

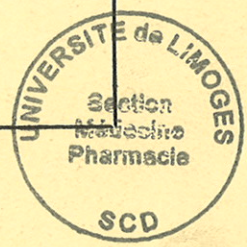
UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1996



THESE N° 334

**MALADIES A PRIONS,
TRANSMISSION ET PREVENTION
AU 30 SEPTEMBRE 1996**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 1996

par
Chrystelle COUTAT
née le 4 Août 1971 à Vierzon (Cher)

EXAMINATEURS de la THESE

- | | |
|---|-----------|
| Madame le Professeur BOSGIRAUD | PRESIDENT |
| Madame CHASSAING, <i>Pharmacien, C.H.S. Esquirol</i> | JUGE |
| Madame DELEBASSEE, <i>Maitre de Conférences</i> | JUGE |
| Monsieur NICOT, <i>Docteur en Pharmacie, Pharmacien biologiste.</i> | JUGE |

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS: Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS:

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A mes parents

A mon frère

A ma famille

A mes amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur BOSGIRAUD

Professeur de Bactériologie - Virologie - Parasitologie

Vous, qui nous faites l'honneur de présider le jury
de cette thèse, recevez l'expression de nos
sincères remerciements.

A NOS JUGES

Madame CHASSAING

Pharmacien chef du C.H.S. ESQUIROL

Vous, à qui nous devons le sujet de cette thèse,
soyez assurée de toute notre reconnaissance pour
le temps que vous avez consacré à la réalisation
de ce travail.

Madame DELEBASSEE

Maître de conférences de Bactériologie

Vous, qui avez accepté d'être membre de ce
jury, soyez assurée de notre considération.

Monsieur NICOT

Docteur en pharmacie, pharmacien biologiste

Vous, qui nous avez guidé lors de ce travail,
soyez assuré de toute notre gratitude.

PLAN

I- INTRODUCTION

II- HISTORIQUE

III- LES PRIONS

III-1- Structure

III-1-1- Protéine Prion : PrP

III-1-2- Protéine Prion Cellulaire : PrP^c

III-1-3- Protéine Prion Scrapie : PrP^{sc}

III-1-4- Différences entre protéine cellulaire et protéine scrapie

III-2- Gène

III-3- Mutations observées dans les formes dites familiales

III-3-1- Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker : GSS

III-3-2- Maladie de Creutzfeldt-Jakob : MCJ

III-4- Propriétés

III-4-1- Taille

III-4-2- Résistance

III-4-3- Absence de réaction immunitaire

III-4-4- Constantes biologiques

III-4-5- Notions de souches

III-4-6- Transmission

III-5- Nature des prions

III-5-1- Hypothèses où l'agent à sa propre information

III-5-2- Hypothèses où l'agent est dépourvu d'acides nucléiques

III-5-3- Conclusion

IV- LES MALADIES A PRIONS

IV-1- Le diagnostic

IV-1-1- Le diagnostic clinique

IV-1-2- Le diagnostic au laboratoire

IV-2- Les maladies animales

IV-2-1- La tremblante du mouton

IV-2-1-1- Epidémiologie

IV-2-1-2- Etiologie

IV-2-1-3- Clinique

IV-2-1-4- Prophylaxie

IV-2-2- L'encéphalopathie transmissible du vison

IV-2-2-1- Epidémiologie

IV-2-2-2- Transmission

IV-2-2-3- Clinique

IV-2-3- L'encéphalopathie spongiforme bovine : ESB

IV-2-3-1- Epidémiologie

IV-2-3-2- Etiologie

IV-2-3-3- Clinique

IV-2-3-4- Prophylaxie

IV-3- Les maladies humaines

IV-3-1- Le Kuru

IV-3-1-1- Epidémiologie

IV-3-1-2- Etiologie

IV-3-1-3- Clinique

IV-3-1-4- Thérapeutique

IV-3-2- La maladie de Creutzfeldt-Jakob

IV-3-2-1- Epidémiologie

IV-3-2-2- Clinique de la forme sporadique

IV-3-2-3- La forme dite familiale

IV-3-2-4- La forme juvénile

IV-3-2-5- Les formes iatrogènes

IV-3-2-6- Les formes anglaises

IV-3-3- Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

IV-3-3-1- Epidémiologie

IV-3-3-2- Clinique

IV-3-4- L'insomnie familiale fatale

IV-3-5- La maladie d'Alpers

V- INFECTIVITE

V-1- Infection expérimentale

V-2- Le titre infectieux

V-3- Détermination du degré infectieux

VI- TRANSMISSION

VI-1- Les différents modes de transmission

VI-2- Voie orale

VI-3- Contaminations iatrogènes

VI-3-1- Inoculations thérapeutiques

VI-3-2- Inoculations accidentelles

VI-3-3- Transplantations

VII- METHODES D'INACTIVATION

VII-1- Inactivation chimique

VII-1-1- Produits basiques

VII-1-2- Produits oxydants

VII-1-3- Produits aldéhydiques

VII-1-4- Les alcools

VII-1-5- Produits divers

VII-2- Inactivation physique

VII-3- Associations

VIII- PREVENTION

VIII-1- Chaîne alimentaire

VIII-1-1- Alimentation des animaux

VIII-1-2- Abattage des animaux

VIII-2- Prévention en milieu hospitalier

VIII-2-1- Circulaire du 12 juillet 1994

VIII-2-2- Circulaire du 11 décembre 1995

VIII-2-2-1- Situations à risque

VIII-2-2-1-1- Patients à risque

VIII-2-2-1-2- Nature de l'acte

VIII-2-2-2- Procédés d'élimination des A.T.N.C.

VIII-2-2-2-1- Trempage et nettoyage

VIII-2-2-2-2- Inactivation

VIII-2-2-2-3- En pratique

VIII-2-2-3- Situations particulières

VIII-2-2-3-1- Accidents professionnels

VIII-2-2-3-2- Chambre et décès du patient

VIII-2-2-3-3- En anatomopathologie

VIII-3- Hormones extractives

VIII-4- Spécialités et préparations magistrales fabriquées à partir de tissus bovins

VIII-5- Dérivés du sang

VIII-6- Greffes de cellules, de tissus, d'organes

VIII-7- Biomatériaux

VIII-8- Déchets

IX- CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLEAUX et FIGURES

I- INTRODUCTION

Les maladies à prions touchent aussi bien l'animal que l'homme. Elles sont très anciennes en ce qui concerne les animaux, et de description plus récente pour les maladies humaines. Devant les épidémies qui ont touchées nos voisins d'outre-Manche, ces dernières décennies de nombreux chercheurs se sont penchés sur ces maladies. Ce sont des maladies mal connues à l'heure actuelle.

L'avenir est assez incertain car aucun traitement n'est encore connu. De plus des cas nouveaux sont apparus en 1996 en Grande-Bretagne sans véritable exposition du sujet. Quelle en est l'origine ? Que faire devant ces maladies ? Quelles mesures sont réellement applicables pour les personnes en contact avec les malades ? Les mesures prises par la Direction Générale de la Santé sont-elles réellement efficaces contre ces agents ?

Nous allons développer au cours de cette thèse un certain nombre de points concernant les prions.

II- HISTORIQUE

Les maladies à prions sont des maladies très anciennes (Tableau I). Les prions, petites particules infectieuses, seraient à l'origine de maladies décrites dès 1732, date de la première description de scrapie en Angleterre. Cette maladie du mouton a été importée vers le début du 19ème siècle en Australie [11].

La première maladie humaine ne fut décrite qu'en 1920, par Creutzfeldt et Jakob.

En 1957, un médecin australien Vincent Zigas, décrit une nouvelle forme de maladie, chez les indigènes, suite aux pratiques de cannibalisme : le Kuru [59].

Quelques années plus tard, un neurologue américain Gajdusek se consacre à l'étude de ces agents. En 1966, ce dernier prouve l'infectiosité de ces **agents transmissibles non conventionnels (A.T.N.C.)** par préparation de broyats de cervelles de moutons atteints de scrapie. En 1977, Gadjusek, reçoit le prix Nobel de médecine pour son travail effectué sur le Kuru observé dans une population d'indigènes de Nouvelle-Guinée, les Fores [44].

En 1978, la transmission sanguine d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob expérimentale est mise en évidence [52].

En 1982, Stanley Prusiner, s'intéresse à ces maladies et identifie l'agent responsable, une **protéine**. Il propose alors le concept de **prion** [52].

En 1985, ces maladies à prions vont rebondir avec l'épidémie « des vaches folles » en Angleterre. Ces dernières ont été très probablement contaminées par l'ingestion de farines préparées à partir de broyats de carcasses de moutons, eux-mêmes atteints de scrapie [52].

A la même époque, l'hormone de croissance est suspectée d'être responsable de l'apparition de certaines formes de maladies de Creutzfeldt-Jakob en 1985. En effet selon l'Inspection Générale des Affaires Sociales (Igas), les modes de prélèvements d'hypophyses effectués à cette époque n'ont pas respecté la loi Caillavet et la circulaire de la Direction

MALADIES	HOTE	DATE DE LA PREMIERE DESCRIPTION
Tremblante ou Scrapie	mouton chèvre	1732 1939
Encéphalopathie	vison	1965
Maladie cachectisante	élan antilope	1965
Encéphalopathie Spongiforme Bovine : « maladie des vaches folles »	bovin	1881 [14]
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	homme	1920-1921
Kuru	homme indigènes : Fores	1966
Syndrome de Gerstmann- Straüssler-Scheinker	homme	1965
Maladie d'Alpers	homme	1931 [52]

Tableau I : Différentes maladies connues en 1996 [48]

Générale de la Santé du 20 mars 1980 [63]. De plus, les méthodes d'extraction de ces hormones n'éliminent pas l'agent infectieux. Depuis 1988, sont commercialisées les hormones « recombinantes » et donc sans risque.

En 1992, Dormont publie le rapport qui est à l'origine du retrait des médicaments et compléments alimentaires de nature bovine [52].

III- LES PRIONS

Les prions sont de nouveaux agents infectieux, responsables de maladies appelées Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes.

III-1- structure (figure 1)

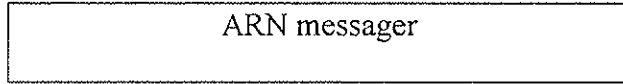
La structure exacte de ces agents est très controversée. Deux théories s'opposent : l'une virale avec une protéine contenant un petit acide nucléique, l'autre avec une protéine infectieuse appelée prion. Quelle que soit l'hypothèse choisie, une protéine est retrouvée au niveau des tissus atteints : la PrP pathologique [50].

La protéine mise en évidence est un peptide de faible poids moléculaire, nommée **Prion Protéin (PrP)**. Celle-ci se compose de 254 acides aminés environ [48]. En fonction de l'espèce, il existe une légère variation du nombre de ces acides aminés : 253 chez l'homme, 254 chez le hamster, 269 chez la vache....[43].

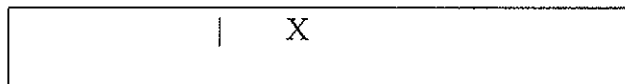
Cette protéine est présente chez l'individu sain sous sa forme cellulaire normale : **Prion Protéin Cellular (PrP^c)** (c pour cellulaire) de Poids Moléculaire (PM) de 33-35 kilodaltons (kd) [29]. Elle n'entraîne aucun trouble car elle est spontanément détruite par une protéase.

Chez la souris, on retrouve l'isoforme de la PrP^c appelé : **Prion Protéin Scrapie (PrP^{sc})** (sc pour scrapie) de PM 33-35 kd. Cet isoforme est codé par le même gène que la PrP^c. Cette PrP^{sc} est ancrée dans la membrane cytoplasmique, s'y accumule, n'est pas détruite et engendre les maladies. En effet, la PrP^{sc} sous l'action protéolytique se transforme en PrP 27-30 [43], contrairement à la PrP^c qui est détruite. Ces macromolécules composées de glycolipides et d'oligosaccharides, s'agrègent entre elles. Elles forment ainsi des bâtonnets ou fibrilles, d'une longueur de 100 à 200 nm et d'un diamètre de 10 à 20 nm, et vont former les plaques amyloïdes retrouvées chez les sujets malades [48].

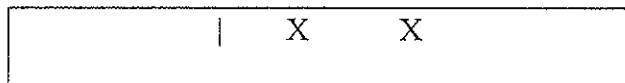
1 254

PrP^c :

22 25

PrP^{HA} :

22 25 37



X = arginine modifiée

Figure 1 : Structure moléculaire des PrP [49]

Exemple chez le hamster

L'accumulation de ces protéines ne s'accompagne pas d'augmentation du taux d'ARN messager correspondant.

III-1-1- Protéine Prion : PrP

La PrP est homologue chez tous les individus dans 80% des cas : homme, hamster, souris [43]. Seul le nombre d'acides aminés peut varier légèrement. Son PM est faible : 33 à 35 kd. Elle se compose de 4 régions [43]:

- Région 1 :

elle présente 2 séquences hexapeptidiques répétées et 5 séquences octapeptidiques. Cette région représente chez l'homme le siège de délétions ou d'insertions en nombre variable, du motif octapeptidique.

- Région 2 :

elle est constituée d'un domaine hydrophobe transmembranaire.

- Région 3 :

elle contient un pont disulfure et 2 sites potentiels de N-glycosylation

- Région 4 :

au cours de la maturation de PrP, à son extrémité C-terminale s'ajoute un groupement glycosylphosphatidylinositol (GPI).

Son rôle est inconnu actuellement chez l'individu sain [31]. Büeler et son équipe ont montré que des souris n'ayant pas de gène codant pour la PrP, sont parfaitement viables. L'absence de cette PrP ne semble avoir aucune incidence sur ces souris [30].

III-1-2- Protéine Prion Cellulaire : PrP^c [43]

C'est une protéine membranaire ubiquitaire. Elle est présente chez tous les sujets sains. Cette PrP^c se retrouve de façon prédominante dans les neurones, surtout au

niveau du système nerveux central. Elle peut être également détectée au niveau du coeur et des poumons, à la surface des lymphocytes par immunofluorescence. Elle ne semble pas être présente au niveau du foie.

Quel est le devenir de cette PrP^o ?

Cette protéine membranaire liée à la membrane cytoplasmique par le GPI, serait la cible d'une phospholipase C. Cette enzyme va libérer la protéine dans une proportion allant de 50 à 90% selon les auteurs. Le reste, non libéré, n'est pas dissocié de la membrane. Il serait spontanément soit libéré dans le milieu, soit catabolisé par dégradation cellulaire dans les lysosomes. Une chose est certaine, cette PrP^o ne s'accumule pas.

Quelle fonction exerce-t-elle dans l'organisme ?

Le rôle de cette protéine est encore très incertain. Elle jouerait un rôle dans le développement et le maintien de l'architecture complexe du système nerveux central.

Selon des observations réalisées sur des cultures de neurones de souris, la PrP^o jouerait un rôle dans la transmission GABA-ergique au niveau du système nerveux central [51].

Les symptômes des maladies, notamment la gliose sont en faveur de l'intervention de la PrP^o dans la prolifération des cellules gliales. Sa présence à la surface des lymphocytes laisse supposer que l'expression de cette protéine soit augmentée lors de l'activation lymphocytaire.

Cependant tout ceci ne reste que des suppositions. Des preuves, quant à cette fonction sont à apporter.

III-1-3- Protéine Prion Scrapie : PrP^{sc} [43]

La PrP^{sc} (sc pour scrapie) correspond à l'isoforme anormal de la PrP chez le mouton. Elle s'accumule de façon spécifique dans le cerveau et provoque les spongioses

retrouvées chez les patients. En fonction de la maladie, elle sera nommée PrP^{MCJ} pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob, PrP^{sc} pour le mouton, PrP^{HA} pour le hamster. On parlera plus généralement de PrP^{RES} (RES : forme résistante de la protéine).

Elle se caractérise par sa résistance plus ou moins totale aux protéinases K, ainsi que par sa résistance à de nombreux détergents. Après protéolyse par la protéinase K, une forme résistante de poids moléculaire allant de 27 à 30 kd est obtenue : PrP^{RES} 27-30. Cette forme résulte de l'élimination d'acides aminés au niveau des motifs octapeptidiques. Cette PrP^{RES} 27-30 représente la forme très résistante de la protéine.

La localisation est différente de la PrP^c. Du fait de sa non dissociation par la phospholipase C, elle se retrouve au niveau intracellulaire et surtout dans les vésicules cytoplasmiques formées de lysosomes.

La synthèse de la PrP^{RES} est lente : 30 heures contre 5 heures pour la PrP^c [43]. Mais, elle peut contaminer la PrP^c et la modifier. Cette modification aurait lieu au niveau des lysosomes. L'accumulation de cette forme anormale provoquerait la destruction du cytosquelette neuronal à l'origine de la spongiose.

Les travaux réalisés par Kitamoto et son équipe [43] ont montré que la localisation de la PrP^{RES} chez l'animal est plus importante au niveau du cerveau que dans les autres organes tels que la rate, la moelle épinière, les ganglions. Là encore, le foie semble échapper, tout comme les poumons et les reins, à la présence de PrP^{RES}.

III-1-4- Différences entre Protéine Cellulaire et Protéine Scrapie

La différence interviendrait dans leur conformation. Pourquoi n'y aurait-il pas une modification de séquences dans la protéine ? [43].

III-2- Gène [43]

Chez l'homme, le gène codant pour la PrP a été localisé sur le bras court du chromosome 20.

Il existe un court exon 5, non codant, séparé d'un deuxième exon 3 par un intron de 10 kilobases. La séquence codante se trouve en totalité dans l'exon 3. Cette séquence varie de 759 à 768 nucléotides selon les espèces.

A partir de l'ARN messager, un individu sain synthétise des PrP^c et les malades de l'isoforme anormal PrP^{RES}.

III-3- Mutations observées dans les formes dites familiales

Les formes familiales que sont le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (GSS), l'insomnie fatale familiale, et les formes familiales de Creutzfeldt-Jakob, se transmettent sur un mode autosomique dominant [43]. Des mutations ont été retrouvées dans ces formes familiales. Ces mutations portent sur le gène de la PrP [42].

III-3-1- Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker : SGSS

Six mutations affectent différents codons (Tableau II) [42].

En fait, c'est la mutation sur le codon 102 qui est la plus fréquente pour ce syndrome. Des expériences faites chez les souris ont prouvé que la mutation provoque la neurodégénérescence spongiforme (figure 2).

Les mutations des autres codons sont beaucoup moins fréquentes. Les maladies engendrées présentent toutes un syndrome démentiel.

CODON	INITIAL	REEMPLACANT
102 et 105	proline	leucine
117	alanine	valine
145	tyrosine	
198	phénylalanine	sérine
217	glutamine	arginine

Tableau II : Mutations observées dans SGSS

Gène normal :

51 91 102 117 129 178 200 253

-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

proline alanine methionine acide acide
ou valine aspartique glutamique

Mutation G.S.S :

51 91 102 117 129 178 200 253

-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

leucine

Figure 2 : Substitution d'un acide aminé sur le gène [49]

III-3-2- Maladie de Creutzfeldt-Jakob : MCJ

Deux mutations sont observées, portant sur les codons du tableau III.

CODONS	INITIAL	REMPLOCANT
178	acide aspartique	asparagine
200	acide glutamique	lysine

Tableau III : Mutations observées dans MCJ [30]

gène normal :

51 91 102 117 129 178 200 253

-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

proline alanine methionine acide acide
ou valine aspartique glutamique

mutation 200 :

51 91 102 117 129 178 200 253

-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

lysine

mutation 178 :

51 91 102 117 129 178 200 253

-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

asparagine

Figure 3 : Substitution des acides aminés sur le gène [49]

Ces deux mutations sont assez fréquentes mais leur répartition géographique est différente [42] :

- mutation sur le codon 178

elle est rencontrée dans les familles Finlandaises, Hollandaises, Hongroises, Italiennes et Françaises. Cette mutation est souvent liée à des troubles du sommeil : Insomnie Fatale Familiale.

- mutation sur le codon 200

elle se retrouve en Slovaquie et dans le bassin Méditerranéen (Espagne, île de Djerba), chez les juifs Séfarades.

Lors de développement d'une MCJ due à la mutation du codon 200, il semble que l'âge de survenue de la maladie soit abaissé. En effet, d'une génération à une autre, cette diminution peut atteindre 15 à 20 ans. Mais là aussi, tout reste à prouver.

III-4- Propriétés des prions

Ces agents transmissibles non conventionnels possèdent des propriétés particulières très atypiques [28].

III-4-1- Taille

De petite taille, celle-ci a été déterminée par ultrafiltration. Elle est évaluée entre 15 à 40 nm [28].

III-4-2- Résistance

Les prions sont des agents qui résistent à de nombreux produits chimiques.

Ils sont insensibles à de nombreux solvants organiques, à différents pH, aux nucléases Rnase et Dnase [35].

Ils présentent une très forte résistance à la chaleur sèche, aux rayons X, aux U.V., au formol, et aux désinfectants classiques comme le permanganate de potassium [7].

Par contre, ils sont sensibles à la soude 1 N, à l'eau de Javel à 12° diluée au demi, à la chaleur humide dans certaines conditions [31], comme nous le détaillerons plus loin.

III-4-3- Absence de réaction immunitaire

Aucune réponse cellulaire n'est observée, aucun anticorps spécifique n'est synthétisé [28]. L'organisme ne reconnaît pas comme étrangère la Pr^{PREs}, du fait de la ressemblance des deux formes. Il ne cherche donc pas à l'éliminer.

III-4-4- Constantes biologiques

Aucune modification des constantes biologiques du sang ou du liquide céphalo-rachidien n'est observée, quelle que soit la phase de l'infection considérée [29].

III-4-5- Notion de souches [28]

Elle représente une donnée majeure de la biologie des agents. Ce phénomène de spécificité de souche concerne toutes les maladies qu'elles soient humaines ou animales. Par exemple chez le mouton, il existe 2 souches de tremblante qui, inoculées à la chèvre, donnent 2 cliniques différentes. Il existe environ 20 souches différentes dans le modèle de la tremblante expérimentale chez la souris. Ces souches se caractérisent de façon assez constante par la localisation des lésions et la durée d'incubation.

La stabilité des souches est variable : l'existence de souches stables permet de mettre en évidence des phénomènes de compétition entre ces souches. Ainsi, l'infection expérimentale d'un animal par une souche à incubation longue le protégerait d'une infection

ultérieure à incubation courte [28].

III-4-6- Transmission

Ces maladies à prions sont transmissibles au sein d'une même espèce et de façon expérimentale d'une espèce à une autre.

De plus, une barrière d'espèce semble exister. Les prions d'une espèce ne semblent pas transmissibles naturellement aux autres espèces. Par contre, en laboratoire cette barrière d'espèce peut être franchie par injection intracérébrale ou périphérique de matériel infectieux. Dans le cas où la transmission est possible, la barrière d'espèce est représentée par une durée d'incubation, une dose, une voie d'inoculation et une atteinte anatomique propre à l'espèce infectée [45].

L'efficacité de cette transmission dépend des caractéristiques de l'inoculum et de celles de l'hôte. En ce qui concerne l'inoculum, l'infectiosité dépend de la dose de l'agent injectée, de sa souche, du tissu de provenance et de l'espèce de provenance du tissu. Pour l'hôte, la voie d'inoculation (en général, la voie intracérébrale est la plus efficace), la constitution génétique, l'âge, et le sexe sont très importants [34].

Le tableau IV montre que, la dose d'agents à injecter sera plus ou moins importante selon la voie d'inoculation. Ainsi par voie orale, il faut une dose 125000 fois plus élevée que par voie intracérébrale, pour développer la maladie.

La souche intervient de façon prépondérante dans cette existence de barrière d'espèce. Si la souche de hamster 263K infecte très difficilement la souris, il n'y a aucun problème de transmission avec la souche 431 K du hamster [28].

<u>VOIE D'INOCULATION</u>	<u>FACTEUR DE MULTIPLICATION</u>
Intracérébrale	1
Intraveineuse	10
Intra-péritonéale	50
Sous-cutanée	25000
Orale	125000

Tableau IV : Facteurs de multiplication de la dose infectante selon la voie d'inoculation

D'après Kimberlin [34]

III-5- Nature des prions

La nature exacte de ces agents n'est toujours pas connue. De nombreux facteurs sont à prendre en compte [49 - 51] :

- l'absence de réponse immunitaire chez les personnes malades.
- la résistance aux DNAses et RNAses.
- l'accumulation de l'isoforme anormale alors que la PrPc est détruite.
- l'absence de mise en évidence d'un acide nucléique.
- les filtrats infectieux protéiques obtenus à partir de cerveaux de hamster présentant une tremblante d'inoculation.
- le taux d'ARNm identique dans les cellules infectées et saines.

2 catégories d'hypothèses sont donc proposées :

- celles mettant en jeu un agent possédant une information génétique propre.
- celles mettant en jeu un agent dépourvu d'acide nucléique.

III-5-1- Hypothèses où l'agent a sa propre information génétique

Ce sont les hypothèses virologiques classiques [30].

- le virus conventionnel : l'absence de signes biologiques de virose (hypergammaglobulinémie, syndrome inflammatoire), et de réaction immune, l'insensibilité des fractions infectieuses aux nucléases ne sont pas en faveur de cette hypothèse.

- le rétrovirus : certains neurotropes peuvent induire des modifications membranaires sans réponse inflammatoire comme celui de la polioencéphalopathie spongiforme. Cependant toutes les infections rétrovirales entraînent une réponse immune spécifique humorale ou cellulaire. De plus les rétrovirus sont identifiables, ce qui n'est pas le cas des A.T.N.C.. Cette hypothèse reste donc controversée.

III-5-2- Hypothèse où l'agent est dépourvu d'acides nucléiques

Ce sont les hypothèses protéiques [30].

- le prion : cette hypothèse fut émise avant l'identification de la protéine PrP^c, du fait de l'absence d'acide nucléique détectable dans les particules infectieuses et de l'efficacité des procédés de protéolyse. D'un point de vue biochimique, il apparaît une accumulation d'une protéine anormale du système nerveux sous un isoforme pathologique sans aucune modification des ARN messagers qui gouvernent la synthèse.

- la maladie post-transcriptionnelle : l'anomalie post-transcriptionnelle serait la formation d'un hétérodimère PrP^c-PrP aboutissant à la formation de 2 molécules PrP^{RES}. Ce processus serait autocatalytique et entraînerait la mort neuronale par accumulation de PrP^{RES}.

Lors de la transmission expérimentale, c'est la PrP^{RES} qui s'accumule. Cela correspond à la transformation de PrP^c en PrP^{RES}. De plus des souris transgéniques dépourvues du gène PrP ne peuvent être infectées, la PrP^c normale est donc indispensable à l'infectivité. Par contre, cette hypothèse ne correspond pas à celles déjà connues (présence obligatoire d'acides nucléiques). Cette théorie n'explique pas non plus l'existence de pathologies différentes au sein d'une même espèce alors que des souches différentes d'agents identiques sont utilisées.

- les molécules chaperonnes : elles participent au repliement des protéines structurales dans les conformations propres à maintenir leur fonction. La PrP^{RES} aurait quant à elle un repliement pathologique et ne pourrait pas exercer sa fonction. Les deux formes PrP^c et PrP^{RES} pourraient coexister et interagir entre elles, entraînant la formation de deux molécules pathologiques. Cette anomalie expliquerait la résistance aux protéases. Mais toute cette théorie demande une confirmation expérimentale.

III-5-3- Conclusion

Aucune hypothèse n'est encore bien confirmée. Cependant, l'accumulation de la PrP pathologique est responsable des désordres neuropathologiques et de la clinique.

IV- LES MALADIES A PRIONS

Ces maladies touchent à la fois l'homme et l'animal. Elles sont toutes mortelles dès que la maladie est déclarée. Elles sont nommées **Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës (ESS)**. Cette dénomination est due à l'aspect du cerveau des personnes ou animaux atteints. Celui-ci ressemble à une éponge c'est à dire criblé de trous : **spongiose** [59]. L'évolution de ces maladies est lente : elles mettent des mois voire des années à se déclarer. Dans les conditions naturelles, leurs caractéristiques épidémiologiques et leur transmissibilité permettent de les différencier : on parle de cas héréditaires, transmissibles, et sporadiques [59]. Une autre caractéristique essentielle de ce type de maladies réside dans le diagnostic, qui ne peut être confirmé que par l'examen du système nerveux central.

Les maladies humaines sont quant à elles caractérisées par la grande latence précédant les signes cliniques : 1 à 40 ans [49].

IV-1- LE DIAGNOSTIC

Il repose essentiellement dans un premier temps, sur un diagnostic clinique et, dans un second temps, sur un diagnostic de laboratoire.

IV-1-1- le diagnostic clinique

Pour les animaux, il est basé sur les données épidémiologiques : des régions géographiques où sont recensées des cas de tremblante, du caractère héréditaire de la maladie, et de la fréquentation dans les mêmes pâturages d'animaux sains avec des animaux malades [11].

