

refuse l'article soumis. Toutefois, une lettre indignée des auteurs convainc l'éditeur, qui publie l'article. L'afflux de courrier suscité par cet article ne suffit pas à convaincre les autorités de l'importance de ces travaux. Comme la maladie de la tremblante a peu d'impact économique, le Centre britannique de recherche pour l'agriculture refuse de financer ce type d'études.

LE RÔLE DES ÉPIDÉMIOLOGISTES

CNEVA/Lyon



3. Mouton atteint de la tremblante.

Dans les années 1970, beaucoup considèrent encore les encéphalopathies spongiiformes transmissibles comme des maladies virales. C. Gajdusek montre que l'encéphalopathie transmissible du vison est consécutive à la consommation de viande de moutons atteints de tremblante et que la maladie se transmet de vison à vison par contact, morsures et cannibalisme. En 1972, il publie un article où il met en parallèle le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladies qu'il décrit comme des encéphalopathies spongiiformes subaiguës d'origine virale.

En 1976, le prix Nobel de médecine récompense C. Gajdusek pour 20 années de travaux sur les maladies virales à évolution lente. C. Gajdusek pense que l'encéphalopathie transmissible du vison, le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont une origine commune : la tremblante du mouton. Pourtant, les enquêtes épidémiologiques ne confirment pas cette hypothèse.

L'étude épidémiologique entreprise antérieurement par V. Zigas et C. Gajdusek en Nouvelle-Guinée avait montré qu'à partir de 1960 le nombre de morts par kuru avait diminué. L'extinction progressive de la maladie semblait coïncider avec celle des pratiques de rites funéraires cannibales interdits par les autorités à partir de 1955. C. Gajdusek avait assisté à un festin cannibale où femmes et enfants mangeaient cervelle et abats de personnes décédées, tandis que les hommes ingéraient les muscles. Reprenant tous les cas de kuru, V. Zigas et C. Gajdusek ont remarqué qu'ils s'étaient tous produits après un festin cannibale. Le caractère familial de la maladie était patent : seuls les membres de la famille étaient conviés à ce genre de cérémonie. Ingérant les organes les plus contaminés, les femmes et les enfants étaient le plus exposés.

Quant à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qui a fait l'objet, dans les années 1970, de grandes enquêtes épidémiologiques en France, en Grande-Bretagne,

au Japon, au Chili et en Italie, son incidence était de 0,4 à 1 cas par million d'habitants. Les études épidémiologiques françaises ont été menées par Françoise Cathala, neurologue à l'Hôpital de la Salpêtrière, qui collaborait avec C. Gajdusek et ses collègues.

Au début des années 1970, F. Cathala commence à travailler avec Louis Court, médecin militaire, électrophysiologiste et élève de Latarjet : ils mettent en évidence des anomalies électroencéphalographiques qui précèdent l'apparition des signes cliniques. En 1972, elle entreprend une étude épidémiologique sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qu'elle poursuit jusqu'en 1982. Elle réalise également, avec Jacqueline Chatelain, une étude épidémiologique sur la tremblante qui ne montre aucun passage de cette maladie du mouton à l'homme.

Les études épidémiologiques chez l'homme révèlent trois modes possibles d'apparition de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : les formes apparemment sporadiques, les formes infectieuses et les formes familiales. Ces dernières ne représentent que cinq à six pour cent de la totalité des cas recensés. Certaines personnes ont été contaminées lors d'une intervention chirurgicale : le premier cas, rapporté en 1974, est celui d'une femme de 55 ans qui a reçu une greffe de cornée prélevée sur une personne décédée. L'incubation de la maladie a duré 18 mois, et le décès est survenu huit mois après l'apparition des premiers signes cliniques.

D'autres cas ont suivi l'administration d'hormone de croissance extraite d'hypophyses humaines prélevées sur des cadavres (certaines provenant de personnes mortes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob). En mai 1984, à San Francisco, un jeune homme de 21 ans se plaint de vertiges et décède six mois plus tard. L'autopsie révèle des lésions cérébrales compatibles avec une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Il avait été traité par l'hormone de croissance entre 1963 et 1977.

