

# Relever le défi des MALADIES À PRIONS



ACTES DE LA CONFÉRENCE ET RAPPORT DE L'ATELIER  
DE LA PLANIFICATION DE LA RECHERCHE SUR INVITATION



EDMONTON (ALBERTA)  
LES 25, 26 ET 27 SEPTEMBRE 2003



# Relever le défi des MALADIES À PRIONS



ACTES DE LA CONFÉRENCE ET RAPPORT DE L'ATELIER  
DE LA PLANIFICATION DE LA RECHERCHE SUR INVITATION

EDMONTON (ALBERTA)  
LES 25, 26 ET 27 SEPTEMBRE 2003

Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC  
Siebens-Drake Research Institute, bureau 214  
The University of Western Ontario  
1400 Western Road  
London (ON) N6G 2V4  
Télc. (519) 661-4226  
[www.irsc-cih.gc.ca](http://www.irsc-cih.gc.ca)

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada (2004)  
N° de cat. : MR21-52/2004F-PDF  
ISBN 0-662-77471-X





## Table des matières

Préface .....	v
Sommaire .....	1
Introduction .....	6
Actes de la conférence .....	8
Rapport de l'atelier de planification de la recherche sur invitation .....	26
<b>Annexe I :</b>	
Comité organisateur, Prix de jeune chercheur et participants à l'atelier de planification de la recherche .....	36
<b>Annexe II :</b>	
Ordre du jour de la conférence .....	38
<b>Annexe III :</b>	
Ordre du jour de l'atelier de planification de la recherche sur invitation .....	42
<b>Annexe IV :</b>	
Résumé des communications et biographies des conférenciers .....	43
<b>Annexe V :</b>	
Les maladies à prions au Canada - Survol .....	69
<b>Annexe VI :</b>	
Opinion publique au Canada sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) .....	76
<b>Annexe VII :</b>	
Installations canadiennes de recherche sur les ETS .....	79
<b>Annexe VIII :</b>	
Glossaire des termes et acronymes .....	85
<b>Annexe IV :</b>	
Coordonnées des personnes ressources .....	90







## PRÉFACE

Au cours des deux dernières décennies du vingtième siècle, l'impact dévastateur de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), une maladie à prions, sur la santé humaine et animale et sur l'économie, a été cruellement ressenti au Royaume-Uni. Reconnaissant que l'ESB peut aussi avoir des répercussions sur la santé et l'économie canadienne, Santé Canada a organisé plusieurs réunions pour discuter des maladies à prions. Ces réunions ont fait ressortir la nécessité d'élaborer un plan à long terme au Canada pour relever les défis que posent ces maladies sur les plans de la santé, de l'économie et de la recherche. C'est dans cette optique qu'est née la présente conférence.

La conférence « Relever le défi des maladies à prions » devait au départ se tenir à l'automne 2001. L'attaque contre le World Trade Center et le Pentagone et les empoisonnements subséquents par le bacille du charbon aux États-Unis ont obligé les organisateurs de la conférence à faire des pieds et des mains pour s'attaquer à une question devenue subitement plus urgente : le bioterrorisme et les maladies qui en résultent. Reportée en avril 2003 à Toronto, la conférence a de nouveau été prise dans le tourbillon d'un autre genre de bioterrorisme naturel, l'épidémie du SRAS qui a frappé le Grand Toronto et l'avis donné par l'Organisation mondiale de la santé décourageant les voyageurs de se rendre dans cette ville. La conférence a donc encore une fois été annulée; mais le besoin criant d'étudier les maladies à prions et leur impact a été souligné avec éclat juste un mois plus tard en mai 2003, au moment où le premier cas canadien d'ESB a été signalé. Malheureusement, ces retards ont fait en sorte que lorsque la première vache atteinte de l'ESB a été identifiée en Alberta, nous n'avions pas encore de plan à long terme pour gérer la situation.

Finalement, la conférence a eu lieu les jeudi 25 septembre et vendredi 26 septembre 2003 à Edmonton, en Alberta, et a réuni des scientifiques, des étudiants et des travailleurs de la santé provenant d'universités, d'instituts et de gouvernements du Canada, des États-Unis et d'Europe. À la suite de cette conférence de recherche, un groupe de travail s'est réuni le samedi 27 septembre pour déterminer la façon d'accroître les possibilités de recherche au Canada et d'améliorer les résultats de la recherche sur les prions et les maladies à prions. Le programme de la conférence prévoyait l'examen de quatre thèmes : les services et systèmes *biomédicaux, cliniques* et *sanitaires*, ainsi que la santé des populations telle qu'influencée par les *facteurs sociaux, culturels et environnementaux*.

Les résultats de la conférence et de l'atelier du groupe de travail sont exposés dans le présent rapport. Les domaines importants de recherche et de renforcement des capacités ont été cernés et des plans ont été mis en place pour s'y attaquer. Il reste à donner suite à ces plans; or, les ressources actuelles sont tellement limitées, nous n'avons pas encore d'infrastructure au Canada pour s'attaquer aux maladies à prions du point de vue du diagnostic, de la surveillance, du contrôle thérapeutique et du traitement. Ne disposant que d'un laboratoire de niveau de confinement quatre à Winnipeg et d'un nombre relativement faible d'installations de niveau trois au pays, nous n'avons pas l'infrastructure suffisante pour effectuer ce travail. Nous devons nous doter des ressources nécessaires et recruter des gens, et nous avons besoin également de construire les installations qu'il nous faut. Nous ne pourrions y arriver sans les gens ni sans les installations. Il reste à voir comment





nous pourrions maintenir ces installations une fois que les dangers immédiats qui nous menacent se seront atténués.

Bien que les maladies à prions et leurs conséquences relèvent du mandat des IRSC, elles s'inscrivent également dans la mission du gouvernement canadien en matière de santé humaine, de développement économique et d'innovation. En effet, tous les intervenants et les décideurs devraient considérer qu'il est urgent de s'attaquer à ce domaine. Les secteurs tant public que privé devraient collaborer au financement ainsi qu'à la recherche elle-même. Nous devons mettre de l'avant des politiques de façon à être prêts à parer aux éventualités, et ces politiques devraient se fonder sur des données scientifiques. La conférence, et le rapport qui en découlera, visent donc à nous éclairer sur la façon dont les politiques peuvent être élaborées et mises en œuvre à la lumière des données scientifiques. Les gouvernements fédéral et provinciaux de même que le secteur privé assument tous la responsabilité de mener à bien cette tâche.

Heureusement, nos décideurs ont été à l'écoute de nos besoins. Pendant que nous rédigeons ce rapport après la tenue de la conférence en septembre 2003, le gouvernement fédéral a déposé son nouveau budget et, sur la foi des renseignements fournis lors de cette réunion et par d'autres sources, il a affecté 5 millions de dollars par année de plus au financement de la recherche sur l'ESB et d'autres EST, par l'entremise du Programme des réseaux de centres d'excellence. C'est un pas dans la bonne direction pour faire avancer nos plans, renforcer les capacités et créer l'infrastructure nécessaire et faire du Canada l'un des chefs de file dans la recherche sur les prions.

Le succès de toute entreprise dépend des efforts des personnes qui participent à sa planification, à sa mise en œuvre et à son suivi. J'aimerais remercier les groupes et les particuliers suivants de leur contribution à la conférence « Relever le défi des maladies à prions » et à l'atelier de planification sur invitation, ainsi qu'à la rédaction du présent rapport. Nous leur sommes extrêmement reconnaissants de l'expertise et de l'aide qu'ils ont bien voulu nous fournir.

- D<sup>r</sup> Neil Cashman, professeur, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto, et chef du comité d'organisation
- Le comité d'organisation, formé du D<sup>r</sup> Arumuga Balachandran, de M. Michael Coulthart, du D<sup>r</sup> Antonio Giulivi, de M<sup>me</sup> Carol Richardson, du D<sup>r</sup> Ron Rogers et de M<sup>me</sup> Francine Villeneuve
- M. Alan Bernstein, président, IRSC
- M<sup>me</sup> Judy Bray, directrice adjointe, Projets spéciaux, Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC
- M. Bruce Moor, directeur adjoint, Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC
- M. Kevin Keough, expert scientifique en chef, Santé Canada
- M<sup>me</sup> Janet Weichel McKenzie, spécialiste des médias, IRSC
- Strachan•Tomlinson and Associates : M. Peter Ashley, Gestion de projet, et M<sup>me</sup> Dorothy Strachan, Conception et facilitation des processus
- M<sup>me</sup> Nikki Kelvin, rédactrice professionnelle







## SOMMAIRE

L'**Institut des maladies infectieuses et immunitaires des Instituts de recherche en santé du Canada (IMII-IRSC)**, en partenariat avec l'Institut de la santé publique et des populations des IRSC, a parrainé la conférence de recherche internationale « Relever le défi des maladies à prions » qui s'est tenue à Edmonton, en Alberta, au Fairmont Hotel Macdonald les jeudi 25 septembre et vendredi 26 septembre 2003. La conférence a réuni des scientifiques, des étudiants et des travailleurs de la santé provenant d'universités, d'instituts et de gouvernements au Canada, aux États-Unis et en Europe. À la suite de la conférence, un groupe de travail s'est rencontré le samedi 27 septembre pour déterminer la façon d'accroître les possibilités de recherche au Canada et d'améliorer les résultats de la recherche sur les prions et les maladies à prions.

