremblante du mouton (figure 2), est plus discrète ou plus rare dans l'ESB (Le point vétérinaire, 1991).

❖ *Vacuolisation du neuropile :*

Egalement dénommée spongieuse, cette lésion se caractérise par la présence de vacuoles souvent multiples, circulaires, de contour régulier dans le neuropile. Elles sont également optiquement vides. Lorsque les vacuoles sont nombreuses, le territoire lésé prend réellement un aspect spongieux au grossissement faible du microscope (Le point vétérinaire, 1991). La vacuolisation du neuropile, très rare chez le mouton atteint de Tremblante, est une lésion constante chez les bovins atteints de l'ESB (figure 3).

❖ *Plaques amyloïdes :*

Dans les encéphalopathies spongiformes humaines (figure 4), notamment le Kuru (figure 5), et la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, on observe à l'examen histologique de l'encéphale de petites plaques ayant les propriétés tinctoriales, immunocytochimiques et ne semblent pas décrites dans l'ESB. On notera que les encéphalopathies spongiformes ne s'accompagnent pas de lésions inflammatoires il ne s'agit pas d'encéphalites (Le point vétérinaire, 1991).

II.4.1. Répartition des lésions de l'ESB :

Les lésions des encéphalopathies spongiformes sont limitées à la substance grise du système nerveux central, leur localisation anatomique concerne essentiellement les noyaux du tronc cérébral, elles peuvent s'étendre à la substance grise de la moelle épinière ou cortex cérébral et cérébelleux. Chez les bovins, les lésions sont principalement localisées au tronc cérébral, plus particulièrement au bulbe rachidien et à la protubérance annulaire. Elles peuvent s'étendre antérieurement à la moelle cervicale (Le point vétérinaire, 1991).

Leurs localisations essentielles sont :

Dans le mésencéphale, la protubérance annulaire, le bulbe, la moelle épinière. Dans la majorité des cas, ces lésions sont symétriques contrairement à la tremblante du mouton où les lésions sont fréquemment asymétriques (Le point vétérinaire, 1991).

II.4.1. Spécificité des lésions :

Les lésions histologiques de l'ESB peuvent être considérées comme très spécifiques, avec deux restrictions importantes :

- La principale est le fait que l'autolyse du tissu nerveux s'accompagne de la formation de vacuoles artefactuelles, ces vacuoles ont un contour irrégulier qui permet généralement de les identifier mais leur présence trop importante risque fortement de masquer les lésions véritables de l'ESB, surtout si celle-ci sont discrètes ou si elles sont limitées à une vacuolisation du neuropile.
- La seconde restriction tient au fait que l'on peut observer sur des bovins normaux, notamment chez des individus âgés, quelques grandes vacuoles dans les péricaryons du noyau rouge ou du noyau oculomoteur (Le point vétérinaire, 1991).

II.5. Diagnostic :

- La principale difficulté à laquelle se heurtent aujourd'hui les services vétérinaires est l'impossibilité de diagnostiquer la maladie sur la bête en l'absence de signes cliniques.
- Lorsque les troubles du comportement sensoriels et locomoteurs apparaissent le mal est fait, il est trop tard, le reste du troupeau doit être abattu, par précaution. Toutes les recherches tendent aujourd'hui à accélérer ce diagnostic à mettre au point du test pour identifier l'infection avant que la maladie ne se déclare. Les particularités surprenantes de l'agent infectieux de l'ESB rendent la démarche complexe.
- Ce n'est qu'après 6 à 8 semaines, suite aux premiers symptômes qu'apparaît le premier signe (Le point vétérinaire, 1991).
- Les examens cliniques ante mortem ne sont significatifs de la présence de la maladie. De ce fait, le vétérinaire praticien n'est pas en mesure de déterminer avec certitude si l'animal est atteint ou non de l'ESB. C'est pourquoi, on parle de cas suspect. En effet la température rectale, la fréquence cardiaque et respiratoire ne présentent aucune anomalie, tout comme la motricité du rumen. De plus aucune réaction immunitaire ne se produit et les examens sanguins et ponctions lombaires sont normaux, ne montrant aucune réaction inflammatoire. On constate aussi l'absence de virus et bactéries.
- Avant la mort, seul l'éleveur proche de son troupeau et de chaque animal peut observer les changements comportementaux d'une vache atteinte par l'ESB. Toutefois, les symptômes sont encore moins visibles si on place la bête au calme. L'électroencéphalogramme est l'un des seuls moyens qui permettent de détecter la

maladie mais reste onéreux (Le point vétérinaire, 1991).

- Il faut alors attendre la mort de l'animal suspect, avant de pouvoir effectuer un examen post-mortem valable, avec des certitudes en réalisant une étude histologique du cerveau pour observer les lésions caractéristiques de la maladie. On constate alors une vacuolisation ou dégénérescence vacuolaire des neurones, il se produit des réactions astrocytaires et l'accumulation de substance amyloïde (Le point vétérinaire, 1991).
- Cependant, dans la revue NATURE du 6 novembre 1997, l'équipe suisse de Bruno Oesch annonce la mise au point d'un anticorps monoclonal, appelé 15B, capable de différencier le prion pathologique de son isoforme physiologique, cet anticorps reconnaît un épitope (déterminant antigénique) commun aux prions humains, bovins et murins. Cette découverte permet d'espérer la mise au point d'un test qui autoriserait chez les ruminants asymptomatiques un diagnostic précoce à partir de prélèvement d'un tissu lymphoïde périphérique : amygdale, ganglion (Le point vétérinaire, 1991).

II.5.1. Diagnostic histopathologique de l'ESB :

C'est en effet à l'heure actuelle la seule méthode utilisable en routine, dans les cas de la maladie spontanée, cette méthode s'est avérée plus fiable que la recherche biochimique de la forme résistante à la protéinase K de la protéine PrP ou que la mise en évidence des Scrapie Associated Fibrils (S.A.F), par microscope électronique (Le point vétérinaire, 1991).

II.5.2. Principes et contraintes du diagnostic histopathologique de l'ESB :

–Le diagnostic histopathologique de l'ESB repose sur l'observation des lésions spécifiques de la maladie, c'est-à-dire la vacuolisation des péricaryons et/ ou du neuropile.

–Cela impose le respect d'un certain nombre d'exigences quant au prélèvement, à ses modalités, à sa localisation anatomique, à sa fixation :

–le tissu prélevé doit comporter au moins les territoires du système nerveux central où les lésions sont les plus fréquentes, les plus abondantes et les plus faciles à diagnostiquer ;

–les lésions doivent être préservées entre la mort de l'animal et la confection des coupes, ce qui nécessite des manipulations non traumatisantes de l'encéphale lors de son prélèvement et une fixation aussi précoce que possible effectuée avec des moyens et un protocole adaptés.

Ainsi, en Grande-Bretagne où l'ESB a pris une importance majeure et où la rage est absente, une priorité absolue est donnée à la recherche histopathologique de l'ESB lorsque cette maladie est suspectée, l'abondance des cas, qui permettent une bonne expérience de l'ensemble des personnels techniques et scientifiques intervenant dans ce diagnostic, a conduit au développement de

protocoles simplifiés, après démonstration de leur fiabilité.- En revanche, dans les pays où la rage sévit, la priorité doit être donnée au diagnostic de cette maladie en raison de son caractère de zoonose majeur, notamment s'il, y a un risque de contamination humaine (Le point vétérinaire, 1991).

On conclut, le protocole du diagnostic histologique de l'ESB obéit à quelques grands principes immuables mais il peut présenter des variations en fonction des pays, il peut être précisé par des dispositions réglementaires (Le point vétérinaire, 1991).

II.5.3. Prélèvement destiné au diagnostic histologique de l'ESB :

–Le prélèvement porte impérativement sur l'encéphale, en totalité ou en partie suivant le cas, il s'effectue en deux temps : prélèvement de la tête puis extraction de l'encéphale. (Protocole retenu en France, en tenant compte de la réglementation en vigueur).

–L'encéphale est ensuite fixé dans un fixateur histologique ; le cas échéant, seule une partie de l'encéphale est fixée, l'autre étant destinée à des méthodes de diagnostic expérimental autres histologiques, notamment s'il y a une suspicion conjointe de rage.

–Le prélèvement destiné à la recherche de l'ESB est ensuite acheminé au laboratoire d'histopathologie agréé pour ce diagnostic, ou il sera traité.

–Il est nécessaire d'insister sur le fait que ces manipulations, jusqu'à la fixation, doivent être effectuées aussi rapidement que possible en évitant tout traumatisme de l'encéphale. Tous les efforts doivent être faits pour que le délai total entre la mort de l'animal et de la fixation de l'encéphale n'excède pas 24 heures (Le point vétérinaire, 1991).

II.5.3.1. Prélèvement de la tête :

–Il est effectué par une personne autorisée par arrêté préfectoral.

–La tête de l'animal est séparée du tronc le plus précocement possible après la mort ou l'abattage, et réfrigérée à 4°C, pour ralentir les phénomènes d'autolyse. Le délai entre la mort de l'animal et le prélèvement de la tête ne doit normalement pas excéder 6 heures. Ce délai est indicatif : le prélèvement doit être considéré comme une urgence absolue par le temps chaud, à l'opposé, si le cadavre de l'animal est entreposé à une température inférieure à 4°C, une tolérance peut être admise jusqu'à 12 heures, dans les limites du délai total de 24 heures entre la mort et la fixation de l'encéphale (Le point vétérinaire, 1991).

–Le prélèvement de la tête peut s'effectuer de deux façons : par désinsertion de l'articulation occipito-altoidienne et section franche de l'origine de la moelle cervicale ; cette méthode est la plus simple mais elle nécessite d'être exécutée correctement pour ne pas endommager le bulbe.

– par section à la scie du rachis cervical, à une distance suffisante de l'atlas. Une fois prélevée, la tête est placée dans des emballages étanches. Des poches de glace ou de mélange

réfrigérant seront placées au contact de la tête, à l'intérieure même de l'emballage, et le tout sera conservé et transporté sous protection du froid (Le point vétérinaire, 1991).

II.5.3.2. Hygiène et sécurité des manipulations des prélèvements provenant d'animaux suspects de l'ESB :

-L'ESB étant actuellement considéré comme une zoonose potentielle, il importe des précautions lors de la manipulation des prélèvements provenant d'animaux qui en sont soupçonnés. Elles visent à prévenir une contamination par voie traumatique, conjonctivale, respiratoire ou orale.

❖ Le prélèvement de la tête et de l'encéphale :

Ils doivent être effectués dans des emplacements protégés, inaccessibles aux animaux ou aux personnes non impliquées dans le travail.

Les intervenants doivent respecter des précautions vestimentaires minimales :

- Port d'une combinaison étanche et lavable,
- Port de bottes caoutchoutées,
- Port de lunettes et d'un masque de protections, ou de visière protégeant toute la face,
- Port de gants caoutchoutés, de préférence doublés intérieurement de gantelets métalliques.
- Ces affects vestimentaires et les instruments employés seront aux suspicions de l'ESB.

❖ Technique histologique :

- La recoupe des prélèvements fixés nécessite :
- le port de gants étanches,
- une protection de la face, soit en travaillant sous hotte, soit en se munissant de lunettes et d'un masque, ou de visière.
- Si possible, un emplacement et des instruments seront réservés à la recoupe des prélèvements suspects de l'ESB.
- Les cassettes seront manipulées avec des gants jusqu' à ce que les blocs soient constitués.
- La suite des manipulations s'effectue sans précautions vestimentaires particulières. De préférence, les chutes de rubans de paraffine résultant de la coupe des blocs seront incinérées.
- Désinfection des locaux, vêtements protecteurs et instruments.
- Les locaux et les matériels non autoclavables sont désinfectées avec de l'eau de javel du commerce diluée au 1/5eme avant d'être lavés avec de l'eau et au détergent.
- Les matériels autoclavables peuvent être stérilisés soit par un cycle de 18 minutes à 134°C, soit par 6 cycles successifs de 3 minutes à même température (Le point vétérinaire, 1991).

❖ Elimination des déchets :

- Les déchets organiques sont détruits par incinération.
- La même procédure peut être employée pour le formol, après l'avoir fait absorber par de la sciure de bois (Le point vétérinaire, 1991).

Traitement des blessures :

- Les blessures accidentelles pouvant survenir au cours des manipulations de prélèvement suspects de l'ESB sont rapidement lavées à l'eau courante, puis désinfectées et soignées.
- Les accidents doivent être déclarés au Centre de Référence (Le point vétérinaire, 1991).

II.5.4. Les tests de diagnostic rapide de l'ESB**II.5.4.1. Les méthodes de diagnostic de l'ESB****❖ Méthodes sur animal vivant**

Actuellement, la seule méthode de diagnostic sur animal vivant est le diagnostic clinique. Celui-ci repose sur l'observation d'une encéphalopathie évoluant sur un mode subaigu en dehors de tout contexte infectieux ou tumoral. Mais le diagnostic clinique permet simplement de poser une suspicion et ne conduit jamais à un diagnostic de certitude.

Il faut rappeler qu'on ne constate aucune anomalie biochimique ou cellulaire dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien des sujets infectés, que ce soit en phase d'incubation silencieuse ou en phase symptomatique : ni réponse immunitaire, qu'elle soit humorale ou cellulaire, ni production d'interféron, même si paradoxalement le système immunitaire est l'une des cibles de l'agent infectieux. Cela rend pour l'instant impossible tout test diagnostique non invasif, s'appuyant par exemple sur la recherche d'anticorps sanguins. (Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm)

❖ Méthodes mises en oeuvre après la mort

Les méthodes de confirmation sont des techniques qui font appel à l'analyse de prélèvements tissulaires, en général de cerveau, et ne pouvant donc être mises en oeuvre qu'après la mort.