En 1984, deux autres cas sont déclarés aux États-Unis, qui décident, le 19 avril 1985, de suspendre l'administration d'hormone de croissance. Quasi simultanément, un cas est rapporté en Grande-Bretagne. Une enquête rétrospective révèle un premier cas en 1979. En 1993, Clarence Gibbs, dans le laboratoire de C. Gajdusek, montre que l'hormone de croissance d'origine humaine peut déclencher une maladie de Creutzfeldt-Jakob : il injecte à des singes-écureuils de l'hormone qui provient de lots américains datant d'avant 1985 et les rend malades.

En France, Annick Alperovitch, à l'Hôpital de la Salpêtrière, entreprend des études épidémiologiques sur les patients traités par l'hormone de croissance. L'enquête publiée en 1989 montre qu'aucun cas suspect n'a pu être identifié chez les 1 698 personnes traitées par l'hormone de croissance entre 1959 et 1985. Les premiers cas sont mis en évidence en 1989, une vingtaine sont recensés en 1993, et 34 en 1995. Aux États-Unis et en Grande-Bretagne, les traitements utilisant l'hormone de croissance sont interrompus ; ils ne seront repris qu'après la mise au point, en 1986, de l'hormone fabriquée par génie génétique. En France, les traitements en cours ne sont pas arrêtés, et ce n'est qu'en 1988 que l'hormone biosynthétique est prescrite.

Dans les années 1980, le manque de précautions dans la sélection des prélèvements d'hypophyses entraîne une contamination des personnes traitées. En 1995, sur les 52 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob répertoriés dans le monde, 34 sont français.

Le fait que les hypophyses étaient prélevées dans les services de neurologie aurait dû inciter à une prudence extrême, puisque les personnes atteintes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob y sont hospitalisées. Par ailleurs, on savait depuis longtemps que l'agent responsable de ce type de maladie est très résistant. L'organisation française en charge du traitement par l'hormone de croissance impliquait l'association France-Hypophyse, l'Institut Pasteur et la Pharmacie centrale des hôpitaux de l'Assistance publique de Paris. L'enquête menée en 1992 par l'Inspection générale des affaires sociales souligne que la collecte et les prélèvements des hypophyses n'ont pas été faits selon les règles de sécurité. En 1993, plusieurs responsables ont été mis en examen pour homicide involontaire. Cette affaire allait être suivie, en 1996, de la crise internationale liée à l'encéphalopathie spongiiforme bovine.

L'encéphalopathie spongiforme bovine apparaît pour la première fois au Royaume-Uni en novembre 1986. Des examens histologiques du cerveau des animaux atteints révèlent des lésions caractéristiques de la tremblante du mouton. Une enquête épidémiologique montre, en 1988, que les farines d'origine animale incorporées dans la ration alimentaire des ruminants est à l'origine de l'épidémie. En 1980, le mode de fabrication de ces farines avait été modifié, par souci de rentabilité.

LA CRISE DE 1996

Une commission d'étude, présidée par un zoologue d'Oxford, Richard Southwood, est nommée en 1988. Dans ses conclusions, publiées en 1989, cette commission estime peu probable que l'encéphalopathie spongiforme bovine soit transmissible à l'homme, puisque, jusqu'alors, personne n'a décrit de pathologie liée à la consommation de viande d'animaux atteints de la tremblante (à cette occasion, nous avons appris que depuis longtemps nous mangions sans le savoir de la viande en provenance de moutons malades et nous continuons d'ailleurs à le faire).

Le fait qu'une barrière d'espèce avait été franchie – la maladie passant du mouton à la vache –, n'inquiète guère la commission, qui n'envisage pas que la maladie puisse passer de la vache à l'homme. Compte tenu de l'ampleur de l'épizootie qui touchait les bovins britanniques, il est étonnant qu'aucune expérience de transmission de la maladie au chimpanzé n'ait été tentée, ou que, si de telles expériences ont été faites, leurs résultats n'aient pas été communiqués.