Les maladies à prions, aussi appelées encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), forment un groupe de maladies neurologiques mortelles qui touchent les humains et les animaux et qui se caractérisent par une détérioration du système nerveux central prenant la forme de vacuoles (trous à l'image d'une éponge) dans le cerveau. Voici quelques-unes des variantes humaines de ces maladies : **maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)**, **insomnie familiale fatale (IFF)**, **syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)** et **kuru**. Les maladies à prions qui frappent les animaux sont l'**encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)**, la **maladie du dépérissement chronique des cervidés**, l'**encéphalopathie spongiforme féline**, la **tremblante du mouton** et l'**encéphalopathie transmissible du vison (ETV)**.

**M. Bhagirath Singh, directeur scientifique de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC**, a établi un lien entre le mandat des IRSC – qui est d'identifier et d'étudier les maladies et leurs répercussions sur la santé humaine – et les quatre principaux objectifs de la conférence : **1) déterminer les questions de recherche et les défis sur le plan de la santé associés aux prions, 2) déterminer les domaines clés de recherche interdisciplinaire sur les prions, 3) favoriser de nouvelles initiatives et possibilités de recherche sur les maladies à prions au Canada et à l'échelle internationale et 4) préparer le terrain pour l'examen par un groupe de travail des avenues possibles pour l'établissement d'un programme de recherche sur les maladies à prions au Canada.**

## ACTES DE LA CONFÉRENCE

### SÉANCE I : PRIONS ET MALADIES À PRIONS

*Président : D<sup>r</sup> Neil Cashman, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto, Canada*

Les conférenciers de la première séance ont fait l'inventaire des prions et des maladies à prions, ont examiné leur histoire et leur développement, leurs phénotypes et la phénoménologie, la



pathologie et la génétique chez les populations humaines et animales. **M. Paul Brown**, des National Institutes of Health aux É.-U., a présenté le discours-programme, Prions et maladies à prions : survol. Il a tracé l'historique des études sur les prions depuis celles sur la tremblante, maladie infectieuse identifiable et bien établie en Europe dès 1756, pour remonter jusqu'au présent. Le **D<sup>r</sup> Richard Knight**, de la CJD Surveillance Unit, Édimbourg, Royaume-Uni, a traité des Maladies à prions : phénotypes et phénoménologie, décrivant les phénotypes et la phénoménologie des maladies à prions, en mettant l'accent surtout sur les quatre types de MCJ : sporadique, génétique, iatrogène et variante de la MCJ. Le **D<sup>r</sup> Herbert Budka**, de l'Université de Vienne, Autriche, a discuté de la Pathologie des maladies à prions humaines, soulignant l'importance de la neuropathologie dans les activités de surveillance et de recherche sur les maladies à prions. La **D<sup>re</sup> Maura Ricketts**, de Santé Canada, a présidé la communication finale de la première séance, au cours de laquelle **M. Michael Coulthart**, également de Santé Canada, a présenté un aperçu et une comparaison de la génétique des maladies à prions. Il a résumé les caractéristiques génétiques des maladies à prions humaines et présenté les résultats concernant le cas d'ESB au Canada.

## SÉANCE II : PRIONS ET SANTÉ PUBLIQUE

*Président : Michael Coulthart, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions, Santé Canada*

Lors de la deuxième séance, les conférenciers ont concentré leur attention sur les prions et leurs rapports avec la santé publique, étudiant des questions comme les maladies à prions animales émergentes, l'épidémiologie, la transmission et l'immunobiologie des maladies à prions et le cas canadien d'ESB, ainsi que le cadre stratégique associé à cette maladie. Le **D<sup>r</sup> Ray Bradley**, CBE, consultant pour l'ESB, Royaume-Uni, a discuté des maladies à prions animales émergentes. Il a défini le terme *maladie émergente* et a appliqué sa définition aux principales EST animales par ordre chronologique de leur découverte et a évalué le risque que pose chaque maladie pour la santé humaine. La **D<sup>re</sup> Maura Ricketts**, de Santé Canada, a parlé de l'épidémiologie et des facteurs de risque des maladies à prions, examinant l'épidémiologie de l'ESB du point de vue des politiques de santé publique, insistant sur deux importantes voies de transmission, les aliments et les vaccins, pour illustrer la complexité des problèmes qui y sont associés. **M. Paul Brown**, des National Institutes of Health aux É.-U., a abordé les questions de la Transmission sanguine et iatrogène des maladies à prions, notant que le risque de transmission iatrogène par le sang est réduit du fait que c'est une voie inefficace. Aucun cas de MCJ chez un receveur de produits sanguins ou de constituants sanguins n'a encore été signalé. Le **D<sup>r</sup> Ron Rogers**, de Santé Canada, a présenté de l'information sur le cas d'ESB au Canada et la santé publique, décrivant les mesures prises pour identifier le cas d'ESB survenu au Canada en 2003 et l'intervention du gouvernement. Le Cadre stratégique et la transparence dans le dossier des EST humaines ont été décrits par le **D<sup>r</sup> Paul Gully**, de Santé Canada. Le D<sup>r</sup> Gully a exposé l'objectif et le plan stratégique de Santé Canada, soulignant que son cadre décisionnel est le fruit d'une collaboration entre les décideurs et que toutes les parties intéressées et touchées y participent.



### SÉANCE III : NOUVEAUX DÉFIS LIÉS À L'HYPOTHÈSE PRIONS

*Présidente : D<sup>re</sup> Maura Ricketts, médecin-conseil principale, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada*

La troisième séance a porté sur les Nouveaux défis liés à l'hypothèse prion, notamment sur les possibilités de diagnostic rapide de l'ESB, la décontamination des prions et l'infrastructure de recherche sur les prions. Le **D<sup>r</sup> Jean-Philippe Deslys**, du Commissariat à l'énergie atomique, France, a traité du Diagnostic rapide de l'ESB. Ses études visant à évaluer le test « Biorad » de détection de l'ESB ont révélé que ce test était de 10 à 30 fois plus sensible que les trois autres tests existants. **M. David Taylor**, de l'Institute for Animal Health, Neuropathogenesis Unit, Édimbourg, Royaume-Uni, a abordé la question de la Décontamination des prions, examinant les problèmes inhérents à la découverte d'un moyen efficace d'inactiver les agents infectieux qui causent les encéphalopathies spongiformes transmissibles. **M. Robert Rohwer**, du Veterans Administration Medical Center, Maryland, É.-U., a présenté les enjeux entourant l'infrastructure de recherche sur les prions, soulignant que la recherche sur les EST doit s'effectuer dans des installations de confinement de niveau 3 conçues pour les études sur des animaux, équipées d'instruments à la fine pointe de la technologie et ayant accès à des réactifs et à du matériel, à des chercheurs et à des employés connaissant bien les EST.

### SÉANCE IV : SCIENCE DES PRIONS ET SANTÉ

*Président : D<sup>r</sup> Antonio Giulivi, directeur, Division des l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada*

Lors de la quatrième séance, la question de la Science des prions et de la santé a été abordée. La séance du matin comprenait quatre communications. La **D<sup>re</sup> Inga Zerr**, Surveillance de la MCJ, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Göttingen, Allemagne, a fourni de l'information sur le diagnostic des maladies à prions, expliquant les différences dans le tableau clinique entre la variante de la MCJ et la forme sporadique. **M. Byron Caughey**, des National Institutes of Health, É.-U., s'est penché sur le traitement des maladies à prions, décrivant les études où il a procédé à un criblage à haut débit d'une banque de 2 000 composés de faible poids moléculaire pour détecter les propriétés inhibitrices de la conversion d'une protéine sensible à la protéase en une protéine résistante à la protéase à l'aide des souches RML et 22L. **M. Neil Mabbott**, de l'Institute for Animal Health, Édimbourg, Royaume-Uni, a présenté la communication Immunobiologie des prions 1 : cellules. M. Mabbott a démontré dans un modèle murin de la tremblante que les cellules dendritiques folliculaires jouent un rôle important dans l'accumulation précoce des prions dans le tissu lymphatique. Le **D<sup>r</sup> Neil Cashman**, de l'Université de Toronto, Canada, a poursuivi la discussion sur l'Immunobiologie des prions en présentant une communication connexe sur les Anticorps. Les études du D<sup>r</sup> Cashman indiquent que les motifs Y<sub>Y</sub>R peuvent être des cibles thérapeutiques et diagnostiques idéales et que les anticorps dirigés contre ces motifs peuvent être un parfait outil thérapeutique.