Les principales méthodes sont :

- Le diagnostic histologique (ou histopathologique), qui met en évidence certaines lésions caractéristiques (spongieuse et gliose), ainsi que l'absence d'oedème cérébral et de démyélinisation. Cette méthode est très fiable si le prélèvement est en parfait état de conservation, mais elle est assez lourde à mettre en oeuvre, et ne peut pas être pratiquée en routine, (A : Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm),
- Le diagnostic expérimental, qui consiste à essayer de transmettre la maladie à un animal de laboratoire (une souris en général) par inoculation du tissu suspect (la voie intracérébrale est la plus courante car la plus sensible). Cette méthode est une des plus

sensibles, mais elle est à la fois lourde à mettre en oeuvre et longue à donner un résultat (environ 2 ans), (A : Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm),

- Le diagnostic biochimique, qui permet de mettre en évidence la forme anormale de la protéine prion par les techniques de Western Blot ou ELISA. Il exploite la seule anomalie biochimique diagnosticable qui est une accumulation de certaines protéines Chez l'hôte, et est à la base des tests dits " rapides ". Le diagnostic biochimique présente un grand intérêt, en raison de sa rapidité (quelques heures pour les tests les plus performants actuellement) mais aussi des possibilités d'automatisation (surtout pour les tests s'appuyant sur la technique ELISA).(Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm)

❖ ***Le principe général des tests rapides actuellement disponibles***

Les tests rapides se font sur un broyat de tissu cérébral, quelque soit son état de conservation. Une solution de protéinase K est ajoutée pour éliminer la forme normale PrP^c. Ne reste donc, le cas échéant, que la forme anormale de la protéine.

Puis l'homogénat est mis en contact avec l'anticorps anti PrP, qui se lie avec la PrP^{sc} si le prélèvement est infectieux. 2 techniques sont alors possibles pour aboutir à un résultat :

- La technique de Western Blot : la protéine PrP^{sc}, liée à l'anticorps, est révélée par sa zone de migration, qui est spécifique de sa taille moléculaire, dans un gel d'électrophorèse. Elle reste la méthode de référence en France,
- La technique ELISA, qui consiste à ajouter un anticorps dirigé contre les anticorps anti PrP (liés avec PrP^{sc} si l'échantillon est infectieux), puis à lire le résultat par spectrophotométrie avec un appareillage spécifique. Cette méthode présente l'avantage; d'être plus facilement automatisable. (Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm).

Tests de diagnostic rapide : prionic et Bio Rad (données chiffrées de juin 2002)

Dépistage systématique de l'ESB à l'abattoir (depuis janvier 2001)

<i>Type de test</i>	<i>Nb tests</i>		<i>Positifs (*)</i>
<i>Prionics</i>	2 695 229	75%	083
<i>Bio Rad</i>	00909 791	25%	033
	3 605 020		116

(A : Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm)

Surveillance de IESB sur les animaux morts ou euthanasies (depuis juin 2001)

<i>Type de test</i>	<i>Nb tests</i>		<i>Positifs (*)</i>
<i>Prionics</i>	197 775	81%	118
<i>BioRad</i>	047 857	19%	032
	245 632		150

(A : Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm)

(*) Ces résultats provisoires ne présentent pas de valeur statistique car ils concernent des échantillons de tailles très différentes et non représentatives.

Par ailleurs, il est important de souligner que tous les prélèvements positifs pour un des deux tests se sont également révélés positifs avec l'autre test et ont été confirmés avec les méthodes de référence (immunohistochimie notamment). (A : Les tests de diagnostic rapide de l'ESB.htm)

III.1. La Maladie de Creutzfeldt Jacob :

Si la maladie est considérée par la phonétique francophone comme affublée d'un nom imprononçable, c'est qu'elle est l'enfant descriptif bi-éponymique de deux psychiatres allemands : Hans Gerhard Creutzfeldt qui rapporta le premier cas en 1920 et Alfons Jacob qui recensa deux cas sporadiques en 1921 (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

D'autres maladies humaines qui révéleront par la suite être des maladies à prions ont été décrites. Ces maladies à prions ont plusieurs caractéristiques mystérieuses, voir diaboliques : elles ont une période d'incubation qui peut varier de quelques semaines jusqu'à quarante ans.

Durant cette incubation, il n'y a aucun symptôme et l'affection n'entraîne aucune réponse des défenses immunitaires (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Les cas familiaux sont capables d'induire une maladie transmissible. En outre, il est extrêmement difficile de détruire l'agent infectieux par les procédures de désinfection habituellement performantes. Cet agent infectieux peut persister dans l'environnement pour une durée quasiment indéfinie. Les maladies qu'il induit sont constamment fatales. A ce jour, aucun traitement n'a été découvert, capable de ralentir l'évolution de ces affections qui apparaissent comme incontrôlables, incompréhensibles, incurables. En outre, les propriétés du prion vont à l'encontre de la plupart des dogmes de la biologie moléculaire.

III.1. 1. La maladie de Creutzfeldt Jacob sporadique :

Il s'agit d'une maladie rare puisque son incidence est de 0,5 à 1 cas par million d'habitants en Europe. Elle est répartie de manière ubiquitaire sur la planète, à l'exception de l'Afrique noire ou elle n'a pas été décrite. Par ailleurs, les Noirs américains sont deux fois moins atteints que les Blancs américains. Il existe trois foyers : le Chili, Israël (dans la communauté libyenne), la Slovaquie (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Elle a été observée entre seize et quatre-vingt-trois ans, mais l'âge moyen est de soixante-cinq ans. Les signes de début ne sont pas spécifiques : fatigue, amaigrissement, troubles du sommeil, troubles du comportement, vertiges, troubles oculaires, perte de mémoire, confusion mentale (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Le diagnostic ne peut pas être formel que sur des constatations anatomopathologiques : autopsie ou biopsie cérébrale qu'il convient d'éviter car elle altère l'état du malade et représente un danger de contamination pour l'équipe chirurgicale.

Les lésions sont représentées par une spongiosité constituée de vacuoles. Le diagnostic est renforcé par la possibilité de transmission à l'animale. Il est possible de s'aider des critères de Masters qui font référence (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

III.1.1.1. Critères de Masters des ESST humaines :**❖ MCJ possible :**

Démence d'évolution rapide associée à au moins trois des signes cliniques suivants : Myoclonies, syndrome cérébelleux, syndrome pyramidale ou extrapyramidale, signe visuels, mutisme akinétique (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

❖ MCJ probable :

Démence d'évolution rapide associée à au moins deux des signes précédents avec EEG (électroencéphalogramme) caractéristique (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

❖ MCJ certain ou définie :

Démence d'évolution rapide associée à au moins un des signes précédents avec un aspect neuropathologique caractéristique ou la présence de PrPres dans le tissu cérébral. L'issue est toujours fatale et survient dans un délai de 2 à 12 mois. L'imagerie et la biologie (sang et liquide céphalo-rachidien) sont normale L'électroencéphalogramme est pathologique dans 60% des cas. Il présente alors des anomalies pseudopériodiques transitoires sur un fond de ralentissement général (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Seul l'examen neuropathologique post-mortem permet de confirmer le diagnostic. On retrouve alors les trois caractéristiques histologiques des ESST : spongiose diffuse, déperdition neuronale et gliose avec hyperastrocytose.

L'accumulation de la protéine-prion PrPres (isoforme pathologique d'une protéine normale de l'hôte résistante partiellement à la protéinase K) dans le système nerveux est toujours constatée lors de phase clinique (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

III.1.2. La maladie de Creutzfeldt Jacob familiale :

Elle correspond à 5 à 15 % des cas répertoriés. Elle représente le seul exemple de maladie génétique potentiellement transmissible tout en étant non contagieuse. L'âge de début est plus précoce que dans les formes sporadiques (âge moyen 34 à 54 ans). L'évolution est souvent plus longue (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Elles sont transmissibles au singe mais cette transmission est plus difficile que pour les maladies sporadiques. Toutes les formes familiales sont associées à des mutations du gène de la protéine de la PrP, alors que les patients présentant des formes sporadiques ont le plus souvent une séquence normale pour ce gène. L'homozygotie au niveau du codon 129 participe à la prédisposition de la maladie. (L'INRA n°13).

Environ 70 familles malades ont été rapportées. Le mode de transmission pourrait être de type autosomique dominant. L'étude de ces familles a permis de préciser certaines caractéristiques qui sont applicables aux cas sporadiques (L'INRA n°13).

Les conjoints des malades ne sont pas atteints, ce signifie que si contamination extérieure il y'a, celle-ci a soit un délai d'incubation très long, soit est survenue dans l'enfance des sujets malades. (L'INRA n°13).

Ces cas familiaux sont-ils expliqués par une susceptibilité génétique à un agent infectieux largement répandue ? Les patients atteints sont-ils porteurs de l'agent infectieux et peuvent-ils le transmettre verticalement, son expression en serait alors variable ou bien la maladie n'aurait pas le temps de se révéler chez tous les sujets du fait de délais d'incubation particulièrement longs ? il n'y a pas encore de réponse à ces questions (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

III.1.3. La maladie de Creutzfeldt Jacob iatrogénique :

Les formes iatrogènes sont dues à des contaminations neurochirurgicales (instruments chirurgicaux ou électrodes profondes insuffisamment décontaminés), à des greffes (cornée, dure mère), on effectue un certain nombre de cas de MCJ recensés au Japon ont pour origine une greffe de dure-mère, rapportent les Centres de Contrôle et de prévention des maladies (CDC) d'Atlanta (Georgie). Une étude des CDC, réalisée entre 1979 et 1996, montre que, sur 829 patients japonais souffrant de MCJ, 43 ont été contaminés à la suite d'une greffe de dur-mère, généralement pratiquée à l'occasion d'opérations neurochirurgicales. (L'INRA n°13).

Dans 43 cas, la transmission du prion a pour origine un greffon de marque Lyodura, fabriqué par l'entreprise allemande Braun Melsungen AG. Dans le monde, on compte au moins 21 contaminations par ce type de greffon. (L'INRA n°13).

Par ailleurs, l'enquête américaine souligne que les bénéficiaires de tels greffons courent un risque de MCJ jusqu'à 16 ans après l'opération.

Les autres causes de la MCJ iatrogéniques ont été secondaires à des injections de gonadotrophines. Le traitement hormonal à base d'extraits humains est instauré en 1983 et poursuivi jusqu'en 1986 avec un résultat médiocre. (L'INRA n°13).

La France se situe au hit-parade des cas de MCJ liés à un traitement à partir d'hormone de croissance extractive, c'est-à-dire provenant d'hypophyses de cadavres.

Le traitement par hormone de croissance s'administre par voie injectable, intramusculaire ou sous-cutanée, à raison de 1 à 7 injections par semaine, selon les époques, selon l'âge, selon la

posologie.

L'hormone de croissance extractive était fabriquée à partir d'hypophyses collectées (l'extraction de l'hormone s'effectuait à partir de lots de 500 à 1500 hypophyses).

Dés 1980, le professeur Luc Montagnier, découvreur du virus du sida, met en garde contre l'insuffisance des moyens de préparation des hypophyses vis-à-vis de l'agent causal de la MCJ. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Le risque d'apparition d'une MCJ chez des personnes ayant reçu de l'hormone extractive est estimé à un sur deux cents. De plus, en 1992, des sportifs utilisaient encore de l'hormone de croissance extractive pourtant interdite en France depuis 1987. Henri, un jeune Lyonnais, est mort d'une MCJ le 6 janvier 1996 alors qu'il s'était probablement injecté l'hormone de croissance « Nous savons maintenant que l'hormone de croissance est une des drogues les plus utilisées dans le sport de haut niveau. Les athlètes savent tous que c'est l'agent anabolisant le plus puissant disponible, qu'il n'existe aucun moyen de détection de l'abus de cette substance et donc aucun risque de disqualification » pour les autres sportifs ayant eu ces pratiques, les deux paramètres pronostiques sont le temps et la loterie du destin. Lorsque l'inoculation de l'agent a lieu directement dans le système nerveux centrale, la période d'incubation est de 10 à 30 mois et la démence est le premier signe clinique. Par contre lorsque l'infection a lieu par voie périphérique (hormones de croissances, gonadotrophines), la période d'incubation est supérieure à 5 ans et peut atteindre 35 ans. Ces patients présentent alors essentiellement une ataxie cérébelleuse. Comme pour les formes sporadiques, la majorité des patients présentant une MCJ iatrogène sont homozygotes pour le codon 129 du gène PrP. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

La publication dans The Lancet du 6 avril des résultats d'une étude britannique décrivant 10 cas de MCJ atypiques survenus en 1994 et 1995 chez des jeunes britannique à rendu publique l'existence d'une nouvelle forme de MCJ. On note en effet une prédominance de l'ataxie sur la démence et de nombreuses plaques de PrP. Ces plaques sont monocentriques, mais elles sont entourées d'une zone de spongieuse. Par ailleurs, les examens histo-immunochimiques mettent en évidence de nombreux dépôts de PrP. Le temps écoulé entre la déclaration clinique de la maladie et le décès est d'environ 12 mois au lieu de 4 habituellement la date du 2 novembre 1996, on recense 30 cas de MCJ atypiques suspectés dans le monde, dont 16 sont actuellement confirmés. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

III.1.4. La nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt Jacob :

En quelques mois, 12 cas de MCJ ont été diagnostiqués chez des britanniques âgés de moins de 45 ans, alors que l'âge moyen de l'affection rare est de 65 ans. C'est leur constatation en pleine épidémie bovine et également britannique qui est à l'origine de la question : l'agent transmissible non conventionnel de la vache folle est-il contaminant pour, l'homme par voie alimentaire ? L'éventualité d'une coïncidence peut-elle être acceptée raisonnablement, c'est-à-dire au sens propre du terme avec raison gardée ? Interprétation hâtive, difficile à faire accepter à la famille Vicky R. Vicky présente les premiers symptômes de la MCJ, en 1993, à l'âge de 16 ans. Son état général s'affaiblit. Sa scolarité devient de plus en plus difficile, émaillée par des trous de mémoire, des troubles de la vue. Elle donne l'impression d'être dans un état second. Hospitalisée, elle (Vicky) deviendra incapable de se mouvoir, de s'alimenter et perdra la vue. Elle sombrera dans le coma avec le diagnostic supposé d'encéphalite rougeoleuse. Celui-ci sera finalement infirmé grâce à une biopsie cérébrale. Vicky est le plus jeune cas de MCJ. Elle restera deux ans et demi dans le coma. Un épidémiologiste, enquêtant sur MCJ, soumet à un interrogatoire policier la grand-mère de Vicky : habitudes alimentaires, interventions chirurgicales, antécédents familiaux. Le conseil qu'il prodigue n'est pas d'ordre médical. Il demande à la famille de garder le secret, par civisme, pour ne pas faire de tort aux éleveurs britanniques.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

La constatation de cas atypiques de la MCJ et le résultat de travaux actuels plaident largement en faveur d'une transmissibilité à l'homme de l'encéphalopathie spongiforme bovine.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

La publication le 6 avril dans le Lancet d'une série de dix cas de cette nouvelle forme de MCJ diagnostiquée dans les dernières années en Grand- Bretagne a entraîné une crise de confiance majeur parmi les états membres de la Commission européenne concernant l'innocuité de la viande de boeuf en provenance du Royaume-Uni.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

En France, 2 cas sont susceptibles d'être liés à une transmission alimentaire.