C'est en juillet 1990 qu'un article publié dans la revue médicale *The Lancet* évoque l'éventualité d'une telle transmission à l'homme. Avant même la parution de cet article, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes de Bruxelles interroge la Commission interministérielle française pour savoir s'il y a lieu d'interdire la totalité des farines animales destinées à l'alimentation du bétail. En juin 1990, la Commission de Bruxelles préconise l'interdiction de ces farines pour les seuls bovins, mais le comité vétérinaire de la Communauté européenne estime qu'en l'état des connaissances les animaux atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine ne sont pas dangereux pour la santé humaine.

Les Britanniques étant de plus en plus nombreux à bannir le bœuf de leur alimentation, le premier Ministre John Major et le ministre britannique de la Santé, Stephen Dorell, tentent de rassurer la population en affirmant, en décembre 1995,

qu'il n'y a «aucun risque envisageable». Pourtant, le 20 mars 1996, S. Dorell annonce officiellement que, sur dix personnes atteintes d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, huit sont décédées. Il reconnaît ainsi la possible transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine à l'homme. L'article scientifique correspondant à cette annonce paraît le 6 avril 1996 dans la revue *The Lancet*. La maladie de Creutzfeldt-Jakob atypique atteint des personnes jeunes (de moins de 30 ans, en moyenne) qui présentent des symptômes proches de ceux du kuru.

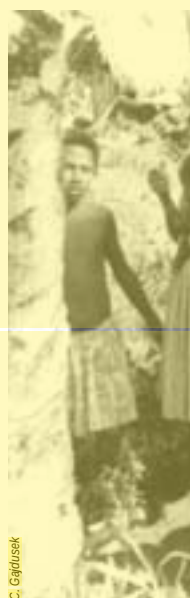
L'annonce britannique déclenche une crise européenne : le marché de la viande s'effondre, les instances européennes s'affolent. Dès le 22 mars, la France décide un embargo sur les importations de viande bovine et d'animaux vivants en provenance du Royaume-Uni. Le 27 mars, l'Union européenne met en place un embargo total sur tous les bovins et sur les produits dérivés. Les conséquences sociales, économiques et politiques de cette crise sont considérables : inquiétude des consommateurs, baisse du prix de la viande, abattage massif du bétail, etc.

En France, à la suite de la mise en place, le 17 avril 1996, d'un comité d'experts sur les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, un rapport de synthèse est remis en septembre au gouvernement français. Il précise que ces encéphalopathies «sont probablement la conséquence de l'infection par des agents dont les propriétés sont totalement atypiques et les distinguent des autres micro-organismes». C'est pourquoi ils sont dénommés «agents transmissibles non conventionnels».

Différentes hypothèses sur la nature de l'agent responsable des encéphalopathies spongiformes transmissibles sont évoquées : virales, protéiques et mixtes. L'absence de particules virales spécifiques, l'insensibilité des fractions infectieuses aux ultraviolets et nucléases et l'absence de réaction immunitaire vont à l'encontre de l'hypothèse virale. Toutefois, la nature rétrovirale de l'agent infectieux a été avancée, car certains rétrovirus

créent des modifications membranaires sans activer le système immunitaire.

Depuis près de 20 ans, Stanley Prusiner, à l'Université de San Francisco, explore l'hypothèse protéique. En 1981, à partir d'extraits hautement purifiés de cerveaux de hamsters inoculés avec l'agent de la tremblante, il démontre, avec son équipe, que l'infectiosité de cet agent dépend d'une protéine hydrophobe. En 1982, il montre que les dépôts retrouvés dans les cerveaux d'animaux malades sont en grande partie constitués de cette protéine, considérée comme le principal constituant de la particule infectante. L'hypothèse protéique de Prusiner est confortée par le fait que les fractions infectieuses les plus purifiées sont presque exclusivement constituées d'une protéine, nommée «prion» ou PrP, dont un changement de conformation (ou arrangement spatial) semble lié à l'apparition d'une encéphalopathie spongi-