Dans l'après-midi, cinq communications ont été présentées. **M. David Westaway**, de l'Université de Toronto, Canada, a discuté de Doppel, la protéine analogue à la protéine prion. Les résultats de





ces études remettent en question certaines théories couramment admises selon lesquelles la DPL et la PrP interagissent avec des protéines à l'extérieur de la cellule. La **D<sup>re</sup> Andrea LeBlanc**, de l'Université McGill, Canada, a traité des prions et de l'apoptose. Elle a montré que la protéine PrP normale exerce un effet protecteur contre le stress oxydatif et contre la protéine Bax qui induit l'apoptose cellulaire. **M. Witold K. Surewicz**, de l'Université Case Western Reserve, Ohio, É.-U., a discuté de la biophysique de la protéine prion et expliqué les propriétés de repliement des protéines prions. La **D<sup>re</sup> Catherine Bergeron**, de l'Université de Toronto, a présenté une communication sur l'Établissement du profil lésionnel dans la MCJ, soulignant que l'examen des lésions dans diverses coupes du cerveau montrait que le profil des lésions ne pouvait à lui seul prédire le phénotype moléculaire de la MCJ bien qu'on puisse reconnaître quatre groupes, type 1, type 2, MM2 et vMCJ, et que le profil lésionnel pouvait permettre d'identifier de façon fiable de nouvelles souches de prions. Dans la dernière communication de la conférence, le **D<sup>r</sup> Surachai Supattapone**, de la Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, É.-U., a discuté des facteurs de l'hôte nécessaires pour l'amplification in vitro des molécules PrP résistantes à la protéase. Le D<sup>r</sup> Supattapone a pu amplifier plus de 10 fois la PrP<sup>Sc</sup> à partir d'un mélange de protéines PrP<sup>Sc</sup> et PrP<sup>C</sup>. Il a ensuite montré que l'amplification est spécifique à la souche de prions et dépend du temps, de la température et des groupes thiol libres. Il est intéressant de noter que le D<sup>r</sup> Supattapone a découvert que le processus d'amplification exige d'autres facteurs cellulaires, notamment de l'ARN.

## ATELIER DE PLANIFICATION DE LA RECHERCHE SUR INVITATION

À la suite de la conférence de recherche, un groupe de travail s'est réuni le samedi 27 septembre pour déterminer la façon d'accroître les possibilités de recherche au Canada et d'améliorer les résultats de la recherche sur les prions et les maladies à prions. L'objectif de la consultation était de résumer les principales leçons et implications de la conférence pour la recherche future au Canada; de formuler des recommandations provisoires concernant cinq ou six thèmes prioritaires de recherche stratégique pour les 10 prochaines années à l'intention des chercheurs canadiens; de déterminer les possibilités de renforcer les capacités en mettant en place les infrastructures de soutien, et d'améliorer les liens et les interactions entre les participants.

Pour les besoins de l'atelier, les thèmes de recherche stratégique ont été définis comme des domaines de recherche liés aux prions et des applications essentielles pour réduire le fardeau de ces maladies au Canada. Les thèmes de recherche devaient respecter les critères suivants :

- Présentent un intérêt sur le plan de la santé de la population et de la santé publique
- Mettent l'accent sur les connaissances stratégiques et les lacunes dans le domaine de la santé
- Tablent sur les forces au Canada et les développent
- Font appel à des approches multidisciplinaires, intégrées
- Offrent une possibilité de collaboration et de retombées à l'échelle internationale
- Contiennent des questions définies axées sur des résultats réalisables

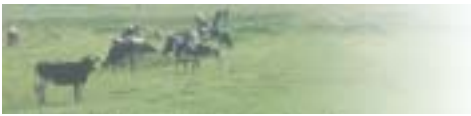




Des animateurs volontaires se sont concentrés chacun sur une des quatre questions pour stimuler la discussion en plénière. Le **D<sup>r</sup> Kumanan Wilson** a dirigé la discussion sur la question *Quelles sont les priorités actuelles de recherche à l'échelle internationale?* On a cité notamment la recherche biomédicale sur les maladies à prions, le renforcement des capacités, le transfert du savoir et la communication, la recherche sur l'agriculture et la faune et l'impact économique des maladies à prions. L'exposé du **D<sup>r</sup> Paul Gully** a porté sur la question *Quels sont les principaux enjeux des maladies à prions sur le plan de la santé?* Il a souligné que le défi général est de sensibiliser les politiciens et la population au fait qu'il puisse survenir des épidémies que nous ne pouvons pas prévenir, que l'expertise nécessaire doit être en place pour intervenir lorsque de telles épidémies se produisent. Les intervenants dans le domaine des prions doivent œuvrer là où les politiques sont élaborées pour avoir un impact sur la prise de décisions. Abordant la question *Quelles sont les principales questions non résolues dans notre connaissance de base des maladies à prions?*, l'exposé du **D<sup>r</sup> Neil Cashman** a suscité une vive discussion sur un certain nombre de questions litigieuses liées aux connaissances fondamentales sur les prions, y compris la nature de l'hypothèse prion en général, la nécessité ou non de poursuivre la recherche sur la définition de la protéine infectieuse et la question de savoir si l'accent mis sur les prions peut être trop limitatif car les prions peuvent faire partie d'un éventail plus large de protéines mal repliées ou être liés à des agents viraux. **Michael Coulthart** a entamé la discussion sur la question finale, *Quels sont les points forts et les lacunes (possibilités) du Canada dans le domaine de la recherche sur les maladies à prions?*, par une description en trois parties de l'approche, des questions et des atouts.

À partir de ces discussions, des thèmes de recherche prioritaires et des priorités en ce qui concerne le renforcement des capacités, de même que des stratégies pour s'y attaquer, ont été établis. Les participants ont convenu que les thèmes de recherche suivants (non classés en ordre) méritaient d'être étudiés : pathogenèse appliquée de la MDC; écologie (le rapport des humains avec les prions et l'environnement); méthodes de détection; infectiosité, prévention et traitement des maladies à prions; recherche sur l'équarrissage et la décontamination dans divers milieux comme les hôpitaux et les fermes; évaluation des risques, communication des risques et impact socioéconomique, y compris politique et répercussions en santé publique. Au nombre des priorités en matière de renforcement des capacités figuraient la création d'un réseau ou institut virtuel national pour les laboratoires ou les personnes; la mise sur pied d'un institut canadien sur les prions qui comprendrait un laboratoire commun P3 ou un centre de formation; une aide pour recruter et maintenir en place du personnel très qualifié pour les services de laboratoire; la création d'un forum interdisciplinaire virtuel pour faciliter l'adoption d'approches globales et intégrées dans des domaines comme la politique. Les participants ont proposé les stratégies suivantes pour mettre en œuvre ces thèmes de recherche et ces priorités en matière de renforcement des capacités : 1) tabler sur la capacité du Canada en neurosciences; ii) créer des programmes subventionnés d'échange avec d'autres pays; iii) assurer un financement à plus long terme pour la recherche fondamentale; iv) élaborer un mécanisme de demande de financement examiné par des pairs et d'infrastructure.





## INTRODUCTION

Les maladies à prions, aussi appelées les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), forment un groupe de maladies neurologiques mortelles qui touchent les humains et les animaux et qui se caractérisent par une détérioration du système nerveux central prenant la forme de vacuoles (trous à l'image d'une d'éponge) dans le cerveau. Voici quelques-unes des variantes humaines de ces maladies : maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), insomnie familiale fatale (IFF), syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) et kuru. Les maladies à prions qui frappent les animaux sont l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), la maladie du dépérissement chronique des cervidés, l'encéphalopathie spongiforme féline, la tremblante du mouton et l'encéphalopathie transmissible du vison (ETV). Bien que certaines de ces maladies, telles que la tremblante, soient connues depuis le milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, l'émergence récente d'EST dans le monde, en particulier en Amérique du Nord, a soulevé beaucoup de craintes quant à leurs conséquences économiques de même que leurs effets possibles sur la santé publique.

Pour répondre à ces préoccupations, l'**Institut des maladies infectieuses et immunitaires des Instituts de recherche en santé du Canada (IMII-IRSC)**, en partenariat avec l'**Institut de la santé publique et des populations** et **Santé Canada**, a parrainé la conférence de recherche internationale **Relever le défi des maladies à prions** qui s'est tenue à Edmonton, en Alberta, au Fairmont Hotel Macdonald les jeudi 25 septembre et vendredi 26 septembre 2003. La conférence a réuni des scientifiques, des étudiants et des travailleurs de la santé provenant d'universités, d'instituts et de gouvernements au Canada, aux États-Unis et en Europe.

La conférence a été ouverte par **M. Bhagirath Singh, directeur scientifique de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC**. Après avoir souhaité la bienvenue aux conférenciers, aux participants et aux organisateurs, M. Singh a souligné qu'une telle conférence était nécessaire pour répondre tant aux questions scientifiques qu'aux inquiétudes de la population concernant les maladies à prions. Il a signalé que la réunion ne portait pas simplement sur les maladies à prions, elle devrait également aider à mieux comprendre la nature des prions, leurs effets et souligner le travail des personnes qui effectuent des recherches sur les prions au Canada et ailleurs dans le monde. Il reste, selon lui, encore beaucoup de choses à apprendre sur les maladies à prions et il importe que le Canada apporte sa contribution.