En raison de l'épidémie d'ESB, une surveillance épidémiologique de la MCJ a été à nouveau instaurée au RU en 1990. Dans cet article ou les dix cas sont rapportés, ils ont comme particularités d'atteindre des sujets jeunes présentant des manifestations cliniques et des lésions neuropathologies qui les distinguent de la MCJ classique. Sur 207 cas de MCJ étudiés histologiquement depuis 1990, ces 10 observations se distinguent nettement des autres. Pour ces 4 hommes et 6 femmes, la maladie a débuté entre février 1994 et octobre 1995. Au moment du décès, ils étaient âgés de 19 à 41 ans. L'électro-encéphalogramme n'a montré

dans aucun des cas les aspects caractéristiques de la maladie. L'examen neuropathologique a montré un aspect spongiforme et des plaques de protéines du prion dans tous les cas. La distribution des plaques est extensive dans le cerveau et le cervelet. suite aux études publiées dans Nature, les parents d'un jeune homme de 19 ans mort des suites de V -MCJ ont publiquement demandé au Premier ministre britannique Tony Blair une enquête sur la maladie « Nous voulons de l'argent pour aider aux soins des victimes la de la MCJ », a proclamé Dorothy Churchill, mère de la victime, notant que « le gouvernement s'est empressé de verser des compensations aux fermiers dont les bêtes étaient atteintes d'ESB ». (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

III.2. Les maladies apparentées à la maladie de Creutzfeldt Jacob :

III.2.1. Le Kuru:

La Nouvelle-Guinée fait partie de la Mélanésie et proche de l'Australie. Elle a été le théâtre de conflits militaires américano-japonais au cours de la deuxième guerre mondiale. Mais c'est en 1955 qu'une mission médicale d'observation a constaté la forte prévalence d'une affection neurodégénérative, située dans la partie orientale de l'île et dénommée le Kuru.

L'histoire de cette maladie est exemplaire car elle est paradigmatique de ce que peut être la pugnacité scientifique. En 1957, le docteur Daniel Carleton Gajdusek, pédiatre américain, étudie en Nouvelle-Guinée une affection étrange et fatale du système nerveux qui atteint une tribu appelée « tribu des Fores ». Les indigènes la connaissent bien et la désignent sous le nom de Kuru, ce qui signifie frisson. l'aspect clinique associe initialement une instabilité à la marche et des tremblements du corps qui disparaissent lors du sommeil ; puis surviennent des troubles de la mémoire ainsi que des mouvements anormaux des yeux et l'intellect s'altère. La mort survient en moins d'un an. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Ce qui laisse perplexe, c'est l'apparente sélection des victimes, sélection qui initialement pouvait évoquer une transmission génétique. En effet, seules certaines familles sont atteintes et au sein de celles-ci, essentiellement les femmes et les enfants. Mais l'explication reposera en fait sur un cannibalisme rituel pratiqué par les Fores qui consiste à consommer le cadavre des morts en réservant le « meilleur », c'est-à-dire les muscles, « la viande », aux hommes, tandis que les « abats », dont le cerveau, est laissé aux femmes et aux enfants. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

En 1959, un vétérinaire américain, W.J.Hadlow, constate une similitude clinique et neuropathologie entre le Kuru et la tremblante du mouton, tandis que C.Gajdusek inocule du tissu cérébral de malades décédés du Kuru par voie intracérébrale à des chimpanzés et

obtient une encéphalopathie spongiforme, démontrant ainsi la transmissibilité de la maladie et recevant en prime, en 1976, la prix Nobel de Médecine. Compte tenu de la longueur de l'incubation (trente mois), il s'agit de la première description d'affection humaine attribuée à un virus lent ou plutôt d'infection humaine lente due à un virus même si l'expression virus lent perdure. Par ailleurs, constatant que la MCJ aussi ressemble au Kuru, C.Gajusek entreprend également de transmettre, avec succès, cette dernière au chimpanzé.

L'étude épidémiologique du Kuru débuta à la même époque, alors que les missionnaires arrivaient à supprimer le cannibalisme rituel. On vit alors à disparaître le Kuru, d'abord chez les plus jeunes enfants, l'âge moyen de début devenant de plus en plus tardif et les cas de plus en plus rares pour disparaître presque complètement dans les années 1980. Toutes les personnes atteintes avaient participé aux coutumes mortuaires.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

De plus, d'autres aspects épidémiologiques furent mis en évidence. En effet aucun enfant en bas âge lors du décès de leur mère du Kuru, mais n'ayant pas consommé eux-mêmes de chair humaine ou été en contact avec celle-ci de façon répétée, n'ont présenté ultérieurement la maladie. Cet aspect permet d'exclure une transmission transplacentaire ou par l'allaitement. L'incrimination du cannibalisme dans la consommation permet également d'apprécier le délai d'incubation, celui-ci pouvant aller jusqu'à 10 ans, période séparant la date d'arrêt du cannibalisme et l'apparition des derniers cas de Kuru. Enfin, la période d'incubation paraissait d'autant plus courte que la pratique du cannibalisme avait été fréquente.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Sur le plan histologique, en microscope optique, on retrouve une gliose, une dégénérescence neuronale avec vacuolisation et un état spongiforme du neuropile. La topographie des lésions correspond à la clinique avec une prédominance de celle-ci au niveau du cortex cérébelleux. Il s'y associe des aspects différenciant le Kuru des autres encéphalopathies spongiformes par la présence de plaque du Kuru ayant en coloration les caractères de la substance amyloïde.

L'histoire du Kuru est passionnante. En effet, l'ensemble des études cliniques, histologiques, épidémiologiques convergent toutes pour démontrer que les encéphalopathies spongiformes sont transmissibles d'homme à homme, mais également à d'autres primates voire d'autres mammifères. Bien sûr, il apparaît que le mode de contamination le plus efficace est l'inoculation intracérébrale mais le Kuru montre que des voies plus naturelles sont possible, soit par le tube digestif soit plutôt par des lésions cutanées ou par la conjonctive.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

III.2.2. Le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker :

Le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS) concurrence avec brio au plan des obstacles de, prononciation celui de Creutzfeldt Jacob et à été décrit en 1936. SGSS et une affection familiale (héréditaire) extrêmement rare se transmettent sur le mode autosomique dominant. Son incidence ne dépasse pas en effet 1 % de celle de la MCJ. (L'INRA n°13). Cette maladie est caractérisée essentiellement par une ataxie cérébelleuse, des troubles de la déglutination et de la phonation. Elle évolue vers un état grabataire et une démence. La durée totale de la maladie est variable et peut excéder 50 mois. Sur le plan anatomopathologique, la maladie se caractérise par les signes neurologiques habituels des ESST associés à la présence d'un grand nombre de plaques concentriques d'amyloïdes. Elle est transmissible à la souris et au chimpanzé par inoculation intracérébrale d'extraits de cerveau de patient atteint de ce syndrome. (L'INRA n° 13).

III.2.3. L'Insomnie Fatale Familiale :

L'insomnie familiale fatale est une variété familiale d'encéphalopathie spongiforme subaiguë à prions. Il s'agit d'une maladie héréditaire de description récente 1986, très rare du point de vue pathologique, elle se caractérise par une atrophie importante du thalamus. Au plan de vue clinique, les patients atteints présentent un tableau d'insomnie insensible à toute thérapeutique caractérisé par une réduction du temps total de sommeil lent et une disparition des phase de sommeil paradoxal, démence, une dysautonomie et des troubles moteurs. Anatomiquement, on retrouve une atrophie cérébrale sélective. La mort survient 1 an environ après son déclenchement. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

III.2.4. La maladie d'Alpers :

La maladie d'Alpers est une encéphalopathie chronique progressive rarissime de l'enfant et du petit enfant. Au plan histologique, on retrouve une spongiosité proche de la MCJ. Cette maladie est transmissible au hamster par inoculation intracérébrale. L'appartenance de cette maladie au groupe des encéphalopathies subaiguës spongi formes n'est pas admise par l'ensemble de la communauté scientifique. (L'INRA n° 13).

III.2.5. Affection faisant l'objet d'explorations :

La gliose sous-cortical progressive est une affection dont les caractéristiques avaient suggéré qu'elle puisse entrer dans le groupe des maladies à prions, mais à ce jour aucun lien n'a été mis en évidence.

Récemment, le gène codant pour la PrP a été séquencé chez 10 malades brésiliens non

apparentés et atteints de troubles psychiatriques familiaux. Dans un des 10 cas, une substitution a pu être mise en évidence sur un codon du gène 171. Onze parents de ce patient ont été testés. La mutation est retrouvée chez 5 d'entre eux et 4 ont des troubles psychiatriques divers.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

IV.1. Nature de l'agent des maladies à prions :

La possibilité d'induire la maladie bovine chez des singes, modèle animal le plus proche de l'espèce humaine, est démontrée en juin 1996. L'expérience a consisté à injecter des broyats de vaches atteintes d'ESST à trois macaques. Trois ans plus tard, les premiers symptômes d'encéphalopathie apparaissent. La première preuve directe de la transmission à l'homme de la maladie de la vache folle est obtenue par l'équipe de John Collinge de Londres, publiée dans Nature du 24 octobre 1996 et confirmée par Moura Bruce en octobre 1997.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

IV.1.1. Le facteur viral :

L'hypothèse qu'une simple protéine puisse jouer le rôle d'un agent infectieux heurte une partie de la communauté scientifique qui de ce fait défend une théorie virale, classique auparavant, et paradoxalement contestataire en 1998. Leur opinion est qu'une particule pourvue d'un acide nucléique et de protéines de protection peut ne pas être détectée mais disposer de tout l'attirail nécessaire pour faire des ravages.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

IV.1.2. Le facteur prion :

Ennemi inconnu et invisible, agent secret, le prion ésotérique et contesté est entré par la grande porte dans le monde des agents infectieux transmissibles, avec la maladie de la vache folle. Il s'adapte, grâce à une double facette, avec talent à son environnement et se multiplie sans entraves. Cet OVNI (objet vivant non identifié) des protéines, cet alien des temps modernes représente une des plus grandes énigmes rencontrées par l'esprit humain.

Dés la fin des années 1970, Stanley Prusiner et son équipe de San Francisco formulaient au grand étonnement courroucé de leurs collègues que le facteur contaminant pourrait être une simple protéine modifiée dans sa conformation spatiale normale, et non pas un agent pourvu d'acide nucléique. En 1982, ils la baptisent « prion » pour proteinaceous particule. Elle est également incluse dans la nouvelle famille des Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC). Le 24 octobre 1996, dans la revue Nature, John Collinge identifie grâce à la technique dite de Western Blot 4 types de protéines différentes : type 1 et type 2 pour les MCJ sporadiques, 3 pour les MCJ iatrogéniques, 4 pour les nouveaux variants MCJ et chez les animaux contaminés.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

IV.2. Les différentes hypothèses :

Différentes hypothèses sont proposées actuellement pour expliquer la nature de l'agent responsable de ces encéphalopathies spongiformes transmissibles. On peut les classer en 3 grandes catégories, à savoir (L'INRA n° 13) :

IV.2.1. Hypothèses virologiques classiques :

L'hypothèse d'un virus conventionnel semble inconnu a priori peu probable. En effet, l'absence de réaction immune, de signes biologiques de virus, l'absence de particules virales spécifiques et l'insensibilité des fractions infectieuses aux nucléases ne sont pas en faveur de cette hypothèse. Les rétrovirus ont été aussi évoqués comme agents étiologiques potentiels des ESST, il est bien connu que le rétrovirus peut provoquer une spongiose dans le système nerveux central de la souris. Cependant, des travaux récents signalent la présence de particules pseudo virales dans des cerveaux de hamsters infectés par l'agent de la tremblante du mouton et dans des patients atteints de MCJ. De plus, l'équipe du professeur Manuelidis indique la présence d'ARN de petite taille (1000-3000 bases), potentiellement rétroviral, copurifiant l'infectiosité et partiellement résistant aux nucléases.

- ❖ L'équivalent animal du viroïde végétal a été proposé au cours des années 70. Mais le manque de sensibilité des ATNC aux nucléases n'est pas compatible avec la sensibilité ARNse des viroïdes.
- ❖ D'autres ont suggéré la présence d'un virus filamenteux.(L'INRA n° 13).

IV.2.2. Hypothèses dites « protéiques » :

L'hypothèse du prion : cette théorie a été proposée par S.B.Prusiner avant l'identification de la PrP dans les organismes non infectés. De nombreuses données de biologie moléculaire sont en faveur de cette hypothèse (L'INRA n° 13):

- Les fractions infectieuses purifiées contiennent un seul composant identifiable, la PrP-res, iso forme pathogène de la PrP cellulaire normale. Cette PrP pathogène est partiellement résistante aux protéases
- La PrP-res s'accumule proportionnellement au titre infectieux sans augmentation des ARN messagers correspondants.
- Les souris « Knock-out » dépourvues de PrP ne sont pas infectables par des fractions de PrP-res homologues.