Un examen clinique nécessite une grande observance du troupeau afin de détecter le plus rapidement possible les animaux atteints. Il faut rechercher, dans le cas de tremblante, l'existence d'un éventuel **prurit**, de tremblements anormaux, d'un

isolement...Cependant, le seul critère permettant de diagnostiquer une tremblante chez un animal vivant, reste l'électroencéphalogramme. Des modifications typiques des tracés ont été décrites. Mais, cette technique reste expérimentale [11].

Pour les hommes, il est fonction de la localisation de la PrP^{RES}, nous en verrons des exemples.

IV-1-2- le diagnostic au laboratoire

Il permet de confirmer les suspicions cliniques. Il est essentiellement direct, aucune sérologie n'est possible [51]. Des biopsies cérébrales seront pratiquées. Une confirmation sur un prélèvement est effectuée en post-mortem. A partir de ce dernier, trois examens sont réalisés.

- l'examen anatomopathologique de la biopsie : chez l'homme il comporte l'analyse de toutes les couches de l'encéphale. Il permet de retrouver la spongieuse, qui peut être présente dans d'autres maladies dégénératives. L'absence de réaction inflammatoire, d'anomalie au niveau sanguin, au niveau du liquide céphalo-rachidien sont des éléments en faveur d'une encéphalopathie spongiforme subaiguë.

- la mise en évidence de la protéine infectieuse : deux immunoblots peuvent être réalisés dans des laboratoires spécialisés [51] (figure 4) :

- le premier est effectué à partir de tissu cérébral après extraction protéique : une électrophorèse, un transfert sur film de nitrocellulose, puis une révélation utilisant un anticorps anti PrP^{RES} 27-30. Cet anticorps réagit avec les deux protéines, anormales (PrP^{RES}) ou non (PrP^c).

- le second est réalisé sur l'extrait protéique cérébral traité auparavant par une protéinase K.

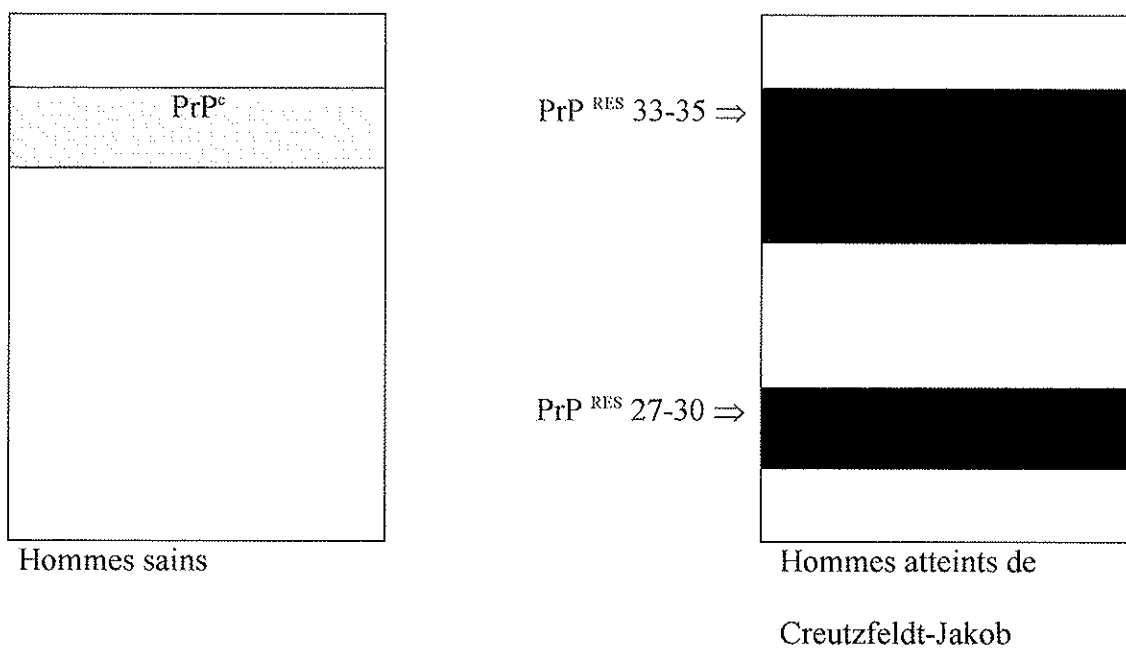
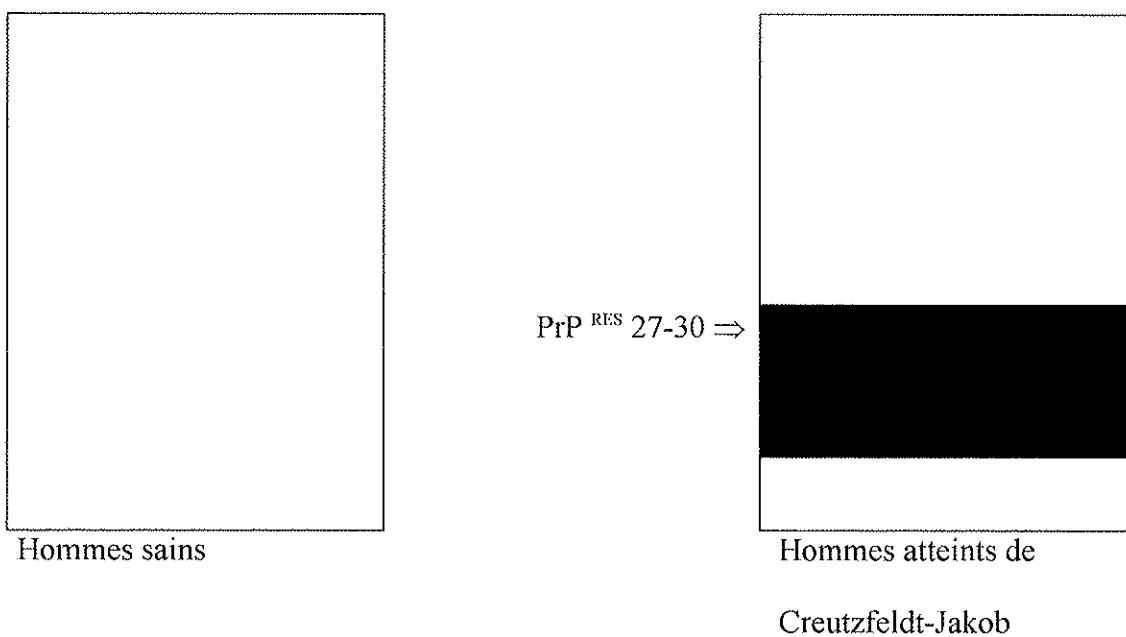
EXTRAITS PROTEIQUES SANS TRAITEMENT :EXTRAITS PROTEIQUES APRES TRAITEMENT :

Figure 4 : Immunoblot permettant la mise en évidence de la PrP^{RES} [51]

Ainsi, avec les tissus atteints, l'**immunoblot** révèle au moins une bande correspondant à la PrP^{RES} 33-35, accompagnée quelquefois de traces de PrP^{RES} 27-30. Après traitement par la protéinase K, seule une bande intense apparaît, correspondant à la PrP^{RES} 27-30. En effet, cette dernière se caractérise par sa résistance à la protéinase (figure 4).

En ce qui concerne les tissus sains, avant traitement, seule une bande de PrP^c apparaît. Après traitement par la protéinase K, cette bande a disparu. La comparaison des deux résultats prouvent que la PrP^{RES} est résistante à l'action protéolytique.

En microscopie électronique, des filaments apparaissent. Ceux-ci, groupés sous forme de fibrilles, constituent un indice quant au diagnostic rapide de la maladie.

- Le pouvoir pathogène expérimental de l'animal est pris en compte. Hamsters, souris, voire les cobayes sont les animaux les plus utilisés. Ils sont réceptifs, mais le temps d'incubation est plus ou moins long en fonction de la maladie : 150 à 180 jours pour une maladie de Creutzfeldt-Jakob [52].

Dans l'avenir l'utilisation de certains marqueurs pourra être réalisée. En effet, dans le cas de tremblante, une augmentation de l'activité de la créatine phosphokinase a été remarquée. Cette enzyme pourra donc constituer un marqueur. De même, par électrochimie, la présence dans l'urine d'un composé de nature inconnue, mais absent dans les urines des moutons sains, permettrait de parfaire le diagnostic [11].

A l'électroencéphalogramme, on peut reconnaître dans 60% des cas des anomalies pseudopériodiques, transitoires, le plus souvent survenant sur un ralentissement de cet électroencéphalogramme. Ces anomalies ont l'aspect d'ondes pointues dont la configuration prédominante est triphasique. Leur fréquence est d'environ 1 Hertz. Du fait de leur caractère transitoire, la répétition des électroencéphalogrammes est nécessaire lors d'une suspicion de la maladie. Ce ralentissement peut s'accroître au cours de la maladie [21].

La clef du diagnostic est-elle anatomopathologique ? Les biopsies cérébrales sont parfois difficilement interprétables. En effet, la spongiose peut être de forte intensité à certains endroits et peut ne pas apparaître à d'autres, tout comme la gliose, la perte neuronale et les plaques amyloïdes. Il existe donc des faux négatifs ce qui implique que le diagnostic anatomopathologique doit être effectué dans des laboratoires entraînés [40].

En présence de patients atteints de démence, de nombreuses autres pathologies sont à éliminer : la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire... Dans les formes à début neurologique, le diagnostic est très difficile. Les encéphalopathies toxiques (bismuth, lithium, antidépresseurs...) sont également des sources d'erreurs dans le diagnostic [13].

Donc, le diagnostic formel est le plus souvent post-mortem. Ce diagnostic reste donc une énigme à résoudre pour les chercheurs. Aucun examen ne permet de mettre en évidence une quelconque structure évocatrice d'un micro-organisme dans les tissus infectés.

IV-2- LES MALADIES ANIMALES

Les maladies animales sont les premières maladies à prions à avoir été découvertes, en 1732. A cette époque, ces maladies sont regroupées sous le nom d'Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles .

IV-2-1- La tremblante du mouton

La tremblante du mouton, encore appelée scrapie, a été décrite dès 1732, date à laquelle les premiers cas apparaissent en Angleterre [42].

IV-2-1-1- Epidémiologie

Elle a été introduite en Australie dès le 19ème siècle, suite à l'importation de moutons mérinos provenant d'Angleterre. La répartition géographique de cette maladie est

mondiale. De nombreux pays sont recensés : l'Allemagne, le Canada, les Etats-Unis, la Grande-Bretagne, la France, l'Irlande. Mais elle existe aussi au Kenya, en Afrique du Sud, au Brésil [1].

IV-2-1-2- Etiologie

Ces maladies ovines, mais également caprines, semblent avoir un caractère transmissible mais aussi une prédisposition génétique [41].

La transmission de la tremblante a été démontré par Cuillé dès 1936. Suite à ces travaux, Chandler confirme la notion de transmissibilité, après des inoculations chez des animaux de laboratoires comme la souris [36]. La tremblante a également été reproduite en 1962 par Pattison, chez le mouton et la chèvre après ingestion de placenta de brebis infectées [10].

L'agent contaminant est également dans les enveloppes foetales. Ainsi, la contamination de la mère au fœtus ne peut être exclue. C'est ce que l'on appelle la transmission verticale [10].

Un polymorphisme au niveau du codon 136 du gène a été mis en évidence. La présence d'une alanine (pour l'incubation longue) ou d'une valine (pour l'incubation courte) décrit ce polymorphisme que la tremblante soit naturelle ou expérimentale [41].

De plus, la présence en position 171 d'une glutamine augmente la susceptibilité des animaux à développer la maladie, plus que ceux possédant une arginine. Tout semble se passer comme si, en fonction de la race de l'animal ou de la souche de tremblante, l'une ou l'autre des mutations ait un rôle majeur, alors que l'autre influencerait sur la durée d'incubation [41].

IV-2-1-3- Clinique [10, 11]

La tremblante constitue principalement une maladie ovine, certains cas similaires ont pu être observés chez les caprins, et notamment chez la chèvre, qui partagent les mêmes pâturages.

La caractéristique première de la maladie semble être sa durée d'incubation. En effet celle-ci est longue, de plusieurs mois à plusieurs années (généralement 1 à 2 ans).

Le nombre de races qui peuvent être atteintes est très élevé. La maladie se traduit toujours par des troubles nerveux sensitifs et moteurs. Les formes nerveuses et prurigineuses existent mais ne sont pas différenciées.

D'un point de vue général, la tremblante du mouton peut se diviser en 4 périodes cliniques :

- le début, toujours insidieux, ne modifie pas l'état général de l'animal. Le seul signe évocateur peut être son **isolement** par rapport au troupeau.

Un **prurit** constitue le symptôme le plus marquant de cette période. Manifesté le plus souvent au niveau de la tête et de la région dorso-lombaire, le prurit va s'étendre à tout le corps. L'animal va se gratter de façon très vigoureuse, allant même jusqu'à entraîner une perte de la laine.

L'**hyperexcitabilité** d'apparition simultanée avec le prurit, constitue le deuxième symptôme. Des tremblements transitoires de la tête apparaissent puis se généralisent : c'est pourquoi en France, on parle de tremblante.

- la deuxième période se manifeste par l'aggravation des signes précédents associée à une incoordination motrice. L'état général de l'animal se dégrade : il maigrit, les tremblements sont devenus incessants, les lésions de grattage s'amplifient et vont même jusqu'à l'écorchure et l'apparition d'hématomes.

L'anxiété de l'animal va devenir visible : son allure est modifiée (il piétine), son attitude est différente (regard fixe, pupilles dilatées, tête droite et haute, léchage excessif), et l'agressivité par rapport à l'homme apparaît.

Les troubles moteurs apparaissent beaucoup plus tardivement. L'animal présente une démarche hésitante, très incertaine allant même jusqu'aux trébuchements, voire la chute. Parfois l'incoordination est atypique, manifestée par des pattes antérieures qui trottent et des pattes postérieures qui galopent.

- la troisième période se caractérise par l'aggravation des symptômes précédents. Les troubles moteurs deviennent de plus en plus fréquents, mais leur apparition est tout de même assez tardive au cours de cette période.

Les lésions nerveuses sont étendues. L'animal se positionne en décubitus et se relève de plus en plus difficilement. Celui-ci a du mal à rester en position debout. Si l'on force l'animal à rester debout, ce dernier prend une posture particulière : il demeure immobile, les pattes sont écartées et son regard est inexpressif.

- la quatrième période évolue inévitablement vers une issue fatale, en raison d'un décubitus devenu permanent.

A côté de ces symptômes visibles par l'éleveur, des lésions histologiques existent. Ce sont surtout le bulbe, la protubérance annulaire, le cervelet et le mésencéphale qui sont touchés. Ces lésions plus spécifiques concernent les neurones : le corps cellulaire va se remplir de lacunes allant jusqu'à former une vacuole, une spongiose apparaît, ainsi que des plaques amyloïdes et une hyperastrocytose.

- cas particulier de la chèvre :

Chez cette dernière, la forme de la maladie est quelque peu différente. Elle se manifeste par un aspect léthargique ou « drowsy ». La paralysie de l'animal est très rapide.

Contrairement à la scrapie du mouton, la scrapie chez la chèvre évolue avant même de voir apparaître un quelconque prurit et des tremblements [11].

L'amaigrissement de ces chèvres est progressif et celles-ci sont victimes d'une apathie.

Les lésions, dans le cas d'un caprin, se retrouveront dans le diencéphale, le mésencéphale, le bulbe et le cortex cérébelleux [10]. Elles sont similaires aux lésions du mouton.

IV-2-1-4- la prophylaxie [1]

Pour les pays qui n'ont jamais présentés de cas de tremblante, la seule façon de se protéger est d'interdire l'importation d'animaux provenant de zones où sévissent ces maladies. En effet au début du siècle, il a pu être constaté qu'en Australie la tremblante est apparue suite à l'importation d'animaux provenant d'Angleterre. Ce pays a pu se débarrasser de ces maladies en sacrifiant tous les animaux importés, ainsi que toutes leurs descendances et tous les animaux ayant été au contact avec les animaux infectés [1].

Pour les pays où sévissent ces maladies, celles-ci ne seront limitées que par l'élimination de tous les animaux supposés atteints : cette élimination consiste en l'abattage systématique de toutes ces bêtes atteintes. Quant à l'éradication totale de la maladie, elle est difficile étant donné la résistance de l'agent à beaucoup de produits. La mise en pâture des animaux doit se faire dans des endroits où aucun animal contaminé n'est passé.

Cette prophylaxie reste très difficile à réaliser. Il faudrait améliorer le diagnostic afin de détecter les maladies plus tôt, mais aussi trouver un produit auquel les prions seraient sensibles à 100%.

IV-2-2- l'encéphalopathie transmissible du vison

C'est une maladie très rare, et sensiblement identique à la tremblante. Elle a été découverte en 1947 dans des ranchs aux Etats-Unis, où ces animaux se nourrissaient de tissus et organes de moutons. C'est une maladie que l'on rencontre uniquement dans les élevages [11].

IV-2-2-1- Epidémiologie [11]

En fait, la contamination de ces visons est accidentelle. Elle résulte de la consommation de viandes contaminées. A l'heure actuelle, le nombre de cas recensés est très faible : seuls 14 foyers sont connus. Ils se situent essentiellement dans les régions suivantes :

- Etats-Unis : 1961 et 1963
- Canada : 1963
- Finlande : 1965
- Allemagne : 1970
- Russie : 1974

IV-2-2-2- Transmission [11]

Une équipe de chercheurs de Munich a isolé le gène responsable de la protéine prion chez le vison. Ce gène composé de 257 acides aminés, présente une forte ressemblance avec les autres gènes déjà connus. Cependant, chez cet animal, aucune mutation ni aucun polymorphisme n'a été noté.

Le caractère transmissible de la maladie est évoqué. En effet, suite à l'ingestion de produits contaminés, les visons se sont retrouvés malades. Ainsi, la voie orale est donc une voie très efficace dans ce cas. Cette encéphalopathie chez le vison, est la conséquence d'une alimentation avec des carcasses provenant de moutons atteints de

tremblante. En effet, ces carcasses intervenaient dans la fabrication des farines données comme aliment aux visons. C'est pourquoi l'évolution de cette maladie n'a pas eu lieu, car il est assez facile de changer le type de nourriture. Mais en 1985, des cas d'encéphalopathies sont répertoriés de nouveau dans des élevages de visons. Or ces derniers étaient nourris à partir de carcasses de bovins : l'existence de la maladie chez ces bovins a été suspectée.

Cette maladie, rare, est très intéressante car elle prouve que la transmission expérimentale peut se faire d'une espèce à une autre par voie intracérébrale mais aussi par voie orale. Kimberlin a constaté expérimentalement que la maladie peut être transmise par morsure d'un vison à un autre [1].

IV-2-2-3- Clinique [11]

Elle ressemble de très près à celle de la tremblante. Le début de la maladie est insidieux ; le changement de comportement est progressif. L'hyperexcitabilité, l'hyperesthésie, l'agressivité apparaissent petit à petit. L'animal délaisse les endroits habituels de défécation. Puis en quelques jours, il va cesser de s'alimenter, avoir un état de plus en plus hébété et être victime de chutes suite à une ataxie locomotrice aggravée. Il mord tout ce qui se trouve sur son passage, pouvant même aller jusqu'à l'automutilation [11]. La mort sera relativement rapide après le début des signes cliniques, de 2 à 7 semaines.

Les lésions cérébrales existent. La substance grise de l'animal est spongieuse, les vacuoles neuronales et l'astrocytose sont également présentes.

IV-2-3- L'Encéphalopathie Spongiforme Bovine : ESB

Plus communément appelée « Maladie des Vaches Folles », elle est apparue en Angleterre en 1986. A l'heure actuelle plus de 100 000 cas ont été recensés dans cette contrée. Elle fait suite à la tremblante du mouton [3].

IV-2-3-1- Epidémiologie

Cette maladie fut décrite pour la première fois par Sarradet, un vétérinaire Toulousain en 1881. En 1986, une épidémie touche l'Angleterre. C'est ainsi qu'en 1988 plus de 800 cas sont observés [14]. Le gouvernement Britannique prend alors des mesures et l'encéphalopathie spongiforme bovine devient une maladie à déclaration obligatoire dans ce pays [3]. En 1993, 37000 cas sont répertoriés dans ce pays (Tableau V).

Cependant des cas de la maladie ont été reconnus dans d'autres pays : Suisse, France, Danemark, Portugal [10].

Les cas recensés dans ces pays sont peu nombreux par rapport aux 100 000 cas de la Grande-Bretagne. Ainsi, les gouvernements respectifs parlent de cas sporadiques en ce qui les concernent. Leur situation est donc différente de celle des Anglais (Tableau V).

IV-2-3-2- Etiologie

La maladie évolue sous une forme épizootique, atteignant plusieurs troupeaux, essentiellement de vaches laitières ou mixtes [61]. Cependant dans la plupart des cas, seules une ou deux bêtes sont atteintes : l'incidence est donc relativement faible.

Une contamination par ingestion de farines de viandes contaminées a conduit très probablement à l'apparition brutale de la forme bovine de ces encéphalopathies. Ces farines sont à base de carcasses d'animaux sains ou non.

La modification du mode de fabrication (arrêt des traitements par des solvants ou des traitements thermiques), a favorisé la contamination massive des troupeaux. Ainsi la voie orale est une voie de contamination sûre [3].

La transmission verticale ne peut être écartée. Plusieurs cas de maladies chez des bovins nés après l'interdiction d'utiliser des farines de viandes animales ont été recensés.

Ce type de transmission risque fort de retarder la fin de ces épidémies d'ESB. Des études sont en cours, afin de répondre à cette interrogation sur la transmission verticale [3].

IV-2-3-3- Clinique

La période d'incubation est très longue : 2 à 5 ans. L'atteinte du système nerveux domine tant au niveau sensitif que moteur ce qui permet à l'éleveur de détecter la maladie. La mort est de toute façon inévitable au terme de quelques semaines voire plusieurs mois de maladie [10].

L'éleveur signale différents troubles :

- une modification du comportement de l'animal : celui-ci devient nerveux, craintif. Il refuse d'entrer avec les autres dans l'étable afin de se faire traire. Au contraire, cet animal peut avoir l'attitude inverse et devenir hargneux : il peut donner des coups de pied lors de la traite. L'isolement du reste du troupeau est également remarqué. L'animal gratte sans arrêt le sol ou bien se lèche de façon continue le mufle.

- des troubles locomoteurs : surtout une ataxie au niveau du train arrière. La démarche est hésitante associée à des chutes assez fréquentes. La mise debout suite à ces chutes est de plus en plus difficile [10].

- une détérioration de l'état général : l'animal maigrit bien que l'appétit soit conservé. Cependant certains animaux ont un appétit réduit à néant car ceux-ci ont des problèmes de préhension des aliments. La production lactée est très diminuée.

- d'autres troubles s'associent à ces 3 principaux : tremblements, mouvements de l'oreille, grattage de la tête avec les membres postérieurs.

Puis l'aggravation de tous ces troubles est rapide : l'animal se positionne en décubitus, l'hyperesthésie est diminuée. Les efforts pour se relever sont le plus souvent sans aucun succès. L'issue est donc fatale : l'animal est abattu.

PAYS	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995(a)	1996(a)
France	0	0	0	0		0	1	4	3	3
Irlande (Rép)	0	0	15	14	17	18	16	19	16	...
Portugal	0	0	0	1(b)	1(b)	1(b)	3(b)	12	14	2
Royaume-Uni										
Grande-Bretagne	132	1910	6863	12829	22613	34712	36271	25578	14713	...
Irlande du Nord	0	3	30	100	170	333	487	363	156	...
Jersey	0	1	4	8	14	23	37	22
Guernesey	4	34	52	83	75	92	115	69
Ile de Man	0	6	6	22	67	109	110	55
Total Royaume-Uni	136	1954	6955	13042	22939	35269	37020	26087
Suisse	0	0	0	2	8	15	29	64	68	18

(a) données pour la Grande-Bretagne au 1er décembre 1995, pour la France au 27 mars 1996, pour l'Irlande du Nord au 4 décembre 1995, pour le Portugal au 24 janvier 1996, pour la Suisse jusqu'au 8 mars 1996.

(b) cas importés

... information non disponibles

source : office international des épizooties, 29 mars 1996

Tableau V : Nombre de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine dans le monde [29]

Des lésions le plus souvent non visibles par l'éleveur accompagnent la clinique de la maladie. Seules les escarres dues au décubitus seront facilement observables.

Les lésions histologiques sont nombreuses. Leurs étranges ressemblances aux lésions observées dans la tremblante, permettent de classer la maladie bovine dans les Encéphalopathies Spongiformes. Ces lésions sont localisées au niveau du système nerveux central et plus particulièrement au niveau de la substance grise. Elles sont bilatérales et symétriques. Les corps cellulaires des neurones présentent des vacuoles d'où le nom de spongiose, associées quelquefois à une astrogliose. Les régions les plus touchées sont le bulbe et la protubérance annulaire [10].

IV-2-3-4- Prophylaxie

L'interdiction de consommer des animaux suspects, reste le moyen de lutte le plus efficace, que ce soient leurs carcasses, leur lait ou leurs abats.

IV-3- LES MALADIES HUMAINES

Les maladies humaines connues à l'heure actuelle sont au nombre de 5 :

- Le Kuru
- Creutzfeldt-Jakob
- le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
- l'insomnie familiale fatale
- la maladie d'Alpers

Cependant, ce sont les 3 premières qui sont les plus connues.

IV-3-1- Le Kuru

C'est la première Encéphalopathie Spongiforme Humaine découverte. Elle a été décrite pour la première fois en 1957 par Gadjusek et Zigas [30]. Kuru, signifie en langue Fore « frissonner » ou « trembler » [20]. Grâce à cette étude Gadjusek reçut en 1977 le prix Nobel [44].

IV-3-1-1- L'épidémiologie

Le Kuru est apparu dans les années 1900 dans une région bien déterminée du globe : la Nouvelle-Guinée. L'affection ne touche qu'une peuplade retirée de ce pays : les Fores [20]. Cette tribu vit dans une zone très montagneuse où la consanguinité est très élevée. Le Kuru n'a été retrouvé dans aucune autre région du monde.

A l'époque de sa découverte le Kuru était une véritable épidémie dans cette région. Le taux de mortalité de cette maladie était de 1 à 10% par an ce qui représente le décès de 200 Fores [13]. Depuis sa description, le nombre de décès imputable au Kuru est d'environ 2500 [30].

En effet, l'apparition de la maladie était due aux pratiques de cette population primitive : le cannibalisme. Cela consistait à consommer des corps et notamment ces cerveaux des défunts. Gadjusek a pu constater que lors de l'arrêt de cette coutume, et avec l'évolution de la tribu, l'incidence de la maladie diminuait. En 1957, le Kuru touchait 300 à 400 cas par an sur une population initiale de 50000 personnes [44].

Cette maladie affecte plus particulièrement les individus jeunes (enfants) et les individus de sexe féminin chez les adultes. Il est plus rare chez les hommes adultes. Actuellement, les cas de Kuru qui se déclarent, apparaissent chez des individus de plus en plus vieux [20].

IV-3-1-2- Etiologie

Cette maladie est apparue chez la population Fore de Papouasie-Nouvelle-Guinée. Les tribus voisines n'étaient pas atteintes par cette maladie ce qui suggère l'importance d'un déterminisme génétique [44]. De plus, selon Gadjusek, un gène Kuru serait dominant chez les femmes, très rare chez l'homme, et responsable des maladies chez les sujets homozygotes [37].

La transmission s'effectuait lors des rites funéraires ce qui explique que les femmes et les enfants soient plus atteints. En effet, ceux-ci participaient au dépeçage des morts les mains nues. Les cerveaux étaient pilés dans des bambous et cuits dans l'eau bouillante. Mais, la résistance de l'agent fait que même passé dans l'eau bouillante celui-ci n'est pas détruit. De plus, comme dans le cerveau la concentration de cet agent est très élevée, la contamination était plus facile chez ces femmes et enfants auxquels on laissait les tissus hautement contaminés (foie, rein, rate, cerveau), alors que les tissus dits nobles étaient gardés pour les hommes (muscles, coeur) [13]. C'est pourquoi depuis la disparition des rites funéraires, l'incidence de la maladie a diminué. Les cas rencontrés à l'heure actuelle prouvent que la durée d'incubation est très longue. Ces constatations permettent de dire que la transmission se fait par voie orale, percutanée, oculaire surtout pour les enfants, mais aussi par de multiples autres voies [20].