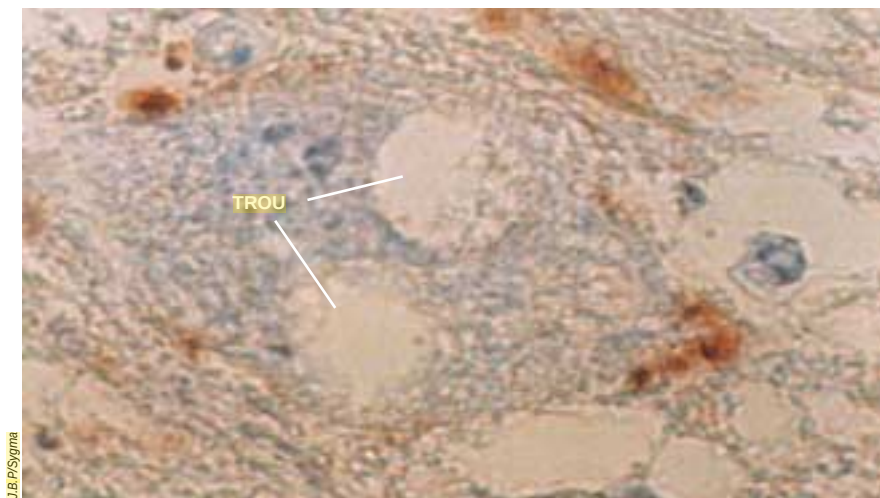
C. Gajdusek



4. CARLETON GAJDUSEK (au premier plan) essaie de comprendre l'origine de l'épidémie de kuru qui frappe la population des Fores, en Nouvelle-Guinée, et répertorie les prélèvements sanguins qui ont été effectués sur ce groupe ; chacun présente un tube contenant le prélèvement qui sera analysé, à la recherche de l'agent pathogène.

forme. Cet agent transmissible non conventionnel dérive d'une protéine cellulaire normale, la PrP-c, surtout présente, chez les personnes saines, à la surface des neurones. Chez les personnes infectées, la forme pathogène s'accumule dans le cytoplasme des neurones. Cette forme ne diffère de la protéine normale que par des modifications de conformation, qui la rendent plus résistante, notamment à l'action destructrice de certaines enzymes.

La forme pathogène de la PrP (PrP-Sc) serait capable de déclencher le changement de conformation de la protéine normale. Cette modification se propagerait de proche en proche, conduisant à



J.B. P. Sigma

5. UNE COUPE HISTOLOGIQUE montre que ce cerveau est parsemé de trous, où le tissu cérébral et les neurones ont été détruits. Cet aspect «spongieux» est caractéristique de la tremblante chez le mouton et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme.

l'association de deux molécules PrP-Sc. S. Prusiner développe ainsi le concept de maladie post-transcriptionnelle, c'est-à-dire due non pas à la synthèse (ou transcription) de la protéine, mais à un désordre de l'ingénierie de la synthèse protéique aboutissant à l'accumulation d'une protéine normale sous une forme biochimique pathologique. Les molécules chaperonnes qui participent à un repliement correct des protéines participeraient aux mécanismes de la conversion pathogène.

Dans l'hypothèse du «virino» proposée par l'équipe anglaise de A.G. Dickinson, les agents infectieux seraient des particules constituées d'une information génétique propre, entourée de molécules fabriquées par l'hôte, ce qui expliquerait l'absence de réactions immunitaires ; mais la molécule support de l'information génétique n'a toujours pas été identifiée.

Proposée par Charles Weissmann en 1991, la théorie de l'«holopron» fait une synthèse qui tient compte de l'ensemble des données. L'agent infectieux, l'holopron, serait constitué de l'association d'un petit acide nucléique, le «copron», dont la nature reste à préciser, avec l'«apopron» (la protéine PrP pathogène). Dans ce modèle, le copron serait responsable de la variabilité de la souche, et l'apopron des phénomènes neuropathologiques qui entraînent la mort neuronale.