M. Singh a rappelé le mandat des IRSC, qui est d'identifier et d'étudier les maladies et leurs répercussions sur la santé humaine. Conformément à ces objectifs, la conférence visait à traiter de quatre questions principales : **1) déterminer les questions de recherche et les défis sur le plan de la santé associés aux prions, 2) déterminer les domaines clés de recherche interdisciplinaire sur les prions, 3) favoriser de nouvelles initiatives et possibilités de recherche sur les maladies à prions au Canada et à l'échelle internationale, 4) préparer le terrain pour l'examen par un groupe de travail des avenues possibles pour l'établissement d'un programme de recherche sur les maladies à prions au Canada.**





La conférence a débuté par un premier pas dans les efforts en vue d'atteindre l'objectif numéro trois, l'Institut parrainant huit nouveaux chercheurs qui ont reçu des bourses pour assister à la conférence et rencontrer des sommités mondiales dans le domaine.

Un groupe de travail formé de cliniciens, de chercheurs, de décideurs canadiens ainsi que d'un expert des É.-U. s'est réuni à la suite de la conférence de recherche. S'attardant aux quatre questions clés suivantes, le groupe a tenté de déterminer comment accroître les possibilités de recherche au Canada et améliorer les résultats de la recherche sur les prions et les maladies à prions :

- *Quelles sont les priorités actuelles de recherche à l'échelle internationale?*
- *Quels sont les principaux enjeux des maladies à prions sur le plan de la santé?*
- *Quelles sont les principales questions non résolues dans notre connaissance de base des maladies à prions?*
- *Quels sont les points forts et les lacunes (possibilités) du Canada dans le domaine de la recherche sur les maladies à prions?*

Afin de pouvoir fournir des renseignements de base pour répondre à ces questions, la conférence a été divisée selon quatre axes importants de la recherche sur les prions. Durant la première séance, les conférenciers ont donné un aperçu des **Prions et maladies à prions**, examinant leur histoire et leur développement, les phénotypes et la phénoménologie, la pathologie et la génétique dans les populations humaines et animales. Les conférenciers de la deuxième séance se sont intéressés au rapport entre **Prions et santé publique**, examinant certaines questions comme les maladies à prions animales émergentes, l'épidémiologie, la transmission et l'immunobiologie des maladies à prions, et l'ESB au Canada, ainsi que le cadre stratégique associé à cette maladie. La troisième séance a porté sur les **Nouveaux défis liés à l'hypothèse prion**, examinant les possibilités de diagnostic rapide de l'ESB, la décontamination des prions et l'infrastructure de recherche sur les prions. Durant la quatrième séance, on a examiné le lien entre **Science des prions et santé**. Le diagnostic et le traitement des maladies à prions, l'immunobiologie des prions et la protéine Doppel analogue à la protéine prion ont dominé les discussions de la matinée. Durant l'après-midi, des communications sur la biophysique des protéines prions, l'établissement du profil lésionnel dans la MCJ et les facteurs de l'hôte nécessaires pour l'amplification in vitro des molécules PrP résistantes à la protéase ont été présentées. L'ordre du jour, les résumés des communications et les biographies des conférenciers sont joints aux annexes II, III et IV du présent rapport.





## ACTES DE LA CONFÉRENCE

**Communications présentées par des experts**  
**Le jeudi 25 septembre 2003**

### **SÉANCE I : PRIONS ET MALADIES À PRIONS**

*Président : Dr Neil Cashman, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto, Canada*

La **première séance** a fourni les renseignements de base sur les prions et les maladies à prions qui devaient servir de fondement pour le reste de la conférence. Après avoir fait remarquer que la tenue de la conférence coïncidait avec des reportages récents sur des cas de maladies à prions chez les humains et les animaux, le **D<sup>r</sup> Neil Cashman**, du **Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto, Canada**, a présenté le conférencier d'honneur, **M. Paul Brown**. À la fin du discours de M. Brown, le D<sup>r</sup> Cashman lui a présenté une plaque commémorative soulignant à la fois le discours-programme prononcé à la conférence et sa contribution à la recherche sur les prions au fil des ans.

### **Prions et maladies à prions : survol**

*Paul Brown, chercheur principal, Laboratory of Central Nervous System Studies, National Institutes of Health, É.-U.*

Le discours-programme de M. Brown a tracé un historique de la recherche sur les prions. Les études modernes sur l'ESB ont eu comme point de départ les premières recherches sur la tremblante, maladie bien établie et identifiable dès le milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle en Europe (mentionnée tant au Parlement anglais que dans un manuel allemand sur la médecine vétérinaire dans les années 1750, qui donnait une bonne description clinique de la maladie, notamment de sa contagiosité chez le mouton).

Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, la plupart des publications sur la tremblante sont parues en France, où des vétérinaires ont étudié à fond la maladie. Benoît, par exemple, a observé la modification spongiforme au niveau de la moelle épinière. Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, deux autres chercheurs français, Cuille et Chelle (1936), ont poussé plus loin les travaux de Benoît et déterminé que la période d'incubation de la tremblante pouvait atteindre deux ans.

Dans les années 20, Jakob et Creutzfeldt ont décrit ce qu'on appelle maintenant la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Tout au long des années 50 et 60, il existait un fossé entre les cliniciens qui étudiaient la MCJ et les vétérinaires qui étudiaient la tremblante, vu qu'aucun groupe n'était au courant des travaux de l'autre. Cette situation a changé lorsque Gajdusek a présenté à l'Occident le kuru, maladie isolée chez les indigènes de la tribu Fore de la Nouvelle-Guinée, et que le vétérinaire Hadlow a établi la connexion entre la MCJ et le kuru en 1959.





Les premiers chercheurs sur la tremblante croyaient que la maladie avait comme hôte spécifique le mouton et la chèvre, mais les expériences menées par Chandler (1961) ont adapté la tremblante du mouton à des souris de laboratoire, pavant la voie à la recherche sur la transmissibilité des EST. Entre 1966 et 1968, le kuru a été transmis dans des expériences à des primates, tout comme la MCJ.

Au début des années 80, Merz a identifié la fibrille associée à la tremblante (SAF), ou le prion comme l'a appelé plus tard Prusiner. Partant de l'idée que l'agent infectieux peut être dépourvu d'acide nucléique (s'inspirant en cela des études d'Alper sur la résistance aux rayonnements), Prusiner a tenté de purifier le prion pour obtenir une préparation qui était presque totalement constituée de protéines pures, ce qui a permis l'identification en 1985 du gène qui le codait, lequel se trouvait à la grande surprise de tous dans l'hôte et non dans un agent étranger. En 1990, la première mutation a été décrite, et aujourd'hui, plus de 30 mutations responsables de divers phénotypes pathologiques ont été établies.

En 1986, l'ESB a été détectée pour la première fois au R.-U. Les cas d'ESB ont culminé vers 1992 pour maintenant décliner au point où la maladie pourrait peut-être disparaître complètement. Dix ans après la détection du premier cas d'ESB, la vMCJ a été reconnue chez les humains et elle semble elle aussi être en voie de disparaître. Bien que ces formes d'EST soient sur leur déclin, une autre EST semble par contre en hausse. En 1970, la maladie du dépérissement chronique (MDC) a été détectée chez des cerfs-mulets dans seulement un État américain mais en 1980, elle s'était propagée à un deuxième État et était passée des troupeaux d'élevage à des troupeaux sauvages. Comme il s'agit de la seule encéphalopathie spongiforme à exister à l'état sauvage, l'inquiétude est grande car il est impossible de contrôler les animaux errants. En 2000, la MDC a fait son apparition dans trois autres États et en Saskatchewan, dans des troupeaux sauvages et en captivité, chez des wapitis et des cerfs de Virginie de même que chez des cerfs-mulets. En 2003, on a découvert que la maladie s'était propagée à l'Alberta et à trois autres États.

La recherche sur les prions au XXI<sup>e</sup> siècle devrait viser essentiellement les trois grands objectifs suivants :

- Trouver un test de dépistage diagnostique chez les humains et les animaux vivants
- Identifier l'agent infectieux et, s'il s'agit d'une protéine, son mécanisme de réplication
- Mettre au point un traitement préventif ou curatif.

### **Maladies à prions : phénotypes et phénoménologie**

*D<sup>r</sup> Richard Knight, neurologue clinicien, National CJD Surveillance Unit, Édimbourg, Royaume-Uni*

Le D<sup>r</sup> Knight a décrit les phénotypes et la phénoménologie des maladies à prions, mettant surtout l'accent sur la MCJ. Il a noté que les quatre formes distinctes de MCJ – sporadique, génétique, iatrogène et variante de la MCJ – avaient toutes en commun une pathologie sous-jacente similaire et qu'il se produisait une transformation centrale sous-jacente de la protéine prion normale en protéine prion anormale. Bien que la maladie soit confinée au système nerveux central dans tous les cas, il se peut que le dépôt de protéines anormales ne le soit pas.



Les maladies à prions sont toujours progressives et fatales. Comme elles intéressent le système nerveux central, la plupart des maladies humaines s'accompagnent des symptômes suivants associés dans des combinaisons variées : troubles de la mémoire et troubles cognitifs; symptômes neuropsychiatriques; altérations cérébelleuses, y compris mouvements involontaires. Même si ces maladies partagent toutes un même mécanisme sous-jacent, on note des variations dans le tableau clinique des quatre formes de MCJ. La méthode d'acquisition de la maladie, la souche de prions et le génotype de l'hôte ont été cités comme facteurs possibles pour expliquer cette différence. Le D<sup>r</sup> Knight a examiné chacun de ces facteurs pour les quatre formes de MCJ. Il a aussi décrit les différences dans les symptômes et d'autres caractéristiques importantes, telles que le début et la durée de la maladie pour chacune des quatre formes de MCJ. Le D<sup>r</sup> Knight a conclu que, pour effectuer une classification moléculaire stricte des cas, il faut mieux comprendre la pathogenèse, le typage des protéines et la nature du prion responsable.

