

Introduction générale

Les agents des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST)* sont responsables de maladies neurodégénératives fatales chez l'homme (maladie de Creutzfeldt-Jakob, insomnie fatale familiale, syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Kuru) et chez les animaux (tremblante ovine et caprine, encéphalopathie spongiforme bovine, encéphalopathie spongiforme féline, encéphalopathie transmissible du vison, dépérissement chronique des cervidés). L'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) est une maladie nouvelle apparue en 1985 au Royaume-Uni, puis s'est propagée ensuite dans les autres pays européens et en particulier en France (premier cas identifié en 1990). La tremblante des ovins est en revanche connue depuis plus de deux siècles en Europe. Elle se distingue de l'ESB par sa contagiosité et la distribution de la protéine prion pathologique PrP^{sc} dans les tissus périphériques. L'agent de l'ESB est transmissible des bovins à l'homme chez lequel il provoque une forme particulière (variant) de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. En revanche, l'agent de la tremblante ovine semble sans danger pour l'homme.

Jusqu'en 1992, date du premier rapport réalisé à la demande du ministre de la recherche, Hubert Curien, par une commission de 9 chercheurs présidée par Dominique Dormont, les recherches poursuivies en France sur les EST étaient le fait d'un petit réseau informel qui a été à l'origine d'un premier programme de recherches piloté par l'INSERM. L'annonce faite le 20 mars 1996 par les autorités du Royaume-Uni que 10 britanniques venaient de succomber à une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à l'ESB, entraîne une crise de confiance sans précédent des consommateurs. Interpellée, la communauté scientifique incluant l'INRA est alors brutalement placée devant un ensemble de questions nouvelles qui l'obligent à recentrer sa stratégie en termes d'expertise collective.

La mise en place à cette occasion, du comité interministériel d'experts sur les EST animé par Dominique Dormont (et auquel 8 chercheurs INRA participaient) a été un facteur très important dans la mobilisation de la communauté scientifique française et en particulier de l'INRA**. Depuis 1993, les chercheurs INRA du département de génétique animale réfléchissent aux conditions de développement de projets de recherche nouveaux sur les maladies à prions et en particulier sur la tremblante ovine qui sévissait de façon spectaculaire dans un troupeau ovin expérimental (INRA, domaine de Langlade). Les chercheurs concernés de ce département ont eu un rôle moteur dans la mobilisation ultérieure des autres départements.

En effet, à partir de l'automne 1996, des chercheurs INRA appartenant à 6 départements de recherche différents (génétique animale, santé animale, physiologie animale, transformation des produits animaux, hydrobiologie et faune sauvage, économie et sociologie rurale) ont décidé de s'engager dans des projets de recherche centrés sur les maladies à prions. Cet intense effort de mobilisation s'est accompli essentiellement par mobilité thématique (et non pas à la faveur de recrutements nouveaux), ce qui a représenté pour chacun des chercheurs engagés un effort personnel de remise en cause l'obligeant à repartir de zéro dans un domaine totalement nouveau, en abandonnant des recherches où chacun avait acquis un positionnement national et international.

Cette mobilisation collective importante a été favorisée par trois facteurs différents :

- l'exceptionnelle demande sociétale résultant d'une crise de confiance sans précédent touchant à la fois le consommateur et le citoyen,
- l'ensemble des nombreuses questions nouvelles posées par la problématique «prions» qui a profondément excité la curiosité et l'intérêt des chercheurs de disciplines différentes,
- et enfin, la mise en place rapide de nouveaux moyens financiers, à la faveur d'une série d'appels d'offres successifs (INRA en interne, interministériels, Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) Prions, Union Européenne) qui ont exercé un effet incitatif puissant.

Dans ce contexte nouveau, les objectifs prioritaires de l'INRA ont été les suivants :

- tout d'abord, créer les conditions optimales pour la mise au point des différents outils indispensables au développement des recherches sur les EST :
 - . les souris transgéniques pour les infections expérimentales,
 - . les lignées de cultures cellulaires pour la propagation *in vitro* du prion,
 - . les anticorps monoclonaux anti protéine prion (PrP),
 - . les techniques immunocytochimiques pour identifier la protéine prion pathogène PrP^{sc} dans les tissus infectés,
 - . les méthodes de génotypage à grande échelle du gène PrP chez les ovins,
 - . les approches épidémiologiques adaptées,
 - . et surtout toute la logistique appropriée pour la manipulation des prions en toute sécurité au laboratoire et dans les animaleries (souris et gros animaux) ;
- parallèlement, organiser des instances nouvelles pour la coordination (comité d'action incitative programmée, bureau permanent des recherches EST) et l'animation scientifique interdisciplinaire (séminaires réguliers) de façon à assurer les meilleures conditions pour favoriser les échanges entre les équipes et la cohérence des projets entre eux ;
- et enfin, mettre en place des moyens nouveaux en termes de ressources humaines (redéploiements, recrutements).

* Dans l'ensemble des textes de ce numéro, le terme Encéphalopathie Spongiforme Transmissible (EST) a été préféré au terme Encéphalopathie Spongiforme Subaiguë Transmissible (ESST) utilisé antérieurement.

** Voir à ce sujet l'analyse critique du fonctionnement de ce comité interministériel faite par Jacqueline Estades et Elisabeth Rémy dans l'ouvrage *L'expertise en pratique : les risques liés à la vache folle et aux rayonnements ionisants*, 249 pages, L'Harmattan éditeur, novembre 2003.

Plus d'une vingtaine d'équipes INRA se sont engagées depuis 1996. A partir des nouveaux outils mis à disposition des différentes équipes, les recherches se développent et les résultats obtenus ont été présentés et discutés lors des séminaires organisés en 1998, 2000 et 2003. Ces résultats ont été valorisés par un nombre important de publications et ont été concrétisés au niveau des applications par la mise au point de tests rapides de diagnostic des EST (contribution au test Biorad pour l'ESB, convention avec l'Institut Pourquier pour la tremblante ovine) ainsi que par un plan ambitieux de contrôle génétique et d'éradication de la tremblante dans les troupeaux ovins français. Dans le domaine de la biosécurité du retraitement des farines animales, un brevet a été pris en mars 2004.

A l'issue du dernier séminaire, la direction scientifique Animal et Produits Animaux a décidé de valoriser l'ensemble des résultats obtenus et des connaissances en découlant, par la réalisation de ce numéro hors série. L'objectif était de présenter au plus grand nombre l'ensemble des avancées scientifiques et des axes de recherche actuels sur les prions, menés dans les différentes disciplines.

Ce numéro hors série de la revue « Productions Animales » comprend 3 chapitres structurés autour des questions nouvelles que les chercheurs se sont attachés à résoudre : les animaux modèles, la caractérisation des souches et la nature de l'agent, la protéine prion cellulaire, la pathogénie des EST, la variabilité de la résistance aux EST et enfin l'épidémiologie et la lutte contre les EST. En outre à la fin du numéro, figurent des annexes présentant successivement : la liste des publications scientifiques réalisées à partir des résultats obtenus, la liste des séminaires scientifiques organisés en interne, et enfin la liste des 18 projets scientifiques européens dans le domaine des EST, impliquant des équipes INRA comme coordinateur ou comme partenaire, illustrant ainsi leur positionnement international.

Jean-Michel ELSÉN
Jean-Marie AYNAUD

Direction Scientifique *Animal*
et *Produits Animaux*