Des travaux sur la levure confortent l'hypothèse du prion : des protéines s'y comportent comme des éléments génétiques héréditaires, qui peuvent acquérir une nouvelle conformation et contraindre d'autres protéines du même type à adopter la même conformation. Dans un article publié en 1997, l'équipe de Dominique Dormont, du CEA, à Saclay, avance pourtant que l'encéphalopathie spongiforme bovine peut être transmise à des souris par injection dans le cerveau

d'extraits de cerveaux où la protéine pathogène est indétectable ; l'hypothèse d'un agent infectieux inconnu est relancée. D. Dormont, médecin militaire, a été l'élève de Louis Court, lui-même élève de Latarjet. L'implication des médecins militaires dans les recherches sur les encéphalopathies spongiformes bovines est caractéristique du paysage français. Les grands organismes de recherche hésitant à impliquer leurs chercheurs dans ce type de travaux, les militaires ont investi ce secteur.

LES INCERTITUDES

Depuis 1996, de nombreuses recherches sur les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles ont été entreprises, mais ces maladies soulèvent encore de nombreuses questions. Les moutons atteints aujourd'hui de tremblante ne sont-ils pas malades à cause de l'ingestion de farines contaminées par l'agent infectieux de l'encéphalopathie spongiforme bovine ? Dans ce cas, l'ingestion de mouton atteint de tremblante ne risque-t-elle pas de produire, à long terme, chez l'homme, une maladie de Creutzfeldt-Jakob ? Faute de réponse à cette question, du moins faudrait-il analyser les tissus nerveux des moutons atteints de tremblante pour vérifier que l'agent infectieux n'est pas d'origine

bovine. Si la tremblante se révélait être d'origine bovine, des mesures sanitaires devraient être prises, afin que cette pathologie ne se propage pas. Par ailleurs, pourquoi n'a-t-on jamais pris les mesures nécessaires pour enrayer l'épizootie de tremblante ?

Une mise en perspective historique révèle les faiblesses du système de vigilance et la fâcheuse tendance des responsables politiques à vouloir nier les problèmes tant qu'une crise médiatique n'a pas éclaté. Ne considérer que des intérêts à court terme conduit inévitablement à délaisser des sujets de recherche qui paraissent dénués d'intérêt, mais qui, à long terme, peuvent se révéler cruciaux. À trop vouloir canaliser la recherche, le risque est réel d'aboutir à une concentration excessive des financements dans un nombre restreint de secteurs, et de laisser démunis ceux qui s'intéressent à des thèmes moins à la mode.

L'histoire des contaminations par l'hormone de croissance et de la crise de la «vache folle» révèle les failles d'un système qui ne réagit que lorsque les dégâts sont déjà importants. Tant que les doutes restent confidentiels et ne sont pas relayés par les médias, les actions publiques ont des difficultés à se mettre en place, les intérêts économiques prenant le pas, dans un premier temps, sur toute autre considération. Lorsqu'une crise sanitaire éclate, les médias critiquent les responsables politiques, et les décideurs tentent de rassurer, expliquant que le risque zéro n'existe pas, que la panique n'est pas de mise et que le tabac ou la voiture sont autrement dangereux.

Les relations entre responsables politiques et citoyens reposent sur un principe de confiance qui, lorsqu'il est mis en défaut, remet en question la légitimité des décideurs et des experts. Pour permettre le retour de la confiance, de nouvelles pratiques devraient se généraliser : l'accès à une meilleure information, la transparence des mécanismes de décision dans les situations de risque, l'encouragement à la pluralité des recherches et la mise en place de systèmes d'expertise indépendants fonctionnant en permanence et diffusant largement leurs conclusions.

Brigitte CHAMAK est biologiste et historienne des sciences (unité INSERM U158, à l'Hôpital des Enfants malades).

S. PRUSINER, *Les maladies à prions*, in *Pour la Science*, n° 209, pp. 42-50, mars 1995.

S. PETITJEAN, *La crise de la «vache folle»*, Les dossiers de l'environnement de l'INRA : Vache folle, n° 13, 1996.

P. BEAUVAIS et **T. BILLETTE DE VILLEMEUR**,

Maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres maladies à prions, Médecine-Sciences, éditions Flammarion, 1996.

C. LASMÉZAS et al., *Transmission of the BSE Agent to Mice in the Absence of Detectable Abnormal Prion Protein*, in *Science*, vol. 275, pp. 402-404, 1997.

J.-P. DESLYS, *Les maladies à prions*, in *Les sociétés cellulaires*, dossier *Pour la Science*, pp. 110-116, avril 1998.