- L'infectiosité est diminuée par les agents dénaturant les protéines, alors qu'elle n'est pas altérée par des méthodes physico-chimiques dégradant les acides nucléiques.
- Les mutations de la PrP peuvent à elles seules entraîner l'apparition d'une encéphalopathie spongiforme subaiguë.(L'INRA n° 13).
- Cet ensemble de données biochimiques et moléculaires a conduit Prusiner et ses collaborateurs à proposer l'hypothèse de « maladie posttranscriptionnelle » qui serait liée à un désordre de l'ingénierie de la synthèse protéique conduisant à l'accumulation d'une protéine normale, sous une forme biochimique pathologique, dans le système nerveux central. Récemment l'analyse de la structure de la PrP et de la PrP-res a permis, par purification en spectroscopie infrarouge, d'émettre l'hypothèse d'une conversion des hélices de la PrP en feuillets plissés permettant d'obtenir la PrP-res infectieuse. Cette conversion se déroulerait par formation d'un hétérodimère PrP/PrP-res aboutissant à la formation de deux molécules de PrP-res. Ce processus deviendrait auto catalytique, conduisant à l'accumulation de PrP-res et à la mort neuronale.(L'INRA n° 13).
- La théorie des molécules chaperonnes : ces molécules participent au repliement des protéines structurales dans des conformations propres à maintenir leur fonction. On peut supposer que la PrP serait correctement repliée et que la PrP-res pourrait être une forme au repliement pathologique.(L'INRA n° 13).

IV.2.3. hypothèses « mixtes » :

A la fin de années 70, les chercheurs britanniques ont proposé le modèle du « virino », particule infectieuse pouvant se répliquer activement ou passivement. Ces agents seraient constitués d'une information génétique propre entourée de molécules protéolipidiques de l'ôte, ce qui permettrait d'expliquer leur échappement au système immunitaire. Cette hypothèse expliquerait la variabilité des souches de tremblante, ainsi que la possibilité de mutation.(L'INRA n° 13).

La théorie de l'holoprion, qui prend en compte l'ensemble des données actuelles. L'agent infectieux (holoprion) serait l'association d'un petit acide nucléique dont la nature reste à préciser (appelé « coprion ») avec la PrP-res (« aprion »). Dans ce modèle unifié, le coprion est responsable de la variabilité de la souche de l'apoprion (PrP-res) des phénomènes neuropathologique qui entraînent la mort des neurones.(L'INRA n° 13).

D'autres théories, qui impliquent des ARN anti-prion, la nucléation ou la maladie toxique, ont été proposées. Néanmoins aucune de ces hypothèses ne rend compte de façon définitive et complète des observations cliniques biologiques et épidémiologiques des ESST.

La nature des agents transmissibles non conventionnels demeure encore aujourd'hui inconnue. Il existe donc des incertitudes majeures, portant sur la nature de l'agent ainsi que sur le niveau précis d'implication de l'origine.(l'INRA n° 13).

IV.3. Définition:

Le prion ou PrP est une protéine capable à elle seule de transmettre une infection neurotrope. Capable d'être pathogène, elle est cependant codée par le génome de l'ôte comme un constituant normal de la cellule mais ayant une conformation tridimensionnelle particulière (figure 6). (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

IV.4. Caractéristiques biologiques et physico-chimiques :

Les agents transmissibles non conventionnels son caractérisés par :
une très importante résistance aux procédés habituels d'inactivation ;

Une période d'incubation longue, excédent souvent 10 ans et pouvant aller jusqu'à 35 ans chez l'espèce humaine :

- des lésions anatomopathologiques quasi exclusivement confinées au système nerveux central ;
- une absence de signes inflammatoires ou de lésions de démyélinisation dans le système nerveux central ;
- l'absence d'anomalies biochimiques ou cellulaires dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien ;
- L'absence de micro-organismes dans le cerveau des individus infectés lors de l'examen microscopique ;
- l'existence d'une modification moléculaire spécifique dans le système nerveux centrale, à savoir l'accumulation d'une protéine normal de l'ôte, la PrP sous une iso forme pathologique (PrP-res). Les propriétés physico-chimiques de cette protéine sont différentes de celles de l'iso forme normale. L'accumulation de la PrP-res est proportionnelle au titre infectieux ;
- la transmissibilité à partir d'ultrafiltrats de broyats cérébraux ;
- Une infectivité dépendante de la quantité injectée et de voie prise par l'infection : la voie intracérébrale est la plus efficace et la voie orale la moins efficace.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

IV.5. Tests de dépistage :

- Il paraît évident qu'un test, par définition, de dépistage, se doivent avoir pour objectif la mise en évidence du prion destructeur avant l'autopsie. Plusieurs équipes, dont celle de Zerr, ont mis en évidence une évaluation de l'énolase neuronale spécifique dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de MCJ.
- Un test diagnostique de la MCJ, mis au point aux États-Unis par Michael Harrington, est en cours de validation en France. Ce test est effectué sur le liquide céphalo-rachidien, et fait appel à une immunoélectrophorèse qui détecte la présence d'une protéine 14-3-3, dont la présence est fortement évocatrice d'une affection à prions. Constituant normal du neurone, la protéine 14-3-3 est libérée de manière massive dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) en cas de lésion cérébrale induite par des prions. Les données actuelles laissent supposer qu'il n'est positif aussi bien chez l'homme que chez l'animal qu'en phase de maladie avérée et non pas en phase précoce. Cependant ce test est également positif au cours de maladie d'Alzheimer ou d'accident vasculaire cérébral. Il n'est donc pas spécifique mais traduit une neurodégénérescence. Dans une étude portant sur soixante-dix-huit malades atteints de MCJ, l'équipe de G. Hirsh a retrouvé la présence de ce marqueur dans 98% des cas. Cependant, il est aussi présent dans 50% des cas d'encéphalites virales mais absent en cas de démences de différentes origines ou d'accident vasculaire cérébral. Ce test est applicable chez les animaux.
- Dans le Lancet du 11 janvier 1997, l'équipe londonienne de John Collinge déclare avoir mis en évidence le prion responsable de la MCJ dans les amygdales de patients.
- Un test urinaire a été élaboré par M. Buvet à la faculté de Créteil. Celui-ci est fondé sur des variations électrochimiques des protéines urinaires des sujets contaminés. Une équipe suisse a publié dans Nature du 6 novembre 1997 qu'un anticorps dénommé 15B3 serait capable de reconnaître la protéine prion dans sa forme pathologique.
- Cet anticorps réagirait avec une grande spécificité vis-à-vis des protéines dites PrP^{Sc} impliquées dans les maladies de la vache folle ainsi que dans les MCJ sporadiques.
- Il s'agit d'un anticorps monoclonal spécifique de la forme pathogène du prion bovin, murin et humain et ne reconnaissant pas la protéine normale, ce qui permet d'envisager un test diagnostique précoce et peut-être de dépister les maladies à prions chez les animaux. Le fait que cet anticorps reconnaisse différemment le prion pathogène et le prion normal confirme qu'il existe une conformation spatiale anormale du prion pathogène.

- Les chercheurs disposent maintenant d'un anticorps monoclonal pour détecter la protéine prion normale.
- La protéine prion anormale, que l'on suspect fortement d'être l'agent infectant responsable des encéphalopathies spongiformes, diffère de la protéine prion normale par sa configuration tridimensionnelle. Jusqu'à présent on était incapable de distinguer ces deux formes autrement que par l'action de la protéase K, enzyme à laquelle la protéine anormale est résistant. Toutes les recherches d'anticorps spécifique avaient échoué.
- L'équipe suisse de C.Korth a franchi un cap essentiel dans le diagnostic et la connaissance de ces particules infectantes en mettant au point l'anticorps monoclonal se fixant spécifiquement sur l'épitope 15B3 des protéines prions anormales, qu'il s'agisse de celles de la souris, aussi bien que celles responsables de la maladie de la vache folle ou de la MCJ. L'anticorps reconnaît en fait trois segments de la protéine, deux voisins et la troisième situé sur une autre partie de la molécule.
- Cette disposition particulière pourrait apporter des renseignements sur la conformation de la protéine anormale et peut-être sur ses capacités d'agrégation, qui président à son accumulation dans le cerveau. Les taux très faibles de prions dans les tissus périphériques ne permettaient pas, jusqu'à présent, de l'utiliser comme un marqueur. L'affinité de l'anticorps pour la protéine anormale devrait permettre d'abaisser le seuil de détection et aider à identifier les tissus cibles pour pouvoir être utilisés comme test diagnostique chez les animaux ou des personnes encore vivants.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Enfin les perspectives thérapeutiques méritent toujours d'être explorées. Si l'anticorps se révèle capable de neutraliser les prions infectants, il pourrait constituer une première voie de recherche thérapeutique dans ce domaine qui est actuellement totalement dépourvu.

Tableau 9 : Résistance de l'agent de la tremblante aux procédés d'inactivation.

TRAITEMENT	CONDITIONS	EFFET SUR LA TREMBLANTE.
	Procédés physico-chimiques	
NH ₂ OH	0,1-0,5mM	résistant
Psoralène	10-500ug/ml	résistant
Phénol	100%	inactivation
ZN ²⁺	2mM	résistant
Urée	3-8M	inactivation
Soude	1N pendant 1h à 20 c°	inactivation
Hypochlorite de sodium	2,5% pendant 1h à 20c°	inactivation
	Procédés enzymatiques	
DNase A	0,1-100ug/ml	résistant
DNase	100ug/ml	résistant
Protéinase K	100ug/ml	inactivation
Trypsine	100ug/ml	inactivation
	Procédés physiques	
auto clavage	136c° pendant 18 min	inactivation
Chaleur sèche	160c° pendant 24h	inactivation
UV	Forte dose	résistant

V.1. La transmissibilité de l'ESB :***V.1.1. Transmission intra-spécifique :***

Il est largement admis que la transmission de l'agent de l'ESB dans l'espèce bovine s'est effectuée en grande partie par voie alimentaire, par l'intermédiaire des farines et d'os. Le caractère inoculable de l'ESB chez l'espèce bovine a été parfaitement mis en évidence dans un grand nombre d'études. Toutes ces expériences ont établi la dépendance de la durée d'incubation de la maladie vis-à-vis de la dose infectante. Classiquement, on admet que la transmission par la voie intracérébrale est la plus efficace et que la hiérarchie des voies s'établit ainsi : intracérébrale, intraveineuse, intra-péritonéale, sous-cutanée, enfin orale. (L'INRA n° 13).

Les récents travaux de l'équipe de Diringer ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette infection par voie alimentaire. Le suivi du cheminement de l'agent infectieux dans l'organisme de l'animal depuis la tube digestif jusqu'au cerveau (étude réalisée à partir de la Tremblante sur des hamsters de laboratoire) a montré que le prion, à partir du tube digestif, atteint la moelle épinière par l'intermédiaire des nerfs reliant ces deux tissus. Dans le même temps il atteint l'iléon distal (6 mois après le début de l'infection, puis les systèmes lymphatique et réticulolymphocytaire, la rate et le thymus, tandis qu'il progresse également vers le bas et le haut de la moelle épinière, atteignant ainsi progressivement les zones centrales du système nerveux. L'ATNC déclenche ainsi dans le système nerveux central les symptômes neurologiques classiques des ESST, en touchant tout d'abord le bulbe et le cervelet avant de gagner le cerveau. (L'INRA n° 13)

V.1.2. Transmission mère- veau :

La transmission vertical (ou materno-foetal) a longtemps été controversée, comme en témoigne la nombreuse littérature sur ce sujet. Néanmoins une récente étude britannique semble confirmer qu'une telle transmission est possible. Cette étude menée a consisté à surveiller 316 veaux nés de vaches infectées et 316 veaux nés de vaches supposées saines.

Les résultats portent sur 273 animaux de chaque groupe qui ont été abattus à l'âge de 7 ans ou qui avaient, au préalable, développé la maladie. Dans le groupe des veaux nés de vaches contaminées, on a recensé 42 cas d'ESB contre 13 seulement dans le groupe des veaux nés de vaches saines. Les auteurs estiment que le risque d'une telle transmission est de l'ordre de 10 %. Cette transmission pourrait se faire in utero durant la gestation, à la naissance de façon transplacentaire, ou juste après (transmission latérale).(L'INRA n° 13).

V.1.3. Transmission inter-spécifique et la barrière d'espèce :

La transmission de l'ESB chez les espèces de laboratoire et chez des animaux sauvages a été largement mise en évidence dans un grand nombre d'études. Lorsque la maladie (ESB et autres ESST) est transmise d'une espèce à l'autre, on observe une diminution très importante de l'efficacité de la transmission et d'une augmentation également très importante de la durée d'incubation de la maladie. Cette résistance à l'infection par les ATNC issus d'une autre espèce animale est dénommée barrière d'espèce. (L'INRA n° 13).

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

Dans l'état actuel des connaissances, la transmissibilité interspécifique des ESST semble gouvernée par trois facteurs (L'INRA n° 13) :

❖ **La dose infectante** : la dose d'agents infectieux reçue dépend de la qualité de tissu infecté et de sa capacité infectieuse (titre infectieux) ; mais l'effet cumulé des risques par répétition de l'exposition doit être également pris en compte ;

❖ **La voie d'infection** : comme on l'a déjà indiqué, les voies d'inoculation peuvent être hiérarchisées suivant leur efficacité à transmettre la maladie. A titre d'exemple, il faut une dose 200000 fois supérieure pour transmettre l'ESB à la souris par voie orale que par voie intracérébrale.

❖ **La barrière d'espèces** : La transmissibilité d'une ESST dépend, d'une part, des souches d'agent en cause (cas de la tremblante) et, d'autre part, à la fois de l'espèce donneuse et de l'espèce receveuse. Il semble que cette transmission soit étroitement corrélée aux différences de structure du gène codant la PrP dans les deux espèces. Cependant d'après l'équipe de S. Prusiner une autre protéine interviendrait (protéine « X ») en interagissant avec PrP pour faciliter la transformation de la PrP en PrPres, ajoutant ainsi un niveau supplémentaire de spécificité. Néanmoins tous les mécanismes de cette barrière d'espèce ne sont pas encore connus et de nombreuses incertitudes demeurent. Par exemple, on n'a jamais pu démontrer une quelconque transmission de la tremblante du mouton à l'homme, et ce malgré une cohabitation de près de 2 siècles.