IV-3-1-3- Clinique

Le tableau clinique est très homogène [13]. Le début est toujours très insidieux, sans fièvre et en général touche femme ou enfant [65]. Il se déroule en 3 stades :

- une phase prodromique : c'est le début de la maladie au cours duquel apparaissent quelques céphalées et des douleurs lombaires [20]. L'ataxie est progressive. Les troubles de l'équilibre commencent, s'amplifient pour devenir de véritables tremblements des

extrémités et de la tête. Un frissonnement est observé à la fraîcheur du soir [13]. Cette phase dure environ 5 semaines [44].

- une phase d'état : elle est divisée en 3 parties :

⇒ l'étape ambulatoire : elle associe une ataxie de posture et des tremblements [44]. Les mouvements oculaires sans nystagmus sont anormaux et un strabisme convergent s'installe. Cette phase ambulatoire est encore compatible avec le travail, mais les personnes sont obligées de s'appuyer sur un bâton pour pouvoir se tenir debout [20].

⇒ l'étape sédentaire : tous les troubles précédents s'aggravent. Une labilité émotionnelle apparaît avec phase d'euphorie et phase de résignation. On ne peut pas parler à proprement dit de démence car les signes sont modérés voire inexistantes [20].

⇒ l'étape terminale : elle se caractérise par une majoration des signes. Un syndrome extrapyramidal apparaît. Une incapacité motrice se fait sentir à tel point que le sujet ne peut ni marcher, ni s'asseoir sans aide [13]. L'incontinence fécale et urinaire accompagne ce tableau.

- une phase grabataire : le sujet gît sur le sol en décubitus. Les ulcères, l'incapacité à se nourrir et l'inertie entraînent la mort lente : l'évolution peut durer de 3 à 24 mois avec une moyenne d'un an [30].

D'un point de vue histologique, les anomalies ne sont visibles qu'en microscopie optique. Une gliose, une vacuolisation provoquant la spongiose et des plaques amyloïdes sont observées [40]. La caractéristique du Kuru est la présence de plaques au niveau cérébelleux essentiellement. Elles sont retrouvées dans 75% des cas [31]. Toutes ces lésions sont trouvées dans la substance blanche mais également dans la moelle. Elles sont majoritaires dans les ganglions de la base et dans les noyaux dentelés et ceux du Pont [13].

En ce qui concerne les électroencéphalogrammes, il n'existe pas de tracé concernant le Kuru contrairement à la maladie de Creutzfeldt-Jakob [21].

Tous les examens biologiques (sang, liquide céphalo-rachidien, urines) sont normaux. Aucune réaction inflammatoire n'est observée [20].

IV-3-1-4- La thérapeutique [13]

Aucune thérapeutique efficace n'existe aujourd'hui.

Seule la prévention demeure efficace quant à la protection contre cette maladie. D'ailleurs depuis l'interdiction du cannibalisme en Nouvelle-Guinée, l'incidence de la maladie a notablement baissé. Les cas apparaissant à notre époque prouvent que l'incubation est longue.

IV-3-2- La maladie de Creutzfeldt-Jakob

Cette maladie a été découverte en 1920 et 1921, par 2 hommes, Creutzfeldt et Jakob. Ils ont étudié séparément plusieurs cas, qui se sont révélés similaires [30].

IV-3-2-1- Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare mais cosmopolite. Ce sont le plus souvent les zones à forte densité de population qui sont le plus atteintes. En effet, dans les pays énumérés ci-après, le taux d'incidence est plus élevé dans les capitales comme Budapest, Paris, Londres, que dans les autres villes, moins peuplées. Les pays touchés se situent sur les 5 continents [22] :

- Amérique : USA, Chili, Canada
- Asie : Japon, Israel
- Europe : Finlande, Angleterre- Pays de Galle, Tchécoslovaquie, Hongrie, Italie, France

Cette maladie est rencontrée sous différentes formes [30]. Il existe :

- des formes sporadiques (c'est à dire 1 cas pour 1 million), qui représentent 85% des cas rencontrés.
- des formes familiales (plusieurs grandes familles ont été identifiées), qui représentent 10 à 15% des cas.
- des formes iatrogènes, le plus souvent suite à la prise d'hormones de croissance avant 1988.

Toutefois, l'incidence est sensiblement la même dans tous les pays touchés. Elle est d'environ **0,5 à 1 nouveau cas par an et par million d'habitants**. Malgré tout, il existe des zones où cette incidence est plus élevée : c'est le cas notamment en Israël et Tchécoslovaquie où elle est de 5 à 100 nouveaux cas par an et par million d'habitants. Entre 1992 et 1995, **253 cas** ont été enregistrés. Compte tenu de cette enquête épidémiologique, la maladie de Creutzfeldt-Jakob est devenue une maladie à déclaration obligatoire (circulaire du 19 avril 1996). Ces cas correspondent à des formes pour lesquelles il existe une anomalie du gène codant pour la protéine prion (PrP). On parle donc, de cas de type génétique [30]. Les anomalies se trouvent sur le codon 200 du gène, de ces populations tchèques et israéliennes.

En parallèle de ces foyers de type génétique, il en existe de type environnemental, notamment au Chili. Les cas recensés sont survenus chez des fermiers. Comme ces personnes exerçaient une activité semblable, les hypothèses pour expliquer ces cas mettent en cause soit la consommation de viande contaminée, soit le contact avec des animaux atteints de tremblante [22].

Les taux d'incidence et de mortalité sont très voisins, cette maladie étant en pratique toujours mortelle.

IV-3-2-2- Clinique de la forme sporadique

C'est la forme la plus fréquente. Elle représente 85 à 95% des cas observés. Cette forme débute de façon insidieuse, à un âge moyen de 60 ans [30]. Elle se caractérise par 3 phases :

- une phase prodromique qui se manifeste par une perte de mémoire, des troubles comportementaux (fatigue, anxiété, céphalées) [13].
- une phase d'état manifestée par des troubles neurologiques. Le syndrome démentiel apparaît. L'atteinte visuelle est également fréquente associant amaurose et hallucinations. Les troubles moteurs sont constants : tremblements, ataxie, mouvements anormaux, myoclonies diffuses. Ces myoclonies présentes dans 90% des cas, sont favorisées par le bruit, la lumière et persistent pendant le sommeil [44]. Les troubles sensoriels sont présents dans 10% des cas, ainsi que des troubles de la parole et des troubles urinaires.

Dans tous les cas, lorsque la maladie est déclarée, elle touche essentiellement le système nerveux. L'évolution est toujours mortelle en quelque semaines à quelques mois (en moyenne 6 mois) [30].

D'un point de vue neuropathologique, 3 caractéristiques prédominent dans toutes les formes de la maladie :

- **la spongiose** : c'est la seule lésion permettant le diagnostic formel de la maladie. Au niveau du cerveau apparaissent des vacuoles donnant un aspect d'éponge. La répartition est diffuse, mais avec une prédominance dans le cortex pariéto-occipital pouvant rejoindre le thalamus, le tronc cérébral, et le cervelet. La vacuole entoure le corps cellulaire. La taille de ces cavités est variable, à la limite de la visibilité. Cette spongiose peut être absente localement [40].

- **la déperdition neuronale** : cette perte affecte des neurones irrégulièrement répartis. Elle peut intéresser des régions de façon massive ; cette atrophie est alors visible au microscope. Elle fait suite à la spongiose [40].

- **la gliose astrocytaire** : c'est la réponse à la perte massive des neurones. Elle protège l'organisation géométrique du système astroglial [40].

Associée à ces 3 caractéristiques, il est possible de rencontrer une autre lésion caractéristique : **les plaques amyloïdes**. Elles constituent, avec la spongiose, les lésions les plus fréquemment induites par la maladie. Ces plaques sont inconstantes. Ce sont des dépôts extracellulaires formés de protéine prion résistante (PrP^{RES}) pathologiques. Ces plaques se caractérisent au microscope par un aspect fibrillaire [40].

Cependant l'étendue des lésions est variable d'un individu à un autre. De plus, un seul de ces signes ne permet pas de conclure à la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Mais, à l'inverse, l'absence de ces signes ne peut pas signifier l'absence d'infection.

IV-3-2-3- La forme dite familiale [13]

Ces formes représentent 10 à 15% des cas de maladies de Creutzfeldt-Jakob [30]. Elles résultent d'une transmission héréditaire autosomiale dominante. La durée d'incubation varie de 10 à 40 ans.

L'âge d'apparition de la clinique est plus récent : il dépend surtout de la mutation observée. L'évolution est plus longue et le début plus progressif : la détérioration mentale est plus lente. La clinique en elle-même ne diffère pas de celle des cas sporadiques (Tableau VI).

Cependant, en fonction des mutations, quelques différences sont observées :

- Mutation sur le codon 200 : substitution d'une glutamine par une lysine. Le début de la maladie est plus rapide que pour la mutation suivante.

- Mutation sur le codon 178 : substitution d'un acide aspartique par une asparagine. L'âge d'apparition de la maladie se situe vers 40 ans. Elle évolue plus lentement et plus progressivement.

Si l'on prend comme exemple une famille victime : dans la plupart des cas la maladie apparaît dans la même génération. Cependant plusieurs générations successives peuvent être touchées [20].

IV-3-2-4- La forme juvénile [4]

Elle est exceptionnelle : moins de 5 cas documentés. Elle se caractérise par des troubles psychiatriques. L'évolution semble beaucoup plus longue [30]. L'âge moyen d'apparition de la maladie se situe vers 20 ans, c'est à dire proche du décès du patient.

Les premiers signes sont des troubles de la marche et une diplopie. Ces signes sont suivis de symptômes neurologiques tels qu'une ataxie cérébelleuse, une ophtalmoplégie et un nystagmus. Quelquefois, des tremblements des extrémités apparaissent, semblables à ceux du Kuru. Des manifestations sous-corticofrontales se développent, mais ne sont pas facilement visibles du fait du jeune âge des patients. Il s'agit d'une fatigabilité, de troubles de l'humeur (irritabilité, agressivité), de troubles de la mémoire.

La phase d'installation dure 8 mois. La détérioration neurologique est rapide, complétée par une paralysie oculaire. Les signes pyramidaux, c'est à dire, les tremblements, apparaissent au niveau des membres inférieurs alors qu'une rigidité extrapyramidale s'installe au niveau des membres supérieurs. Puis le patient perd son autonomie au niveau de la marche.

La phase d'état se caractérise par l'atteinte neurologique totale, et le patient devient grabataire. Myoclonies, perte des fonctions intellectuelles, du langage constituent les

	<u>sporadique</u>	<u>familial</u> <u>codon 200</u>	<u>familial</u> <u>codon 178</u>
nombre de cas	211	42	33
moyenne d'âge	62	55	46
début rapide %	19	5	0
durée : moyenne en mois	6	8	22
<u>signes cliniques au début % :</u>			
détérioration mentale	61	81	100
(dont troubles mémoire)	(29)	(48)	(97)
signes cérébelleux	34	55	18
troubles visuels	13	19	6
<u>signes cliniques en phase d'état % :</u>			
détérioration mentale	100	100	100
myoclonies	88	73	76
signes extra-pyramidaux	66	64	76
signes cérébelleux	62	79	85
signes pyramidaux	44	60	45
signes visuels	36	45	21
signes sensitifs	12	24	0
nerfs crâniens	9	24	3
épilepsie	8	40	9
EEG pseudo-périodique	56	74	0

Tableau VI : Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique et familiale : comparaison clinique selon la mutation codon 200 - codon 178 [13].

principaux signes. Le décès survient après cette phase, de durée variable (18 mois voire 2 ans).

Cette forme reste rare. En effet les cas diffèrent de la forme sporadique uniquement par l'âge d'apparition de la maladie.

IV-3-2-5- Les formes iatrogènes

Ces formes, de fréquence faible, résultent d'une contamination interhumaine ou d'inoculation. Elles sont le plus souvent une complication du traitement par l'hormone de croissance [30]. Ces maladies ont été contractées entre 1984 et 1985, époque où l'hormone de croissance (hGH) était extraite des hypophyses humaines prélevées sur des cadavres [25-44]. C'est la forme la plus dramatique. De plus, dans ces transmissions, plus le point d'inoculation est proche du cerveau, plus l'incubation est courte et vis vers ça [13] (Tableau VII).

Dans le cas de la maladie due à ces hormones, la clinique est proche de celle du Kuru [13]. Cette clinique se manifeste essentiellement par une **ataxie cérébelleuse**, sans démence au début. Aujourd'hui, le risque d'infection par hormones de croissance est nul car ces hormones sont obtenues par synthèse et ce depuis 1988.

A côté de ces cas par hormones de croissance, il existe des cas dont l'apparition fait suite à l'utilisation d'électrodes profondes en neurochirurgie. En effet, les prions résistent malgré le traitement courant de désinfection et de stérilisation.

Certaines greffes, notamment de cornées et de dures-mères, ont engendré des maladies de Creutzfeldt-Jakob. Dans ces formes, la clinique se manifeste plus par une **démence**, contrairement aux formes dues aux hormones [13] (Tableau VII).

En fait, toutes ces formes iatrogènes ont un point commun : il s'agit toujours d'une injection. L'origine de celle-ci va varier : cérébrale, oculaire [30] (Tableau VII).

CAS	PATIENTS	PORTE D'ENTREE	PERIODE D'INCUBATION	SYMPTOMES
<u>Instruments</u> : neurochirurgie E.E.G. stéréostatique	4 2	Intra- cérébrale	18-28 mois 16-20 mois	Détérioration mentale
<u>Tissus</u> : greffes cornée Implants dures- mères	1 7	nerf optique surface cérébrale	18 mois 19-120 mois	Détérioration mentale
Hormones de croissance	48	périphérique	5-30 ans	ataxie cérébelleuse
Hormones gonadotrophes	4	périphérique	13 ans	Ataxie cérébelleuse

Tableau VII : Maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes [32]

IV-3-2-6- les formes anglaises [67]

10 cas de maladies de Creutzfeldt-Jakob atypiques ont été recensés entre février 1994 et janvier 1996. Ils se différencient des cas sporadiques par le jeune âge des patients, les signes cliniques et l'aspect neuropathologique [46]. L'âge de décès de ces patients est anormalement jeune par rapport aux âges des maladies typiques. En effet sur ces 10 patients, 8 sont décédés entre 19 et 41 ans avec une moyenne de 29 ans. Le temps séparant la déclaration de la maladie du décès était bref, variant de 7 à 22 mois avec une moyenne de 12 mois.

La clinique de ces 10 patients est bien différente de celle observée chez des cas sporadiques. Le tableau débute par des désordres de nature **psychiatrique** : 9 des 10 cas [46]. Puis apparaissent une ataxie et une démence. Les myoclonies surviennent beaucoup plus tard dans l'évolution de la maladie. Par contre aucun cas n'a présenté un électroencéphalogramme révélateur d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Par conséquent, même devant ce tableau clinique, aucun des cas n'a été classé comme une probable maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Au niveau du codon 129, tous présentaient une homozygotie (méthionine-méthionine) [18].

Au niveau neuropathologique, les lésions spongieuses étaient uniformes. La spongieuse, l'astrocytose, la perte neuronale étaient évidentes dans le thalamus, les ganglions basaux. La caractéristique anormale au niveau neurologique touchait les plaques de PrP. Dans 8 cas elles étaient localisées en grand nombre dans le cerveau et le cervelet alors que dans le thalamus, l'hypothalamus et les ganglions basaux, elles étaient en faible quantité. Ces plaques ressemblaient étrangement à celles observées dans le Kuru avec une forte densité d'éosinophiles au centre. De telles lésions avaient déjà été décrites dans la tremblante.

Aucun de ces patients n'avait, après enquête familiale, de facteurs de risque : pas d'exposition en neurochirurgie, pas de traitement par hormone de croissance, pas de transfusion de sang. Seuls 4 ont subi des interventions chirurgicales mineures et 2 ont travaillé comme boucher et visiteur des abattoirs. Par contre 9 ont mangé du boeuf durant ces 10 dernières années mais aucun n'a consommé de cervelles, et le 10ème était végétarien depuis 1991.

Ces 10 cas rapportés sont assez remarquables surtout du point de vue de leurs lésions neurologiques bien spécifiques et de leur jeune âge. Y-a-t-il réellement un lien causal entre l'encéphalopathie spongiforme bovine et ces nouveaux cas ?

IV-3-3- Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

Cette maladie est la troisième maladie à prions connue. Elle est très rare mais très intéressante du fait de son caractère familial [30]. Elle fut découverte en 1928 par Gerstmann, chez une jeune femme autrichienne de 25 ans [13].

IV-3-3-1- Epidémiologie

La maladie débuta chez une femme qui montrait des signes d'ataxie cérébelleuse, des troubles de l'équilibre. 7 autres membres de la famille étaient touchés ce qui fit dire à Gerstmann, Straüssler et Scheinker, que cette maladie était héréditaire. Le mode de transmission est autosomique dominant [44].

Masters a dénombré une vingtaine de cas de la maladie. Cependant, il apparaît que certains cas de ce syndrome sont une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [20].

La clinique de la maladie est variable, ce sont les mutations sur les différents codons qui la détermine [13] :

- codon 102 : remplacement d'une proline par une leucine. Ce changement est rencontré dans les familles vivant en Angleterre, Allemagne, Amérique, Australie, Danemark, France, Italie, Japon.

- codon 117 : remplacement d'une alanine par une valine. Cette mutation n'est rencontrée que dans 2 familles, une américaine, et l'autre française d'origine alsacienne.

- codon 198 : remplacement d'une phénylalanine par une valine. Elle se rencontre dans des familles vivant en Amérique et en Suède.

A chacune de ces mutations est associée une clinique qui varie de très peu par rapport à la clinique générale.

L'incidence de la maladie est très faible, elle ne dépasse pas 1% de celle des maladies de Creutzfeldt-Jakob [30].

IV-3-3-2- Clinique

La clinique de ce syndrome ressemble étrangement aux cliniques des maladies précédentes. Une ataxie cérébelleuse, associée à une aréflexie sont observées. Par contre, des réflexes curieux sont mis en évidence : une rotation de la tête, quand les bras sont tendus, provoque le croisement de ceux-ci (le bras controlatéral au dessus du bras ipsilatéral). Des troubles de la phonation et de la déglutition sont également retrouvés [44]. A coté de ces troubles similaires de ceux de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des différences portent sur quelques points et permettent de classer le syndrome en 3 groupes principaux en fonction des mutations [13]:

- les signes cérébelleux sont plus importants : mutation sur codon 102.
- la détérioration mentale est moins fréquente au début. Lorsqu'elle survient, elle s'accompagne d'euphories : mutation sur codon 198.
- les myoclonies sont très rares et aucune anomalie n'est observée à l'électroencéphalogramme.
- longue durée de la maladie : mutation sur codon 117.

Cette maladie évolue vers un état grabataire, et une démence. La durée totale de la maladie est très variable mais elle n'excède en aucun cas 50 mois [30].

D'un point de vue biologique, aucune anomalie n'est retrouvée, ni dans le liquide céphalo-rachidien, ni dans le sang. Au niveau de ce syndrome, mêmes les anomalies de l'électroencéphalogramme sont absentes [30].

Sur le plan histologique, les mêmes anomalies apparaissent, à savoir, les pertes neuronales, la gliose et les plaques amyloïdes. Ces plaques sont très fréquentes notamment

dans le cervelet, avec un aspect multicentrique [21]. Elles seront d'autant plus fréquentes que l'incubation de la maladie sera longue. Elles sont retrouvées avec une densité plus faible au niveau du cortex cérébral, du tronc et des noyaux de la base. La spongiose quant à elle, se répartit dans les couches profondes du cortex cérébral et cérébelleux, mais aussi, dans le tronc cérébral, la moelle, et au niveau du pont [40].

IV-3-4- L'insomnie familiale fatale

Elle est de description très récente [31]. Cette maladie se transmet sur le type autosomique dominant. Elle est liée à une mutation du codon 178 : remplacement d'un acide aspartique par une asparagine. Elle est principalement rencontrée dans des familles d'origine italienne [42].

Le tableau présenté par ces patients est essentiellement une insomnie insensible à toute thérapeutique [29]. L'âge moyen de survenue de la maladie se situe entre 40 et 50 ans [34]. Myoclonies, dysarthries, ataxie et démence s'associent à ce signe majeur. D'un point de vue neuropathologique, l'atrophie thalamique, la gliose et la spongiose sont également présentes [40]. Une altération du système endocrinien avec disparition des pics nocturnes de FSH et GH apparaît [34]. Elle est probablement liée à la spongiose des zones hypothalamohypophysaires. L'évolution se fait vers un état comateux qui fait suite à une phase d'hallucinations [30]. La mort survient dans les 13 mois suivant la déclaration de la maladie [31].

Le traitement est sans aucun effet. Les individus victimes de cette maladie sont traités comme des individus victimes d'insomnie. Mais, l'effet des médicaments courants est sans aucun effet sur la maladie.

IV-3-5- La maladie d'Alpers

C'est une maladie survenant chez le petit enfant. Elle est très rare mais, d'évolution toujours mortelle. D'un point de vue neurologique, la spongiose est retrouvée. En revanche, l'appartenance de la maladie au groupe des Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes n'est pas admise par tous [30].

V- INFECTIVITE

L'infectivité des tissus est fonction de la phase de la maladie [53].

V-1- L'infection expérimentale

Une transmission expérimentale inter-espèce est souvent possible. Elle se réalise à partir de broyats de tissus infectés. Cependant, une barrière d'espèce semble exister : en effet, il est facile de transmettre l'ESB du bovin à la souris. Par contre, la transmission est quasi-impossible pour le moment d'une vache à un hamster [35]. De plus, la transmission va nécessiter une quantité plus ou moins importante d'agents infectés en fonction de l'espèce réceptrice [52].

Dans ce phénomène de transmission, selon Dormont [42] les voies ne sont pas toutes efficaces. En effet, plus l'inoculation est proche du cerveau et plus le risque d'infection est important (tableau IV).

La voie orale nécessite un inoculum important. En effet, certaines souches de souris développent une encéphalopathie spongiforme subaiguë en ingérant chaque jour 9g de cervelle ou 4,5ml de liquide céphalo-rachidien provenant de vaches contaminées. Cette expérience se déroule sur 8 jours [52].

Par voie parentérale, la transmission par injection à un autre animal est également possible. La notion de barrière d'espèce intervient au niveau de la durée d'incubation. De cette manière, la transmission sera d'autant plus aisée que le tissu sera injecté par voie intracérébrale. Les broyats de cerveaux de malades atteints d'encéphalopathie spongiforme subaiguë peuvent transmettre la maladie à d'autres animaux par voie intracérébrale ou intra-péritonéale, ce qui est très pratique pour le diagnostic biologique de la maladie. Lors de suspicion de maladie, les broyats sont injectées à la souris, et celle-ci développera une maladie dans les 150 jours suivant cette inoculation [52]. Cependant, cela reste un diagnostic assez long !

V-2- Le titre infectieux

Tous les tissus et tous les organes ne présentent pas le même titre infectieux [51]. L'Organisation Mondiale de la Santé a donc classé ces tissus et organes en fonction de leur infectiosité (Tableau VIII). Le titre infectieux permet d'évaluer le risque lié aux différents tissus [52].

Dans les formes les plus courantes, l'infectiosité apparaît dans un premier temps au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique et des organes hématopoïétiques (rate infectieuse dans les premières semaines après l'**expérimentation** chez le rongeur) [31]. L'atteinte du système nerveux central se fait plus tardivement, vers la fin de la période d'incubation.

Cependant, ces titres infectieux sont variables d'une maladie à une autre, ainsi que d'une souche à l'autre. Par contre, le classement des organes restera le même quelles que soient la souche et l'espèce [31].

Les différents tissus sont classés selon la dose d'agent infectieux. Les tissus de catégories I et II correspondent aux infectivités fortes et moyennes dès la phase préclinique. Pour les tissus de catégorie III (infectivité faible), l'agent n'est retrouvé qu'au stade clinique de la maladie [53] (Tableau VIII).

V-3- Détermination du degré infectieux

Le caractère infectieux est déterminé par titration *in vivo*. Des dilutions successives (allant de 10 en 10) de l'échantillon à tester, sont injectées aux animaux de laboratoire. Ainsi le profil de l'évolution des titres infectieux des différents organes des animaux infectés est déterminé de façon **expérimentale** chez les souris [28] (Tableau IX).

CATEGORIES	TISSUS et FLUIDES CORPORELS
I Infectivité importante	Système Nerveux Central (Cerveau, Moelle épinière, Oeil)
II Infectivité moyenne	Organes lymphopoiétiques (rate, ganglions, amygdales, colon proximal, hypophyse, liquide céphalo-rachidien, dure-mère, surrénales, placenta)
III Infectivité faible	Nerf sciatique, moelle osseuse, colon distal, poumon, foie, pancréas, thymus, muqueuse nasale, glande pituitaire
IV Infectivité non détectée	Muscles squelettiques, coeur, rein, mamelles, lait, ovaires, vésicules séminales, caillots sanguins et sérum, glandes salivaires et salive, fèces, tissus foetaux, bile, urines, tissu osseux, cartilagineux et fibreux, peau

Tableau VIII : Niveaux infectieux des tissus et des fluides corporels d'animaux infectés en phase clinique [51]

<u>ORGANES</u>	<u>INFECTIOSITE</u>
Sang périphérique	pic de 24 heures au début, puis disparition jusqu'à l'apparition des signes cliniques
rate	à partir du 15ème au 20ème jour puis augmentation pour atteindre un plateau jusqu'à la mort
Système Nerveux Central	au 50ème jour puis augmentation exponentielle jusqu'à la fin de la maladie

Tableau IX : Infectiosité des organes [28]

VI- TRANSMISSION

VI-1- Les différents modes de transmissions [52]

VOIE DE CONTAMINATION	TRANSMISSION EN CAUSE
Orale	ESB : cervelles de mouton Kuru : cerveaux humains
Injection <u>ou</u> Implantation	<p><u>Produits humains</u></p> <p>GREFFES : cornée, dure-mère, tympan</p> <p>Hormones de Croissance</p> <p>Gonadotrophine</p> <p>Transfusion ?</p> <p>Produits dérivés du sang ?</p> <hr/> <p><u>Produits animaux ??</u></p> <p>Dure-mère, fils de suture type Catgut (Intestin de mouton)</p> <p>Produits biologiques fabriqués à partir d'animaux contaminés.</p>
Contact	Peau lésée ou muqueuses avec des tissus ou objets contaminés (instruments, blocs anatomopathologiques, électrodes)

Tableau X : Mode de transmission [53]

VI-2- Voie orale

Cette voie nécessiterait des doses élevées environ 125 000 fois supérieures aux autres voies [61].

Ce mode de transmission orale était flagrant dans la population Fore de Nouvelle-Guinée où sévissait le Kuru. En effet, la transmission se faisait soit par voie orale, soit par simple contact cutanéomuqueux lors de manipulation de cerveaux humains [54].

Les vaches, atteintes d'ESB, ont été contaminées par voie orale suite à l'ingestion de farines préparées à partir de carcasses de moutons, eux-mêmes atteints de tremblante [52]. Ces farines, obtenues en mélangeant de nombreuses carcasses, étaient fabriquées à des températures trop basses [34]. Ceci représente le premier cas de transmission inter-espèce. N'était-ce pas une imprudence de l'homme, que d'avoir voulu transformer ce ruminant en un carnivore ? Ceci aboutit à une interrogation fondamentale : l'homme peut-il être contaminé en mangeant de la viande contaminée ? Aucune spécificité d'espèce ne semble exister [49].

VI-3- Contaminations iatrogènes

Elles sont dues aux :

- inoculations thérapeutiques.
- inoculations accidentelles : matériel.
- transplantations : greffes ou implants.

VI-3-1 Inoculations thérapeutiques

Il s'agit de traitements utilisant les hormones de croissance. Ces hormones extraites d'hypophyses humaines, ont provoqué la contamination de 34 patients en France depuis 1989 par la maladie de Creutzfeldt-Jakob [25].

Des cas de transmission par gonadotrophines sont évoqués en Australie où des femmes traitées pour stérilité ont développé la maladie de Creutzfeldt-Jakob [5].

Le risque de transmission par le sang n'est pas à écarter. En effet, en Australie, où les femmes donnaient leur sang, 4 malades, ayant reçu une transfusion, ont développé la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ceci reste un constat. Y-a-t-il un lien réel entre ces personnes transfusées et ces femmes malades qui donnaient leur sang ? Rien n'a été établi pour le moment [52].

Les fils de suture de type Catgut ne sont pas à exclure. Ceux-ci sont faits à partir d'intestin de moutons. Aucune preuve ne permet d'incriminer ce produit d'origine animale. Cependant, le risque réel n'est pas exactement connu [51].

VI-3-2- Inoculations accidentelles

Ces inoculations ont surtout une origine professionnelle. 5 cas révélés de maladies de Creutzfeldt-Jakob, font suite à l'utilisation d'électrodes à électroencéphalogramme, d'instruments de neurochirurgie. Le contact avec le bloc d'anatomopathologie est aussi incriminé. C'est pourquoi, le ministère a pris des mesures :

- décontaminer et stériliser le matériel par une méthode connue comme inactivant les prions.