### **Pathologie des maladies à prions humaines**

***D<sup>r</sup> Herbert Budka, professeur, Institut de neurologie (Obersteiner Institute), Université de Vienne, Vienne, Autriche***

Le D<sup>r</sup> Budka a souligné en commençant l'importance de la neuropathologie dans la surveillance des maladies à prions ainsi que dans la recherche sur ces maladies. Dans cette optique, il a divisé sa communication en deux parties : dans la première partie, il a présenté un bref aperçu des caractéristiques pathologiques observées chez des patients et, dans la seconde partie, il a présenté de l'information sur les recherches qui ont fait avancer notre compréhension de la pathologie des maladies à prions.

La surveillance aide à confirmer le diagnostic tout en permettant d'identifier de nouveaux (sous-) types de maladies, ce qui est important compte tenu de l'éventail assez large et toujours croissant de phénotypes cliniques et pathologiques et de génotypes du gène (*PRNP*) de la protéine prion (PrP). Bien que la marque distinctive de l'histopathologie dans la MCJ soit la modification spongiforme – qui peut être légère, modérément prononcée ou très marquée –, les neuropathologistes préfèrent ne pas poser de diagnostic sur la foi uniquement de cette modification étant donné qu'il faut aussi écarter les trous associés à la perte de tissus imputables à d'autres causes. S'ajoutant à la modification spongiforme, la déperdition neuronale et l'astroglie et la microglie sont également des indicateurs d'une maladie à prions chez les humains. De même, la présence de la protéine prion PrP (PrP<sup>Sc</sup>) est essentielle à la détection de la maladie, en particulier lorsque les changements histologiques ne sont pas caractéristiques, et cette protéine peut être détectée par diverses méthodes.

Dans la seconde partie de sa communication, le D<sup>r</sup> Budka a présenté de l'information sur les domaines de recherche qui l'intéressent principalement : la pathogenèse des EST, en particulier l'évolution de la maladie dans le cerveau, notamment l'identification de la vulnérabilité neuronale et précoce sélective; le stress oxydatif et l'activation du complément comme mécanismes pathogènes importants; le transport possible de la PrP/de l'infectivité par des cellules mobiles.



Le D<sup>r</sup> Budka a conclu en présentant un résultat très intéressant observé récemment par son groupe et ses collaborateurs au Brésil. En analysant un cas bizarre chez un patient atteint de MCJ, qui avait souffert pendant dix ans d'un trouble musculaire caractérisé par des dépôts anormaux de protéines, ils ont pu observer une abondante quantité de protéines prions et de vacuoles associées à la maladie dans le tissu musculaire.

La D<sup>re</sup> Maura Ricketts, médecin-conseil principale, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada, a présenté le dernier conférencier de la première séance.

### **Génétique des maladies à prions : aperçu et perspectives comparatives** *Michael Coulthart, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions, Santé Canada*

M. Coulthart a passé en revue le domaine de la génétique des prions. La première partie de sa communication a porté sur les éléments de base de la génétique; dans la deuxième partie, il a brossé un tableau de la génétique des maladies à prions humaines, et dans la troisième, il a fait état des résultats liés au cas d'ESB au Canada. Tout au long de sa communication, il a comparé les aspects génétiques des maladies.

Le gène PRNP, qui code pour la protéine prion humaine, est situé sur le bras court du chromosome 20. Dans ce locus, on retrouve une famille d'au moins deux gènes, PRNP et PRND, qui code pour la protéine Doppel. PRNP et PRND ont des structures génétiques similaires et possèdent certaines similitudes dans les domaines fonctionnels de la protéine. Il appert cependant que les deux protéines ont des fonctions différentes. Un troisième gène, PRNT, localisé dans la région chromosomique, peut également être apparenté. Les gènes PRNP et les protéines PrP<sup>C</sup> d'autres espèces, dont le mouton et la souris, présentent un degré élevé de parenté avec le gène PRNP et la protéine PrP.

De 10 à 15 p. 100 de toutes les maladies à prions humaines sont associées à des mutations génétiques. La plupart des mutations se situent dans la région C terminale de la protéine, causant des substitutions des acides aminés. Quatorze mutations différentes sont associées à la MCJ, 10 au SGSS et une à l'IFF. La mutation de la MCJ et certaines mutations du SGSS se trouvent dans les domaines alpha 2 et 3 de la PrP, alors que d'autres mutations du SGSS sont localisées dans les répétitions d'octapeptides.

L'information génétique humaine et la génétique animale comparative peuvent servir à déterminer si le cas d'ESB survenu au Canada en 2003 résulte d'une mutation génétique. Le séquençage du gène PRNP de la vache touchée montre que des différences dans la région codante de la PrP sont également observées dans d'autres séquences provenant de bovins en santé. De même, des différences dans la région promoteur non codante du gène PRNP sont constantes dans la population bovine. Aucune des différences observées ne cause les changements dans les acides aminés que l'on retrouve dans les maladies à prions humaines associées à des mutations





génétiques. On ne dispose donc d'aucune donnée à l'appui d'une étiologie génétique de l'ESB dans le cas survenu en 2003, ce qui renforce l'hypothèse que le cas était de nature infectieuse.

## **SÉANCE II : PRIONS ET SANTÉ PUBLIQUE**

**Président : Michael Coulthart, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions, Santé Canada**

La deuxième séance vise à souligner l'importance de reconnaître la relation entre les maladies à prions et la santé humaine. Les craintes dans la population, les risques pour la santé humaine et animale et les pertes économiques potentielles sont tous des sujets de préoccupation et nous devons veiller à ce que la collaboration entre les écoles vétérinaires et le secteur de la santé humaine se poursuive.

### **Maladies à prions animales émergentes**

**D<sup>r</sup> Ray Bradley, CBE, chirurgien vétérinaire (à la retraite), consultant pour l'ESB, Royaume-Uni**

Dans sa communication, le D<sup>r</sup> Bradley a examiné les EST animales pour déterminer s'il s'agissait de maladies émergentes et identifier celles qui présentaient un risque pour la santé humaine. Il a également traité de l'origine de l'ESB et fait le point sur la transmission expérimentale de la tremblante aux bovins.

D'après les études publiées, une maladie émergente se définit comme « une maladie qui est apparue récemment dans une population ou une maladie qui existait précédemment mais dont la prévalence ou l'extension géographique augmente rapidement » [TRADUCTION] (Morse; 1995; Williams, 2002). À ces deux critères, le D<sup>r</sup> Bradley en a ajouté un de son cru, à savoir qu'une maladie émergente est également « une maladie qui prend maintenant de l'importance à cause de l'application de la nouvelle technologie ».

Pour déterminer si les maladies à prions sont des maladies émergentes, le D<sup>r</sup> Bradley a examiné les principales EST animales selon l'ordre chronologique de leur découverte, notant les grandes étapes pour chaque maladie et appliquant les trois critères de sa définition à chacune d'entre elles. Il a également évalué le risque pour les humains associé à chaque maladie, notamment la tremblante, l'ETV, la MDC, l'ESB et l'EST chez le nyala et d'autres ruminants sauvages en captivité, et l'encéphalopathie spongiforme féline (ESF). Comme ces maladies sont apparues dans le passé, aucune d'entre elles ne peut être considérée comme « émergente » selon le premier critère de la définition du D<sup>r</sup> Bradley et seule la MDC peut être classée comme émergente selon le deuxième critère. Lorsqu'on applique le troisième critère, cependant, la tremblante, la MDC et l'ESB peuvent être définies comme des maladies émergentes parce que les nouvelles technologies nous ont permis d'en savoir plus au sujet de la prévalence de ces maladies et de la façon de les contrer.



L'agent de l'ESB présente un risque certain pour les humains et cause la vMCJ. On présume qu'il est efficacement transmis par la consommation de produits de viande provenant de bovins qui ont été contaminés par des tissus du système nerveux central infectés par l'agent de l'ESB. Il semble que les agents de la tremblante ou de l'ETV ne posent aucun risque pour les humains, non plus que l'agent de la MDC. Les propriétés biologiques et moléculaires de l'agent isolé chez les chats domestiques atteints de l'ESF et chez le nyala et le grand koudou atteints d'EST ne peuvent être distinguées de celles de l'agent de l'ESB. On présume donc qu'il existe un risque pour les humains associé aux agents responsables de maladies dans ces trois espèces et peut-être dans toutes les espèces sauvages en captivité souffrant d'EST. Aucune de ces maladies ne semble toutefois être contagieuse et aucun cas humain de vMCJ n'a été attribué à une exposition à ces maladies. Un test de détection de l'agent de l'ESB dans les bovins vivants doit être mis au point de toute urgence.