Le « Comité sur les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles et les prions » (Comité de Dormont) a souligné les possibilités de transmission orale de l'ESB au mouton, à la souris, au chat, au koudou, au nyala, à la chèvre et au vison et indique que le porc et le ouistiti, auxquels il faut rajouter depuis peu le macaque, ne peuvent être infectés que par une inoculation intracérébrale. (L'INRA n° 13).

V.1.4. Transmission de l'ESB à l'homme :

L'annonce le 20 mars 1996 par le ministre de la Santé britannique d'un possible lien entre l'apparition d'une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt Jacob et l'encéphalopathie spongiforme bovine a jeté le doute quant à la transmissibilité de l'ESB à l'homme. En 1995, le professeur scientifique Collinge avait même aboutie à la conclusion inverse. En effet avec des expériences menées sur des souris transgéniques expriment le gène PrP humain, son équipe a démontré que ces souris étaient très sensibles à la MCJ. En revanche, elles se sont révélées insensible à l'agent de l'ESB après plus de 300 jours de suivi. (L'INRA n° 13).

Un certain nombre de présomptions indiquent cependant qu'une transmission de l'ESB à l'homme est tout à fait possible (L'INRA n° 13) :

Tout d'abord les arguments épidémiologiques qui mettent en avant le lien possible entre la consommation de boeuf potentiellement contaminé par l'ESB et la nouvelle variante de MCJ ;

le monomorphisme des lésions neuropathologiques des patients atteints de la nouvelle forme clinique de la maladie de Creutzfeldt Jacob suggère une origine commune et donc une souche d'agent identique. Or l'ESB semble également provoquée par une seule souche d'ATNC. Ceci pourrait signifier que dans ces deux maladies on se trouve en face d'un seul et même prion, qui se serait transmis de la vache à l'homme. Néanmoins des résultats permettant d'étayer cette hypothèse ne pourront être obtenus avant au moins 2 ans à cause des contraintes expérimentales ;

la récente découverte par une équipe anglaise d'une similitude structurale des protéines-prions normales humaines et bovines, ce que ne laissait pas supposer la distance phylogénique qui sépare les deux espèces. En effet sur 33 espèces de vertébrés étudiées, seules les espèces humaines et bovines présentent la même double caractéristique génétique conduisant à une double modification soit le fruit du hasard est d'environ 1,2 sur 10000, estiment les auteurs de cette étude; les récents travaux d'une équipe Franco-britannique révèlent le 13 juin 1996 ont permis de constater des similitudes entre les lésions neurologiques obtenues par injection intracrânienne de l'ESB chez le macaque et celles observées dans la nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt Jacob. Il ne s'agit néanmoins pas d'un argument définitif en faveur de la transmission de l'ESB à l'homme compte tenu de la voie de contamination ; enfin, la publication, dans Nature du 24 octobre 1996, des travaux d'une équipe de chercheurs britanniques dirigée par le professeur Collinge fournit un indice supplémentaire des plus importants en faveur d'une transmission de l'ESB à l'homme. Basée sur une analyse du profil structural de la protéine prion par une technique électrophorétique (Western Blot), cette étude a permis de démontrer, qu'au niveau moléculaire semble être identique à celle de l'agent de l'ESB qu'il soit isolé à partir de la vache, de la souris, de macaques ou chats.

Les travaux de Collinge ont permis de distinguer chez l'homme au moins quatre type de protéines prions. Les types 1,2 et 3 seraient liés aux formes familiale, sporadique et iatrogénique de la maladie de Creutzfeldt Jacob. Le type 4, lui, semble lié à la forme atypique de la MCJ et se trouve chez les bovins et autres animaux de laboratoire atteints par l'ESB.(L'INRA n° 13).

Une réponse définitive à cette question de la transmissibilité de l'ESB à l'homme ne pourra être apportée au mieux que d'ici 2 ans. Il est à noter, ainsi que le souligne le rapport du comité Dormont, que seuls les résultats positifs permettra de conclure formellement. Autrement dit, l'incapacité à prouver la transmission de la maladie ne prouvera pas qu'elle ne soit pas transmissible.(L'INRA n° 13).

V.1.5. Transmission par transfusion :

On peut exclure la possibilité de transmission du prion par transfusion sanguine dans le cas de la « nouvelle maladie de Creutzfeldt Jacob », transmission qui n'a jamais été mise en évidence dans la maladie classique. On peut même considérer comme probable. L'absence de test in vivo ne permet pas de prévenir. Seules les mesures d'exclusion sont possibles (antécédents de neurochirurgie, de greffe de méninges, de traitement à l'hormone de croissance extraite d'hypophyses de cadavres...). Le prion étant probablement en surface des leucocytes, des méthodes de séparation adéquates (mono filtration par ex) permettent de les éliminer des culots d'hématies et des plaquettes. En 2003, des études montrent que le sang peut être un vecteur, d'une part par transmission expérimentale au macaque, d'autre part par les études sur les dons du sang en Grande Bretagne qui montrent clairement qu'un patient donneur, malade ensuite, a bien transmis au receveur la maladie.

On Grade Bretagne, on a identifié 15 donneurs malades.(L'INRA n° 13).

V.2. Les modes de Contamination invoqués :

V2.1. L'alimentation :

V.2.1.1. Des ruminants :

Quatre cent mille tonnes de farines de viande ont été consommées en 1988. Celles-ci n'ont pas servis à alimenter uniquement les bovins mais également les porcs, les volailles et certains poissons. Il convient de ne pas assimiler farines de viande et viande. Les farines de viande sont le résultat du broyage et du traitement de l'ensemble du corps de la bête, jusqu'au bout des poils et des ongles. On y trouve en portions diverses du système nerveux central, de l'os, de la graisse et de la viande.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

V.2.1.2. Des humains

L'émergence d'un variant nouveau de MCJ (V-MCJ) en Grande-Bretagne, une dizaine d'années après qu'a été mise sur le marché de la viande bovine alimentée par des carcasses d'animaux atteints d'ESB, a laissé supposer qu'une transmission alimentaire était possible. La contamination par voie orale d'une manière générale est d'ailleurs démontrée et une faible quantité de tissu infecté suffit puisque 0,5g de cerveau de bovin contaminé suffit pour infecter un mouton ou un veau par voie orale ou un million de souris par voie intracérébrale. Les différents organes ont été classés en trois niveaux d'infectiosité.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Catégorie 1 : Infectiosité majeur :

Système nerveux centrale (cerveau, moelle épinière, méninges oeil)

Catégorie 2 : Infectiosité moyenne :

Organe lymphoïdes (ganglions, rate, amygdales), colon proximal, LCR, dure mère, placenta, surrénales.

Catégorie 3 : Infectiosité faible :

Nerf sciatique, moelle osseuse, colon terminal, poumon, foie, pancréas, thymus, muqueuse nasale, hypophyse.

Catégorie 4 : Infectiosité non détectée :

Muscles squelettiques, coeur, rein, mamelle et lait, ovaire, vésicules séminales, caillots sanguins, sérum, glandes salivaires et salive, matières fécales, tissus foetaux, bile, urines, tissus osseux, cartilagineux et fibreux, peau.

La viande elle même, bien que n'étant pas le siège de l'infectivité, est sujette à caution car si elle est de principe innocente quand elle est correctement et artisanalement préparée à l'étal de la boucherie, elle devient suspecte lorsqu'elle est séparée mécaniquement, ce qui laisse persister des débris de système nerveux central.(Jill-Patrice Cassuto, 1999).

En 1923, Rudolf Steiner, écrivait dans Santé et Maladies : « Que se produirait-il donc si, au lieu de végétaux, le boeuf se mettait à manger de la viande ? Toutes les forces qui pourraient produire de la chair en lui se trouveraient donc désœuvrées. Prenez n'importe quelle usine devant produire une chose quelconque, et supposez que vous ne produisiez rien, mais que vous mettiez toute l'usine en marche imaginez un peu le gaspillage de forces qu'il pourrait y avoir. Une force considérable serait donc gaspillée. Or, Messieurs, la force qui est gaspillée dans le corps de l'animal ne peut pas se dissiper comme ça. Le boeuf déborde de cette force ; elle fait en lui autre chose que transformer en matières carnées les matières végétales. (...)Le boeuf se remplirait donc de toutes les matières nuisibles possibles s'il se mettait soudain à être carnivore. Or l'urate a, quant à lui, des habitudes particulières(Jill-PatriceCassuto,1999).

Les habitudes particulières de l'urate sont d'avoir un faible pour le système nerveux et le cerveau. Si le boeuf mangeait directement de la viande, il en résulterait une sécrétion d'urate en énorme quantité, l'urate irait au cerveau et la vache deviendrait folle ». (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

V.2.2. La gélatine :

La gélatine; produite notamment par la cuisson des os, gonfle dans l'eau froid en absorbant cinq à dix fois son volume d'eau, se disperse quand elle est réchauffée et prend en gel en refroidissant (...). Raspail, vulgarisateur de génie, la définissait comme un os à ronger sous forme liquide.

La gélatine mérite une place charnière, car elle est présente dans différents domaines : celui de l'alimentation (confiserie, biscuits, glaces, yoghourt, charcuterie, soupes, sauces), des médicaments (gélules), des cosmétiques (crèmes hydratantes), de la

Photographie (émulsions). L'industrie mondiale de la gélatine correspond à sept milliards de Francs est largement dominée par les Européens qui sont à la fois les premières producteurs mais aussi les premiers utilisateurs.

La gélatine provient à 42 % des porcins et à 58% de bovins. Il faut une vache pour obtenir un kilogramme de gélatine.

L'industrie à la gélatine a décidé de jouer la transparence et le vice-président du GME (Gelatin Manufacturers of Europe), qui précise qu'au fil des ans les industriels s'est entouré de garanties afin de minimiser le risque lié à l'ESB. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

V.2.3. l'homéopathie :

Si en homéopathie le principe actif peut être tellement dilué qu'il est absent du solvant, en revanche le granule ou la capsule sont souvent incontournables. Cette dernière peut être composée de gélatine. Le nombre de consommateurs se compte par millions. la préparations homéopathiques contiennent ; la cervelle, thymus, nerf sciatique, des artères, des ganglions lymphatiques, colon, foie, l'hypothalamus d'ovins ou de bovins.

Un risque de contamination pour une thérapeutique hypothétique, est probablement plus inacceptable que lorsque la démarche thérapeutique est salvatrice. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

V.2.4. les cosmétiques :

La médecine esthétique et a fortiori la chirurgie réparatrice sont ou étaient de grandes utilisatrices de produits dérivés d'organismes vivants ou fabriqués à partir de méthodes considérées «à risque» :

- extraits hormonaux thyroïdiens, surrénaliens, d'origine humaine ou bovine utilisés en préparation magistrale, en médicaments homéopathiques ou en injection.

- extraits placentaires ou extraits animaux utilisés en mésothérapie, ou en cosmétologie, d'origine humaine ou bovine. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

- implants de matériaux contenant du collagène (fils, éponges, injections) ou de l'acide hyaluronique, dont certains sont d'origine bovine.

Aucune preuve n'existe à ce jour de passage transcutané des agents transmissibles non conventionnels. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

Un certain nombre de cosmétiques contiennent des extraits animaux, en général en quantité infime.

Des 1990, la Fédération des industries de la parfumerie et des cosmétiques s'est inquiétée de ce problème et a recommandé aux fabricants l'obtention d'un certificat vétérinaire attestant que les matières premières animales utilisées proviennent bien d'un animal propre à la consommation. (Jill-Patrice Cassuto, 1999).

VI.1. ESB et santé publique :

L'ESB se comporte comme une importante épizootie d'origine alimentaire, puisqu'elle est liée à la contamination des farines de viandes et d'os (FVO), utilisées dans l'alimentation des bovins. Près de la moitié (46%) des troupeaux laitiers de Grande-Bretagne ont connu au moins un cas de cette maladie. (L'INRA n° 13).

Un certain nombre de mesures de prévention des risques en matière de santé publique vis-à-vis de l'ESB ont été prises à la fois au niveau européen.

Actuellement, l'étude des organes des bovins atteints d'ESB et des animaux ayant ingéré des aliments contaminés mais ne présentant pas encore les signes cliniques de la maladie n'a permis de retrouver l'infectuosité que dans le système nerveux central et dans l'iléon (troisième segment de l'intestin grêle).(L'INRA n° 13).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établie, à partir de données issues d'expériences par inoculation à la souris de tissus ovins, une classification des tissus à risques pour la santé humaine, qui a servi de base à une bonne partie des mesures de santé publique. Cette classification de l'OMS présente, outre le fait de ne pas tenir compte de la chronologie de l'infection, l'inconvénient d'être calée sur des recommandations relatives à la Tremblante du mouton, qui est une maladie affectant davantage d'organes que l'ESB. L'OMS, a donc surévalué le risque lié à l'ESB. Néanmoins cette classification constitue une précaution de santé publique indispensable. (L'INRA n° 13).

Tableau10 : Niveaux d'infectuosité détecté selon les différentes catégories de tissus vis-à-vis de la Tremblante (d'avrès l'OMS 1992).

<i>Niveaux d'Infectuosité détecté.</i>	<i>Organes et tissu concernés</i>
Catégorie I : Infectuosité élevée.	Cerveau, moelle épinière.
Catégorie II : Infectuosité faible.	Rate, amygdales, ganglions lymphatiques, iléon, colon proximal.
Catégorie III : Infectuosité très faible.	Nerf sciatique, hypophyse, surrénales, colon distal, muqueuse nasale.
Catégorie III : Infectuosité minimum.	Liquide céphalo-rachidien, thymus, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas.
Catégorie IV : Infectuosité non détectable.	Muscles, coeur, glandes mammaires, colostrum, lait, caillot sanguin, sérum, faces, reins, thyroïde, glandes salivaires, salive, ovaires, utérus, testicule, vésicules séminales.

Tableau 11 : classification des tissus contaminants selon le titre infectieux et la période d'incubation de la Tremblante naturelle chez le mouton.