- détruire le matériel si le traitement précédent n'est pas réalisable [26].

Cette circulaire est distribuée dès Juillet 1994 afin de réduire l'incidence des cas le plus tôt possible. Elle sera complétée en décembre 1995, par une 2ème circulaire (annexe 1).

VI-3-3- Transplantations

A la suite de greffes de cornées, d'implants de dures-mères et de greffes de tympons, une dizaine de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob a été dénombrée.

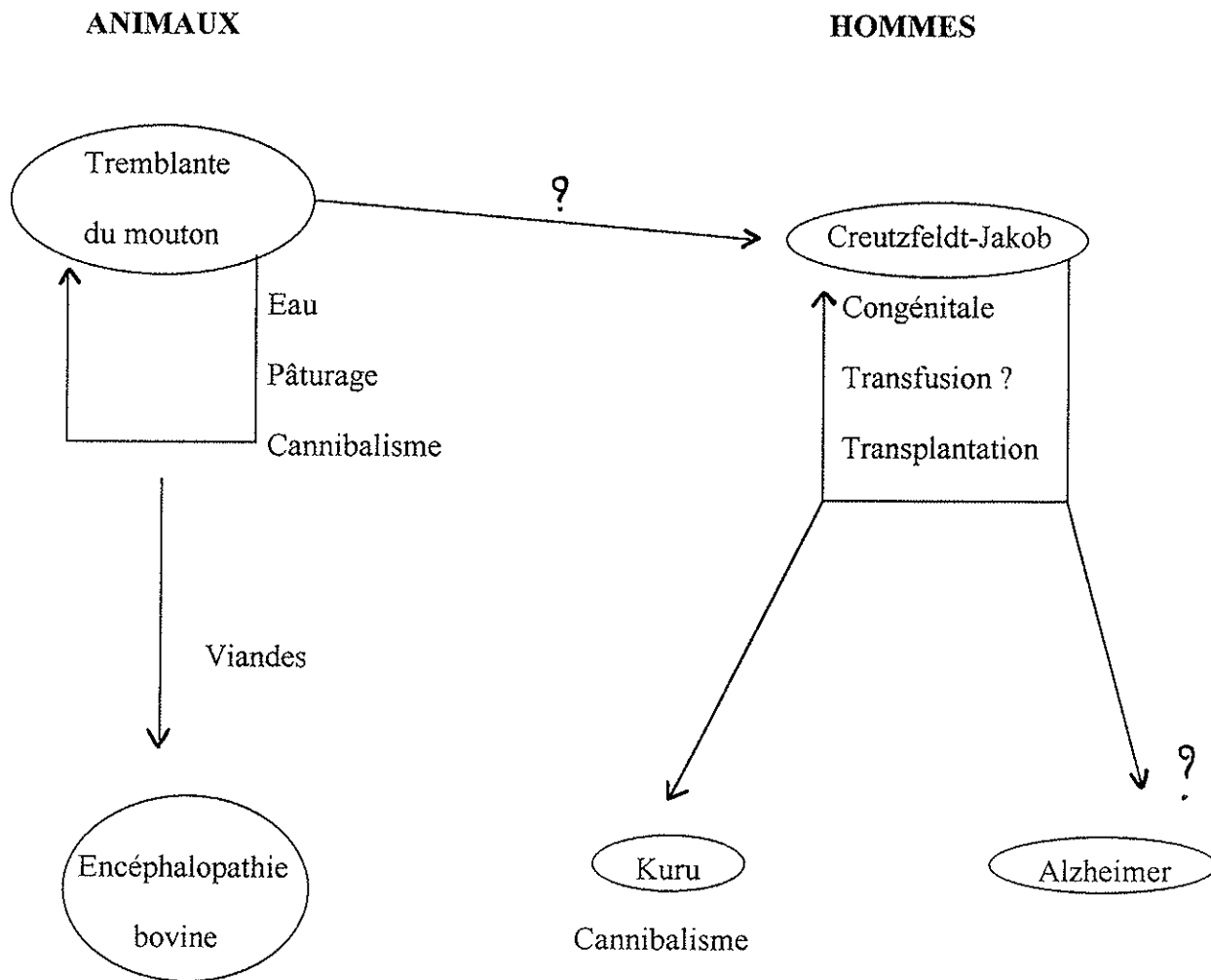


Figure 5 : Hypothèses de transmission [49]

**VII- METHODES
D'INACTIVATION**

Le pouvoir infectieux des prions reste intact après plusieurs années passées dans l'environnement. Ceci prouve la grande résistance de ces prions face aux procédés classiques de stérilisation et de désinfection [15].

L'efficacité des agents de décontamination est étudiée sur des extraits de tissu le plus infectieux. Les études sont réalisées sur des souches (notamment humaines) adaptées à une espèce animale donnée et dont le titre infectieux varie peu d'un animal à l'autre. Cependant, la diminution de l'infectiosité, obtenue avec le même traitement peut être différente selon la souche et l'espèce. Donc, il faut étudier le protocole sur **2 souches expérimentales** différentes [52]. Aucune étude publiée ne concerne l'ensemble des souches connues.

Les espèces cibles choisies varient également d'une expérience à une autre : hamsters, souris, singes, sont utilisés. Comme les prions ne peuvent être cultivés, les inactivations ont été réalisées à partir de différents supports : broyats de cerveaux de souris ou hamsters infectés, souches obtenues à partir de tremblante, d'ESB, ou de maladie de Creutzfeldt-Jakob, hôtes variés ayant des titres infectieux et des thermorésistances différents [56]. Les protocoles de réalisation sont différents. Malgré cela, une cohérence apparaît au niveau des résultats. Trois groupes bien distincts sont décrits :

- Aucune inactivation avec les solvants organiques comme le formaldéhyde, les alcools, le chloroforme, le peroxyde d'hydrogène à 3 % pendant 1 heure, les ions (sodium, potassium, sulfate, chlorure, phosphate), le pH acide, les enzymes actives sur les protéines et les acides nucléiques, les U.V., les ultrasons [41-69-70]. La résistance à la chaleur sèche est sans commune mesure : un pouvoir infectieux persiste même après 1 heure à 360°C [56].

- Inactivation variable sans blocage de la transmission avec le permanganate de potassium, le glutaraldéhyde, l'éther, l'acide formique [56].

Ces inactivations varient selon le temps d'incubation, la concentration à laquelle est utilisé le produit. C'est pourquoi la prudence est de rigueur avec ces derniers.

- Inactivation significative obtenue, quelle que soit l'étude, avec l'hypochlorite de sodium (eau de Javel), l'hydroxyde de sodium (soude) [56].

Cependant les doses sont très élevées et donc dangereuses et corrosives pour les surfaces (métal) et caustiques pour la peau et les textiles.

VII-1- Inactivation chimique

VII-1-1- Produits basiques

- Hydroxyde de sodium : soude

Ce procédé consiste à utiliser de la **soude 1N pendant 60 minutes à température ambiante** [27].

Ainsi pour les souches de degré infectieux faibles (comme celles de la tremblante naturelle), l'inactivation serait totale. Par contre pour des souches expérimentales de titre infectieux plus élevé, cette méthode s'est avérée insuffisante [54].

L'inconvénient majeur est la causticité pour la peau et les textiles à de telles concentrations [55]. L'utilisation de la soude a provoqué des accidents notamment avec les boîtes en aluminium (dégagement de fumée nécessitant l'évacuation des lieux) [56]. De plus, elle est incompatible avec le caoutchouc, et certains plastiques et matériaux composites collés. Il est parfois très difficile de connaître exactement la composition du matériel utilisé. Pour le matériel, qui le supporte, des essais sont réalisés avec des concentrations 3M [54].

- Les détergents de type alcalin sont employés pour effectuer un trempage avant que le personnel ne touche au matériel. Un nettoyage et une inactivation sont

nécessaires après l'emploi de ceux-ci. Ils ne sont pas considérés comme des inactivants des prions [27].

VII-1-2- Produits oxydants

- Hypochlorite de Sodium : Eau de Javel

L'eau de Javel est utilisée à 6° chlorométrique fraîchement préparée, pendant 60 minutes à 20°C [27].

Le succès de ce protocole dépend tout de même du type d'agent présent : souche naturelle ou expérimentale. En effet, en ce qui concerne les souches expérimentales, ce procédé semble insuffisant [54].

L'hypochlorite de sodium ne doit en aucun cas être utilisé avec le formol. L'association des deux provoque la formation d'un composé cancérigène. Cet hypochlorite est par contre incompatible avec les aciers, du fait de son caractère corrosif ; ceci peut représenter un inconvénient majeur pour le matériel [15].

- le permanganate de potassium à 2% permet une diminution du titre infectieux sur certaines souches. A des concentrations plus fortes, un précipité insoluble se forme, ce qui ne permet pas d'effectuer des tests. Ce produit ne peut donc pas être utilisé [15].

VII-1-3- Produits aldéhydiques

- le formol va rendre la protéine résistante à l'autoclavage [55]. Il crée des liaisons stabilisant la structure primaire de la protéine et ce de manière irréversible [56]. Celui-ci sera donc inefficace. L'utilisation des autoclaves à formol doit - il être remis en question ?

- les aldéhydes (glutaraldéhyde, formaldéhyde..) ne doivent pas être utilisés car ils protègent les prions vis à vis des inactivations ultérieures. Il faut donc en tenir compte dans le choix des désinfectants en trempage (Cidex).

VII-1-4- Les alcools

- l'éthanol, le méthanol sont inefficaces sur ces prions. Ils ne diminuent pas de façon significative le degré infectieux de départ pour pouvoir être utilisés dans la décontamination des prions [15].

VII-1-5- Produits divers

- le Dodécylsulfate de sodium (SDS), détergent puissant est utilisé afin de diminuer la résistance à la chaleur des prions. Il sera employé pour tout ce qui ne pourra pas être passé ni à la soude, ni à la Javel. Des solutions de lavages avec du SDS à 10% sont portées à des températures allant de 60 à 100°C. Un **rinçage** abondant est réalisé ensuite afin d'éliminer le SDS. Des études supplémentaires sont à effectuées afin de pouvoir l'utiliser en pratique courante.

- le phénol pourrait être considéré comme efficace vis à vis des prions. Mais, l'importante toxicité de ce produit après absorption par voie transcutanée ou pulmonaire conduit à l'abandonner [15].

- l'urée 8 M ne provoquerait aucune diminution du titre infectieux des tissus cérébraux provenant de tremblante ou de Creutzfeldt-Jakob. En revanche, son utilisation sur l'hormone de croissance pendant une nuit à 4°C, s'est avérée efficace. Du fait de l'utilisation depuis 1988 d'hormones de synthèse, l'urée n'est plus employée.

- l'oxyde d'éthylène est sans aucun effet sur les prions. Cela pose un problème au niveau du matériel. La majeure partie du matériel est stérilisée par ce produit. Que faire

lors de maladies à prions ? L'utilisation du matériel à usage unique semblerait être une bonne résolution dès que cela est possible. L'oxyde d'éthylène est également utilisé dans la stérilisation des greffons notamment osseux.

- la bétapropionolactone est utilisée pour les vaccins. Or celle-ci n'inactive pas les prions. Que doit-on penser des vaccins à base de sérum de veau ?

- les composés iodophores sont inactifs face à ces prions.

VII-2- Inactivation physique

- chaleur humide

L'efficacité s'est montrée totale à une température de 134°C avec **un temps de stérilisation d'au moins 18 minutes** [27].

Les cycles de stérilisation par la chaleur humide requièrent, pour l'obtention d'une vapeur saturée, une parfaite élimination de l'air présent à l'intérieur de l'enceinte. En effet toute présence d'air entraîne une diminution de la température et donc une diminution de la saturation de la vapeur. Seuls les autoclaves à charge poreuse existent en France.

Les préparations contenant du carbone, après un autoclavage de 20 minutes à 115°C, ont conservées leurs caractère infectieux. Le carbone jouerait un rôle protecteur vis à vis de ces prions [16].

- La stérilisation par la chaleur sèche n'est pas envisageable. Les études ne permettent guère de donner des critères de certitude quant à l'efficacité de cette méthode. La présence de carbone pourrait être considérée comme protectrice. Or, à des températures très élevées, les tissus seraient carbonisés. Pour plus de sécurité cette méthode n'est pas applicable pour le matériel en général [16].

- Les rayonnements ne sont pas efficaces. Après exposition des agents à des rayonnements gamma avec des doses massives (150 kilogreys), le titre infectieux persiste. Habituellement, les organismes possédant un acide nucléique sont sensibles aux Ultraviolets. Des études ont montré que ces A.T.N.C. sont hautement résistants à ces U.V. [16].

VII-3- Les associations

Dans tous les cas, l'association de deux procédés fait l'objet d'une évaluation. L'association de la soude et de la stérilisation chaleur humide, testée par Di Martino s'est révélée efficace. Celle-ci permettrait d'obtenir des produits exempts de titre infectieux [16]. Des validations sont indispensables pour que ces techniques soient applicables.

VIII- PREVENTION

Du fait de l'absence de diagnostic pendant la période d'incubation, de nombreuses précautions sont à prendre. Ces mesures découlent des risques potentiels de contamination par les patients ou par les tissus d'animaux contaminés [58]. Elles concernent la chaîne alimentaire, les soins en milieu hospitalier, les spécialités et préparations pharmaceutiques, les produits sanguins, les greffes, les biomatériaux et les déchets.

VIII-1- Chaîne alimentaire

De nombreux arrêtés concernent ce sujet.

Arrêté du 24 juillet 1990 : interdiction d'employer **certaines protéines** d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux animaux de l'espèce bovine (annexe 2).

Arrêté du 20 décembre 1994 : extension de l'interdiction d'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux ruminants (annexe 3).

Arrêté du 28 juin 1996 : relatif à la transformation des déchets animaux et régissant la production d'aliments pour animaux d'origine animale (annexe 4).

Arrêté du 8 juillet 1996 : interdiction d'emploi de **toutes les protéines** animales, à l'exception des produits laitiers, dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux ruminants (annexe 5).

Arrêté du 10 septembre 1996 : interdiction d'emploi de certains produits d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments des animaux (annexe 6). Des dérogations pour la Nouvelle Zélande et l'Australie viennent s'ajouter à cet arrêté.

VIII-1-1- Alimentation des animaux

Les mesures prises l'ont été de manière progressive et ont abouti à l'interdiction totale d'introduire dans les aliments pour animaux des protéines d'origine animale. Sont exclus de ces restrictions, les produits laitiers, le phosphate bicalcique dérivé d'os dégraissés et les hydrolysats de protéines de poisson. Ces hydrolysats devront respecter deux conditions : être issus de poisson et être obtenus selon un procédé de fabrication garantissant l'absence de protéine non hydrolysée. La France a inclus dans ces protéines animales interdites des produits comme la gélatine, le plasma desséché et autres produits sanguins, les farines de poisson, les ovoproduits et ce depuis le 12 juillet 1996.

Des recommandations émanant de l'OMS sont proposées pour éviter la propagation de l'ESB. Tout d'abord, aucune partie d'un animal ne doit être introduite dans quelque chaîne alimentaire que ce soit, à partir du moment où celui-ci a présenté des signes d'ESB. Chaque pays devrait rendre obligatoire la notification d'ESB comme l'a fait l'office international des Epizooties à Paris. Tous les pays devraient interdire l'utilisation de tissus de ruminants dans les aliments pour le bétail. Au niveau de l'abattoir, seuls les animaux non malades sont collectés pour servir à la fabrication de farines. Les animaux malades sont quant à eux détruits par incinération. Cependant, cette mesure n'est pas appliquée aux importations.

En ce qui concerne l'alimentation des animaux monogastriques comme le poulet non label ou le porc, l'utilisation des farines de viandes et d'os reste autorisée.

VIII-1-2- Abattage des animaux

L'abattage est systématique et étendu à tout le troupeau dès qu'un cas d'encéphalopathie spongiforme bovine survient. Ceci se justifie par le fait que les autres animaux ont pu être contaminés par la même source.

Certes l'importation des farines est contrôlée : depuis 1989, la restriction face aux farines britanniques est de rigueur. Mais depuis 1994, les farines de viande anglaises pouvaient être commercialisées pour les monogastriques dès lors qu'elles provenaient d'installations agréées et que les abats à risque avaient été enlevés. La France reste ferme et interdit dès le 22 mars 1996 l'importation depuis le Royaume-Uni, de bovins, de viandes fraîches d'animaux bovins et de produits d'origine bovine. L'importation des animaux fait l'objet de contrôle. Tous les veaux nés au Royaume-Uni et tous les abats de bovins nés avant le 31 juillet 1991 ont été retirés des circuits de la consommation humaine.

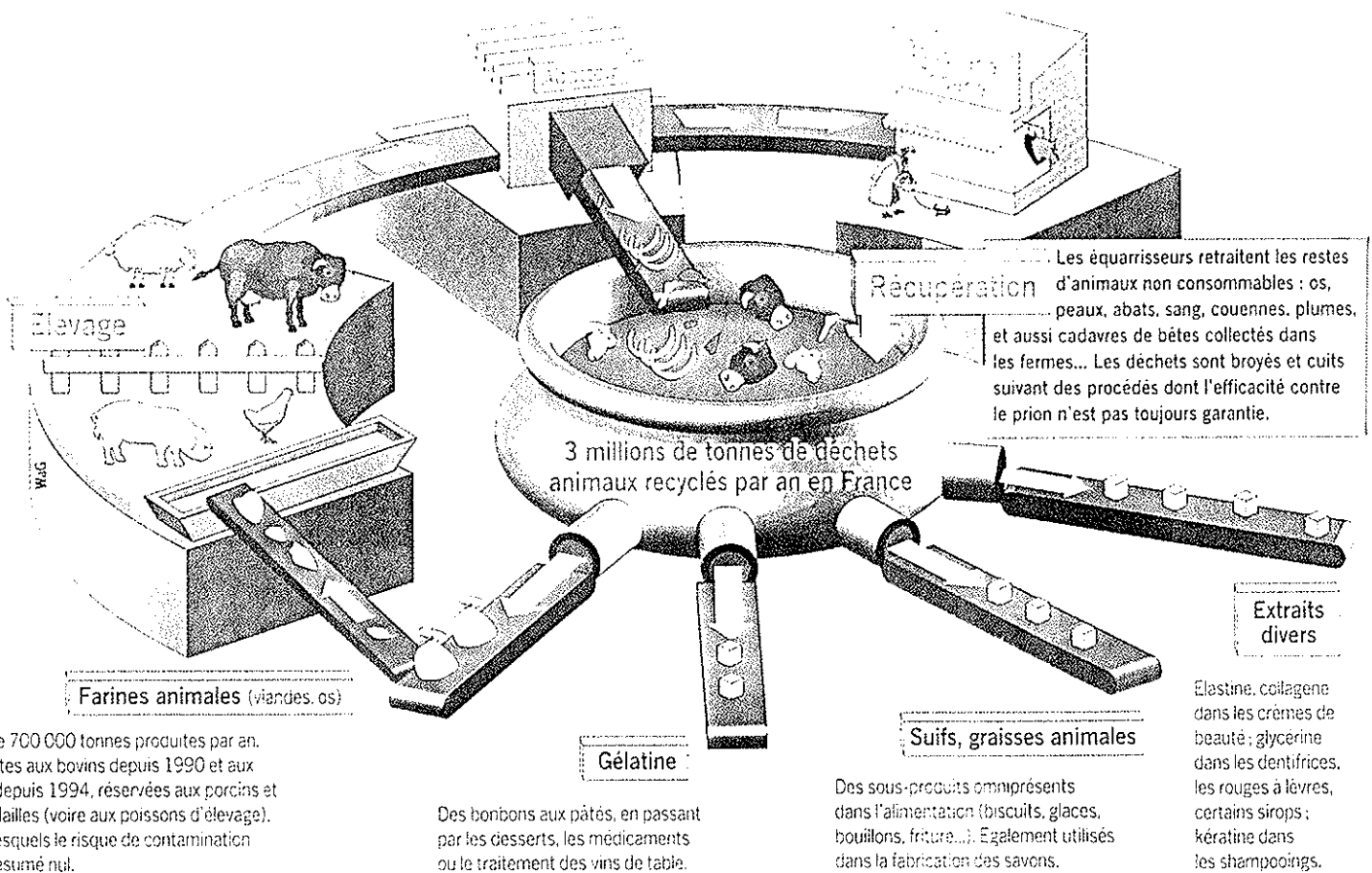


Figure 6 : Le grand recyclage [Express 20-06-96]

VIII-2- Prévention en milieu hospitalier

VIII-2-1- Circulaire du 12 juillet 1994

Jusqu'à juillet 1994, aucune recommandation officielle n'était mis en oeuvre quant aux mesures à prendre face à des patients atteints d'encéphalopathies spongiformes subaiguës (ESS). La circulaire du 12 juillet 1994, relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, a été bien accueillie. L'objectif principal en était de rappeler les connaissances épidémiologiques de la maladie ainsi que les facteurs de risque hospitaliers. Mais, en approfondissant le contenu de cette circulaire, de nombreuses incertitudes persistaient et celle-ci s'avérait d'application parfois difficile [62].

Tout d'abord concernant le principe : les mesures proposées par cette circulaire ne sont pas celles qui sont appliquées dans des pays largement confrontés aux ESS comme l'Angleterre. Pourquoi le temps de stérilisation de 30 minutes est-il proposé au lieu de 18 minutes ? Quels sont les avantages d'associer deux traitements ?

Le champs d'application soulève également quelques problèmes. Doit-on considérer que tout patient est porteur d'A.T.N.C., comme le laisse sous-entendre la circulaire ? Lors de manipulation de liquide biologique, d'actes invasifs doit-on adopter les mêmes précautions pour tous les patients ou doit-on moduler en fonction du risque ?

Qu'en est-il de l'organisation ? Ses mesures s'appliquent-elles dans tous les services ou bien doit-on limiter ses mesures aux cas avérés ou suspects ? Que faire dans les services de consultations (ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie) ? Quand un patient est déclaré atteint d'ESS, quelles mesures doit-on appliquer au linge opératoire s'il a subi une intervention ?

Cette circulaire n'aborde à aucun moment le problème des incompatibilités : eau de Javel - acier, soude - aluminium.

La décontamination est préconisée par des bains de soude ou de Javel. La durée de validité, le nombre de bains à effectuer, le risque de saturation ne sont pas précisés. Comment faut-il éliminer les bains après nettoyage du matériel ? Peut-on les jeter directement dans les égouts sans risque de polluer l'environnement ? La circulaire ne répond pas à ces questions. Les bacs utilisés pour faire ces bains ne peuvent pas être en plastique. Les matières plastiques utilisées couramment sont incompatibles avec la soude. Quelle matière est préconisée ? Un traitement par détergent classique doit être effectué avant la stérilisation. Le pratique-t-on avant le nettoyage par la soude ou après ? Les aldéhydes rendent les prions résistants à la stérilisation. Une mise en garde à ce sujet serait nécessaire.

Les machines à laver d'usage courant, utilisées pour les instruments voire le linge peuvent-elles être à l'origine de contamination ? Pour le matériel utilisé dans les cas avérés d'ESS, un stérilisateur doit-il être réservé uniquement pour ce matériel ? Les cycles de stérilisation en chaleur humide à 125°C et à l'oxyde d'éthylène sont-ils à bannir ?

L'application de cette circulaire engendre des coûts élevés. Un personnel supplémentaire serait nécessaire car les opérations sont plus longues et plus nombreuses. Un achat de matériel devrait s'imposer : l'allongement du temps de stérilisation diminue la disponibilité des appareils, accélère le vieillissement du matériel. Les fibroscopes doivent-ils être détruits ? La mise en application de la circulaire suppose les budgets adéquats.

En conclusion, cette circulaire a soulevé plus de questions qu'elle n'en a résolues. Les enjeux sont graves et les risques mal évalués. Son but réel était peut être d'attirer l'attention des responsables hospitaliers sur le risque-prion. Fallait-il appliquer à la

circulaire ou la moduler en fonction du risque ? Une autre circulaire précisant les modalités d'application s'est avérée indispensable.

VIII-2-2- Circulaire du 11 décembre 1995 (annexe 1)

Cette circulaire vient remplacer celle de juillet 1994 en la reprenant et en précisant les méthodes à utiliser et les circonstances dans lesquelles les appliquer. Très attendue, elle lève certaines ambiguïtés. Ainsi, une procédure de prévention de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans les hôpitaux et services de stérilisation est mise en place. Après un bref rappel sur les ESS, ce texte insiste sur les problèmes de contaminations iatrogènes (hormone de croissance extractive, gonadotrophine, greffe de dure-mère, instruments de neurochirurgie contaminés).

VIII-2-2-1- Situations à risque

VIII-2-2-1-1- Patients à risque

Dans un premier lieu, il paraît nécessaire de définir les groupes à risque. Cette définition est réalisée à partir de 3 paramètres [38] :

- **l'interrogatoire**

Celui-ci s'établit sur la recherche des antécédents tant personnels que familiaux (hétérogreffes de dure-mère ou de cornée, intervention neurochirurgicale, signes de démence avec prédominance de myoclonies).

- **l'examen clinique**

Il est basé sur la recherche d'une démence associée à des signes neurologiques tels que la cécité corticale, myoclonies.

- l'électroencéphalogramme

La phase aiguë présente une activité caractéristique. Cependant, 3 possibilités peuvent se présenter :

- absence totale de signes : aucune suspicion possible.
- absence de signe mais des antécédents familiaux ont été retrouvés : suspicion de maladies à prions.
- des anomalies sont retrouvées à l'EEG : maladies à prions probables.

Suite à l'étude de ces 3 paramètres, deux groupes de patients ont été déterminés :

- **patients particulièrement à risque :**

- Patients ayant reçu de l'hormone de croissance extractive ou gonadotrophine.
- Patients ayant subi une intervention chirurgicale avec implants de produits d'origine humaine (greffons, dures-mères, prothèse osseuse) ou de neurochirurgie.
- Patients apparentés au 1er degré à des malades ayant développé une forme familiale de maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- Patients présentant une aggravation rapide de leur état neurologique avec notions de troubles neurologiques héréditaires.

- **patients à risque virtuel :**

les personnes prises au hasard, présentent un risque d'exprimer une maladie de Creutzfeldt-Jakob, et donc d'être, à l'occasion d'un acte invasif, à l'origine d'une contamination iatrogène, qui est de l'ordre de 1 par million. Dans ce cas, on insistera sur la qualité du nettoyage sans modifier les procédures habituelles.

VIII-2-2-1-2- Nature de l'acte

Deux types d'actes sont à différencier : les actes invasifs, et les actes non invasifs. Ces derniers ne nécessitent pas de précautions particulières.

Parmi les actes invasifs, il faut discerner les actes touchant les organes à haut risque infectieux des autres. Toutes les interventions se rapportant au système nerveux central, à l'oeil, ou aux dures-mères exposent à un risque démontré de contamination. Les autres situations comme les accouchements, la coeliochirurgie, les interventions touchant les organes de moindre infectiosité, présentent un risque virtuel. Les actes de stomatologie avaient été rattachés aux actes à risque dans la première circulaire.

VIII-2-2-2- Procédés d'élimination des A.T.N.C.

Aussi souvent que possible, il faudra utiliser du matériel à usage unique, qui sera incinéré. Si ce n'est pas le cas, la circulaire prévoit un trempage, un nettoyage et une inactivation.

VIII-2-2-2-1- Trempage et nettoyage

Avant tout nettoyage, le matériel, dès la fin de son utilisation, est mis à tremper dans un récipient contenant un **détergent alcalin**. Ce trempage durera au moins 15 minutes. Les aldéhydes fixant les prions sur le matériel, sont à bannir.

Le nettoyage **mécanique** sera effectué ensuite. Le personnel, effectuant ce nettoyage sera formé et protégé (blouse, gants, lunettes).

VIII-2-2-2-2- Inactivation

Les méthodes préconisées par la circulaire sont regroupées dans le tableau XI.

TECHNIQUE	DUREE DU TRAITEMENT	TEMPERATURE
Autoclave	Supérieure à 18 minutes	Supérieure ou égale à 134°C
Hypochlorite de Sodium à au moins 2% de chlore libre : eau de Javel à 12° diluée au demi	1 heure	20°C
Hydroxyde de Sodium 1 N : soude	Supérieure à 1 heure	20°C

Tableau XI : Inactivations recommandées par la circulaire [27]

VIII-2-2-2-3- En pratique

En fonction du type de patients concernés, différentes procédures sont appliquées (Tableau XII).

- Procédé I : c'est la procédure de précautions maximales. Il est utilisé dans le cas de malades atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob et de patients subissant des actes à risque démontré. Dans ce cas le matériel sera incinéré le plus souvent possible. Si celui-ci doit être conservé (uniquement envisageable pour les malades non atteints de Creutzfeldt-Jakob), il faut suivre les étapes suivantes :

- trempage.
- nettoyage.
- association de 2 procédés d'inactivation : chimique (soude ou Javel) et autoclavage.