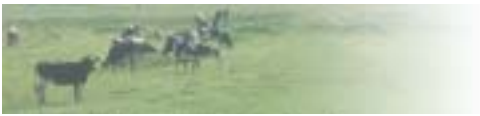
### **Épidémiologie et facteurs de risque des maladies à prions**

*D<sup>re</sup> Maura Ricketts, médecin-conseil principale, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada*

La D<sup>re</sup> Ricketts a discuté de l'épidémiologie de l'ESB du point de vue de la politique en santé publique, insistant sur deux aspects importants, les aliments et les vaccins, pour illustrer la complexité des problèmes que présentent ces voies particulières d'exposition. Les principales maladies à prions préoccupantes au Canada sont la tremblante, la MDC et l'ESB. À l'heure actuelle, seule l'ESB peut être identifiée formellement comme une zoonose, à laquelle les humains risquent d'être exposés par le biais de produits alimentaires d'origine bovine. Or, dans l'incertitude, nous sommes obligés de prendre des mesures de santé publique pour limiter le risque d'exposition des humains et des animaux à l'ESB, même si nous ignorons si cette voie d'exposition peut causer l'infection et la maladie.

Les problèmes associés à la lutte contre les maladies à prions du point de vue de la santé publique sont complexes. Bien que les maladies à prions chez les humains soient rares, la vMCJ est une maladie à prions humaine émergente qui a fait l'objet d'une sous-déclaration avant 1996. En outre, l'incidence des maladies à prions chez les animaux, telles que l'ESB et la MDC, ne cesse de croître. Qui plus est, même si l'augmentation du nombre de cas signalés de maladies à prions chez les humains et les animaux peut s'expliquer, en partie, par une amélioration de la technologie et de la capacité de diagnostic, il reste qu'il n'existe pas de test diagnostique efficace avant l'apparition des symptômes et que les maladies à prions demeurent invariablement incurables et fatales. La longue période d'incubation de l'ESB et des maladies à prions humaines vient compliquer leur prise en charge en santé publique. L'expérience d'autres pays montre que les infections par l'agent de l'ESB chez les bovins sont plus nombreuses que les cas de maladie, parce que la maladie apparaît rarement avant l'âge de 30 mois, alors que l'exposition et l'infection surviennent généralement dans les premiers mois de vie. Enfin, même si la plupart des cas d'ESB ont été détectés en Europe, nous ne pouvons nous croire à l'abri, car il existe toujours des risques d'exposition liés au commerce international.





Bien que certaines expositions (p. ex. par la chaîne alimentaire et les expositions iatrogènes, notamment par le biais de la mère) sont des voies reconnues d'infection, d'autres expositions sont considérées comme des risques théoriques. On entend par risque théorique le cas où l'exposition a été confirmée mais où l'infection et la maladie ne semblent pas survenir chez les populations humaines. Des risques peuvent être décrits comme étant théoriques chez les humains parce qu'ils ont été décrits dans des modèles animaux. Le sang et les produits sanguins, les vaccins, les produits biologiques, les organes et les tissus transplantés et même les cosmétiques sont des voies possibles d'exposition des populations humaines. Dans chaque cas, il faut adopter une politique qui limite ou élimine l'exposition humaine. Les risques théoriques posent de profonds problèmes éthiques et logistiques. Par exemple, même si l'on n'a jamais observé une forme d'EST humaine transmise par le sang, il a été nécessaire d'élaborer des politiques pour prévenir les expositions humaines, ce qui coûte des millions de dollars par année.

La D<sup>re</sup> Ricketts a également exposé les difficultés liées à la politique de santé publique dans le cas des EST et des vaccins. Au nombre des principaux enjeux entourant les vaccins figurent les problèmes touchant leur production très complexe, leur importance dans le cadre de la politique de santé publique et le fait que tant de personnes les reçoivent. De plus, comme la majorité des vaccins sont administrés durant l'enfance, il y a toujours la crainte que si la période d'incubation est longue, le scénario le plus pessimiste pourrait être l'exposition durant l'enfance. Toutefois, la non-administration de vaccins pour éviter un risque théorique entraînerait sans doute des éclosions de maladies infectieuses fatales connues. Il importe de rappeler que les vaccins préviennent les infections, les maladies, l'incapacité et la mort et que dans des pays qui ne disposent pas de l'infrastructure sanitaire et du financement nécessaires pour mener à bien des programmes de vaccination, les maladies évitables par la vaccination sont à l'origine d'une très grande proportion des décès infantiles.

Pour régler les problèmes de santé publique entourant l'ESB, il faut avoir recours à des interventions qui sont proportionnelles aux risques. Comme l'a souligné la D<sup>re</sup> Ricketts, il n'est pas logique de choisir des interventions si celles-ci n'entraînent pas vraiment une réduction du risque. Elle aime toujours se rappeler que la « perfection est l'ennemi du bien ». Les dépenses associées aux mesures de contrôle alliées à l'absence de certitude concernant l'efficacité des interventions ont incité l'OMS à déclarer que l'éradication de l'ESB devrait demeurer le principal objectif de santé publique des autorités zoosanitaires nationales et internationales.

### **Transmission iatrogène des maladies à prions, y compris leur transmission par le sang**

*D<sup>r</sup> Paul Brown, chercheur principal, Laboratory of Central Nervous System Studies, National Institutes of Health, É.-U.*

Le D<sup>r</sup> Brown a parlé de la transmission iatrogène des maladies à prions, en particulier par le sang et les constituants sanguins. Il a commencé par exposer la distribution des cas de MCJ iatrogène signalés dans le monde, regroupés selon la voie chirurgicale de transmission. La grande majorité





des cas, qui sont survenus en France, au Japon ou au Royaume-Uni, ont été associés à l'administration de l'hormone de croissance humaine ou à des greffes de dure-mère contaminée provenant de cadavres. Il a noté que tous les nouveaux cas qui sont maintenant signalés résultent d'infections anciennes survenues dans les années 80. Un très petit nombre de cas, dont aucun n'est récent, sont dus à des instruments chirurgicaux contaminés, à des aiguilles d'EEG, à des greffes de cornée ou à la gonadotropine, et les quelques rapports anecdotiques de MCJ où l'on suppose une étiologie iatrogène associée à d'autres types de tissus ou d'interventions chirurgicales n'ont pas encore été authentifiés ni reproduits. Le D<sup>r</sup> Brown estime donc que la situation concernant la vMCJ s'améliore parce qu'on comprend très bien les causes de la MCJ iatrogène, on a identifié les tissus à risque élevé et mis en place les précautions adéquates pour réduire au minimum le risque d'exposition humaine. Il est convaincu que le problème de l'ESB ira en diminuant au cours des prochaines années et, du même coup, celui de la vMCJ.

Le D<sup>r</sup> Brown a ensuite passé en revue le risque potentiel de transmission de la MCJ iatrogène par le sang, mettant l'accent en particulier sur les transmissions secondaires de la vMCJ par des patients souffrant de la vMCJ. Il a noté que la transmission de la maladie dépend de la voie d'exposition et de la dose. Dans des expériences où des agents de la MCJ et du kuru chez des cas humains avaient été inoculés à des primates, de fortes doses administrées dans le cerveau, la dure-mère et sous la peau causaient la maladie après une courte période d'incubation, alors que l'administration de faibles doses par des voies inefficaces n'entraînait pas nécessairement la maladie. Le fait que le sang soit une voie inefficace réduit donc le risque de transmission iatrogène. En fait, on n'a pas encore détecté un seul cas de MCJ chez un receveur de produits sanguins ou de constituants sanguins.

Bien que la vMCJ puisse toujours être en incubation chez un nombre inconnu de personnes, le nombre de cas, selon des projections récentes, devrait diminuer dans l'avenir parce que nous avons à notre disposition plus de données pertinentes. Une comparaison des risques – tels que le diagnostic par erreur d'une MCJ sporadique, les niveaux d'infectivité dans le sang et l'infectivité des tissus lymphoréticulaires – qui sont associés aux formes variantes et non variantes de l'EST nous amène à conclure que le risque de transmission d'une forme variante n'est pas plus grand que celui lié à une forme non variante. À cause des faibles niveaux d'infectivité des agents transmis par les voies périphériques, les périodes d'incubation sont cependant très longues, de sorte qu'il faut toujours prendre des précautions. Le D<sup>r</sup> Brown recommande toutefois de revoir ces précautions au moins une fois par année car il soupçonne que les transmissions iatrogènes secondaires par voie sanguine sont peu probables et qu'il se peut bien qu'on assiste à un relâchement des précautions et à un apaisement des inquiétudes plutôt qu'à leur renforcement au cours des prochaines années.





## Le cas d'ESB au Canada et la santé publique

*D<sup>r</sup> Ron Rogers, conseiller scientifique principal, Bureau des dangers microbiens, Santé Canada*

Le D<sup>r</sup> Rogers a brossé un tableau historique de la politique canadienne concernant les EST, puis a exposé les mesures prises pour identifier le cas d'ESB survenu en 2003 au Canada et l'intervention subséquente du gouvernement.