<i>Titre infectieux</i>	<i>Phase pré clinique (age 10-25 mois)</i>	<i>Phase clinique (age : 34-57mois).</i>
Fort		Cerveau, moelle épinière
Moyen	Rate, ganglions lymphatiques, ilium, colon.	Amygdales, rate, ganglions lymphatiques, ilium, colon.
Faible	Amygdales, cerveau.	Ner sciatique, surrénales, Glande pituitaire, muqueuse nasale, liquide céphalo-rachidien, thymus, moelle osseuse, foie, poumon, pancréas.
Non détectable		Muscle squelettiques, coeur, glandes mammaires, colostrum, lait, caillot sanguin, sérum, feces, reins, thyroïde, glande salivaires, salive, ovaires, utérus, testicules, vésicules séminales.

VI.1.1. Recommandations de l'OMS : (Annexes du 3 avril 1996).

VI.1.1.1. Encéphalopathie spongiforme bovine :

1- Aucune partie de quelque animal que se soit ayant présenté des signes d'EST ne doit être introduite dans quelque chaîne alimentaire que ce soit, humaine ou animale. Tous les pays doivent veiller à ce que les animaux atteints soient abattus et éliminés de manière à ce que l'agent infectieux ne puisse pénétrer dans aucune chaîne alimentaire. Tous les pays doivent revoir leurs procédures d'extraction pour garantir l'inactivation efficace des agents responsables de la maladie.

2- Tous les pays devraient mettre en place des systèmes de surveillance continue et rendre obligatoire la notification de l'ESB, conformément aux recommandations formulées par l'Office International des Epizooties à Paris. En l'absence de données de surveillance, le statut d'un pays sera considéré comme inconnu.

3- Les pays où l'ESB existe ne devraient pas permettre que des tissus susceptibles de contenir l'agent pathogène (tel que le définit l'arrêté britannique d'août 1995) soient introduits dans quelque chaîne alimentaire que ce soit , humaine ou animale.

4- Tous les pays devraient interdire l'utilisation de tissus de ruminants dans les aliments pour ruminants.

5- En ce qui concernent certains produits déterminés :

*le lait et les produits laitiers issus d'animaux infectés par l'ESB n'ont révélé aucune infectivité et les données relatives à d'autres encéphalopathies spongiformes animales et humaines tendent à prouver que le lait ne transmet pas ces maladies. Le lait et les produits laitiers sont donc considérés comme sûrs, même dans les pays où l'incidence de l'ESB est élevée.

*la gélatine est considérée comme sans danger pour la consommation humaine puisque sa préparation passe par un processus d'extraction chimique qui détruit l'infectivité de l'ESB.

*-En ce qui concerne les produits médicaux qui diffèrent de la nourriture en ce qu'il peuvent être injectés aussi bien que pris par voie orale, les mesures visant à détruire le risque de transmission de l'agent de l'ESB ont été élaborées lors d'une consultation antérieure de l'OMS en 1991 et continuent à être applicables.

Ces mesures devront être revues et renforcées, si nécessaire, au fur et à mesure que davantage d'informations seront disponibles.

L'importance de se procurer des matières premières destinées à l'industrie pharmaceutique dans des pays disposant d'un système de surveillance et où des cas d'ESB n'ont été enregistrés que de manière sporadique ou jamais a été réitérée.

Les procédures d'élimination et d'inactivation contribuent à réduire les risques d'infection, mais il faut admettre que l'efficacité de ces procédures peut ne pas garantir une inactivation complète et qu'il faut entreprendre une étude de leur validité.

Il faut promouvoir la recherche sur les EST, particulièrement en ce qui concerne le diagnostic rapide, la caractérisation de l'agent et l'épidémiologie des EST chez les humains et les animaux.

VI.1.1.2 Variantes de la maladie de Creutzfeldt Jacob :

1- La distribution géographique de la variante de la maladie de Creutzfeldt Jacob, qui n'a jusqu'ici été notifiée qu'au Royaume-Uni, demande à être mieux définie.

2- Bien que l'explication la plus vraisemblable de l'apparition de cette nouvelle variante soit l'exposition à l'agent de l'ESB, les résultats de nouvelles études scientifiques consacrées à ces cas de variante sont nécessaires d'urgence pour établir un lien. Davantage d'études visant à la surveillance de toutes les formes de maladies de Creutzfeldt Jacob doivent être entreprises partout dans le monde sur le modèle des études collectives en cours en Europe.

3- l'exposition à l'agent de l'ESB résultant de la consommation de boeuf et de produits d'origine bovine a déjà été considérablement réduite par les mesures adoptées au Royaume-Uni. Cette exposition a toujours été plus faible dans les autres pays. Le groupe a considéré que la mise en oeuvre de ses recommandations permettra de réduire au minimum tout risque résiduel d'exposition à l'ESB dans le boeuf et les produits bovins.

Au fur et à mesure que la surveillance tant de l'ESB que de la Variante de maladie de Creutzfeldt Jacob se renforcera sur le plan mondiale, davantage d'informations seront disponibles dans les mois à venir. L'OMS suivra ces développements de près et mettra ses recommandations à jour en conséquence.

VI.2. Mesures sanitaires vétérinaires et de santé publique :

Les décisions, dans certains pays d'Europe, notamment au Royaume-Uni, ont été inspirées d'un scénario volontairement pessimiste qui a permis de gérer les incertitudes scientifiques dans un sens favorable à la santé publique. Ce scénario admet comme possible la contamination de l'homme par une série de tissus reconnus comme infectés, et regroupés sous le nom d'abats spécifiques des bovins (système nerveux central, rate, thymus, amygdales, intestins). A partir de cette hypothèse, les voies et modes possibles de contamination ont pu être précisés et des mesures de prévention ont été mises en œuvre en fonction de la situation épidémiologique de chaque pays. Il s'agit d'une part, de mesures visant à contrôler et rentrer le développement de la maladie dans le cheptel bovin et d'autre part, de précautions pour le consommateur.

VI.2.1. Mesures vétérinaires (France):

*Inscription de l'ESB sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, en juin 1990. Mise en place d'un réseau national d'épidémiologie-surveillance, pour détecter systématiquement l'apparition éventuelle de cas d'ESB dans les troupeaux, depuis décembre 1990. Ce réseau répond aux recommandations de l'Office International des Epizooties sur la surveillance de cette maladie. Bien qu'à l'heure actuelle, aucune preuve scientifique ne permette de conclure, ni à la possibilité de transmission horizontale intra espèce, il a été décidé (en France) de procéder, à l'abattage et à l'incinération de tous les bovins des troupeaux ayant présenté un cas d'ESB.

* Interdiction, au cours de l'année 1989, des importations de FVO britanniques, destinées à l'alimentation des bovins, a été complétée en juillet 1990 par l'interdiction des bovins, quelle que soit leur provenance.

VI.2.2. Mesures de restriction des échanges :

Les problèmes liés au commerce des bovins et des produits issus des bovins, en particulier les abats, ont fait l'objet de mesures précises, à partir de 1990 : A partir de 1994, ces mesures ont été renforcées par l'obligation imposée au Royaume-Uni de désosser, dénervier et débarrasser de leurs ganglions lymphatiques les carcasses d'animaux de plus de deux ans et demi, à l'exception de ceux issus de troupeaux dans lesquels il n'y a pas eu de cas d'ESB depuis au moins six ans. Les viandes issues d'animaux de moins de deux ans et demi pouvaient être exportées en carcasses. Concernant, les animaux vivants, une décision communautaire en juin 1990 a interdit l'expédition, à partir du

Royaume-Uni vers l'union européenne, de bovins âgés de plus de six mois. Les veaux importés du Royaume-Uni devraient être abattus avant l'âge de six mois.

VI.2.3. Mesures de précaution applicables aux produits transformés :

A partir de 1990, les dispositions suivantes ont été prises :

*Retrait du marché des médicaments non indispensables, à base de produit bovins, leur effets thérapeutiques étant incertain (fortifiants à base de protéines,...).

* Pour les médicaments indispensables, ils ont été réévalués, sur la base du rapport bénéfice/risque.

Une note explicative émanant de la commission des communautés européennes donne des consignes pour réduire les risques de transmission de l'animal à l'homme, des agents des Encéphalopathies Spongiformes, par voie de médicaments. Cette note précise les critères de choix pour la sélection des matières premières bovines : -exclusion des produits en provenance des pays infectés par l'ESB.

Choix du pays ayant inscrit l'ESB sur la liste des maladies à déclaration obligatoire et ayant mis en place des mesures de surveillance et de contrôle vis-à-vis de l'ESB.

Choix de tissus de bovins âgés de moins de six mois.

La note donne également les modalités d'inactivation et d'élimination des agents des Encéphalopathie spongiformes.

A partir de juin 1992, la procédure de réexamen des médicaments indispensables a été généralisée pour certains types de médicaments :

L'exécution et la délivrance de préparations magistrales ou de médicaments homéopathies à usage humain, à base de tissus d'origine bovine, ont été interdites.

VI.2.4. alimentation infantile :

Des 1992, le retrait des compléments alimentaires et produits alimentaires destinés à l'alimentation infantile, renfermant des tissus autres que musculaires, d'origine bovine ou ovine été décidé ainsi que la suppression de leur fabrication et de leur mise en marché.

VI.2.5. Nouvelles mesures :

Les mesures suivantes ont été prises au niveau de la communauté européenne, à la suite des déclarations faites le 20 mars 1996, par les ministères de la santé et de l'agriculture britanniques, sur l'éventualité d'un risque de transmission de l'ESB à l'homme :

Les importations de bovins vivants ainsi que de viandes et d'autres produits d'origine Bovine en provenance du Royaume-Uni été suspendues, jusqu'à nouvel ordre.

Les abats (encéphale, moelle épinière, rate, thymus, amygdales et intestins) de bovins Nés avant le 31 juillet 1991, doivent être détruits. Cette date correspond à un délai de Sécurité d'un an après la date d'interdiction de l'incorporation et de la distribution de

Farines d'origine animale, dans les aliments distribués aux bovins.

La totalité de la tête est saisie à l'abattoir, permettant le retrait de rétines en même temps que celui de l'encéphale. Cette mesure ne concerne pas les abats rouges, notamment le rein et le foie.

VI.3. Le réseau d'épidémiosurveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine :

VI.3.1. Introduction :

La forte progression de l'encéphalopathie spongiforme bovine, en Grande- Bretagne depuis 1986, ainsi que l'hypothèse d'une transmissibilité à l'homme, qui ne peut être écartée, ont amené les autorités sanitaires à créer en 1990 un réseau d'épidémiosurveillance destiné à repérer tous les cas pouvant se manifester en France. Le réseau national d'épidémiosurveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine, maladie plus connue sous ses initiales anglo-saxonnes de BSE (Bovine Spongiforme Encéphalopathie), a été créé en 1990 par la Direction générale de l'alimentation du ministère de l'agriculture.

Cette maladie, identifiée pour la première fois en Grand- Bretagne en 1986, appartient au groupe des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles qui comprend également tremblante des petits ruminants et la maladie de Creutzfeldt- Jacob chez l'homme. (GTV, 2000)

VI.3.2. Objectif Généraux du réseau :

Le réseau a pour objet d'assurer l'identification de tous les cas de l'ESB, par une surveillance systématique des bovins adultes présentant des troubles nerveux. Il doit déboucher sur l'application de mesures de police sanitaire préventives destinées à protéger, non seulement le cheptel Français, mais aussi l'ensemble des consommateurs de viande bovine, dans l'hypothèse d'un risque de contamination de l'homme. (GTV, 2000).

L'arrêté préfectorale de mise sous surveillance de l'exploitation d'origine, qui fait réglementairement suite à toute suspicion clinique de l'ESB, implique la « mise en oeuvre d'une enquête épidémiologique tendant à déterminer l'origine de l'animal et à repérer dans le troupeau la présence de ses ascendants et descendants » (ARTICLE : 8 de l'arrêté ministériel du 3 décembre 1990). Le but de cette démarche est de créer une base de données qui sera utilisable pour créer une base de données qui sera utilisable pour décrire l'évolution de la maladie, affiner les connaissances sur son expression clinique et induire des travaux de recherche épidémiologique. (GTV, 2000).

VI.3.3. Rôle des vétérinaires sanitaires et des vétérinaires coordonnateurs dans l'épidémiosurveillance de l'ESB :

La surveillance de l'ESB en France a débuté fin 1990 avec la création d'un réseau d'épidémiosurveillance original et spécifiques à cette maladie.

Ce réseau d'épidémiosurveillance est dit « passif » car il est destiné à détecter les animaux

présentant des signes cliniques, non pas de manière planifiée et systématique mais dans le cadre de l'exercice professionnel des vétérinaires praticiens et des vétérinaires inspecteurs d'abattoir.

En 2000, d'autres mesures de surveillance ont été mises en place. Les nouvelles opérations de dépistage en cours sont dites « actives » car elles sont destinées à détecter de manière planifiée tous les animaux rentrant dans une catégorie définie à risque. (GTV, 2000).

Les deux systèmes de surveillance font intervenir les vétérinaires praticiens.

VI.3.3.1. Le réseau passif :

Les mesures de police sanitaire relatives à l'encéphalopathie spongiforme bovine ont été fixées dans l'arrêté ministériel du 3 décembre 1990. Ce réseau fonctionne depuis 1990 et il a permis de détecter 160 cas au 24/11/2000. (GTV, 2000).

VI.3.3.2. Le réseau actif :

Actuellement, deux protocoles coexistent : le protocole pilote limité dans le temps et l'espace et le protocole sur échantillonnage intéressant tout le territoire et non limité dans le temps. (GTV, 2000).

VI.3.3.3. Le protocole pilote :

L'objectif est de prélever 40000 bovins morts, euthanasiés ou abattus d'urgence. Tous les bovins de plus de 2 ans. Tous les bovins de plus de 2 ans rentrant dans l'une de ces catégories, sur tous les départements des régions pays de Loire, Bretagne et Basse-Normandie, font l'objet d'un prélèvement de tronc cérébral. Ce prélèvement est effectué systématiquement à l'équarrissage ou à l'abattoir jusqu'à ce que ce nombre soit atteint. (GTV, 2000).

VI.3.3.4. Le protocole sur échantillonnage :

Ce protocole concerne un échantillon de 5 % de bovins rentrant dans les catégories définies ci-dessous. Il s'agit d'un protocole qui a été mis en œuvre sur l'ensemble du territoire, à partir de la mi-novembre et qui répond à une recommandation de l'Union Européenne. (GTV, 2000).