<u>PATIENTS</u>	<u>ACTES à RISQUE DEMONTRE:</u> S.N.C., oeil, ou touchant la dure-mère	<u>ACTES à RISQUE VIRTUEL:</u> dont coelochirurgie et accouchement
<p><u>Particulièrement à risque:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob ou suspects - à risque élevé..... 	<p><u>Procédure I</u></p> <p>DESTRUCTION (incinération) du matériel contaminé</p> <p>ALTERNATIVE : seulement pour les patients non atteints de Creutzfeldt-Jakob :</p> <p>Nettoyage avec un détergent de type alcalin +</p> <p>inactivation chimique 60 minutes à 20°C :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la soude 1 N ou - à l'eau de Javel à 6° chlorométriques + <p>inactivation physique à l'autoclave > à 134°C pendant au moins 18 minutes</p>	<p><u>Procédure II</u></p> <p>Nettoyage avec détergent de type alcalin +</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit inactivation physique (de préférence) à l'autoclave > à 134°C pendant au moins 18 minutes - soit inactivation chimique 60 minutes (à la soude 1 N ou à l'eau de Javel à 6° chlorométrique)
<p>à risque virtuel</p>	<p><u>Procédure II</u></p>	<p><u>Procédure III</u></p> <p>Nettoyage +</p> <ul style="list-style-type: none"> - stérilisation habituelle ou désinfection habituelle

Tableau XII : Précautions à prendre pour prévenir la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Si l'autoclavage n'est pas possible, il faudra utiliser les 2 procédés chimiques l'un après l'autre.

- Procédé II : utilisé pour les patients à risque virtuel subissant des actes à risque démontré ou pour des patients particulièrement à risque subissant des actes à risque virtuel. Après nettoyage, une inactivation soit physique à l'autoclave, soit chimique par la soude ou l'eau de Javel sera choisie.

- Procédé habituel : utilisé pour les patients à risque virtuel (contamination iatrogène éventuelle) subissant des actes à risque virtuel.

VIII-2-2-3- Situations particulières

Cette circulaire reprend les recommandations préconisées par celle de 1994.

VIII-2-2-3-1- Accidents professionnels

Tout accident est obligatoirement déclaré comme accident de travail. Les circonstances en sont précisées par écrit.

En cas de coupure ou de piqûre, il faut laver soigneusement à **la Javel 12° diluée au demi pendant 10 minutes**. Puis un rinçage abondant est effectué.

En cas de projection oculaire, un rinçage abondant au sérum physiologique est réalisé. Une consultation ophtalmologique s'impose.

VIII-2-2-3-2- Chambre et Décès du patient

Lorsqu'un diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob est porté chez un patient, de nombreuses règles s'appliquent quant à la chambre de ce dernier.

- une chambre isolée est souhaitable bien que le mode de transmission connu ne nécessite pas cette mesure. Par contre en cas de perte de sang, la chambre individuelle s'impose.
- Avant et après chaque soin, le personnel doit se laver soigneusement les mains avec un savon antiseptique et bien les séchées avec des essuie-mains à usage unique.
- Tout le matériel est à usage unique dès que possible. Si ce n'est pas le cas, il peut être décontaminé et laissé dans la chambre afin de pouvoir le réutiliser pour le même malade. Tout ce qui est à détruire (pansements, aiguilles...) est collecté dans un récipient laissé dans la chambre du malade puis incinéré.
- Tout transport du malade vers un autre service (Ex : radiologie..) doit être souligné au service concerné afin que le personnel de ce dernier puisse prendre les mesures dans le service.
- Les prélèvements sont protégés et étiquetés de la mention « **danger biologique** ».
- Au décès du patient, il est légitime d'incinérer le corps. Cependant, la famille est en droit de choisir. Aucune législation stricte n'est établie à ce sujet. Quelle que soit la décision, le patient est placé dans une « housse cadavre », double pour le transport. Toutes les portes de sortie possible des liquides biologiques (sondes, tubulures..), doivent être scotchées afin d'éviter les projections.
- La chambre, quant à elle, doit être débarrassée de tout ce qui appartenait au malade. Le linge, le matériel sont collectés dans des emballages plastiques pour ensuite être incinérés. Le sol, le mobilier et les sanitaires sont désinfectés avec des détergents comme l'eau de Javel. Toutes les taches sont recouvertes de Javel et laissées en contact pendant une demi heure.
- Les vêtements du personnel sont eux-aussi détruits par incinération.

VIII-2-2-3-3- En anatomopathologie

• **En salle d'autopsie**, le risque de transmission existe. Le cerveau sera prélevé en dernier afin d'éviter les contaminations des autres organes. Le personnel intervenant devra se protéger et porter :

- des gants métalliques entre 2 paires de gants chirurgicaux.
- un masque anti-projection ou à visière jetable.
- des lunettes de protection fermées sur le côté.
- un tablier de protection, par dessus les tenues habituelles.

A la fin de l'autopsie, les instruments seront traités selon les procédés préconisés en fonction du patient (Tableau XII).

• **Au laboratoire**, pour tous les prélèvements sur organes à risque démontré, le personnel sera habillé comme pour les autopsies. Le matériel choisi sera de préférence à usage unique, jeté dans des conteneurs de sécurité avant l'incinération.

Tous les prélèvements non fixés seront quant à eux détenus dans un congélateur spécial et étiqueté. Tous les prélèvements fixés, les lames supports, seront considérés comme infectieux et donc conservés dans des endroits fermés à clef, étiquetés et marqués du signe de « **danger biologique** ».

En histologie, après fixation, les échantillons seront inclus dans la paraffine après décontamination par agitation dans l'acide formique 1 N pur et par passage pendant 2 heures dans du formol 4%. En effet, l'acide formique permet l'inactivation. Cependant, des gants devront être utilisés. Tout le matériel sera considéré comme contaminé. Il sera incinéré s'il s'agit de matériel à usage unique, ou bien il sera inactivé de façon chimique ou physique (procédé I).

Les rasoirs utilisés seront jetables. Si ce n'est pas le cas, ils seront en acier et subiront les procédés habituels d'inactivation. Les couteaux seront de préférence en verre, jeté et incinéré après usage.

Dans tous les cas, après manipulation des échantillons, une décontamination du plan de travail s'impose. L'eau de Javel à 6° de chlore, fraîchement préparée est appliquée à l'aide d'un torchon à usage unique. La paillasse est alors rincée abondamment à l'eau et nettoyé avec un détergent. Dans ce cas uniquement, l'inactivation se fera avant le nettoyage.

Le matériel à usage unique devra être choisi en premier lieu. Tout le matériel ne pouvant être à usage unique sera décontaminé selon les procédés décrits. Cependant, cette circulaire laisse planer un doute sur certaines questions. Que doit-on faire des bains de Javel ou soude ayant servi à décontaminer les A.T.N.C. ?

Les bacs à ultrasons, après utilisation chez un patient à risque doivent-ils être détruits ? Que faire des effluents ? Rien n'est précisé à ce sujet dans la circulaire.

VIII-3- Hormones extractives

Les hormones extractives sont également incriminées dans les risques de transmission qu'elles soient de croissance ou gonadotrophes.

En France, la collecte d'hypophyses humaines n'a pas été faite selon les principes définis : prélèvement par un médecin qui devait respecter certaines contre-indications dont la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces prélèvements étaient effectués par des personnes non habilitées et sans respecter les critères. De plus, la production n'était pas faite selon les normes. Les méthodes d'extraction utilisées n'éliminaient pas les A.T.N.C.. Dès 1985, suite à la publication du rapport de l'Igas, l'institut Pasteur qui produisait ces hormones a réagi. Un traitement par l'urée 8M a été ajouté à la préparation [63]. Aucun enfant ayant subi un traitement à partir de cette date, n'aurait développé la maladie [25]. Les contrôles de

préparation de ces hormones semblaient insuffisants de même que la traçabilité lors de la distribution. Dès l'application des mesures en 1985, les hormones non traitées et déjà distribuées dans les divers hôpitaux de France n'ont pas été rappelées [63].

VIII-4- Spécialités et préparations magistrales fabriquées à partir de tissus bovins

Communiqué du 26 juin 1992 : De nombreux produits d'origine bovine de classe I et II (Tableau VIII) entrent dans la composition des médicaments, c'est pourquoi ces spécialités ont été retirées du marché ou leur formule a été modifiée [58].

Arrêté du 3 juillet 1992 : interdiction d'exécuter et de délivrer des préparations magistrales à base de produits d'origine bovine provenant des tissus et liquides corporels des classes I et II (annexe 7).

Arrêté du 22 juillet 1992 : interdiction de fabriquer et de délivrer des spécialités homéopathiques, des préparations magistrales ainsi que tout autre médicament à base de tissus et liquides corporels des classes I et II.

Arrêté du 15 mai 1996 : « l'exécution et la délivrance des préparations magistrales ou autres préparations, y compris homéopathiques à base de produits d'origine bovine à l'exception des excipients répondant aux exigences d'une monographie de la Pharmacopée, sont interdites à compter de la publication du présent arrêté ». Celui-ci fait suite aux incertitudes récentes relatives au risque de transmissibilité à l'homme des encéphalopathies spongiformes bovines (annexe 8).

Une autre mesure a été décidée par le gouvernement : Retirer du marché les produits alimentaires infantiles contenant des tissus animaux autres que des tissus musculaires [58].

Un groupe de travail issu de la commission Européenne de la Pharmacopée s'emploie à minimiser les risques inhérents à la transmission des prions par les produits

pharmaceutiques. Un guide résume les paramètres qui sont susceptibles de diminuer la probabilité d'une contamination. Celui-ci préconise une sélection rigoureuse des animaux.

Il faut connaître leur région géographique d'origine, leur âge afin de limiter le risque (les animaux de moins de 6 mois sont préférés aux autres), leur mode d'élevage au point de vue alimentation [16].

Autres produits concernés : héparine issue du pancréas de boeuf. Celle-ci peut se retrouver telle quelle dans le produit fini ou bien intervenir dans le procédé de fabrication et n'être qu'à l'état de traces dans le produit terminal. De la même façon, l'aprotinine issue du poumon de boeuf se retrouve dans des produits en tant que fibrinolytique (Ex: colle de fibrine) [58]. Donc, toutes les précautions sont à prendre en ce qui concerne ces produits :

- connaître l'origine des substances bovines utilisées. Il faut que le pays de provenance assure ne jamais avoir donné de farines animales à ses troupeaux. L'abattage doit également se faire dans des centres agréés.

- inactiver les substances par l'un des procédés vu auparavant : chaleur, chimique.

Les cosmétiques sont également touchés par la crise d'ESB. La France a décidé de suspendre pour un an la mise sur le marché des cosmétiques à base d'extraits d'encéphale, de moelle épinière et de globe oculaire provenant de bovins de plus de 6 mois ou d'ovins et caprins de plus d'un an (arrêté du 5 septembre 1996). Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle à base d'extrait de tissus bovins provenant d'animaux abattus au Royaume-Uni, quel que soit l'âge sont également suspendus. C'est ainsi que deux produits à base de collagène ont été retirés du marché : ARTECOLLE* et ARTEPLANTE*.

VIII-5- Dérivés du sang

Les produits sanguins qu'ils soient labiles ou stables ne sont pas à exclure du risque de transmission (lettres ou notes de l'Agence Française du Sang des 23 décembre 1992, 10 décembre 1993 et 24 mai 1995).

Circulaire du 31 juillet 1996 relative aux médicaments préparés à partir du sang des donneurs reconnus ultérieurement atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob (annexe 9).

Circulaire du 12 décembre 1994 : les médicaments préparés à partir du sang sont soumis au régime d'autorisation et de distribution applicables aux médicaments (annexe 10).

Lors de dons de sang, les centres de transfusion effectuent des enquêtes approfondies sur le donneur et son environnement : par exemple, toute personne ayant subi une endoscopie sera écartée du don de sang compte tenu des difficultés de désinfections des endoscopes.

Depuis le 1er janvier 1995, la traçabilité des dérivés sanguins labiles ou stables est obligatoire. En ce qui concerne les produits stables (Ex : immunoglobulines), considérés comme des médicaments, ils font l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.). Ils sont délivrés par les pharmacies hospitalières et non plus par les établissements de transfusion sanguine sauf pour les malades qu'ils soignent. La traçabilité permet de suivre ces produits de leur origine jusqu'à leur dispensation. Tous les documents doivent être conservés pendant 40 ans.

En France, tous les produits sanguins issus de donneurs atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ont été rappelés. Une prévention plus importante serait souhaitée : faire un rappel de tous les lots issus de personnes ayant été traitées par hormones de croissance.

Il n'existe pas d'information auprès des patients ayant reçu des médicaments préparés à partir de donneurs reconnus atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Faut-il les informer ? Les retraits de lots de médicaments effectués constituent une mesure de prudence car de nombreuses incertitudes persistent au sujet de cette maladie. Aucun élément ne permet à ce jour d'évoquer l'hypothèse d'une transmission de la maladie par ces dérivés sanguins, ou par transfusion. Compte tenu de l'absence de diagnostic et de traitement, aucun argument ne justifie l'information systématique des patients ayant reçu ces produits. Malgré tout, le choix d'informer ou non le patient reste à l'appréciation du médecin [12].

VIII-5- Greffes de cellules, de tissus, d'organes

Décrets, circulaires et arrêtés se succèdent.

Décret du 25 février 1992 relatif à la prévention de la transmission de certaines maladies infectieuses.

Décret du 28 décembre 1992 : interdiction de prélèvement d'organes et de tissus en vue de greffes, chez les sujets décédés ou en état de mort cérébrale ayant des antécédents de traitement par hormone de croissance d'origine extractive.

Arrêté du 7 octobre 1994 portant sur la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation, et de la mise sur le marché et ordonnant le retrait des dures-mères d'origine humaine et des produits en contenant (annexe 11).

Circulaire du 20 octobre 1994 relative aux précautions à prendre dans le domaine des risques de maladies transmissibles liés aux greffes et à l'utilisation humaine d'organes, de tissus, de cellules et de produits d'origine humaine, particulièrement en ce qui concerne les agents transmissibles non conventionnels (A.T.N.C.) responsables d'encéphalopathies subaiguës spongiformes (annexe 12).

Tous les tissus appartenant au Système Nerveux Central, y compris le liquide céphalo-rachidien et les tissus oculaires sont classés dans la catégorie hautement infectieuse.

En ce qui concerne le prélèvement de tissus ou d'organe, depuis décembre 1992, la Direction Générale de la Santé a demandé qu'un certain nombre de recherches soit effectué notamment les antécédents de traitement par hormone de croissance d'origine humaine. Si ce type de traitement a eu lieu, le prélèvement ne peut être effectué [16].

Les greffes de cornée et de dures-mères ont montré qu'elles pouvaient être la cause de maladies de Creutzfeldt-Jakob chez le receveur. Ce sont surtout les greffes d'organes ou de tissus provenant du cerveau, des yeux et de la moelle épinière qui sont les plus contaminantes. Les organes ou tissus comme le coeur, les os, les reins n'ont pas encore transmis d'encéphalopathies subaiguës spongiformes. Est-ce parce que les prélèvements provenaient de donneurs sains ou bien est-ce que ces organes ne sont pas infectieux [32] ?

Le stade de la maladie du donneur intervient. Comme aucun test sérologique ou biologique ne permet d'identifier les individus asymptomatiques infectés, la sélection des donneurs s'impose. L'entourage de tous les patients atteints d'encéphalopathies subaiguës spongiformes devrait être exclu des donneurs. Il en est de même pour les individus ayant été traités par hormones dérivées de l'hypophyse. Aucun texte ne précise ces éventualités [32].

Une attention particulière doit être portée sur le processus de greffe. Les voies sous-cutanée et intraveineuse sont 25 fois moins à risque que la voie intracérébrale [32]. Cependant, le risque de transmission lié aux greffes pourrait être limité par l'utilisation de produits synthétiques ou biotechnologiques, par la sélection du donneur, par l'utilisation d'organe de faible infectivité.

Dans tous les cas, quelles que soient les précautions prises, le malade devra être informé de la persistance d'un risque résiduel de transmission [66].

VIII-6- Biomatériaux

Note du 25 mars 1993 : utilisation en chirurgie de matériel contenant des produits d'origine bovine ou ovine et son éventualité de contamination humaine provoquée par les agents des encéphalopathies spongiformes subaiguës (annexe 13).

Arrêté du 3 mai 1996 : les dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine bovine ne peuvent être utilisés que s'ils figurent sur une liste établie par le ministre chargé de la santé après avis du groupe d'experts sur la sécurité microbiologique des dispositifs médicaux.

Seuls les produits ayant prouvé leur sécurité microbiologique pourront être utilisés à des fins médicales. Cette sécurité se base sur différents critères : origine des animaux, degré d'infectivité des tissus et procédés d'inactivation des A.T.N.C.. Des experts, réunis toutes les 6 semaines, étudient les dossiers de fabrication afin d'établir une liste des dispositifs médicaux autorisés. Une première liste concernant les prothèses vasculaires enduites de collagène, les substituts osseux, est déjà publiée. N'y figurent pas les catguts, ce qui pose des problèmes aux hôpitaux car les pharmaciens ne peuvent plus les acheter. Ces catguts seront prochainement examinés [57].

Les dérivés du collagène utilisés comme hémostatique ou pour des comblements, ne sont pas visés par cet arrêté, lorsqu'ils ont une A.M.M. : c'est le cas de PANGEN* [58].

VIII-7- Déchets

Circulaire du 30 avril 1996 relative au conditionnement des déchets d'activités de soins à risque infectieux et assimilés et à l'application du règlement pour le transport des matières dangereuses par route.

Il existe un classement des déchets en fonction du degré de risque qu'ils présentent :

- **groupe I** : agents ne provoquant pas de maladie chez l'homme.
- **groupe II** : agents pouvant entraîner une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est peu probable, il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces.
- **groupe III** : agents pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces.
- **groupe IV** : agents provoquant des maladies graves chez l'homme et constituant un danger sérieux pour les travailleurs. Le risque de propagation dans la collectivité est élevé, il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficaces.

L'absence de traitement pour les maladies à prions permet de classer ces agents dans le groupe IV. La réglementation fait une obligation **d'autoclaver** les déchets de ce groupe, afin que le risque infectieux soit suffisamment diminué. La sécurité des filières d'élimination des déchets d'activités de soins à risque infectieux repose essentiellement sur la qualité des emballages dans lesquels ils sont conditionnés : étanchéité, résistance à la perforation, performance des moyens de préhension et de fermeture, stabilité. Les dispositions mises en place doivent assurer la sécurité des usagers lors des opérations de gestion des déchets situées en amont et en aval des opérations de transport. La circulaire précise les types d'emballages à utiliser pour la collecte et le transport, l'étiquetage de ces emballages, et les modalités de transport proprement dit.

IX- CONCLUSION

Les Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës restent difficiles à diagnostiquer et il n'existe aucun traitement efficace à ce jour. Des essais sont en cours de réalisation, et différentes molécules sont testées : vidarabine (VIRA MP*), amphotéricine B (FUNGIZONE*). L'emploi de l'amphotéricine B, nécessite de connaître précisément la date de la contamination car cette molécule doit être administrée à une période définie de l'incubation. Ces médicaments semblent avoir tous un impact sur la membrane cellulaire. Toutes ces hypothèses reposent sur des études expérimentales chez le hamster. Certains produits, comme le rouge Congo, le sulfate dextran et les polysaccharides sulfatés seraient aussi susceptibles d'agir en inhibant l'accumulation de la protéine prion scrapie. Une mauvaise connaissance de la pathogénie de ces maladies rend difficile une orientation thérapeutique.

La prévention demeure la seule protection efficace.

En milieu de soins, cette protection doit tenir compte de la circulaire de façon réaliste compatible avec la pratique quotidienne. L'application des procédés nécessitent des moyens financiers et techniques très importants, par rapport au nombre de cas de maladies déclarés à ce jour (253 cas de Creutzfeldt-Jakob).

La protection doit-elle passer par des modifications alimentaires ? Chacun possède sa façon de voir à ce sujet, mais une certaine modération s'impose. Le comité d'experts sur les encéphalopathies spongiformes subaiguës précise que les mesures prises par le gouvernement à ce propos sont suffisantes au plan de la santé publique humaine. La non consommation humaine de cervelles, de moelle épinière et d'yeux provenant des bovins âgés de plus de 6 mois et des ovins et caprins de plus de 12 mois, se justifie. Ces mesures sont appliquées en France depuis l'arrêté du 28 juin 1996 (annexe 4). En ce qui concerne les muscles classés dans la catégorie d'infectivité non décelée selon l'OMS (Tableau VIII), rien ne nous interdit d'en consommer.

Les médias ont fait de ces maladies à prions la grande nouveauté de 1996 alors qu'elles sont connues depuis des siècles comme nous avons pu le voir au début de ce mémoire. Les incertitudes actuelles à ce sujet causent beaucoup de problèmes à la filière viande et ce à tous les stades (élevage, abattage, commercialisation).

Dans l'avenir, de nombreux tests sont à préciser afin d'avoir :

- une meilleure connaissance de l'épidémiologie dans les élevages.
- une meilleure maîtrise du contrôle de l'extension par les services vétérinaires.
- une amélioration des techniques de diagnostic : aux Etats-Unis un tout nouveau test, Elisa, permettant d'identifier deux protéines spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien, est en cours d'études. Sa spécificité serait supérieure à 98%.
- une meilleure connaissance des modes de transmission : l'ESB est-elle transmissible à l'homme ? Des recherches sont à effectuer quand on sait que l'ESB est transmissible au mouton.

Le domaine des A.T.N.C. est un domaine encore mal connu et en constante évolution qui impose une vigilance toute particulière. Les méthodes préconisées par la circulaire (annexe 1) ont fait l'objet d'expériences et d'études par des laboratoires spécialisés sur la recherche des A.T.N.C. et sont considérées comme fiables. Cependant, ces expériences ont porté principalement sur des souches animales dont le comportement n'est sans doute pas rigoureusement superposable à celui des souches humaines ; aucune méthode n'a été validée selon un protocole spécifique et n'offre donc pas une sécurité totale [27].

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ACHA P.M., SZYFRES B. - Zoonoses. - OIE Ed., 1989, 582-591.
- 2- BALLAND D. - Maladie de Creutzfeldt-Jakob. - Revue de l'adphso, 1996, 21, 73-74.
- 3- BARON T., BELLI P., COUDERT M., SAVEY M. - L'encéphalopathie spongiforme bovine. - Path. Biol., 1995, 43, 73-79.
- 4- BILLETTE DE VILLEMEUR T. - Forme juvénile de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : aspects cliniques et neuropathologiques. - Path. Biol., 1995, 43, 91-96.
- 5- BILLETTE DE VILLEMEUR T. - Maladie de Creutzfeldt-Jakob et extraits hypophysaires. - La revue du praticien, 1994, 44, 2004-2007.
- 6- BOSGIRAUD C., NICOLAS J.A., SIMEON DE BUOCHBERG M. - Les virus lents en médecine animale et humaine. - Revue Med. Vet., 1985, 136, 609-616.
- 7- BRANDEL J.P. , DELASNERIE-LAUPRETRE N., LAPLANCHE J.L., DORMONT D., HAUW J.J., ALPEROVITCH A. - Réseau d'études des encéphalopathies spongiformes humaines : Premiers résultats. - Rev. Neurol., 1994, 150, 684-688.
- 8- BROWN P., GIBBS C., AMYX H., KINGSBURY D., ROHWER R., SULIMA M., GAJDUSEK C. - Chemical disinfection of Creutzfeldt-Jakob disease virus. The new england journal of medecine, 1982, 306, 1279-1282.
- 9- BROWN P., WOLFF A., GAJDUSEK C. - A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. - Neurology, 1990, 40, 887-890.
- 10- BRUGERE-PICOUX J. - Maladies ovines et bovines. - Symposium de Tours, 1995.
- 11- BRUGERE-PICOUX J., CHATELAIN J. - La tremblante du mouton et l'encéphalopathie transmissible du vison. - Path. Biol., 1995, 43, 81-90.

- 12- Bulletin de l'ordre. - Maladie de Creutzfeldt-Jakob : des lots de médicaments dérivés du sang retirés du marché sans obligation d'informer systématiquement les patients. - Nouvelles pharmaceutiques, 1996, 116, 9.
- 13- CATHALA F. - Encéphalopathies spongiformes humaines. - Path. Biol., 1995, 43, 6-21.
- 14- CATHALA F. - Une drôle d'histoire. Path. Biol., 1995, 43, 3-5.
- 15- CHAUDIER-DELAGE V. - Efficacité des agents stérilisants et désinfectants vis-à-vis des prions. - Revue de l'adphso, 1996, 21, 69-72.
- 16- CHAUDIER-DELAGE V., GOULLET D., PAUL J. - Prions et stérilisation en milieu hospitalier. - Le Pharmacien hospitalier, 1995, 30, 7-19.
- 17- CHAUVARD S. - Maladie de Creutzfeldt-Jakob : le nouveau risque. - Impact medecin hebdo, 1996, 316, 26-28.
- 18- CHAZOT G., BROUSSOLLE E., LAPRAS C., BLATTER T., AGUZZI A. - New variant or Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. - The Lancet, 1996 avril, 347, 1181.
- 19- COQUIN Y. - Quels problèmes posent aux pouvoirs publics les maladies à prions. - Symposium de Tours, 1995.
- 20- COURT L. - Epidémiologie des encéphalopathies spongiformes transmissibles de l'homme. - Epidémiol. et Santé Anim., 1991, 19, 1-26.
- 21- COURT L., BERT J. - Electrophysiologie : les encéphalopathies transmissibles. - Path. Biol., 1995, 43, 25-42.
- 22- DELASNERIE-LAUPRETRE N., ALPERS A. - Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. - Path. Biol., 1995, 43, 22-24.

- 23- De SILVA R. - Pooled plasma derivated and Creutzfeldt-Jakob disease. - The Lancet, 1996, 347, 967.
- 24- DESJOUIS G. - Spécial BSE. - Groupement technique vétérinaire, 1996, 12, cahier spécial.
- 25- DESLYS J.P. - Aspects biologiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à l'hormone de croissance extractive. - Path. Biol., 1995, 43, 97-103.
- 26- Circulaire ministérielle n°45 du 12 Juillet 1994.
- 27- Circulaire D.G.S./D.H. n°100 du 11 décembre 1995.
- 28- DORMONT D. - La nature et les propriétés physico-chimiques et biologiques des agents transmissibles non conventionnels ou prions : conséquences pour la santé publique. - Path. Biol, 1995, 43, 124-136.
- 29- DORMONT D. - Les agents transmissibles non conventionnels ou prions. - Rev Prat., 1994, 44, 882-887.
- 30- DORMONT D. - Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines. - Symposium de Tours 1995.
- 31- DORMONT D. - Les maladies à agents transmissibles non conventionnels ou prions. - La lettre de l'infectiologie, Mai 1996, tome XI, p.267-277.
- 32- DORMONT D. - Les précautions à prendre pour empêcher la transmission des agents non conventionnels dans le processus de greffe. - Symposium de Tours, 1995.
- 33- DORMONT D. - Les encéphalopathies spongiformes : de la vache folle à l'homme. - La recherche, 1992, 23, 446-453.
- 34- DORMONT D. - Quid des infections à ATNC en 1993. - Option Bio, Supplément au n°106, 27-35.

- 35- DORMONT D., VASLIN B., DESLYS J.P., COURT L. - Problèmes posés par les «virus lents » dans l'utilisation de produits biologiques en thérapeutique humaine. - Bio-Sciences, 1986, 5, 44-45.
- 36- DUBRANA D. - « Vaches folles » : et la France? - Science et vie, 1990, 82-89.
- 37- GAJDUSEK C. - Subacute Spongiform encéphalopathies : transmissible cerebral amyloidoses caused by unconventional viruses. - Virology, 1990, 2289-2324.
- 38- GOETZ M.L., BERETZ L., WARTER J.M., WAUTRAVERS M.J., POTTECHER B. - Applications pratiques vis à vis des prions. - Revue Adphso, 1996, 21, 61-63.
- 39- GOULLET D., DEWEERDT C., VALENCE B., CALOP J. - Précautions à observer en milieu chirurgical et anatomo-pathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. - Hygiènes, 1994, 57.
- 40- HAUW J.J., NACCACHE P.Y., SEILHEAN D., CAMILLERI S., MOKHTARI K., DUYCKAERTS C. - Neuropathologie des agents infectieux non conventionnels ou prions. - Path. Biol., 1995, 43, 43-52.
- 41- LANTIER F. - Génétique des maladies animales. - Symposium de Tours, 1995.
- 42- LAPLANCHE J.L. - Génétique des maladies humaines. - Symposium de Tours, 1995.
- 43- LAPLANCHE J.L., BEAUDRY P., RIPOLL L., LAUNAY J.L. - Protéine prion : structures, fonctions et polymorphismes associés aux encéphalopathies spongiformes bovines. Path. Biol., 1995, 43, 104-113.
- 44- LAPRAS J. - Les affections neurologiques dites à virus lents chez l'homme. - Service Neurol. de l'hôpital de Lyon.
- 45- LEHMANN S. - Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. - Medecine/sciences, 1996, 12, 949-958.