Le 31 janvier 2003, une vache du nord de l'Alberta a été envoyée à un abattoir provincial autorisé, où on l'a jugée impropre à la consommation humaine. La tête a été recueillie et expédiée dans le cadre du programme fédéral-provincial de surveillance de l'ESB, et la carcasse a été transportée à une usine d'équarrissage de produits incommestibles. Le 16 mai 2003, le ministère de l'Agriculture de l'Alberta a posé un diagnostic provisoire d'ESB, qui a été confirmé le 20 mai. La Session générale de l'Organisation mondiale de la santé animale a immédiatement été notifiée. Une enquête sur le traçage en amont a révélé que l'animal positif avait été transporté de la Saskatchewan à la ferme de l'Alberta. Tous les tests sur le troupeau index se sont avérés négatifs et des analyses de l'ADN n'ont pas donné de résultats concluants pour la filière de la Saskatchewan. Par suite de l'enquête, 15 installations ont été mises en quarantaine et 25 autres troupeaux ont été examinés de près. Dans le cadre du traçage en aval, on a identifié cinq animaux qui ont été exportés aux É.-U. en 1997 et les autorités ont été avisées. À la fin, 2 000 animaux de 24 mois ou plus ont subi des tests et tous ont obtenu des résultats négatifs; plus de 2 700 animaux ont été abattus. L'enquête sur les aliments pour animaux a confirmé que la vache atteinte d'ESB n'a pas été introduite dans la chaîne alimentaire humaine. Une exposition potentielle a également été envisagée durant l'enquête sur les aliments pour animaux, et trois autres fermes ont été mises en quarantaine lorsqu'on n'a pu exclure la possibilité d'une exposition de 63 têtes de bétail à des aliments destinés à la volaille. Les animaux ont été abattus et tous se sont révélés négatifs. Les enquêteurs ont conclu que la découverte de l'ESB prouve que les programmes de surveillance active et de diagnostic de l'ESB au Canada sont efficaces. Après avoir écarté la possibilité d'une transmission maternelle, d'agents d'EST résidents dans d'autres animaux (MDC, tremblante) et d'ESB spontanée, les enquêteurs en sont également venus à la conclusion que la farine de viande et d'os contaminée qui a été utilisée dans les aliments pour animaux à un moment donné au début de la vie de l'animal constituait la source d'infection la plus probable.

Une fois l'enquête terminée, un rapport a été rédigé par une équipe internationale. Le comité partageait les conclusions des enquêteurs et a formulé d'autres recommandations, notamment l'interdiction du matériel à risque spécifié (MRS) de même que l'intensification des efforts de sensibilisation des producteurs, des vétérinaires et du grand public. Le comité a également recommandé des contrôles plus stricts des aliments destinés aux non-ruminants, des tests de dépistage et une surveillance des maladies plus poussés et le renforcement des systèmes existants d'identification des bovins, de suivi et de traçage. L'élimination du MRS a déjà été entreprise. Quatre-vingt-quinze pour cent des bovins sont abattus dans des établissements agréés par le gouvernement fédéral et les 5 p. 100 restants dans des abattoirs provinciaux. Seuls les animaux abattus dans des établissements agréés par le gouvernement fédéral peuvent être exportés.







Le Canada devrait prendre les prochaines mesures suivantes : étendre l'interdiction visant les aliments pour animaux, la surveillance de l'ESB, le programme d'identification des bovins et les plans relatifs aux aliments et à la sécurité. Le Canada doit également passer en revue les normes et approches nationales concernant l'évaluation du risque et les liens entre la recherche et les politiques relativement à l'infectivité des tissus, à la susceptibilité et la transmissibilité, les barrières d'espèce, l'enlèvement et l'inactivation des agents, la surveillance et les aspects environnementaux.

### **Cadre stratégique et transparence dans le dossier des EST humaines**

*D<sup>r</sup> Antonio Giulivi, directeur, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada*

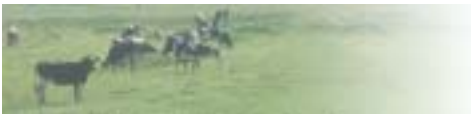
*D<sup>r</sup> Paul Gully, directeur général principal de la Division de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada*

Le D<sup>r</sup> Paul Gully a présenté la communication au nom du D<sup>r</sup> Giulivi. Il a d'abord fourni des renseignements de base sur la mission et le plan stratégique de Santé Canada. Le Ministère a pour mission d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. La prévention de la maladie par des mesures de protection et de promotion de la santé constitue une stratégie plus efficiente, plus efficace et plus viable que le traitement des maladies et des blessures après coup. Tout le continuum de la santé – y compris les systèmes de soins de santé et de santé publique – aide à mener à bien cette mission. Les interventions en santé publique peuvent se faire à de multiples endroits : cliniques, écoles, cabinets de médecin, hôpitaux, etc. Voici quelques-unes des fonctions à l'intérieur de la structure de Santé Canada permettant d'adopter une approche axée sur la santé de la population qui mise sur la promotion, la prévention et la protection : surveillance de la santé; politique, législation, réglementation et planification; recherche, évaluation et transfert des connaissances; planification des ressources humaines, perfectionnement et formation.

Le D<sup>r</sup> Gully a ensuite expliqué le cadre dans lequel s'inscrit l'approche de Santé Canada en matière d'élaboration des politiques et a établi des liens avec les préoccupations actuelles en ce qui concerne l'ESB. Les maladies à prions constituent un exemple classique de problème de santé de la population complexe, qui met en jeu de nombreux déterminants de la santé, notamment les facteurs biologiques, environnementaux et même comportementaux. Le dossier des EST englobe les questions liées au sang et au risque au sein du système de santé; le changement climatique et écologique qui peut influencer sur l'augmentation de la population de cerfs et, partant, sur la MDC; et la mondialisation de l'alimentation, de la distribution et du transport des aliments. Tous les paliers de gouvernement, y compris les intervenants dans le système de soins de santé des animaux et les chercheurs, doivent donc participer aux discussions visant à améliorer les capacités en santé publique.

Le D<sup>r</sup> Gully a fait remarquer que Santé Canada dispose d'une structure pour décider de la façon d'utiliser les connaissances scientifiques et de les intégrer dans la prise de décisions et l'élaboration de politiques. Ce cadre décisionnel comprend un cadre d'évaluation des risques, une structure d'évaluation et une supervision de l'évaluation des risques ainsi que des collaborations





multi-organisationnelles. Le processus décisionnel est tout à fait logique : définir la question et la mettre en contexte, évaluer les risques et les avantages, déterminer et analyser les options, choisir une stratégie, la mettre en œuvre, surveiller et valider les résultats, ce qui est particulièrement important dans le cadre des politiques relatives au sang, aux organes, aux tissus et aux transplantations, parce que ces politiques doivent être continuellement évaluées en raison des conséquences possibles sur le système de santé. Le D<sup>r</sup> Gully a présenté un organigramme illustrant la façon dont interagissent divers secteurs du gouvernement et directions générales de Santé Canada, notamment les médecins hygiénistes en chef des provinces et des territoires, l'Agence canadienne d'inspection des aliments, la Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, la Direction des aliments, la Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé et les équipes scientifiques et politiques du Secrétariat des EST – afin d'élaborer des politiques. C'est un processus qui mise sur la collaboration des décideurs et auquel participent toutes les parties intéressées et touchées.

### **SÉANCE III : Nouveaux défis liés à l'hypothèse prion**

**Présidente : D<sup>re</sup> Maura Ricketts, médecin-conseil principale, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada**

Bien que le nombre de décès chez les humains associés à des maladies à prions soit faible dans le monde lorsqu'on le compare à la mortalité attribuable à d'autres maladies, les maladies à prions constituent néanmoins une menace non seulement parce qu'elles sont incurables et mortelles, mais également à cause de leur longue période d'incubation et du fait que les prions sont résistants aux méthodes de décontamination classiques. La troisième séance a donc porté sur les méthodes de diagnostic rapide pour le bétail permettant de prévenir l'entrée des agents infectieux dans la chaîne alimentaire, sur les méthodes de décontamination efficaces et l'infrastructure nécessaire pour mener à bien les études en cours et les études futures, les conférenciers examinant les nouveaux défis associés à une protéine constituée seulement d'un prion.

### **Diagnostic rapide de l'ESB**

**D<sup>r</sup> Jean-Philippe Deslys, responsable du groupe de recherche sur les prions au Commissariat à l'énergie atomique, France**

Un test rapide de diagnostic de l'ESB devrait pouvoir reconnaître la forme pathogène de la PrP tout en étant suffisamment sensible pour distinguer celle-ci de la PrP normale. Bien qu'on considère les épreuves biologiques comme des étalons de référence pour la PrP pathogène, ces épreuves ne sont pas assez rapides pour qu'on puisse effectuer un dépistage chez un grand nombre d'animaux en un court laps de temps. Idéalement, les résultats d'un test rapide sur des animaux présentant des symptômes cliniques devraient être obtenus en l'espace de 12 heures avant que les animaux abattus ne se retrouvent à la boucherie. Quatre tests rapides ont été évalués en Europe. L'institut où travaille le D<sup>r</sup> Deslys a évalué le test « Biorad » de détection de l'ESB et constaté que ce test était de 10 à 30 fois plus sensible que les trois autres tests de dépistage de l'ESB. Sa spécificité était de l'ordre de 100 p. 100 dans les tests de laboratoire et de 100 p. 100 lorsqu'il était utilisé chez des



animaux présentant des signes cliniques de la maladie. Dans les deux cas, aucun résultat faussement positif n'a été obtenu. Dans les essais sur le terrain, le test a été effectué sur 400 000 échantillons. Le test a permis d'identifier 32 animaux sur 39 qui manifestaient les signes cliniques de la maladie, soit un taux extrêmement faible de faux positifs. Les tests futurs de diagnostic de l'ESB seront probablement effectués sur des liquides biologiques comme le sang et l'urine, mais les tests actuels de détection de l'ESB à partir de ces fluides doivent être raffinés davantage.