VI.3.4. Les textes de l'épidémiologie dans les arrêtés ministériels (France):

❖ Le rôle du vétérinaire sanitaire :

L'article 3 de l'arrêté ministériel du 3 décembre 1990, mentionne :

« Dans chaque département, le préfet nomme, sur proposition du directeur des services vétérinaires, après consultation avec le président du groupement

Technique Vétérinaire Départementale, un vétérinaire sanitaire adhérent à ce groupement, en tant que coordonnateur départementale des actions relatives à l'épidémiologie de l'ESB menées par l'ensemble des vétérinaires sanitaires intervenant sur le territoire du département. Un suppléant à ce vétérinaire coordonnateur est nommé dans les mêmes conditions ». (GTV, 2000).

❖ Rôle du vétérinaire coordonnateur :

L'article 6 de l'arrêté du 3 décembre 1990 :

« Le vétérinaire sanitaire appelé, en application de l'article 227 du code rural, à visiter l'animal suspect tel que défini l'article 5 , paragraphe a et paragraphe b, fait immédiatement rapport de ces observations au vétérinaire coordonnateur départemental mentionné à l'article 3 du présent arrêté. La suspicion de l'ESB étant établie à la suite de cette communication, le vétérinaire sanitaire, en accord avec le vétérinaire coordonnateur départemental, en informe immédiatement le directeur des services vétérinaires ». (GTV, 2000).

1. Rôle des vétérinaires dans le réseau passif :

Dans le réseau di passif, toute suspicion est subordonnée à l'appel de l'éleveur. Etant donné la discrétion et la non spécifié des symptômes de l'ESB surtout en début d'évolution, il est probable qu'un certain nombre d'animaux n'aient pas franchi cette première étape de la détection.

Les conséquences importantes au niveau du troupeau lors de la détection d'un cas positif ont certainement contribué à diminuer les déclarations, d'autant plus qu'avant 1996, le risque en matière de santé publique n'était encore qu'une hypothèse. (GTV, 2000).

❖ Rôle du vétérinaire sanitaire :

Dans ce réseau passif, le rôle du vétérinaire sanitaire est primordial. En effet, il est relativement rare qu'un éleveur appel son vétérinaire pour une suspicion de l'ESB, ce qui est loin d'être évident surtout en début ou fin d'évolution. Dans la mesure du possible, le vétérinaire effectue un diagnostic différentiel avec les autres pathologies à expression neurologique. Enfin et surtout, il doit convaincre le propriétaire du bovins suspect qu'il est peut-être en face d'une suspicion de l'ESB et prendre toutes les mesures pour éviter à ce bovin suspect d'être soustrait au dépistage. Pour cela, il dispose d'un certain nombre à la fois financiers et techniques : visite pour l'animal suspect sont rémunérées par l'Etat avec la possibilité de suivre l'animal sur quatre visites ; Le mandat sanitaire lui permet de prendre des dispositions pour éviter l'évasion du bovin suspect. Le vétérinaire sanitaire coordonnateur départementale avec qu'il légitime ou non la suspicion. (GTV, 2000).

❖ Rôle du vétérinaire coordonnateur départemental :

Le vétérinaire coordonnateur intervient à la demande du vétérinaire sanitaire tel que cela est défini dans l'article 6 de l'arrêté du 3 décembre 1990. Dans ce texte, franchi cette première étape de la détection.

Les conséquences importantes au niveau du troupeau lors de la détection d'un cas positif ont certainement contribué à diminuer les déclarations, d'autant plus qu'avant 1996, le risque en matière de santé publique n'était encore qu'une hypothèse. (GTV, 2000).

Dans ce texte, le rôle du vétérinaire coordonnateur est purement technique. En concertation avec le vétérinaire sanitaire, c'est lui qui légitime ou non la suspicion. En fait, son rôle est plus complexe qu'il n'y paraît. Il doit effectuer :

- 1- Une étude de l'anamnèse
- 2- Un examen général
- 3- Un examen spécifique

Il a en outre un rôle administratif.

Etude de l'anamnèse :

C'est souvent l'interrogatoire précis de l'éleveur qui permet de légitimer une suspicion, cet interrogatoire doit, en particulier, aider à rechercher l'antériorité des troubles.

En effet, bien souvent le vétérinaire sanitaire est appelé pour consulter un décubitus, soit disant malade depuis quelques jours.

L'interrogation de l'éleveur sur les troubles éventuels enregistrés pendant la période antérieure à l'appel est du plus grand intérêt. (GTV, 2000).

Examen général :

L'examen général oriente vers une maladie à évolution lente. La chute de production lactée, un tarissement précoce, un amaigrissement anormal sont autant d'informations fondamentales. C'est en faisant un certain nombre de regroupements entre les symptômes observés et les informations recueillies au cours de l'entretien avec l'éleveur que sa suspicion va se préciser. (GTV, 2000).

Examen spécifique :

Cet examen est spécifiquement orienté vers l'examen du système nerveux et de l'appareil locomoteur, il doit être précis et complet :

détection des troubles locomoteurs,

-test à la sensibilité au toucher, au bruit, à la lumière.

Il doit être réalisé en présence du vétérinaire sanitaire, et après consultation de celui-ci, avant la visite en exploitation. L'objectif de cet examen est de terminer si on peut attribuer avec certitude les troubles repérés à une autre cause que l'ESB.

Le rôle administratif :

Bien que cette fonction administrative puisse paraître rébarbative, elle présente un intérêt, psychologique notamment. Cette partie de travail réclame le plus de temps. Le vétérinaire coordonnateur doit passer alors de « spécialiste de la pathologie nerveuse », image qu'il a auprès de l'éleveur à la fonction « d'agent de l'administration ». Il relève nombre d'information dans l'élevage. (GTV, 2000).

2- Rôle des vétérinaires dans le réseau actif :**❖ Rôle du vétérinaire sanitaire :**

Dans le programme, le vétérinaire sanitaire est chargé de marquer l'animal mort ou euthanasie, de remplir le questionnaire d'accompagnement. Cette intervention est assez bien appréciée des éleveurs. (GTV, 2000).

Elle permet d'aborder les causes de mortalité, si besoin de demander une autopsie et surtout de connaître l'évolution de certaines affections et d'apprécier la mortalité des bovins adultes. Elles semblent un complément indispensable à la surveillance sanitaire telle qu'elle est prévue dans le futur réseau sanitaire bovin. (GTV, 2000).

❖ Rôle du vétérinaire coordonnateur :

Le vétérinaire coordonnateur intervient dans les exploitations lorsqu'un cas positif a été mis en évidence dans le cadre du programme .il intervient à deux niveaux :

Chez l'éleveur : pour recueillir les commémoratifs liés à la mortalité et déterminer si l'animal présentait des signes cliniques de l'ESB ; chez le vétérinaire sanitaire de l'éleveur : pour les commémoratifs, notamment s'il a effectué un examen clinique. (GTV, 2000).

VII. 1. Système de surveillance algérien des maladies animales :

Afin de permettre une évaluation des programmes de prévention et de lutte mis en place et l'analyse des risques liés à l'importation des animaux, des produits d'animaux et des produits d'origine animale, un réseau d'épidémiosurveillance a été initié en 1984, consolidé en 1988, par la promulgation de la Loi régissant la médecine vétérinaire et la protection de la santé animale, notamment le décret d'application n° 95-66 fixant la liste des maladies animales à déclaration obligatoire et les mesures générales qui leurs sont applicables modifié et complété en 2002.

Ainsi, les vétérinaires privés ou les vétérinaires fonctionnaires, en poste au niveau des bureaux d'hygiène communaux, des abattoirs, des postes frontières et des centres de quarantaine, récoltent les données, et les transmettent à l'inspection vétérinaire, aux autorités locales et à la Direction des Services Vétérinaires. Ces informations sont véhiculées à travers le formulaire officiel de déclaration, les rapports de suivi des foyers et les rapports mensuels des vétérinaires. Les laboratoires sollicités pour une éventuelle confirmation ou infirmation de la maladie, assurent le retour d'information aux vétérinaires demandeurs par des bulletins d'analyses, et à la Direction des Services Vétérinaires à travers les bilans mensuels.

La réglementation en vigueur, impose à tous vétérinaire quelque soit son secteur d'activité, la déclaration obligatoire de toute maladie animale contagieuse tant celles confirmées que celles fortement suspectées.

Aussi, dans le cadre du renforcement du réseau d'épidémiosurveillance au sud du pays, il a été décidé la mise en place d'observatoires au niveau des wilayates d'Adrar et de Tamanrasset. Ces observatoires ont pour taches principales, la création de base de données relatives aux maladies sévissant dans la région et celles menaçant notre cheptel à partir de nos frontières Sud, ainsi que la mise en place d'un système de diagnostic précoce permettant d'agir rapidement.

Par ailleurs, afin de renforcer l'intégration totale des praticiens privés dans le réseau d'épidémiosurveillance, un mandat sanitaire leur a été attribué, à partir de l'année 2004, pour la réalisation de certains programme de prophylaxie officiels ordonnés par l'autorité vétérinaire Nationale.

Ainsi, les développements à court et à moyen termes envisagés vont dans le sens d'une consolidation du système de surveillance par :

- L'informatisation du système de surveillance et la connexion au réseau Internet de toutes les inspections vétérinaires des Wilayates ;
- Le renforcement des observatoires déjà existants (Adrar et Tamanrasset) en matière d'équipement et de formation de personnel dans le cadre du diagnostic précoce des maladies exotiques et de mettre en place d'autres observatoires au niveau des régions stratégiques (Tindouf et Illizi) ;
- Le renforcement des postes frontières en matière d'équipement et de formation du personnel dans le cadre du diagnostic précoce des maladies exotiques ;
- Le renforcement des laboratoires vétérinaires en équipement et la mise à niveau en matière de capacité de diagnostic et de formation.

Conclusion :

L'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB), aussi appelée maladie de la vache folle, est une infection dégénérative du système nerveux central des bovins, causée par un agent d'un type inconnu appelé prion.

Les maladies à prions, qui fascinent depuis des années quelques chercheurs particulièrement curieux, ont fait une brusque apparition sur la scène médiatique en raison de l'émergence de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB).

Néanmoins l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine, demeure un sujet de discussion parsemé de diverses incertitudes par son ampleur et la multiplicité de ses dimensions.

Donc le phénomène de la « vache folle » mériterait un travail de recherche beaucoup plus approfondi, pour éviter une tournure tragique qui pourra avoir de lourdes conséquences aussi bien sur le plan économique que politique, et notamment celui qui se rapporte à santé humaine.

L'hypothèse, certes non démontrée mais très fortement suspectée, d'une transmission possible de cette maladie à l'homme a considérablement stimulé la recherche dans ce domaine, suite à l'augmentation considérable du nombre de cas de la maladie de Creutzfeldt-Jacob.

Toutefois, il ne faut pas céder à la psychose, car les contrôles rigoureux se multiplient à travers les pays touchés par ce fléau, afin de contre carré l'ampleur du phénomène, néanmoins le consommateur doit rester vigilant, tout comme les pouvoirs publiques, qui devront en premier, tirer des leçons de cette tragédie du XX siècle.

En résumé, on peut affirmer avec force, sur des bases scientifiques rigoureuses, que l'on ne connaît pratiquement presque rien phénomène. Faut-il alors se décourager ? Certainement pas. Mais, si l'on veut appréhender sérieusement le phénomène, faudrait-il consacrer des crédits significatifs à la recherche sur ce sujet, plutôt qu'à financer la destruction d'animaux et de farines animales dans le seul but de se donner l'illusion de maîtriser les événements.

Résumé :

Les encéphalopathies spongiformes animales, dont la première entité clinique connue est la tremblante du mouton et de la chèvre, ont été décrites maintenant dans un grand nombre d'espèces (bovins, ruminants sauvages, ruminants exotiques, vison, chat). Elles présentent le caractère original d'être à la fois transmissibles par un agent pathogène spécifique, et de dépendre d'une susceptibilité génétique de l'animal receveur. Les possibilités de transmission inter-espèces, ainsi que l'efficacité de la transmission par voie orale, soulignent la nécessité d'accorder une grande attention au risque pour l'homme.

MOTS-CLÉS : Prion, Maladie, ESB.

Summary:

Scrapie in sheep and goats was the first animal spongiform encephalopathy diagnosed. It has since been described in a large number of species (cattle, wild and exotic ruminants, mink, cat).

They form an original group of diseases because they are transmissible by a specific pathogen and they depend on the genetic predisposition of the recipient animal.

Transmission between species and the possibility of oral transmission underline the need to assess the risk to man.

Key-Words: Prion Diseases, BSE.

ملخص

يعتبر مرض الارتعاش العصبي عند الماعز و الضأن لأول الاعتلال للأدمغة الأسفنجية الذي تم تشخيصه عند الحيوان، والتي تم تعريفها حالياً عند عدد كبير من الأصناف الحيوانية (البقر، المجترات الوحشية، المجترات الدخيلة، الفيزون، القط).

تتميز هذه الاعتلالات الدماغية الأسفنجية بكونها في نفس الوقت متنقلة عن طريق عامل مرضي خاص و مرتبطة بالاحتمالات الوراثية للحيوان.

إن إمكانية الانتقال بين مختلف الأصناف الحيوانية و كذا فعالية الانتقال عن طريق الفم، تحتم علينا الحذر الشديد لخطرها على الإنسان.

Glossaire :

Agent : Élément qui est responsable de la transmission d'une maladie.

ARN : Acide ribonucléique.

Astrocyte : Catégorie de cellules du cerveau qui supporte le tissu nerveux.

Astrocytose : Modifications cellulaires des cellulaires astrocytaires engendrant des dégâts tissulaires.

Ataxie : Perte de coordination des membres chez un animal due à des lésions neurologiques.

ATNC (agent transmissible non conventionnel): Nom donné à l'agent biologique responsable des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Autosome : Gène porté par un chromosome non sexuel.

Cas Familial : Ce sont des cas de la MCJ (en particulier) résultant d'une transmission génétique héréditaire.