- 46- LEMAIRE V. - Une nouvelle variante de maladie de Creutzfeldt-Jakob en Grande-Bretagne. - Le concours médical, 1996, 118-119.
- 47- LE MOAL J. - Vaches folles : de la recherche à votre assiette. - Univers santé, 1996, 8, cahier spécial(I-XVI)
- 48- MOUSSA A., ASSO J. - Structure des protéines et biologie moléculaire du prion. - 1990.
- 49- NICOT T., DENIS F. - Les prions : de nouveaux agents infectieux. - L'eurobiologiste, 1992, tome XXVI, 381-389.
- 50- NICOT T., RANGER-ROGEZ S., CATANZANO G., DENIS F. - Les risques liés aux prions dans les laboratoires et leur prévention. - Spectra Biol., 1995, n°95/2, 48-56.
- 51- NICOT T., RANGER-ROGEZ S., DENIS F. - Etat des connaissances sur les ATNC : conséquences hospitalières. - Département de Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHRU Dupuytren LIMOGES.
- 52- NICOT T., RANGER-ROGEZ S., DENIS F. - Les prions : de nouveaux agents infectieux. - L'eurobiologiste, 1995, Tome XXIX, 107-118.
- 53- PAUL J. - La manipulation du prion au laboratoire : précautions et méthodes possibles de décontamination. - Path. Biol., 1995, 43, 121-123.
- 54- PAUL J. - Le prion : agent infectieux mal identifié, risque certain. Le point sur l'évaluation et la réduction de ce risque au laboratoire. - Bull. Soc. Fr; Microbiol., 1993, 8, 170-172.
- 55- PAUL J. - Le prion, des vaches folles au Creutzfeldt-Jakob iatrogène. Quel risque en laboratoire ou à l'hôpital? - Path. Biol, 1995, 43, 114-120.
- 56- PAUL J. - Pratique quotidienne et problèmes liés à la décontamination. - Symposium de Tours, 1995.

- 57- PLOCCO P. - La lettre d'information du Synprefh. - 1996,7.
- 58- POINTET-MARECAUX C. - Le Pharmacien hospitalier face aux prions. - Pharmacie Hospitalière Française, 1995, 111, 5-11.
- 59- PRUSINER S. - Les maladies à prions. - Pour la science, Mars 1995, 42-50.
- 60- RAIKOVIC M. - La stérilisation face à la résistance des prions. - Le pharmacien hospitalier, 1995, 6, 29-31.
- 61- SAVEY S., BARON T. - Transmissibilité naturelle des encéphalopathies spongiformes animales : risques en santé publique. - Symposium de Tours, 1995.
- 62- SEPTEJAN M., GOULLET D. - Risque de transmission de Creutzfeldt-Jakob : application de la circulaire n°45 du 12 Juillet 1994. - Hygiènes, 1995, n°9.
- 63- SICOT Ch. - Hormone de croissance et maladie de Creutzfeldt-Jakob. - Le concours médical, 1993, 115-128.
- 64- TAGUCHI F., TAMAI Y., UCHIDA K., KITAJIMA R., KOJIMA H., KAWAGUCHI T., OHTANI Y., MIURA S. - Proposal for a procedure for complete inactivation of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. - Arch. Virol., 1991, 119, 297-301.
- 65- VERDRAGER J. - Encéphalopathies spongiformes transmissibles. - Le Concours Médical, 1995, 1142-1157.
- 66- VINCENT G. - Précautions particulières à prendre lors de greffes dans le domaine des A.T.N.C. - Hygiènes, 1995, 8, 60-61.
- 67- WILL R.G., IRONSIDE J.W., ZEIDLER M., COUSENS S.N., ESTIBEIRO K., ALPEROVITCH A., POSER S., POCCHIARI M., HOFMAN A., SMITH P.G. - A new variant of creutzfeldt-Jakob disease in UK. - The Lancet, 1996 april, 347, 921-925.

ANNEXES

MINISTÈRE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

ANNEXE 1

REPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

DIRECTION DES HÔPITAUX

LE MINISTRE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

à

MESSIEURS LES PRÉFETS DE RÉGION
Direction Régionale
des Affaires Sanitaires et Sociales
(pour information)

MESDAMES ET MESSIEURS
LES PRÉFETS DE DÉPARTEMENT
Direction Départementale
des Affaires Sanitaires et Sociales
(pour mise en œuvre)

CIRCULAIRE DGS/DH n° 100 du 11 DEC. 1995

relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Résumé : cette circulaire vient remplacer celle référencée ci-dessous en la reprenant et en précisant les méthodes à utiliser et les circonstances dans lesquelles les appliquer.

Mots-Clés : maladie de CREUTZFELDT-JAKOB, infection nosocomiale, hospitalisation, chirurgie, urochirurgie, ORL, ophtalmologie, autopsie, anatomopathologie, agents transmissibles non conventionnels, prions, dispositifs médicaux.

Textes de référence : circulaire n° 45 du 12 juillet 1994 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Textes abrogés : circulaire n° 45 du 12 juillet 1994 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La circulaire n° 45 du 12 juillet 1994 indiquait les précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette circulaire a soulevé un certain nombre de difficultés d'application tenant :

- à un degré de précision insuffisant dans la description des méthodes proposées qui, de plus, n'abordaient pas les problèmes posés par les matériels non stérilisables (endoscopes en particulier),
- au fait que la présentation générale du risque laissait au praticien la responsabilité de définir les règles à adopter dans sa pratique personnelle et les circonstances dans lesquelles les appliquer.

Cette nouvelle circulaire précise les méthodes à utiliser et les conditions dans lesquelles elles doivent être appliquées. Elle vient donc remplacer la circulaire n° 45 du 12 juillet 1994 qui est annulée.

1. RAPPEL SUR LES ENCEPHALOPATHIES SUBAIGUES SPONGIFORMES :

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes sont des maladies dégénératives du système nerveux central, toujours mortelles, touchant l'homme et l'animal. Ces maladies peuvent être transmises au sein d'une même espèce et dans certaines conditions d'une espèce à une autre.

Chez l'animal, il s'agit notamment de la tremblante du mouton, de l'encéphalopathie transmissible du vison et de l'encéphalopathie subaiguë spongiforme bovine ("maladie des vaches folles").

Chez l'homme, de telles encéphalopathies correspondent à la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB (MCJ), au syndrome de GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER, au kuru, à l'insomnie fatale familiale et peut-être à la maladie d'ALPERS.

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes se traduisent au début de leur évolution par une ataxie, un tremblement et une instabilité posturale, évoluant le plus souvent vers une démence et un état grabataire. Dans la forme habituelle, l'incubation est longue (10 à 35 ans) ; aucun test ne permet alors de poser le diagnostic. Durant la phase clinique, il n'y a ni signe inflammatoire, ni anomalie biologique du sang ou du liquide céphalo-rachidien, ni test non invasif, direct ou indirect, permettant d'affirmer le diagnostic ; l'électroencéphalogramme n'apporte que des présomptions. Le diagnostic clinique est confirmé uniquement par l'examen histopathologique du système nerveux central (SNC) : spongieuse avec vacuolisation neuronale, prolifération astrocytaire et hypertrophie de la glie sans signe inflammatoire ni démyélinisation. Cette spongieuse correspond à l'accumulation d'une isoforme pathologique (PrP^{Sc}) d'une protéine normale du système nerveux central qu'est la protéine P. Cette protéine anormale, dont la concentration est proportionnelle au titre infectieux du SNC, est présente bien avant l'apparition des signes cliniques.

Les agents responsables de ces maladies sont assimilés à la PrP anormale et regroupés sous le nom d'"agents transmissibles non conventionnels" (ATNC) ou "prions". Ils sont particulièrement résistants à de nombreux traitements physiques et chimiques (chaleur jusqu'à 130° en milieu humide, au delà en chaleur sèche, ultrasons, UV, radiations ionisantes, éthanol, formaldéhyde...).

L'incidence de la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB est de l'ordre de 1 cas par million d'habitants et par an. Elle touche en général les personnes de plus de 50 ans et elle est responsable d'environ 60 décès par an en France soit 1 décès sur 10 000. On distingue les formes sporadiques (90%) et les formes familiales (10%). Récemment, l'attention a été attirée par des formes iatrogènes transmises le plus souvent par l'administration d'hormones hypophysaires extractives (hormone de croissance, gonadotrophines¹), les greffes de dure-mère et des instruments neurochirurgicaux contaminés.

2. OBJECTIFS DE LA CIRCULAIRE

Cette circulaire a pour but de prévenir une éventuelle transmission iatrogène des ATNC. A ce titre, elle complète différentes mesures plus spécifiques (cf annexe 2) concernant :

- les médicaments et biomatériaux,
- les greffes de cellules, de tissus et d'organes,
- ainsi que les produits sanguins.

¹ - Seules les gonadotrophines extraites d'hypophyse de cadavre sont concernées mais non les gonadotrophines d'origine urinaire.

En effet, si l'incidence de la MCJ reste stable pour l'instant, on voit se multiplier les cas de transmission iatrogène, essentiellement à la suite d'injections d'hormone extractive de croissance ou de greffes de dure-mère. Dans ces situations, il est impossible de savoir si la contamination ne concerne qu'un petit nombre de personnes qui expriment toutes la maladie ou un nombre plus vaste de sujets parmi lesquels seul un petit nombre exprimeront la maladie (peut-être en raison d'une susceptibilité génétique particulière).

On ne peut donc qu'être préoccupé par le risque de voir se constituer des "réservoirs" d'ATNC beaucoup plus vastes que les quelques centaines de personnes en incubation d'une MCJ spontanée. Compte tenu de la multiplication des actes invasifs, le risque de contamination doit désormais être pris en compte dans diverses circonstances.

Les recommandations exposées tiennent compte des données épidémiologiques disponibles concernant l'infectiosité des tissus et l'efficacité des différentes voies d'introduction ainsi que des recommandations élaborées par l'Organisation Mondiale de la Santé et reprises par la Communauté Européenne.

Le domaine des ATNC est un domaine encore mal connu et en constante évolution qui impose une vigilance toute particulière. Les méthodes préconisées ont fait l'objet d'expériences et d'études par des laboratoires de recherche sur les ATNC, avec un recul et une expérience suffisants pour qu'on puisse les considérer comme fiables. Cependant, ces expériences ont porté principalement sur des souches animales (dont le comportement n'est sans doute pas rigoureusement superposable à celui des souches humaines), aucune méthode n'a été validée selon un protocole spécifique et n'offre donc une sécurité totale.

3. LES PROCÉDES D'ÉLIMINATION DES ATNC SUR LE MATÉRIEL MÉDICO-CHIRURGICAL

3.1. Le nettoyage :

Le nettoyage, première étape de traitement du matériel, associe une action mécanique et une action détergente. Quel que soit le procédé utilisé (mécanique ou manuel), il sera mis en oeuvre par du personnel formé et protégé (gants, blouse, lunettes) pendant cette opération.

Le matériel utilisé doit d'abord être mis à tremper à part dans un récipient rempli d'un détergent de type alcalin pendant 15 minutes dès la fin de son utilisation.

Le matériel est ensuite nettoyé toujours à part, afin d'être débarrassé des impuretés comme pourra le vérifier un examen visuel attentif.

L'emploi d'un détergent-désinfectant n'est pas en soi contre-indiqué mais tout produit contenant un aldéhyde (formol, glutaraldéhyde, ...) est formellement proscrit car ce dernier a une action protectrice des ATNC vis à vis des procédures d'inactivation employées ultérieurement. En cas d'utilisation d'un bac à ultra-sons, il faut bien vérifier la compatibilité du produit.

Aucun traitement particulier des effluents n'est actuellement préconisé.

Cette phase de nettoyage est essentielle car, à elle seule, elle peut réduire notablement la charge infectieuse et elle conditionne l'efficacité des étapes ultérieures. Néanmoins, le matériel nettoyé peut être encore contaminé.

3.2. L'inactivation des ATNC :

L'Organisation Mondiale de la Santé retient trois procédés d'inactivation en précisant qu'aucun ne constitue une garantie absolue ; il s'agit de :

- l'autoclave sous certaines conditions (autoclave "pour charge poreuse"² entre 134°C et 138°C pendant 18 minutes) ;
- la soude (1N pendant 1 heure à 20°C) ;

² - L'OMS distingue les autoclaves à déplacement de gravité (gravity-displacement autoclaving), utilisés dans les pays anglo-saxons, et les autoclaves dits "pour charge poreuse" (porous-load autoclaving), seuls autoclaves existant en France. C'est donc les conditions relatives à ce type d'appareils qui sont retenues ici.

- l'hypochlorite de sodium (à 2% de chlore libre pendant 1 heure à 20°C).

D'autres produits tels que, par exemple, le Sodium Dodécyl Sulfate (SDS) à 10% (en trempage 30 minutes entre 60 et 100°C) peuvent diminuer notablement le titre infectieux. L'efficacité de ces produits, en cours d'expérimentation, nécessite d'être confirmée avant qu'on puisse les recommander en pratique courante.

3.2.1. L'inactivation chimique :

L'inactivation chimique est obtenue par les procédés suivants :

- * soit, la soude 1N pendant 60 minutes à 20 °C,
- * soit l'hypochlorite de sodium à 6^o chlorométriques (Eau de Javel[®] fraîchement diluée au demi) pendant 60 minutes à 20°C ³.

Cette inactivation convient en général au matériel métallique ; en cas de doute ou d'instrument présentant plusieurs composants, il est nécessaire de vérifier auprès du fabricant si les matériels sont compatibles avec les produits précédents. Lors d'un appel d'offres, le cahier des charges devra tenir compte de ces impératifs.

Les conditions de mise en oeuvre de cette inactivation (volume, récipient, titrage, précautions d'emploi, élimination, ...) seront étudiées avec le pharmacien, le médecin hygiéniste et l'ingénieur biomédical. Il est rappelé que l'utilisation de soude sur de l'aluminium est dangereuse (l'utilisation de l'Eau de Javel[®] n'est pas non plus sans inconvénient). L'étape d'inactivation chimique doit être suivie d'un rinçage soigneux.

3.2.2. L'inactivation physique :

L'inactivation physique nécessite le recours à la chaleur humide. L'opération sera effectuée dans un autoclave à une température qui ne doit pas être inférieure à 134°C et pendant une durée qui ne doit pas être inférieure à 18 minutes.

4. LES SITUATIONS A RISQUES

Leur évaluation doit tenir compte du risque individuel et du risque lié à la nature de l'acte.

4.1. Les patients :

Un individu pris au hasard présente un risque d'exprimer une MCJ et donc d'être, à l'occasion d'un acte invasif, à l'origine d'une contamination iatrogène, qui est de l'ordre de 1 sur 10⁶. Il n'apparaît pas réaliste de modifier les procédures habituelles pour un risque aussi faible considéré comme virtuel, sauf à insister sur la qualité de la phase de nettoyage. De tels individus seront considérés comme des patients à risque virtuel.

Par contre, les patients ayant reçu de l'hormone de croissance extractive présentent un risque plus élevé, évalué à 1 sur 10². Il en est de même, quoiqu'à un degré moindre, des patients chez lesquels ont été implantés des fragments de dure-mère (du moins dans le territoire céphalique). Enfin, les patients apparentés au premier degré (parents ou fratrie) à des malades ayant présenté une forme familiale vraie de MCJ ont un risque encore plus élevé.

Compte tenu des incertitudes inhérentes aux moyens diagnostiques, cela conduit à considérer comme patients particulièrement à risque d'être à l'origine d'une contamination les patients suivants :

- ceux qui présentent des signes évocateurs de MCJ ⁴,

³ - Certains auteurs donnent la préférence à la soude.

⁴ - Le diagnostic de MCJ peut être suspecté devant l'apparition récente et l'évolution progressive d'un des éléments suivants :

- un ralentissement psychomoteur ou une démence,
- une ataxie cérébelleuse,
- un trouble oculomoteur,

et après élimination des autres causes possibles de ces troubles.

- ceux qui ont reçu de l'hormone de croissance extractive, des gonadotrophines extractives ou de la glucocérébrosidase extractive,
- ceux dont un membre de la famille (père, mère, fratrie) est décédé de MCJ confirmée ou fortement suspectée,
- ceux qui ont subi une intervention neurochirurgicale (ce qui inclut les patients ayant subi une greffe de dure-mère intracrânienne).

4.2. La nature de l'acte :

Il faut d'abord distinguer les actes non invasifs, qui ne nécessitent pas de précautions particulières, des actes invasifs. Parmi ces derniers, il faut différencier les actes touchant des organes à haut potentiel d'infectiosité des autres (voir la classification de l'OMS en annexe). Il faut donc distinguer les interventions touchant le système nerveux central, l'oeil ou la dure-mère (ponction lombaire et certains actes de chirurgie ORL, maxillo-faciale ou rachidienne) qui exposent à un risque démontré de contamination, des autres situations et interventions dont la coeliochirurgie et l'accouchement, où le risque ne peut être exclu bien qu'il n'ait pas été objectivé (risque virtuel).

5. PROCEDURES RECOMMANDEES

5.1. Principes généraux :

En fonction de ce qui précède, c'est à dire en tenant compte du caractère réel ou virtuel du risque lié au malade ou à l'acte, on est amené à proposer trois types de procédures correspondant à trois types de situations :

- Une procédure de précautions maximales (procédure I) chez les malades atteints de MCJ et les patients particulièrement à risque subissant des actes à risque démontré. Cette procédure nécessite la destruction (par incinération) du matériel. Si on décide de conserver certains matériels - ce qui n'est envisageable que pour les patients non atteints de MCJ - il faut associer, après le nettoyage, 2 procédés d'inactivation des ATNC : de préférence un procédé d'inactivation chimique, pendant 60 minutes à 20°C, par la soude 1N ou l'Eau de Javel® à 6^o chlorométriques fraîchement diluée, puis un procédé d'inactivation physique par autoclave à au moins 134°C pendant au moins 18 minutes ; à défaut, les deux procédés chimiques successivement pendant 60 minutes chacun.

- Une procédure de précautions renforcées (procédure II) chez des patients particulièrement à risque subissant des actes à risque virtuel ou chez des patients à risque virtuel subissant des actes à risque démontré. Cette procédure nécessite, après la phase de nettoyage, soit une inactivation physique à l'autoclave à au moins 134°C pendant au moins 18 minutes, soit une inactivation chimique pendant 60 minutes à 20°C en utilisant la soude 1N ou l'Eau de Javel® à 6^o chlorométriques fraîchement diluée.

- la procédure habituelle de stérilisation ou de désinfection chez des patients à risque virtuel subissant des actes à risque virtuel (procédure III). Il faut cependant insister sur l'exigence de qualité dans la mise en oeuvre des diverses étapes de cette procédure en routine et en particulier sur la phase de nettoyage. De même, il ne peut qu'être recommandé de fixer, d'une manière générale, la durée de stérilisation à 18 minutes avec une température de 134°C pour tout le matériel réutilisable.

5.2. Les patients particulièrement à risque :

5.2.1. Les actes non invasifs ou courants

Si les patients atteints de MCJ doivent être accueillis en chambre individuelle pour des raisons psychologiques évidentes, pour l'ensemble des patients particulièrement à risque il n'y a pas de précaution particulière à prendre en plus des précautions dites universelles (circulaire citée en annexe) en ce qui concerne les soins d'hygiène et les soins infirmiers, à l'hôpital comme à domicile.

Le transfert de ces patients doit être précédé d'une information sur le diagnostic, sa suspicion ou les facteurs de risque présentés, à destination des services ou des unités d'accueil.

Les prélèvements biologiques seront effectués, comme il est de règle, avec du matériel à usage unique et la circulation des produits biologiques issus du patient obéit aux règles générales applicables à tout

produit biologique conformément à la circulaire DGS/DH n° 23 du 3 août 1989 relative à la prévention de la transmission du VIH chez les personnels de santé.

Pour les explorations ophtalmologiques, l'utilisation, chez ces patients, de matériel à usage unique (tel que lentilles de contacts, coques et aiguilles d'électrorétinogramme et de potentiels évoqués visuels, aiguilles et fraises à corps étranger, capuchons amovibles de tonomètre, ...) doit être la règle.

5.2.2. Les actes invasifs :

Le matériel utilisé chez ces patients pour des actes à risque démontré devra être traité selon la procédure I (précautions maximales).

Le matériel utilisé chez ces patients pour des actes à risque virtuel devra être traité selon la procédure II (précautions renforcées).

Ne sont licites chez ces patients que les interventions ou explorations invasives susceptibles d'apporter un bénéfice thérapeutique direct pour le patient et il convient de donner la préférence - à qualité de résultat comparable - aux techniques et aux méthodes qui utilisent du matériel à usage unique ou réutilisable dans le cadre des procédures I ou II.

La règle générale est de ne jamais utiliser de matériel thermosensible pour pratiquer des examens chez ces patients. Dans le cas particulier des endoscopes, en cas de nécessité ou d'utilisation par inadvertance chez des patients atteints de MCJ diagnostiquée ou suspectée, l'endoscope devra être détruit. Cependant, en cas d'utilisation chez les autres patients particulièrement à risque, compte-tenu de la faible infectiosité des tissus touchés lors d'endoscopie bronchique ou digestive, on peut envisager de conserver l'endoscope et de le soumettre à deux nettoyages successifs avec un détergent alcalin ne contenant pas d'aldéhyde puis à une désinfection suivant les procédures recommandées par les fabricants⁵.

En chirurgie ophtalmologique, la nature des instruments, dont certains ne tolèrent ni la chaleur ni l'un des procédés chimiques d'inactivation des prions, oblige à nuancer le schéma précédent :

- en cas d'intervention chez un malade atteint de MCJ diagnostiquée ou suspectée, le matériel doit obligatoirement être détruit sans exception possible ;
- en cas d'intervention chez les autres patients particulièrement à risque et ceux à risque virtuel, le sort de ces instruments doit être étudié au cas par cas avec le CLIN.

5.2.3. Les déchets d'activités de soins :

Chez ces patients, les déchets d'activité de soins contenant du LCR doivent être obligatoirement incinérés, de même que les fragments de tissus et les pièces anatomiques, dont le placenta. Ces déchets ne peuvent suivre les filières d'élimination habituelles des déchets d'activité de soins à risque infectieux utilisant des procédés de pré-traitement qu'à condition qu'elles aboutissent à une usine d'incinération d'ordures ménagères.

Les autres déchets d'activité de soins des patients particulièrement à risque, ainsi que ceux issus des autres patients, suivent les filières habituelles d'élimination.

Les précautions à prendre selon les différentes situations sont récapitulées dans le tableau suivant.

⁵ - Le fait que la plupart des produits préconisés contiennent un aldéhyde explique le double nettoyage préalable. Une circulaire à paraître prochainement édictera des recommandations sur la désinfection des endoscopes.

**TABLEAU RECAPITULATIF DES PRECAUTIONS A PRENDRE
POUR PREVENIR LA TRANSMISSION DE LA MCJ**

	<p>ACTES A RISQUE DEMONTRE : SNC, oeil* ou touchant la dure-mère</p>	<p>ACTES A RISQUE VIRTUEL : (dont la coelochirurgie et l'accouchement)</p>
<p>PATIENTS PARTICULIEREMENT A RISQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - PATIENTS ATTEINTS DE MCJ OU SUSPECTS - PATIENTS À RISQUE ÉLEVÉ 	<p><i>PROCEDURE I</i></p> <p>DESTRUCTION (incinération) du matériel contaminé</p> <p>ALTERNATIVE (seulement pour les patients non atteints de MCJ) :</p> <p>Nettoyage avec un détergent de type alcalin +</p> <p>Inactivation chimique 60 minutes à 20°C: à la soude 1N ou à l'Eau de Javel® à 6° chlorométriques +</p> <p>Inactivation physique à l'autoclave ≥ à 134° pendant au moins 18 minutes</p>	<p><i>PROCEDURE II</i></p> <p>Nettoyage avec un détergent de type alcalin</p> <p>+ -soit Inactivation physique (de préférence) autoclave ≥ à 134°C pendant au moins 18 minutes</p> <p>-soit Inactivation chimique 60 minutes (à la soude 1N ou à l'Eau de Javel® à 6° chlorométriques)</p>
<p>PATIENTS A RISQUE VIRTUEL</p>	<p><i>PROCEDURE II</i></p> <p>Nettoyage avec un détergent de type alcalin +</p> <p>-soit Inactivation physique (de préférence) autoclave ≥ à 134°C pendant au moins 18 minutes</p> <p>-soit Inactivation chimique 60 minutes (à la soude 1N ou à l'Eau de Javel® à 6° chlorométriques)</p>	<p><i>PROCEDURE III</i></p> <p>Nettoyage +</p> <p>- soit Stérilisation habituelle (de préférence à 134°C pendant 18 minutes)</p> <p>- soit Désinfection habituelle</p>

* Pour la chirurgie ophtalmologique, se reporter page 6.

6. SITUATIONS PARTICULIERES

6.1. Les accidents professionnels :

Tout accident professionnel doit être obligatoirement déclaré comme accident de travail selon les modalités en vigueur dans l'établissement et notifié au service de médecine du travail. Les circonstances de l'accident de travail doivent toujours être soigneusement précisées et consignées par écrit.

En cas de coupure ou de piqûre, il est recommandé de laver soigneusement, à l'Eau de Javel⁶ à 6^o fraîchement diluée, pendant 5 à 10 minutes, les zones lésées et les zones saines contiguës. Un lavage abondant termine cette opération. En cas de projections oculaires, un lavage immédiat, abondant et prolongé à l'eau ou au sérum physiologique est effectué et complété par une consultation ophtalmologique de bilan.

Aucun traitement à visée préventive ne peut être recommandé dans l'état actuel des connaissances vis à vis du risque spécifique des ATNC. Les personnels susceptibles d'avoir été contaminés accidentellement par des ATNC devront être suivis par le service de médecin du travail de façon prolongée.

6.2. Au décès d'un patient atteint de MCJ :

Les pratiques de thanatopraxie sont déconseillées. De même, il est légitime de recommander l'incinération du corps ; cependant le libre choix des familles doit être respecté. Par ailleurs, aucune législation actuelle n'empêche un transport de corps dans les conditions habituelles.

6.3. En anatomopathologie :

6.3.1. En salle d'autopsie :

Le risque de transmission de maladies infectieuses, qu'elles soient diagnostiquées ou non, existe lors de toute autopsie. Les recommandations suivantes concernent, par conséquent, toutes les autopsies, quelle que soit la cause du décès. Le risque ne doit en aucun cas faire récuser une autopsie dont l'intérêt scientifique ou médico-légal est établi.

Le cerveau doit être prélevé en dernier afin d'éviter de contaminer par un éventuel ATNC tous les organes examinés. Pour l'abord du crâne, il est recommandé, afin d'éviter les projections, d'utiliser soit une scie à main soit une scie électrique protégée par un manchon de plastique. L'utilisation de billots de bois doit être proscrite.

Les opérateurs doivent porter :

- des gants métalliques entre deux paires de gants chirurgicaux ou des gants de protection renforcée à fils métalliques recouverts par des gants chirurgicaux,
- un masque antiprojection ou à visière jetable,
- des lunettes de protection fermées sur le côté,
- un tablier de protection, par dessus leur tenue habituelle.

A la fin de l'autopsie, tous les instruments sont traités selon la procédure I s'il s'agissait d'un patient particulièrement à risque, selon la procédure III dans les autres cas. Dans tous les cas, le matériel de protection ainsi que les tables et plans de travail sont décontaminés à l'Eau de Javel⁶ à 6^o chlorométriques fraîchement diluée puis nettoyé selon la procédure habituelle⁶. Les pièces anatomiques non conservées, les liquides biologiques, le matériel à usage unique et les linges ayant servi au nettoyage, sont évacués vers l'extérieur pour incinération, sous double protection.

Lorsqu'il s'agit de l'autopsie d'un patient particulièrement à risque, les prélèvements fixés, identifiés lisiblement, sont placés dans des récipients fermés dont la surface externe a été décontaminée à l'Eau de Javel⁶ à 6^o chlorométriques fraîchement diluée. Les prélèvements formolés sont manipulés avec précaution car ils restent infectieux. Les prélèvements à congeler sont disposés dans deux sacs plastiques superposés, lisiblement étiquetés et rangés dans une boîte plastique étiquetée, placée dans un compartiment réservé et identifié d'un congélateur à -80°C fermé à clé.

⁶ - Dans ce cas précis, on notera que, pour des raisons évidentes, l'inactivation intervient avant le nettoyage.

6.3.2. Traitement au laboratoire des préparations anatomopathologiques :

6.3.2.1. Lorsqu'il s'agit de prélèvements sur des organes à risque démontré, tels que le SNC ou la dure-mère, issus de patients particulièrement à risque, les opérateurs doivent porter des gants métalliques sur une paire de gants ou des gants de protection renforcée à fils métalliques, des lunettes de protection fermées sur le côté et un tablier protecteur à usage unique.

Le matériel à usage unique est choisi de préférence ; il est jeté dans des "conteneurs de sécurité" avant d'être incinéré.

Les fractions d'organes non fixées sont congelées dans des congélateurs spéciaux, fermant à clé et étiquetés. Les organes fixés (inclus ou non) ou non fixés et les lames sont considérés comme infectieux et stockés dans des endroits spéciaux, fermant à clé, étiquetés et marqués du signe de danger biologique.

Après fixation, les échantillons à inclure en paraffine, toujours infectieux, peuvent être décontaminés sans altérer la qualité de la lecture en les agitant pendant 1 heure dans l'acide formique normal pur. Ils devront ensuite être lavés pendant 2 heures dans du formol à 4%, afin de permettre l'inclusion. En l'absence d'inactivation par l'acide formique, les échantillons restent infectieux : ni les techniques histologiques pratiquées, ni le temps n'altèrent notablement leur infectiosité et toutes les manipulations de blocs comme de lames, doivent être effectuées avec des gants ; tous les appareils en contact doivent subir une inactivation chimique et physique suivant la procédure I ainsi que le matériel réutilisable.

L'utilisation de rasoirs jetables est fortement conseillée. Exceptionnellement, en cas d'impossibilité d'utilisation de rasoirs jetables, les rasoirs en acier devront, en plus des procédures habituelles de nettoyage, être décontaminés suivant la procédure I. La stérilisation à la chaleur sèche ("Poupinel") ne peut être préconisée comme procédure d'inactivation des prions.

Les couteaux de verre seront préférés au diamant pour la coupe à l'ultramicrotome et jetés après usage lorsqu'il existe une forte suspicion d'encéphalopathie spongiforme subaiguë à la microscopie optique.

6.3.2.2 - Lorsqu'il s'agit de prélèvements sur des organes à risque virtuel, issus de patients particulièrement à risque, les opérateurs devront porter soit une double paire de gants soit des gants de protection renforcée à fils métalliques.

Après fixation, les échantillons devront être décontaminés en les agitant pendant 1 heure dans l'acide formique normal pur. Ils devront ensuite être lavés pendant 2 heures dans du formol à 4%, avant inclusion. Cette procédure devra être respectée sauf dans le cas où elle rendrait impossible des techniques spéciales. Dans ce cas, l'opérateur devra être formé à une procédure particulièrement soigneuse.

6.3.2.3 - Dans tous les autres cas, il faut observer les bonnes pratiques de laboratoire habituelles.

Cas particulier : pour la cytopathologie du LCR, des cônes jetables doivent être utilisées et incinérés après usage.

Dans tous les cas, après la préparation des échantillons, le plan de travail est décontaminé avec un linge à usage unique imprégné d'Eau de Javel® à 6° chlorométriques fraîchement diluée ; le plan de travail est ensuite rincé à l'eau puis nettoyé avec un détergent.

Tous déchets d'origine humaine issus de patients particulièrement à risque, qu'ils proviennent ou non du système nerveux central, doivent être incinérés.

7. DIFFUSION DE LA CIRCULAIRE ET MODALITES D'APPLICATION

Cette circulaire est destinée à l'ensemble des établissements de soins publics et privés, aux organismes effectuant des opérations de stérilisation pour le compte d'un de ces établissements, aux laboratoires d'analyses de biologie médicale et d'anatomopathologie, publics et privés, et aux Conseils de l'Ordre des médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sage-femmes.

Elle devra être étudiée par le CLIN, l'équipe chargée de l'hygiène hospitalière et le pharmacien de l'établissement. Cette étude doit conduire à réviser ou à établir des protocoles écrits spécifiques à l'établissement, à certains secteurs ou à certaines procédures et qui tiendront compte de particularités locales dans les plus brefs délais.

Par ailleurs, il faut rappeler l'importance de la surveillance épidémiologique de la MCJ aussi bien sporadique et familiale que iatrogène. A cet effet, deux systèmes effectuent un recueil de données :

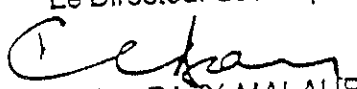
- un réseau de l'INSERM qui effectue une étude sur la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB et auquel il serait utile que lui soient signalés tous les cas rencontrés par les neurologues, neuropathologistes, psychiatres ou autres médecins qui suspectent ce diagnostic, le plus précocement possible, en s'adressant à :

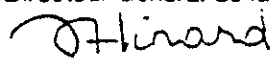
INSERM U.360
Hôpital de la Salpêtrière
75651 PARIS CEDEX 13
Tel : (1) 42 16 25 51
Télécopie : (1) 42 16 25 41

- le Centre National de Référence de la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB iatrogène, centre d'expertise national pour les maladies de CREUTZFELDT-JAKOB dues à l'hormone de croissance extractive mais aussi lié à d'autres facteurs (arrêté du 15 Décembre 1993). Il est situé :

Hôpital de la Salpêtrière
47 Boulevard de l'hôpital
75051 PARIS CEDEX 13
Tel : (1) 42 16 22 24

Je vous demande de bien vouloir me tenir informé des éventuels problèmes rencontrés dans l'application de cette circulaire.

Le Directeur des Hôpitaux

Claire BAZY-MALAUURIE

Le Directeur Général de la Santé

Jean-François GIRARD

9. ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION DE L'OMS⁷

- catégorie I : haute infectiosité
cerveau, moelle épinière ⁸
- catégorie II : moyenne infectiosité
rate, amygdale, ganglions lymphatiques, iléon, colon proximal
- catégorie III :
 - a- faible infectiosité
nerf sciatique, surrénales, colon distal, muqueuse nasale ⁹
 - b- très faible infectiosité
liquide céphalo-rachidien, thymus, moelle osseuse, foie, poumon, pancréas ⁹
- catégorie IV infectiosité non détectable
muscles squelettiques, coeur, glande mammaire, colostrum, lait, caillot sanguin, sérum, fèces, rein, thyroïde, glande salivaire, salive, ovaire, utérus, testicule, vésicule séminale.

⁷ - Report of the WHO consultation on public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies - Geneva. 12-14 November 1991 (WHO/CDS/VPH/92.104).

Cette classification a été établie par l'Organisation Mondiale de la Santé, en 1992, à partir d'études sur les titres d'infectiosité de différents tissus et liquides biologiques du mouton au cours de tremblante clinique, et a été reprise par la Communauté européenne. Chez l'homme, dans l'état actuel des connaissances, les risques sont établis par analogie avec ces modèles animaux. La réalité du risque a été confirmée par certains cas cliniques iatrogènes à la suite de greffes de dure-mère, de cornée.

⁸ - Il paraît prudent d'y adjoindre l'hypophyse et le LCR pourtant classés respectivement en IIIa et IIIb par l'OMS, de même que les méninges (dure-mère) et l'oeil que la classification de l'OMS ne prend pas en compte.

⁹ - La publication de Yoichi Tamai et al. (N. Engl. J. Med. 327;9:649) incite à faire figurer le placenta dans l'une ou l'autre de ces catégories.

ANNEXE 2 : TEXTES CONCERNANT LES MESURES A PRENDRE POUR PREVENIR LA TRANSMISSION DES ATNC.

Transfusion sanguine :

Lettres ou notes de l'Agence Française du Sang des 23 décembre 1992, 10 décembre 1993 et 24 mai 1995.

Greffes de cellules, de tissus et d'organes :

Décret n° 94-416 modifiant le décret n°92-174 du 25 février 1992 relatif à la prévention de la transmission de certaines maladies infectieuses ;

Circulaire DGS/DH/94 n° 05 relative aux précautions à prendre dans le domaine des risques de maladies transmissibles liés aux greffes et à l'utilisation humaine d'organes, de tissus, de cellules et de produits d'origine humaine, particulièrement en ce qui concerne les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) responsables d'encéphalopathies subaiguës spongiformes ;

Arrêté du 7 Octobre 1994 portant suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché et ordonnant le retrait des dures-mères d'origine humaine et des produits en contenant .

Médicaments :

Arrêté du 3 Juillet 1992 portant interdiction d'exécution et de délivrance de préparations magistrales à usage humain à base de tissus d'origine bovine ;

Arrêté du 22 Juillet 1992 portant interdiction d'exécution et de délivrance de préparations magistrales et de médicaments homéopathiques à usage humain à base de tissus d'origine bovine.

Dispositifs médicaux :

Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3 du code de la santé publique et modifiant ce code.

Biomatériaux :

Note d'information DGS/VS2/SQ3/93/26 DH/EM du 25 Mars 1993 sur l'utilisation en chirurgie de matériels contenant des produits d'origine bovine ou ovine et son éventualité de contamination humaine provoquée par les agents des ESS animales.

Précautions dites "universelles" :

Circulaire DGS/DH n°23 du 3 août 1989 relative à la prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine chez les personnels de santé.

Destruction des déchets d'activités de soins à risques infectieux :

* Sur l'incinération :

Loi n°76-633 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement.

Arrêtés des 23 août 1989 et 25 janvier 1991 sur les usines d'incinération d'ordures ménagères.

* Sur le prétraitement par procédés de désinfection : (il n'a pas été prouvé que ces procédés inactivent les ATNC)

Circulaire du 26 juillet 1991 relative à la mise en oeuvre des procédés de désinfection des déchets des hôpitaux et assimilés.

ANNEXE 2

ARRETE DU 24 JUILLET 1990

(J.O. du 11-08-90)

NOR:AGRO9001582A

portant interdiction de l'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux animaux de l'espèce bovine

modifié par :

*1*A. du 26-09-90 (J.O.C.E. du 07-10-90)

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, et le ministre de l'agriculture et de la forêt,

Yu le code rural, titre III, section 2, et notamment son article 214,

Yu la loi du 1^{er} août 1993 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services,

Yu le décret n° 90-473 du 12 juin 1990 ajoutant l'encéphalopathie spongiforme bovine à la nomenclature des maladies réputées contagieuses ;

Yu l'avis de la commission interministérielle et interprofessionnelle de l'alimentation animale du 23 juin 1990 ;

Considérant que la consommation de certaines protéines d'origine animale par des animaux de l'espèce bovine comporte un risque potentiel de transmission de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine ;

Considérant que l'absence de cette affection sur le territoire français n'exclut pas la mise en œuvre des moyens propres à empêcher son apparition éventuelle ;

Arrêtent

Art. 1^{er}. - L'emploi des farines et poudres d'os et des protéines d'origine animale, à l'exception des protéines issues des produits laitiers, des volailles, des ovoproducts, des poissons ou des animaux marins lorsqu'elles sont l'objet d'une collecte, d'un traitement et d'un stockage séparés, est interdit pour l'alimentation des animaux de l'espèce bovine ou la fabrication d'aliments destinés à ces animaux.

Art. 2. - Le directeur général de l'alimentation au ministère de l'agriculture et de la forêt et le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes au ministère de l'économie, des finances et du budget sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 24 juillet 1990.

Le ministre de l'agriculture et de la forêt,

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur général de l'alimentation,

L.-F. GUTHMANN

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget,

Pour le ministre et par délégation :

*Le directeur général de la concurrence,**de la consommation**et de la répression des fraudes,*

C. BABUSIAUX

ANNEXE 3

ARRETE DU 20 DECEMBRE 1994

(J.O. du 05-01-95)

NOR : AGR9402323A

portant extension de l'interdiction d'emploi de certaines protéines
d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments
destinés aux ruminants

Le ministre de l'économie et le ministre de l'agriculture et de la pêche.

Vu la décision de la commission n° 94/381/C.E. du 27 juin 1994 concernant certaines mesures de protection relatives à l'encéphalopathie spongiforme bovine et à l'alimentation à base de protéines dérivées de mammifères ;

Vu le code rural, titre III, section 2, et notamment son article 214 ;

Vu la loi du 1^{er} août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services ;

Vu le décret n° 90-478 du 12 juin 1990 ajoutant l'encéphalopathie spongiforme bovine à la Nomenclature des maladies réputées contagieuses ;

Vu l'arrêté du 24 juillet 1990 portant interdiction d'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux animaux de l'espèce bovine ;

Vu l'arrêté du 26 septembre 1990 modifiant l'arrêté du 24 juillet 1990 portant interdiction d'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux animaux de l'espèce bovine.

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - L'interdiction d'emploi de certaines protéines d'origine animale édictée par l'arrêté du 24 juillet 1990 modifié susvisé est étendue à l'alimentation des ruminants des espèces domestiques ou sauvages et à la fabrication d'aliments destinés à ces animaux.

Art. 2. - Le directeur général de l'alimentation au ministère de l'agriculture et de la pêche, le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes au ministère de l'économie et les préfets sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 20 décembre 1994.

Le ministre de l'agriculture et de la pêche.

Pour le ministre et par délégation

Le directeur général de l'alimentation

P. GUERIN

Le ministre de l'économie.

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur général de la concurrence,

de la consommation

et de la répression des fraudes.

C. BAUSIAUX

ANNEXE 4

Arrêté du 28 juin 1996 modifiant l'arrêté du 30 décembre 1991 relatif à la transformation des déchets animaux et régissant la production d'aliments pour animaux d'origine animale

NOR: AGRG5601310A

Le ministre de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation,

Vu le code rural, notamment les articles 258 à 262 et 264 à 275 ;

Vu le décret n° 71-636 du 21 juillet 1971 pris pour l'application des articles 258, 259 et 262 du code rural et relatif à l'inspection sanitaire et qualitative des animaux vivants et des denrées animales ou d'origine animale ;

Vu l'arrêté du 30 décembre 1991 relatif à la transformation des déchets animaux et régissant la production d'aliments pour animaux d'origine animale,

Arrête :

Art. 1^{er}. - A l'article 3 de l'arrêté du 30 décembre 1991 susvisé, il est ajouté un point 13° ainsi rédigé :

« 13° Les produits finis issus des matières à haut risque visées aux points 1, 2, 3, 4, 8 et 9 de l'annexe I sont incinérés. »

Art. 2. - Le directeur général de l'alimentation au ministère de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 28 juin 1996.

PHILIPPE VASSEUR

ANNEXE 5

Arrêté du 8 juillet 1996 modifiant l'arrêté du 24 juillet 1990 modifié portant interdiction de l'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux animaux de l'espèce bovine et étendue aux ruminants par l'arrêté du 20 décembre 1994 portant extension de l'interdiction d'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux ruminants

NOR : AGRG9601416A

Le ministre de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation et le ministre délégué aux finances et au commerce extérieur,

Vu la décision 94/381/CE modifiée de la Commission du 27 juin 1994 concernant certaines mesures de protection relatives à l'encéphalopathie spongiforme bovine et à l'alimentation à base de protéines dérivées de mammifères ;

Vu le code rural, notamment son article 214 ;

Vu le code de la consommation, notamment ses articles L. 213-1 à L. 216-9 ;

Vu le décret n° 90-478 du 12 juin 1990 ajoutant l'encéphalopathie spongiforme bovine à la nomenclature des maladies réputées contagieuses ;

Vu le décret n° 96-528 du 14 juin 1996 complétant et modifiant la liste des maladies des animaux réputées contagieuses ;

Vu l'arrêté du 24 juillet 1990 modifié portant interdiction de l'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux animaux de l'espèce bovine ;

Vu l'arrêté du 20 décembre 1994 portant extension de l'interdiction d'emploi de certaines protéines d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux ruminants,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - L'article 1^{er} de l'arrêté du 24 juillet 1990 modifié susvisé est abrogé et remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. 1^{er}. - L'emploi des farines de viande, des farines d'os, des farines de viande et d'os ainsi que de toute autre protéine d'origine animale, à l'exception des protéines issues du lait et des produits laitiers, est interdit dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux ruminants quel que soit leur âge. »

Art. 2. - Le directeur général de l'alimentation au ministère de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation, le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes au ministère de l'économie et des finances sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 8 juillet 1996.

*Le ministre de l'agriculture, de la pêche
et de l'alimentation,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le directeur général de l'alimentation,
P. GUERIN*

*Le ministre délégué aux finances
et au commerce extérieur,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le directeur général de la concurrence,
de la consommation
et de la répression des fraudes,
C. BABUSTIAUX*

ANNEXE 6**Arrêté du 10 septembre 1996 portant interdiction d'emploi de certains produits d'origine animale dans l'alimentation et la fabrication d'aliments des animaux**

NOR : AGRG9601762A

Le ministre de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation et le ministre délégué aux finances et au commerce extérieur,

Vu la directive 90/667/CEE du Conseil du 27 novembre 1990 modifiée arrêtant les règles sanitaires relatives à l'élimination et à la transformation de déchets animaux, à leur mise sur le marché et à la protection contre les éléments pathogènes des aliments pour animaux d'origine animale ou à base de poisson ;

Vu le code rural, notamment ses articles 214, 258 à 275-10 et 337 ;

Vu le code de la consommation, notamment son livre II ;

Vu le décret n° 90-478 du 12 juin 1990 ajoutant l'encéphalopathie spongiforme bovine à la Nomenclature des maladies réputées contagieuses ;

Vu le décret n° 96-528 du 14 juin 1996 complétant et modifiant la liste des maladies des animaux réputées contagieuses ;

Vu l'arrêté du 30 décembre 1991 modifié relatif à la transformation des déchets animaux et régissant la production d'aliments pour animaux d'origine animale ;

Vu l'arrêté du 17 mars 1992 modifié relatif aux conditions auxquelles doivent satisfaire les abattoirs d'animaux de boucherie pour la production et la mise sur le marché de viandes fraîches et déterminant les conditions de l'inspection sanitaire de ces établissements,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - Il est interdit d'employer, dans l'alimentation des animaux et la fabrication d'aliments pour animaux, les produits d'origine animale préparés à partir de :

- matières à haut risque visées aux lettres a, b, c, d, h, i et j de l'article 3 de la directive 90/667/CEE ;
- animaux ou parties d'animaux atteints d'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible, ou
- encéphale, moelle épinière ou yeux de bovins de plus de six mois ou de caprins ou d'ovins de plus de douze mois,

quelle que soit la nature du traitement effectué ou le mélange réalisé.

Art. 2. - Des dérogations particulières aux dispositions de l'article 1^{er} pourront être accordées par le ministre de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation pour les aliments pour animaux, y compris les ingrédients (matières premières) pour aliments des animaux, originaires de pays qui auront présenté les justificatifs sanitaires suffisants permettant de reconnaître leur statut indemne d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles animales.

Ces produits devront être accompagnés d'un certificat délivré par l'autorité sanitaire compétente du pays d'origine attestant qu'ils sont issus d'animaux nés, élevés et abattus sur le territoire du pays concerné.

Art. 3. - Le directeur général de l'alimentation au ministère de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation et le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes au ministère de l'économie et des finances sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 10 septembre 1996.

fabrication
d'aliments
composés, quelle
que soit l'espèce
animale.

ANNEXE 7

PREPARATIONS MAGISTRALES

- ARRETE du 3 juillet 1992 portant interdiction d'exécution et de délivrance de préparations magistrales à base de tissus d'origine bovine (J.O. du 10 juillet 1992).

Le ministre de la santé et de l'action humanitaire,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 601 et L. 605 ;

Considérant la classification des tissus et des liquides corporels animaux établie par l'O.M.S. en quatre groupes principaux comportant des risques potentiels différents selon le degré d'infectivité par rapport aux encéphalopathies spongiformes (classes I à IV) ;

Considérant que les autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de tissus d'origine bovine appartenant aux classes I et II ont été suspendues en raison d'un rapport bénéfice/risque qui n'apparaissait plus positif au regard du risque potentiel de transmission de l'agent de la B.S.E. ;

Arrête :

Article premier. - L'exécution et la délivrance de préparations magistrales à base de produits d'origine bovine provenant des tissus et liquides corporels suivants : cerveau, moelle épinière, yeux, liçon, ganglions lymphatiques, côlon proximal, rate, amygdales, dure-mère, glande pinéale, placenta, liquide céphalo-rachidien, hypophyse, glandes surrénales sont interdites à compter de la date de publication du présent arrêté.

Pour le ministre et par délégation : Le directeur de la pharmacie et du médicament, Jacques DANGOUMAU.

ANNEXE 8

ARRETE

portant interdiction de l'exécution
et de la délivrance de préparations magistrales ou
autres préparations à base de produits
d'origine bovine

Le ministre du travail et des affaires sociales,

VU le code de la santé publique et notamment son article L.511-1 ;

CONSIDERANT les incertitudes récentes relatives au risque de transmissibilité à l'homme des encéphalopathies spongiformes bovines ;

ARRETE :

Article 1er - L'exécution et la délivrance de préparations magistrales ou autres préparations, y compris homéopathiques, à base de produits d'origine bovine, à l'exception des excipients répondant aux exigences d'une monographie de la pharmacopée, sont interdites à compter de la publication du présent arrêté.

Article 2 - L'arrêté du 3 juillet 1992 portant interdiction d'exécution et de délivrance de préparations magistrales à base de tissus d'origine bovine est abrogé.

Article 3 - Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté qui sera publié au journal officiel de la République française.

Fait à PARIS, le 15 MAI 1996

Pour le Ministre et par Délégation
Le Directeur Général de la Santé
J.F. Girard

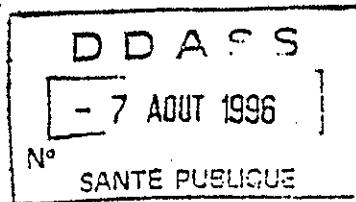
J.F. GIRARD

ANNEXE 9

MINISTÈRE DU TRAVAIL ET
DES AFFAIRES SOCIALES

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

219.96



République Française

Paris, le 31 JUIL. 1996

Le Ministre du travail et
des affaires sociales
à

Mesdames et Messieurs les
Préfets de région
Directions régionales des
affaires sanitaires et sociales

(pour mise en oeuvre et
information)

Mesdames et Messieurs les
Préfets de département
Directions départementales
affaires sanitaires et sociales

(pour mise en oeuvre et
information)

- 5 AOUT 1996

DDASS 37	ACTION	REF
DIRECTEUR I.P.		
AG. RH. GAG. PARRA		
AIDE SOCIALE		
SANTÉ PUBLIQUE		
SANTÉ ENVIRONNEMENT		
ACTIONS SOCIALES		
SERVICE SOCIAL		
PLANN. CONTRÔLE 1.2		
COTOREP - GDES		

96 368

C.H. ESQUIROL
LIMOGES
17 AOUT 1996
COURRIER
A/96/120

Circulaire DGS n° du 31 JUIL. 1996 relative aux médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus ultérieurement atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Résumé : Il n'existe pas actuellement d'argument justifiant l'information systématique des patients ayant reçu des médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus ultérieurement atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Mots clés : ~~Maladie de Creutzfeldt-Jakob - Retrait de médicaments - Information des patients~~

Délai d'application : Immédiat.

J'ai été saisi à plusieurs reprises, notamment par des prescripteurs et par des pharmaciens hospitaliers, de la question de savoir s'il convient d'informer les personnes ayant reçu des médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus par la suite atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Je vous prie de trouver en annexe ci-jointe des éléments de réponse à cette question et de vous assurer de leur diffusion dans les établissements de santé notamment auprès des médecins prescripteurs et des pharmacies hospitalières.

MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

1 - Les retraits de lots de médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus ultérieurement atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob, constituent une mesure de prudence motivée par le fait que cette maladie soulève encore de nombreuses questions et que les pouvoirs publics mènent une politique de prévention aussi exigeante que possible à son égard.

2 - Néanmoins, il n'existe actuellement aucun cas documenté, aucun fait expérimental ni aucun élément épidémiologique permettant d'appuyer l'hypothèse d'une transmission de la maladie à partir de médicaments dérivés du sang. En effet chez l'homme, les seuls cas connus de transmission par l'administration d'une substance biologique humaine sont dûs à l'usage de produits extraits du système nerveux central, ou à un contact cérébral des cellules ou de tissus humains contaminants (greffes de dure-mère ou de cornée). Aucun cas de transmission de cette maladie n'a été rapporté à ce jour par transfusion ou par usage de médicament dérivés du plasma.

3 - Aussi, après une revue exhaustive de données expérimentales, cliniques et épidémiologiques, le groupe de sécurité virale de l'Agence du médicament et le Comité des spécialités pharmaceutiques de Londres ont conclu à l'absence de preuve de transmissions de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments dérivés du plasma.

4 - Dans ces conditions, et compte tenu, en outre, de l'absence de test de dépistage ou de mesures thérapeutiques préventives ou curatives, il n'y a pas actuellement d'argument justifiant l'information systématique des patients ayant reçu des produits provenant des lots retirés. La décision finale d'informer ou non son patient relève de l'appréciation du médecin dans chaque cas particulier.

ANNEXE 10*Circulaire DGS/DH n° 46 du 12 décembre 1994*

RESUME :

Les médicaments préparés à partir du sang sont soumis aux régimes d'autorisation et de distribution applicables aux médicaments.

MOTS CLES :

Médicaments dérivés du sang, Autorisation de mise sur le marché, Autorisation temporaire d'utilisation, Autorisation d'importation, Distribution, Stocks, Pharmacovigilance, Traçabilité, Rétrocession.

TEXTES DE REFERENCE :

Articles L.666-8-2° et L.670-1 du code de la santé publique. Article 11 de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 modifiée relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. Circulaire DGS/SQ3 n° 82 du 4 novembre 1994 relative aux modalités de distribution des médicaments dérivés du sang à compter du 1er janvier 1995.

DELAJ D'APPLICATION : immédiat.

La présente circulaire a pour objet :

- de rappeler et compléter les dispositions de la circulaire du 4 novembre 1994 relative aux modalités de distribution de ces médicaments ;
- de préciser le régime d'autorisation dont bénéficient les médicaments dérivés du sang au 1er janvier 1995 ;
- d'apporter des précisions sur le régime de prix desdits médicaments ainsi que sur les moyens dont disposeront les pharmacies hospitalières pour assurer leur distribution.

I. REGIME DE DISTRIBUTION

I.1. Changement du régime de distribution

En ce qui concerne le régime de distribution des médicaments dérivés du sang, nous vous rappelons que l'intervention, le 1er janvier 1995, du changement de ce régime concerne la totalité des médicaments dérivés du sang actuellement sur le marché, quel que soit leur régime d'autorisation, et qu'ils soient fabriqués en France ou importés ; à cette date, ils relèveront tous des règles de la distribution pharmaceutique en application de l'article 11 modifié de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993. Par conséquent, comme je le rappelais dans ma circulaire n° 82 du 4 novembre 1994, à compter du 1er janvier 1995, la distribution des médicaments dérivés du sang dans les établissements de santé est assurée par les pharmacies à usage intérieur, sous la responsabilité des pharmaciens. Cette responsabilité ne peut être déléguée.

C'est pourquoi les conventions qui pourraient être passées entre ETS et établissements de santé en vue de faciliter la mise en place du nouveau régime de distribution doivent avoir pour seul objet, comme indiqué dans la circulaire précitée, de permettre aux ETS d'assurer, à titre transitoire, la gestion des informations nécessaires à la traçabilité, qui devra être sous le contrôle du pharmacien de la pharmacie à usage intérieur et dans des conditions permettant à celui-ci d'exercer pleinement la responsabilité qui lui revient.

I.2. Stocks

Pour constituer des stocks de médicaments préparés à partir du sang collecté en France, les pharmacies à usage intérieur pourront s'approvisionner auprès du laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) qui a le monopole de la fabrication de ces médicaments et qui assurera lui-même la gestion des commandes, la gestion des expéditions étant confiée à un dépositaire.

Toutefois, nous ne verrions que des avantages à ce que, pour constituer les premiers stocks de médicaments en cause, les pharmacies à usage intérieur achètent les éventuels stocks dont disposeraient encore les ETTS qui approvisionnaient jusqu'à présent les établissements de santé. Ces stocks seront rachetés à leur prix d'achat, soit au tarif de cession moins la remise de 9%.

Les stocks qui subsisteraient éventuellement dans les ETS après cette opération devront être rachetés à leur prix d'achat par le LFB.

I.3. Pharmacovigilance

Par ailleurs et conformément à l'article L.605-11 qui prévoit que des règles particulières de pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang seront définies par décret, tous les médicaments dérivés du sang sont soumis aux règles de pharmacovigilance des médicaments et feront en outre l'objet de mesures particulières qui entreront progressivement en vigueur au cours du 1er semestre 1995 sous la responsabilité de l'Agence du Médicament.