Cas Iatrogène : Ce sont des cas de MCJ résultant d'une inoculation de la maladie lors d'actes médicaux ou chirurgicaux.

CDC : Center for Disease Control.

Codon : Dans un acide nucléique (ADN ou ARN), triplet de nucléotides désigné par les initiales des noms trois bases respectives, et dont l'ordre séquentiel constitue l'information qui commande et spécifie la synthèse cellulaire des acides aminés.

Epidémiologie : Science du suivi de la dynamique d'une maladie donnée dans l'espace et dans le temps.

ESB ou BSE (*Encéphalopathie Spongiforme Bovine, ou Bovine Spongiforme Encéphalopathy en anglais*) : Encéphalopathie spongiforme transmissible animale touchant les bovins.

Est connue aussi sous le nom de la maladie de la « vache folle », à cause des symptômes présentés par l'animal en phase terminale de la maladie : perte d'équilibre, hyperexcitabilité, nervosité et troubles locomoteurs, entre autres.

ESST (*Encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible*) : Groupe de maladies touchant le système nerveux central caractérisées par la destruction progressive des neurones de certaines zones du cerveau par l'accumulation d'une protéine pathologique, la « PrP-res », donnant ainsi un aspect spongieux au cerveau.

Ce sont des maladies qui peuvent se transmettre d'un animal à un autre.

Examens historiosophiques : Examens médicaux de tissu ou organes atteints par une pathologie quelconque.

Génotype : Type d'expression génétique d'un gène donné chez un individu.

Histologie : Étude des tissus.

Homozygote : Se dit d'une cellule, d'un individu, qui possède deux expressions génétiques identiques (allèles) pour un gène situé sur deux chromosomes de la même paire.

IFF (*Insomnie fatale familiale*) : Encéphalopathie spongiforme transmissible humaine appartenant aux ESST, caractérisée par une insomnie insensible à toute thérapeutique.

Immunohistochimie : Technique de détection de protéine tissulaire ou cellulaire mettant en jeu un système de reconnaissance spécifique antigène anticorps lié à une signature chimique ou enzymatique.

Liquide céphalo-rachidien : Liquide organique physiologique présent dans le cerveau.

MCJ (*Maladie de Creutzfeldt-Jacob*) : Encéphalopathie spongiforme transmissible humaine appartenant aux ESST, caractérisée par une démence pré-sénile.

MCJ atypique : Forme particulière de la maladie de Creutzfeldt-Jacob ayant des caractéristiques cliniques et pathologiques différentes de la forme classique de cette maladie.

Nucléase : Catégorie d'enzymes dégradant les acides nucléiques.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Protéase K : Enzyme permettant la dégradation des protéines cellulaires.

Pathologie : Signes cliniques et anatomiques d'une maladie.

PrP et PrP-res (*Protéine Prion ; Protéine Prion résistante*) : La protéine prion est une protéine normale de l'organisme dont le rôle biologique est encore inconnu. Cette protéine existe sous deux formes, une forme normale qui est éliminée facilement par l'organisme et une forme dite pathologique qui est responsable des encéphalopathies spongiformes subaigus transmissibles. Cette dernière provoque de par son accumulation la mort des neurones.

SGSS (*Syndrome de Gestermann-Straussler-Scheinken*)

Encéphalopathie spongiforme transmissible humaine héréditaire appartenant aux ESST, associée avec des modifications spécifiques du gène de la PrP

Spongiose : Formation de trous cérébraux par perte neuronale, donnant l'aspect d'éponge au tissu concerné.

Sporadique : qui touche un nombre limité de sujets sans relation entre eux, s'oppose à endémique (qui atteint une zone limitée du globe) et à épidémique (qui atteint plusieurs individus répartis dans un territoire très vaste) et à pandémie (qui touche toute la planète).

Thalamus, mésencéphale, bulbe rachidien et protubérance

annulaire : Différentes zones anatomiques spécifiques du cerveau.

Transmission verticale : Transmission d'une maladie à partir des parents vers leur descendance.

Vacuolisation : Formation de vacuoles au sein du cytoplasme de la cellule.

Références Bibliographiques :

1-ARANDA-ANZALDO A, 1992. Possible cell-free prion replication. *Medecine Hypotheses*, 38,249-251. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

2-BARON T.MADEC J.Y., BELLI P., SAVEY M., 1995. Transmissibilité naturelle des encéphalopathies spongiformes animaux : risques en santé publique. XXII Symposium national de médecine agricole : maladies à prions animales et humaines, 1^{er} juin 1995. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

3-BOOTHBY C.B., Bovine spongiform encéphalopathy, possible toxicity link. *Veterinary Record*, 122(4), 95. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

4-BRADLEY R., WILESMITH ., 1982. Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *British Medical Bulletin*, 49(4), 932-959. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

5-BROWN P., GAJDUSEK D.C., 1991. The human spongiform encephalopathy: Kuru, Creutzfeldt-Jacob disease, and the Gestermann-Straussler-Scheinker syndrome. In B W. CHESEBRO: Current topics in microbiology and immunology. Transmissible spongiform encéphalopathies: scarpie, BSE and related disorders. Springer-Verlag, 1-20.

6-BRUCE M., CHREE A., McConnell I., FOSTER J., PEARSON G., FRASER H., 1994. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scarpie to mice. Strain variation and the species barrier. *Biological Sciences*, 343(1306), 405-411. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

7-BRUCE M., 1995. Agent strain variation in scarpie and BSE. International Syposium on prion disease, Gottingen. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

8-BRUGÈRE-PICOUX J., 1995. Aspects actuels des encéphalopathies spongiformes transmissibles animaux. XXII Symposium national de médecine agricole : maladies à prions animales et humaines, 1^{er} juin 1995. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

9-CLARK W.W., HOURRIGAN J. L., HADLOW W. J., 1995. Encephalopathy in cattle experimentally infected with scarpie agent. *American Journal of Veterinary Research*, 56(5), 606-612. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

10-CLOUSCARD C., BEADRY P., ELSÉN J.M., MILAN D., DUSSAUCY M., BOUNNEAU C., SCHELCHER F., CHATELAIN J., LAUNAY J.M., LAPLANCHE J.L., 1995. Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scarpie. *Journal of General Virology*, 76, 2097-2101. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

11-CREUTZFELDT H.G., 1920. Ube reine eigenartige herdformge Erkrankung des zentralnervensystems. *Veurolog. U. Psychiatr.*, 57,1-18. In : dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

12-DE BEER P., 1996. "Vache folle" : Londres confirme que les veaux peuvent être contaminés par leur mère. Le Monde, 3 août 1996. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

13-DIENER T.O., 1972. Is the scrapie agent a varoid? Nature, 235, 218-219. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

14-DIRINGER H., OZEL M., Xi Y.U., BALDAUF I., POCCHIARI M., 1994. Small virus-like structure in brains from cases of sporadic and familial Creutzfeldt-Jacob disease. Lancet, 344, 923-924. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

15-DIRINGER D., 1996. Communication au séminaire international d'Erice du 22 août 1996. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

16-DORMONT D., 1995. Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines. XXII Symposium national de médecine agricole : maladies à prions animales et humaines, 1^{er} juin 1995. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

17- Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

18-GAJDUSEK D.C., ZIGAS, 1957. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of "Kuru" in the native population. New England Journal of Médecine, 257, 974-978. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

19-GERTMANN J., STRAUSSLER E. SCHEINKER M.;1936. Ubereine eigenartige herditar-familiare Erkrankung des Zentralnervensystems. Z. Neurol. 154,736-762. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

20-GIBBS C.J., DIMARTINO M., CLARK W W. HOURRIG., 1990. Experimental transmission of scrapie to cattle. Lancet, 335(8700), 1275. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

21- GTV : Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, septembre-décembre 2000, n° 9, page 40-42.

22-HOINVILLE L.J., MELESMITH J. W., RICHARDS M.S., 1995. An investigation of risk-factors for cases of bovine spongiform encephalopathy born after the introduction of the feed Ban. Veterinary Record, 136(13), 312-318. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n) 13.

23-HURST L.D, HAIG D.,H, 1992. Prion infection. Nature, 25,21. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

24- JACOB A., 1921. Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische pseudosklerotische Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Deutsch Z. Nervenheilk., 70, 132-146. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

24-JILL-PATRICE CASSUTO : De la maladie de la vache folle à celle de Creutzfeldt-Jacob., Editions Odile Jacob n° : 7381-0702-X, 1999, page 44-92.

25-KIMBERLIN R.H., 1982. Scrapie agent : prions or virinos ? Nature, 297, 107-108. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

26-KRAKAUER D.C., PAGEL, M., SOUTHWOLD T.R.E., 1996. Phylogenesis of prion protein. Nature, 380, 675. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

27-Le point vétérinaire, vol 22, n° 133, janvier-février 1991, page 32-42.

28-LIAUTARD J.P., 1992. Les prions sont-ils des molécules chaperonnes mal repliées ? Médecine/ Science, 8, 55-7. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

29-MANUELIDIS L., MURDOCH G., MANUELIDIS E. E., 1988. Potential involment of retroviral elements in human dementias. In Novel infectious agents and the central nervous system. Ciba Foundation. John Wiley & Sons. 117-129. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

30-MANUELIDES E.E., MANUELIDES L., 1993. A transmissible Creutzfeldt-Jacob disease-like agent is prevalent in the human population. Porc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7724-7728. In : Dossier de l'environnement n° 13.

31-MANUALIDIS L., 1996. Des séquences virales candidates. La Recherche, 287, 26-27. In Dossier de l'environnement n° 13.

32-MAXIME SCHWARTZ : Comment les vaches sont t'elles devenues folles. Editions Odile Jacob n) 7381-0958-X, page

33-MEDORI R., TRICHTSCHLER H.J., LEBLANC A., 1992. Fatal Familial Insomnia, a prion disease with a mutation at codon- 178 of the prion protein gene. New England Journal of Medecine, 326, 444-449. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

34-MOSER M., OESCH B., BUELER H., 1993. An anti-prion protein. Nature, 363, 213-214. In dossier de l'environnement n°13.

35-NAU J. Y., 1996. Une équipe franco-britannique a réussi à transmettre la maladie bovine à des macaques. Le Monde, 14 mai 1996. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

36-PABLOS-MENDEZ A., NETTO E. M., DEFIENDI R., 1993. Infectious prions or cytotoxic metabolites. Lancet, 341, 159-161. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

37-PATTISSONJ.O H., 1991. Origins of bse. Veterinary Record, 128(11), 262-263. In dossier de l'environnement n°13.

38-PRUSINER S.B., 1982. Novel proteinaceous infectious particles causes scarpie. Science, 216, 136-144. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n°13.

39-PRUSINER S.B., McKinley W. P., 1987. Prions-novel infectious pathogens causing scarpie and Creutzfeldt-Jacob disease. Prusiner S.B., McKinley W.P. (Eds). Academie Press. New-York. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

- 40- PRUSINER S. B., 1993. Biology of prions diseases. *Journal Acq. Immun. Defic. Syndrome*, 6, 633-665. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 41-PRUSINER S.B., ZIWEI H., COHEN F., 1995.. Scarpie prions : a three-dimentional model of an infectious fragment. *Folding & Design*, 1, 13-19. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13
- 42- PURDEY M., 1993. Mad cow disease. *Ecologist*, 23(1), 36-37. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 43- PURDEY M., 1994. Are organophosphate pesticides involved in the causation of bovine spongiform encephalopathy? Hpothesis besed upon a literature review and limited trials on BSE cattle. *Journal of nutritionan Medecine*. 4(1), 43-82. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 44-RECONDO A.M., 1996. Les prions : doutes en réalités. *Sciences de la vie.0 Lettres des départements scientifiques du CNRS, supplément n° 62, juin 1996*. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 45-RIDLEY R.M., BAKER H.F., 1995. The myth of maternal transmission of spongiform encephalopathy. *Britsh medical Journal*, 311(7012), 1071-1075. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° n13.
- 46-ROWHER R., 1996. Scarpie theory fed complacency. *New Scientist*, 13 avril 1996, 4. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 47-SARRADET M., 1983. Un cas de tremblante sur un bœuf. *Revue médicale vétérinaire*, 7, 310-312. In : Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 48-TELLING G. C., SCOTT M., PALMER M.S., SIDLE K.C.L., MOSTRIONI L., GABIZON R., TORSHIA M., COHEN F.E., 1996. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell*, 83, 79-90. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 49- WEISSMANN C., 1991. A "unified theory" of prion propagation. *Nature*, 352, 679-683. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 50-WEISSMANN C., BUELER., SAILER A., FISCHER M., AGUET.M., AGUZZI A., 1993. Role of PrP in prion diseases. *Br. Med. Bull.*, 49,995-1001.
- 51-WELLS G.A.H., DAWSON., HAWKINS S.A.C., GREEN R.B., DEXTER I ., FRANCIS M.E., SIMMONS M.M., ANSTIN A.R., HORIGAN M. W., 1994. Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record*, 135, 40-41. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.
- 52-WILL R.G., 1991. Subacute spongiform encéphalopathies. *CEE 1991, Bruxelles*, 179-186. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

53-WILL R.G., HOINVILLE L.J., SIMMONS M .M, WILESMITH J. W., 1994. Suspect vertical transmission of BSE. Veterinary Record, 134(8), 189-199. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

54.-WILL R.G., IRONSIDE J. w., ZEIDLER M. COUSUS S.N., ESLIBEIRA K., ALPERAVITCH A., 1996. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. Lancet, 347, 921-925. In: Dossier de l'environnement de l'INRA n° 13.

Les sites d'internet:

En Français :

<http://www.jouy.inra.fr/>

<http://www.afssa.fr/>

[www.agriculture.gouv.fr/alim/sant/mala/cet test Esb/esb 5.htm](http://www.agriculture.gouv.fr/alim/sant/mala/cet_test_Esb/esb_5.htm).

www.inserm.fr/serveur/prion.nsf/documents/page+principale

www.inra.fr/Internet/Produits/DPENV/vchflolOO.htm.

En Anglais :

<http://madcow.newscientist.com/>

<http://www.mad-cow.org/>