Dans cette attente, il nous paraît indispensable que les établissements de transfusion sanguins communiquent aux pharmacies hospitalières toutes informations utiles pour assurer la traçabilité des produits.

II. REGIME D'AUTORISATION

L'article 11 modifié de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament a prévu que les produits stables préparés à partir du sang — et qui sont des médicaments en application des articles L.668-3-2° et L.670-1 du code de la santé publique — dont l'utilisation avait été autorisée avant la promulgation de la loi précitée, devaient faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché avant le 30 juin 1993.

Conformément à cette disposition, les produits sanguins stables, fabriqués et distribués par le LFB, actuellement présents sur le marché, peuvent continuer à être utilisés, dès lors qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée pour eux, dans l'attente de l'intervention de la décision relative à cette demande.

Il en va de même pour les médicaments dérivés du sang dont l'importation a été autorisée par l'Agence du Médicament.

Vous voudrez bien trouver, annexée à la présente circulaire, la liste des médicaments dérivés du sang actuellement présents sur le marché, fabriqués en France ou importés, que les pharmacies hospitalières pourront distribuer et dispenser à compter du 1er janvier 1995.

Ces médicaments devraient bénéficier d'ici cette date soit d'une autorisation de mise sur le marché, soit d'une autorisation temporaire d'utilisation prévue par l'article L.601-2 en attente d'une AMM, et, si nécessaire, d'une autorisation d'importation prévue par l'article 17 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992. Ces décisions feront l'objet d'une information immédiate par le serveur télématique de l'Agence du médicament (3617 AGMED).

III. ASPECTS FINANCIERS

III.1. Régime des prix

Les médicaments dérivés du sang demeurent soumis au régime tarifaire, dans les conditions prévues par l'arrêté du 22 décembre 1993 relatif au tarif de cession des produits sanguins stables jusqu'à l'inscription des produits sur la liste d'agrément aux collectivités, après obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

III.2. Moyens alloués aux pharmacies hospitalières

A partir du 1er janvier 1995, la distribution des produits sanguins stables par les établissements hospitaliers nécessite :

- la mise en place du nouveau circuit de distribution
- la gestion des informations nécessaires au suivi de ces médicaments dans le cadre de la pharmacovigilance (traçabilité).

La prise en charge des coûts induits peut être envisagée selon différentes modalités. En premier lieu, les conditions d'approvisionnement auprès du LFB permettront aux hôpitaux de récupérer une partie de la marge de distribution qu'ils supportaient jusqu'ici du fait de leur approvisionnement auprès des ETS.

D'autre part, une fois utilisées les possibilités de redéploiement interne, il pourra être fait appel, en totalité ou en partie, aux ressources suivantes :

1. L'application de la marge autorisée en matière de rétrocession de médicaments dérivés du sang) à des malades ambulatoires (15%). La direction de l'établissement hospitalier devra affecter prioritairement cette ressource à la pharmacie hospitalière pour lui permettre de prendre en charge la distribution des médicaments dérivés du sang.

2. L'enveloppe spécifique "sécurité transfusionnelle" 1995 pourra être utilisée au besoin pour compléter le financement de ces surcoûts, dans des conditions qui seront précisées en accompagnement de la répartition prochaine de cette enveloppe entre les régions.

Nous attachons la plus grande importance à ce que vos services, et notamment les pharmaciens inspecteurs, suivent avec une vigilance toute particulière la mise en application du régime pharmaceutique de distribution aux médicaments dérivés du sang.

Vous voudrez bien faire parvenir sans délai la présente circulaire aux directeurs des établissements de santé de tous les établissements de santé publics et privés.

MEDICAMENTS DERIVES DU SANG SUR LE MARCHE FRANCAIS AU 01/01/95

Nom	Principe Actif	Laboratoire
ALBUMINES		
ALBUMINE 4 %	Albumine	LFB
ALBUMINE 20 %	Albumine	LFB
FACTEURS VII		
FACTEUR VII 500 UI	Facteur VII	LFB
ACSET 5000	Facteur VIIa	LFB
FACTEUR VIII		
FACTEUR VIII 500, 1000 UI	Facteur VIII	LFB
HEMOPIL M 250; 500; 1000	Facteur VIII immunoabsorbé	BAXTER
MONOCLATE P 250; 500; 1000	Facteur VIII immunoabsorbé	ARMOUR
COMPLEXE COAGULANT		
AUTOPLEX 500 UCFE/30 ml	Facteur VIII/III	BAXTER
FEISA STIM 4, 500, 1000	Facteur VIII/III	IMMUNO FRANCE
FACTEUR Von WILLEBRAND		
FACTEUR VON WILLEBRAND 1000 U/20 ml	Facteur von Willebrand	LFB
INNOBRANO	Facteur VIII / von Willebrand	LFB
FACTEUR IX		
FACTEUR IX 500 UI, 1000 UI	Facteur IX	LFB
MONONINE	Facteur IX immunoaurifié	Rhône-Poulenc-Rorer
FACTEUR XI		
HEMOLEVEN 1000	Facteur XI	LFB
FACTEUR XIII		
FACTEUR XIII	Facteur XIII	BPL
ANTITHROMBINE III		
ACLOTINE 500 UI; 1000 UI	Antithrombine III	LFB
PPSB		
PPSB 250 UI; 500UI	IF II, VII, IX, X	LFB
FIBRINOGENE		
CLOTTAGEN	Fibrinogène	LFB
COLLES BIOLOGIQUES		
BIOCOL 0,5; 1; 2; 5ml	Colle biologique	LFB
TISSUCOL KIT 0,5; 1; 2; 5 ml	Colle biologique lyophilisée	IMMUNO FRANCE
TISSUCOL DUO 0,5; 1; 2; 5ml	Colle biologique congelée	IMMUNO FRANCE
AUTRES MOLECULES		
ALFALASTIN 1 g	Alpha 1 antitrypsine	LFB
PROTEINE C 500 U	Protéine C	LFB
CONCENTRE d'INHIBITEUR de C1 500, 1000 U	Inhibiteur de la C1 estérase	IMMUNO FRANCE
IMMUNOGLOBULINES IV		
IG POLYV. HUM. IV 0,5; 2,5; 5; 10g	Ig (IV)	LFB
GAMMAGARD S/D 0,5; 2,5; 5; 10g	Ig (IV)	BAXTER
ENOCBULINE 0,5; 1; 2,5; 5g	Ig (IV)	IMMUNO FRANCE
IMMUNOGLOBULINES ANTICMV		
IG HUM. ANTI-CMV IV 5000 U	Ig anti-CMV	LFB
IMMUNOGLOBULINES ANTI D		
IG ANTI-D IV	Ig anti-D	LFB
WINRHO SD	Ig anti-D	RH Pharmaceuticals
IMMUNOGLOBULINES ANTITETANQUES		
GAMMATETANOS	Ig anti-tétanique	LFB
IMMUNOGLOBULINES ANTIEPATITE B		
ANTI-HEPATITE B IV 5000 UI	Ig anti-hépatite B	LFB
IMMUNOGLOBULINES ANTI-RAGE		
MOGAM RAGE	Ig rabique	IPASV

ANNEXE 11

Arrêté du 7 octobre 1994 portant suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché et ordonnant le retrait des dures-mères d'origine humaine et des produits en contenant

NOR: SPS9403222A

Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, le ministre de l'économie et le ministre du budget, porte-parole du Gouvernement,

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1 ;

Vu le code des douanes ;

Vu le code de la consommation, et notamment ses articles L. 221-1 et L. 221-5 ;

Vu le décret n° 84-272 du 11 avril 1984 déterminant les sanctions applicables en cas d'infraction aux dispositions de la loi n° 83-660 du 21 juillet 1983 ;

Considérant la classification des tissus et des liquides corporels animaux, établie par l'O.M.S., en quatre groupes principaux comportant des risques potentiels différents selon le degré d'infectivité par rapport aux encéphalopathies spongiformes (classes I à IV) ;

Considérant qu'en l'état actuel de la science le risque de transmission des A.T.N.C., agents responsables de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, par des tissus nerveux humains est établi ;

Considérant qu'il existe de fortes présomptions pour que plusieurs cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob rapportés dans la presse médicale soient liés à l'utilisation de dures-mères d'origine humaine ;

Considérant les observations faites en France par le réseau d'épidémiologie-surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob de l'Inserm ;

Considérant qu'en l'état actuel des connaissances ni le diagnostic précoce de cette maladie ni le dépistage de l'agent responsable ne sont possibles ;

Considérant qu'il n'existe actuellement aucun traitement de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et que l'évolution de cette maladie est constamment mortelle à court terme ;

Considérant que les principales sociétés savantes chirurgicales concernées par l'utilisation potentielle de dure-mère d'origine humaine ont toutes estimé que ce produit n'est pas remplaçable en chirurgie ;

Considérant qu'en conséquence les dures-mères d'origine humaine et les produits en contenant ne répondent pas à l'obligation générale de sécurité prévue par l'article L. 221-1 du code de la consommation et présentent un danger grave pour les patients,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - La fabrication, l'importation, l'exportation, la mise sur le marché, la distribution à titre gratuit ou onéreux des dures-mères d'origine humaine ainsi que des produits en contenant sont suspendues pour une durée d'un an à compter de la date de publication du présent arrêté.

Art. 2. - Il sera procédé au retrait de ces produits en tout lieu où ils se trouvent.

Art. 3. - Les frais afférents aux dispositions de retrait sont mis à la charge du fabricant ou de l'importateur.

Art. 4. - Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, le directeur général des douanes et des droits indirects et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 7 octobre 1994.

*Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,
de la santé et de la ville,*

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

J.-F. GIRARD

Le ministre de l'économie,

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur général de la concurrence,

de la consommation

et de la répression des fraudes,

C. BABUSTIAUX

Le ministre du budget,

porte-parole du Gouvernement,

Pour le ministre et par délégation :

Par empêchement du directeur général
des douanes et droits indirects :

Le chef de service,

ANNEXE 12

MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ~~SANTÉ PUBLIQUE~~ REPUBLIQUE FRANÇAISE
 DE LA SANTÉ ET DE LA VILLE

MINISTRE DÉLÉGUÉ À LA SANTÉ
 DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

1 Place de Fontenoy
 75350 PARIS 07 SP
 tel : 46624000

21 OCT. 1994

Sous Direction du Système de Santé
 et de la Qualité des Soins

DIRECTION DES HÔPITAUX

Sous Direction de l'Évaluation et
 de l'Organisation hospitalières

ODASS 37	ICROM	NFO
DIRECTEUR I.P.		
AG. AN. SOC. COMPTA		
AGE SOCIALE		
SANTÉ PUBLIQUE	X	
SANTÉ ENVIRONNEMENT		
ACTIONS SOCIALES		
SERVICE SOCIAL		
PLANS. CONTRÔLE I-2		
ESTIMES		

Le Ministre délégué à la santé
 à

MM. les Préfets de Région
 Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales
 (pour information)
 Directions Départementales et Interdépartementales
 des Affaires Sanitaires et Sociales
 (pour information)

Mmes et MM. les Préfets de département
 Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales
 (pour attribution)

à l'attention des médecins inspecteurs de santé publique

Circulaire DGS/DH/94 N° 78 du 20 OCT. 1994
 concernant la sécurité sanitaire dans le domaine des greffes
 d'organes, de tissus et de cellules et l'utilisation chez
 l'homme de leurs dérivés

Résumé : Il est demandé aux services déconcentrés de diffuser à l'ensemble des directeurs des établissements publics et privés de santé le décret n°94-416 du 24 mai 1994 modifiant le décret n°92-174 du 25 février 1992 relatif à la prévention de la transmission de certaines maladies infectieuses et rappeler aux praticiens greffeurs d'organes, de tissus et de cellules ou utilisateurs chez l'homme de leurs dérivés, leur responsabilité dans ce domaine.

Mon attention a été attirée sur le fait que le décret n°94-416 du 24 mai 1994 modifiant le décret n°92-174 du 25 février 1992 relatif à la prévention de la transmission de certaines maladies infectieuses (paru au J.O du 27 mai 1994) était mal connu et donc les mesures de sécurité sanitaire préconisées insuffisamment appliquées par les praticiens de certains établissements de santé.

Cette non application réglementaire semble résulter de plusieurs faits.

*** D'une part, il apparaît que ce texte est encore inconnu de certains médecins, en particulier de praticiens concernés par les greffes d'organes, de tissus et cellules (notamment chirurgiens, biologistes et anesthésistes...).

*** D'autre part, certains chirurgiens, en particulier dans le domaine des greffes de tissus, obtenant leurs greffons dans des "banques" étrangères ou des sociétés commerciales considèrent ces produits biologiques systématiquement comme conformes à la réglementation française, sans exiger de documents écrits mentionnant les résultats des tests biologiques obligatoires.

Or, je vous rappelle que des décrets en Conseil d'Etat à prendre en application de la loi n°94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, réglementeront les établissements de santé et les organismes autorisés à conserver, transformer et distribuer les tissus et cellules.

Pour ce qui concerne les activités d'importation et d'exportation des organes, tissus et cellules, un décret en Conseil d'Etat, pris en application de l'article 57 de la loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale déterminera les conditions à remplir par les établissements de santé et organismes pour être autorisés à réaliser ces opérations.

Dans l'attente de la parution de ces décrets d'application, le seul texte relatif à la sécurité sanitaire en matière de greffes d'organes, de tissus et cellules ou lié à l'utilisation chez l'homme de produits qui en sont dérivés, auquel sont astreints les médecins est le décret n°94-416 du 24 mai 1994 modifiant le décret n°92-174 du 25 février 1992 relatif à la prévention de la transmission de certaines maladies infectieuses. Il est de la responsabilité du médecin greffeur de prendre connaissance des résultats des tests biologiques obligatoires prévus par le texte et de se conformer aux règles mentionnées par ce décret.

Vous n'êtes pas sans connaître l'existence de risques lors de l'utilisation d'organes, de tissus et en particulier venant de pays qui ne respectent pas les principes éthiques et les garanties de sécurité sanitaire édictés en France. Aussi il paraît important de rappeler la nécessité pour les médecins utilisateurs de ces greffons, d'exiger un document écrit attestant des résultats des tests biologiques réalisés.

J'attache la plus grande importance à ce problème, aussi, comme je le mentionnais dans la circulaire DGS/DH n°64 du 11 août 1994 relative à l'enquête sur les cornées, je vous demande d'assurer la plus large diffusion de cette réglementation auprès des directeurs des établissements de santé publics et privés, et d'être particulièrement vigilants sur son application.

Compte tenu du rôle actif qu'ont joué les coordinateurs régionaux de France-Transplant dans le domaine des transplantations d'organes, et qu'ils auront à jouer pour les greffes de moelle osseuse, les tissus - dont les cornées - et les cellules au sein de l'Etablissement français des greffes, je souhaite vivement qu'ils soient dorénavant associés aux actions régionales menées dans le domaine des greffes, et qu'ils soient destinataires de l'ensemble des textes et informations nécessaires à la poursuite de leur participation active dans ces activités.

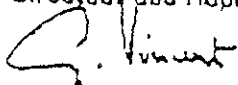
Une information est d'autre part diffusée par mes soins aux professionnels de santé par l'intermédiaire du Conseil national de l'Ordre des Médecins et des sociétés savantes.

Enfin, il convient de plus de rappeler à l'ensemble des établissements de santé, et tout particulièrement à ceux intervenant dans les activités de prélèvement et de transplantation d'organes, que le système de régulation d'attribution des organes demeure ce qu'il est actuellement. La gestion de ce système sera transférée à l'Etablissement français des greffes à une date ultérieure - dont vous serez informé - et qui fera l'objet d'un arrêté. Les règles d'attribution actuelles continueront à demeurer en vigueur, gérées par l'Etablissement français des greffes tant que celui-ci n'en aura pas défini de nouvelles.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter le Dr. VIENNE, médecin inspecteur de santé publique à la DDS, au 16.62.43.64.

Vous m'informerez de toute difficulté pour l'application de ce décret, et des manquements à la réglementation qui pourraient vous être signalés ou dont vous pourriez avoir connaissance dans le cadre de vos missions d'inspection et de contrôle.

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur des Hôpitaux



Gérard VINCENT

Pour le Ministre et par délégation
Le Directeur Général de la Santé



Jean-François GIRARD

ANNEXE 13

UTILISATION EN CHIRURGIE DE MATERIELS CONTENANT DES PRODUITS D'ORIGINE BOVINE OU OVINE

NOTE D'INFORMATION (DGS/VS2/SQ3/93/26 DH/EM/ du 25 mars 1993)
sur l'éventualité de contamination humaine provoquée par les agents des encéphalopathies
subaiguës spongiformes animales

RESUME :

L'attention des chirurgiens, médecins, pharmaciens et ingénieurs biomédicaux est appelée sur les matériels et bioprothèses implantables contenant des produits d'origine bovine ou ovine. L'existence d'encéphalopathies subaiguës spongiformes bovines ou ovines amène à diffuser des recommandations pour l'usage de ces matériels.

MOTS CLES :

Etablissements de santé, chirurgie, matériel médico-chirurgical, encéphalopathie subaiguë spongiforme bovine.

La présente note est destinée à l'information des chirurgiens, médecins, pharmaciens et ingénieurs biomédicaux des établissements de santé. Elle devra donc être adressée par les Directeurs départementaux des affaires sanitaires et sociales à tous les Directeurs d'établissements de santé publics et privés afin que ces derniers puissent la diffuser aux intéressés.

Elle ne concerne que les matériels et les bioprothèses chirurgicalement implantables, à l'exclusion des médicaments qui ont déjà fait l'objet de mesures spéciales prises à l'initiative de la Direction de la Pharmacie et du Médicament.

LES AGENTS DES ENCEPHALOPATHIES SUBAIGUES SPONGIFORMES

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes sont des maladies transmissibles touchant plusieurs espèces. Elles se caractérisent par une longue durée d'incubation, une maladie neurologique progressive d'évolution constamment mortelle pour l'individu atteint, une absence de réponse inflammatoire et la présence de lésions neuropathologiques typiques.

Depuis 1986, de très nombreux cas d'encéphalopathie subaiguë spongiforme bovine, appelée communément "maladie des vaches folles", ont été découverts dans le cheptel bovin britannique. L'épidémie a jusqu'à présent entraîné l'abattage de plus de 70.000 vaches en Grande-Bretagne.

Cliniquement, l'encéphalopathie subaiguë spongiforme bovine se caractérise par des symptômes proches de ceux provoqués chez d'autres ruminants par des encéphalopathies telles que la tremblante des moutons et des chèvres, maladie connue de très longue date en France.

Les données actuellement disponibles concernant les agents infectieux non-conventionnels impliqués dans ces maladies font apparaître leur caractère très atypique :

- résistance au formaldéhyde et à la bêta-propiolactone.
- résistance aux nucléases.
- forte résistance à la chaleur, la température de 136°C en chaleur humide semble être totalement inactivatrice pour la plupart des souches.
- résistance extrême aux radiations ionisantes, puisque la dose inactivatrice 37^h est supérieure à 100.000 Grays pour les agents d'origine humaine.

L'UTILISATION EN CHIRURGIE DE PRODUITS D'ORIGINE BOVINE OU OVINE

L'utilisation en chirurgie de matériels ou bioprothèses implantables contenant des composants d'origine bovine ou ovine conduit à s'interroger sur la possibilité éventuelle de contamination humaine par les agents des encéphalopathies subaiguës spongiformes animales.

Bien que la possibilité de transmission de l'animal à l'homme n'ait jamais été prouvée, des mesures de prudence ont été recommandées par un groupe de travail de la Communauté Européenne. Vous trouverez ci-joint en annexe le texte de ces recommandations*.

Il appartient donc aux directeurs d'établissements de santé publics et privés et aux praticiens de demander aux fabricants ou distributeurs une attestation précisant pour ces matériels et bioprothèses que toutes dispositions ont été prises pour éviter le risque de transmission des agents des encéphalopathies subaiguës spongiformes animales.

Dans le cas où le fabricant omettrait de fournir une attestation détaillée, le matériel ou la bioprothèse ne devra pas être utilisé.

L'attestation devra se fonder sur les éléments mentionnés dans la note explicative de la CEE jointe et comporter notamment des indications sur les critères de sécurité concernant :

- l'origine géographique des animaux et leur salubrité constatée par les services vétérinaires du pays d'origine,
- la nature des organes ou des tissus prélevés chez l'animal pour fabriquer le matériel à usage chirurgical,
- le traitement appliqué au matériel, avec l'emploi de procédés susceptibles d'inactiver les agents des encéphalopathies subaiguës spongiformes animales.

L'attestation sera conservée dans l'établissement. Toutefois, dans le cadre de la biomatériovigilance, lorsqu'une attestation sera fournie pour la première fois dans l'établissement, pour un dispositif ou matériel donné, elle devra être adressée au :

*Réseau National de Santé Publique - Hôpital National de Saint-Maurice
14, rue du Val d'Osne - 94410 Saint-Maurice*

Nous invitons les destinataires de la présente note à nous faire part d'éventuelles difficultés qu'ils pourraient rencontrer.

Par ailleurs, un groupe de travail vient d'être constitué au sein du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section de la prophylaxie des maladies transmissibles afin de mener une réflexion approfondie sur ce thème.

Nous demandons aux Directeurs départementaux et régionaux des affaires sanitaires et sociales de veiller à une diffusion adéquate de la présente note d'information et de bien vouloir nous informer de toutes les réflexions et questions qui ne manqueront pas d'être formulées.

*Le Directeur des Hôpitaux
Gérard VINCENT*

*Le Directeur Général de la Santé
Jean-François GIRARD*

TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau I	Différentes maladies connues en 1996	10
Tableau II	Mutations observées dans le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker	19
Tableau III	Mutations observées dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob	20
Tableau IV	Facteurs de multiplication de la dose infectante selon la voie d'inoculation d'après Kimberlin	24
Tableau V	Nombre de cas d'encéphalopathies spongiformes bovines dans le monde	41
Tableau VI	Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique et familiale: comparaison clinique selon la mutation codon 200- codon 178	51
Tableau VII	Maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes	53
Tableau VIII	Niveaux infectieux des tissus et des fluides corporels d'animaux infectés en phase clinique	62
Tableau IX	Infectiosité des organes	62
Tableau X	Mode de transmission	64
Tableau XI	Inactivations recommandées par la circulaire	84
Tableau XII	Précautions à prendre pour prévenir la maladie de Creutzfeldt-Jakob	85

FIGURES

Figure 1	Structure moléculaire des PrP	14
Figure 2	Substitution d'un acide aminé sur le gène	19
Figure 3	Substitution des acides aminés sur le gène	20
Figure 4	Immunoblot permettant la mise en évidence de la PrP ^{RES}	30
Figure 5	Hypothèses de transmission	67
Figure 6	Le grand recyclage	78

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION	6
II- HISTORIQUE	8
III- LES PRIONS	12
III-1- Structure	13
III-1-1- Protéine Prion : PrP	15
III-1-2- Protéine Prion Cellulaire : PrP ^c	15
III-1-3- Protéine Prion Scrapie : PrP ^{sc}	16
III-1-4- Différences entre protéine cellulaire et protéine scrapie	17
III-2- Gène	18
III-3- Mutations observées dans les formes dites familiales	18
III-3-1- Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker : GSS	18
III-3-2- Maladie de Creutzfeldt-Jakob : MCJ	20
III-4- Propriétés	21
III-4-1- Taille	21
III-4-2- Résistance	21
III-4-3- Absence de réaction immunitaire	22
III-4-4- Constantes biologiques	22
III-4-5- Notions de souches	22
III-4-6- Transmission	23
III-5- Nature des prions	24

III-5-1- Hypothèses où l'agent à sa propre information	25
III-5-2- Hypothèses où l'agent est dépourvu d'acides nucléiques	25
III-5-3- Conclusion	26
IV- LES MALADIES A PRIONS	27
IV-1- Le diagnostic	28
IV-1-1- Le diagnostic clinique	28
IV-1-2- Le diagnostic au laboratoire	29
IV-2- Les maladies animales	32
IV-2-1- La tremblante du mouton	32
IV-2-1-1- Epidémiologie	32
IV-2-1-2- Etiologie	33
IV-2-1-3- Clinique	34
IV-2-1-4- Prophylaxie	36
IV-2-2- L'encéphalopathie transmissible du vison	37
IV-2-2-1- Epidémiologie	37
IV-2-2-2- Transmission	37
IV-2-2-3- Clinique	38
IV-2-3- L'encéphalopathie spongiforme bovine : ESB	38
IV-2-3-1- Epidémiologie	39
IV-2-3-2- Etiologie	39
IV-2-3-3- Clinique	40
IV-2-3-4- Prophylaxie	42
IV-3- Les maladies humaines	42
IV-3-1- Le Kuru	43

IV-3-1-1- Epidémiologie	43
IV-3-1-2- Etiologie	44
IV-3-1-3- Clinique	44
IV-3-1-4- Thérapeutique	46
IV-3-2- La maladie de Creutzfeldt-Jakob	46
IV-3-2-1- Epidémiologie	46
IV-3-2-2- Clinique de la forme sporadique	48
IV-3-2-3- La forme dite familiale	49
IV-3-2-4- La forme juvénile	50
IV-3-2-5- Les formes iatrogènes	52
IV-3-2-6- Les formes anglaises	53
IV-3-3- Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker	55
IV-3-3-1- Epidémiologie	55
IV-3-3-2- Clinique	56
IV-3-4- L'insomnie familiale fatale	57
IV-3-5- La maladie d'Alpers	58
V- INFECTIVITE	59
V-1- Infection expérimentale	60
V-2- Le titre infectieux	61
V-3- Détermination du degré infectieux	61
VI- TRANSMISSION	63
VI-1- Les différents modes de transmission	64
VI-2- Voie orale	65

VI-3- Contaminations iatrogènes	65
VI-3-1- Inoculations thérapeutiques	65
VI-3-2- Inoculations accidentelles	66
VI-3-3- Transplantations	67
VII- METHODES D'INACTIVATION	70
VII-1- Inactivation chimique	70
VII-1-1- Produits basiques	70
VII-1-2- Produits oxydants	71
VII-1-3- Produits aldéhydiques	71
VII-1-4- Les alcools	72
VII-1-5- Produits divers	72
VII-2- Inactivation physique	73
VII-3- Associations	74
VIII- PREVENTION	75
VIII-1- Chaîne alimentaire	76
VIII-1-1- Alimentation des animaux	77
VIII-1-2- Abattage des animaux	77
VIII-2- Prévention en milieu hospitalier	79
VIII-2-1- Circulaire du 12 juillet 1994	79
VIII-2-2- Circulaire du 11 décembre 1995	81
VIII-2-2-1- Situations à risque	81
VIII-2-2-1-1- Patients à risque	81
VIII-2-2-1-2- Nature de l'acte	83

VIII-2-2-2- Procédés d'élimination des A.T.N.C.	83
VIII-2-2-2-1- Trempage et nettoyage	83
VIII-2-2-2-2- Inactivation	83
VIII-2-2-2-3- En pratique	84
VIII-2-2-3- Situations particulières	86
VIII-2-2-3-1- Accidents professionnels	86
VIII-2-2-3-2- Chambre et décès du patient	86
VIII-2-2-3-3- En anatomopathologie	88
VIII-3- Hormones extractives	89
VIII-4- Spécialités et préparations magistrales fabriquées à partir de tissus bovins	90
VIII-5- Dérivés du sang	92
VIII-6- Greffes de cellules, de tissus, d'organes	93
VIII-7- Biomatériaux	95
VIII-8- Déchets	95
IX- CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE	100
ANNEXES	107
TABLEAUX et FIGURES	121

BON A IMPRIMER N° 34

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

COUTAT (Chrystelle). — Maladies à prions, transmission et prévention au 30 septembre 1996. — 151 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1996).

RESUME :

Après avoir effectué l'historique des maladies à prions animales et humaines, nous décrivons, dans une première partie, les prions.

La seconde partie est consacrée à la description des maladies animales et humaines connues (épidémiologie, clinique). Un paragraphe concernant le diagnostic débute cette partie.

L'étude de l'infectivité, de la transmission et de la prévention constitue les trois dernières parties. La prévention se fait au niveau de la chaîne alimentaire afin d'essayer d'éradiquer les maladies dues aux contaminations d'origine animale. D'autre part, elle repose sur des mesures strictes à adopter en milieu hospitalier, au niveau des médicaments, des dérivés sanguins, des greffes, des biomatériaux et des déchets.

MOTS-CLES :

- Prions (maladies à).
- Inactivation.
- Chaîne alimentaire.
- Milieu hospitalier.

**JURY : Président
Juges**

- : Madame CHASSAING, Pharmacien, C.H.S. Esquirol.
- : Madame le Professeur BOSGIRAUD.
Madame DELEBASSEE, Maître de Conférences.
Monsieur NICOT, Docteur en Pharmacie,
Pharmacien biologiste.