### **Décontamination des prions**

***David Taylor, MBE, chercheur principal (à la retraite), Institute for Animal Health, Neuropathogenesis Unit, Édimbourg, Royaume-Uni***

M. Taylor a traité de la difficulté à trouver des moyens efficaces d'inactiver les agents infectieux responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles. On sait depuis un certain temps que de nombreuses méthodes qui inactiveraient des micro-organismes classiques sont inefficaces dans le cas des agents des EST. De plus, certaines techniques telles que l'exposition à de l'hydroxyde de sodium 1M pendant une heure à la température ambiante, le passage à l'autoclave à déplacement par gravité à 132°C pendant une heure et à l'autoclave à charge poreuse à 134-138°C pendant 18 à 60 minutes, qu'on croyait auparavant complètement efficace, inactivent à un certain degré mais non complètement les prions. La forte résistance des agents des EST à l'inactivation a entraîné des transmissions accidentelles de la maladie malgré l'utilisation de diverses méthodes de stérilisation des instruments ou d'autres dispositifs qui avaient été utilisés dans des situations où il existait un risque de MCJ. La transmission iatrogène de la vMCJ est particulièrement préoccupante vu que l'éventail de tissus infectés est plus large que dans d'autres formes de la maladie, et la protéine pathogène peut être présente dans ces tissus avant l'apparition clinique de la maladie elle-même, ce qui accroît la possibilité d'une contamination croisée durant la chirurgie.

Des études récentes montrent que l'association consécutive ou simultanée d'un traitement à l'hydroxyde de sodium et de l'autoclavage semble entraîner une inactivation complète à des températures d'autoclavage aussi faibles que 121°C. En outre, ces conditions se sont soldées par une inactivation complète même dans les études utilisant la souche 301V de l'agent de l'ESB inoculé à la souris, qui se réplique à des titres relativement élevés dans le cerveau de la souris et est l'agent le plus thermostable que l'on connaisse à avoir été inoculé à la souris.

### **Infrastructure de recherche sur les prions**

***Robert Rohwer, directeur, Molecular Neurovirology Unit, Veterans Administration Medical Center, Maryland, É.-U.***

M. Rohwer a indiqué que sa communication porterait sur la façon dont la recherche sur les EST est menée et, à son avis, la façon dont elle pourrait être améliorée. Il a signalé que, bien que sa communication ne soit pas reliée au thème de la séance, à savoir les nouveaux défis liés à l'hypothèse prion, elle clôturait bien l'après-midi parce qu'elle donne un aperçu de la réorganisation de la recherche sur l'ESB au Canada si des changements devaient être apportés dans l'avenir dans le sillage du cas d'ESB en 2003.





Outre un financement suffisant et un cadre propice qui répond aux besoins, la recherche sur les EST requiert des installations de niveau de confinement 3 conçues pour des études sur les animaux, équipées d'instruments à la fine pointe de la technologie et ayant accès à des réactifs et à du matériel ainsi qu'à des chercheurs et des employés connaissant bien les EST. Pour ces raisons, M. Rohwer propose l'établissement d'un centre privé ou commercial ou sans but lucratif spécifiquement voué à la recherche sur les EST. Un laboratoire national central de ce type améliorerait la recherche sur les EST en facilitant la participation d'un plus grand nombre de chercheurs. À l'instar des astronomes et des physiciens des particules qui partagent des télescopes et des accélérateurs, les chercheurs sur les EST pourraient commencer leurs travaux préliminaires dans leur propre établissement puis avoir accès aux installations spécialisées pour recueillir leurs données. Ainsi, les chercheurs de carrière dont l'établissement ne peut fournir les fonds pour l'équipement coûteux nécessaire et pour des études animales à long terme tout comme les immunologues qui ne font pas nécessairement carrière en recherche sur les EST mais ont de bonnes idées qui méritent d'être vérifiées pourraient en profiter.

En plus de répondre aux besoins des chercheurs du gouvernement, des universités et de l'industrie, un laboratoire central aurait également l'avantage de disposer des services de personnes qui savent travailler avec les agents des EST, ce qui contribuerait à prévenir la contamination croisée des expériences. Enfin, l'envergure de la recherche pourrait être accrue car les coûts pourraient être amalgamés du fait que l'équipement, les réactifs et d'autres ressources nécessaires seraient facilement accessibles, et le dédoublement inutile d'instruments coûteux susceptibles d'être contaminés serait limité. On réduirait aussi les problèmes liés à la désinfection et à l'élimination du matériel contaminé.

M. Rohwer estime qu'il en coûterait environ 14 millions \$US pour financer un laboratoire central de 40 000 pieds carrés, dont 10 000 pieds carrés en espace de laboratoire de niveau de confinement 3 et un espace pour loger 25 000 rongeurs, sans compter l'équipement de laboratoire. Bien que des garanties de prêt ou des contrats à long terme soient nécessaires pour obtenir un financement commercial, M. Rohwer croit en outre qu'un tel établissement ferait ses frais même s'il fonctionnait à seulement 70 p. 100 de sa capacité.

### **Le vendredi 26 septembre 2003**

#### **SÉANCE IV : SCIENCE DES PRIONS ET SANTÉ**

*Président : D<sup>r</sup> Antonio Giulivi, directeur, Direction de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada*

*Président : D<sup>r</sup> Neil Cashman, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto, Canada*

Le D<sup>r</sup> Neil Cashman, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto, Canada, a présidé la quatrième séance en l'absence du D<sup>r</sup> Giulivi. Bien qu'il soit évident que la forme pathogène de la protéine PrP cellulaire peut causer une maladie à prions, on sait peu de choses de





la fonction normale de cette protéine. Les communications qui suivent examinent les fonctions possibles de cette protéine dans la régulation de l'apoptose cellulaire par l'inhibition des effets toxiques des protéines PrP apparentées, ainsi que les propriétés biochimiques et biophysiques de la PrP et des formes pathogènes. La quatrième séance a cependant commencé par une description des caractéristiques diagnostiques des maladies à prions, des interventions thérapeutiques possibles et du rôle que joue le système immunitaire dans la pathogenèse des maladies à prions.

### **Diagnostic des maladies à prions**

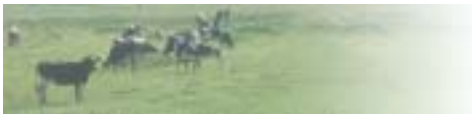
*D<sup>re</sup> Inga Zerr, neurologue, Surveillance de la MCJ, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Göttingen, Allemagne*

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) humaines peuvent résulter d'une infection, d'une transmission héréditaire suivant le mode autosomique dominant ou survenir de façon sporadique. La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est l'EST la plus répandue chez les humains, la MCJ sporadique étant la forme la plus courante. Le diagnostic de la MCJ sporadique repose sur la présence d'une démence progressive et d'au moins deux des quatre caractéristiques suivantes : myoclonies, signes visuels ou cérébelleux, signes pyramidaux ou extrapyramidaux et mutisme akinétique. Une MCJ probable se caractérise par des complexes périodiques d'ondes lentes et pointues à l'EEG ou la présence des protéines 14-3-3 dans le LCR pendant moins de deux ans, alors que la MCJ possible ne s'accompagne pas de ces deux caractéristiques. Six phénotypes ont été décrits : MM1, MM2, MV1, MV2, VV1 et VV2. Ils se caractérisent par un syndrome clinique, un profil lésionnel neuropathologique, le génotype au codon 129 du gène de la PrP et le type de protéine prion anormale (PrP<sup>Scp</sup>).

Sur les six classifications moléculaires de la MCJ, la forme MM-1/MV-1 se caractérise du point de vue clinique par une durée médiane de cinq mois, avec démence et anopsie au départ. Cette forme est également associée à des complexes périodiques d'ondes courtes et pointues à l'EEG et à des hypersignaux au niveau des ganglions de la base (noyau lenticulaire, noyau caudé, avant-mur et noyau amygdalien) à l'IRM et à la présence de protéines neuronales telles que 14-3-3 dans le LCR. La forme VV-2 a une durée moyenne de huit mois et est accompagnée d'une ataxie. Elle se caractérise également par des hypersignaux dans les ganglions de la base à l'IRM et par des augmentations des concentrations de 14-3-3 dans le LCR, mais on observe rarement des complexes périodiques d'ondes lentes et pointues à l'EEG dans les premiers stades de la maladie.

La forme MV-2, pour sa part, s'accompagne d'un tableau clinique d'ataxie, de démence et de signes extrapyramidaux mais ne présente aucune caractéristique décelable à l'EEG, ni d'élévation des protéines 14-3-3; on note cependant des hypersignaux à l'IRM. Le dosage des protéines 14-3-3 dans le LCR a une sensibilité et une spécificité de plus de 90 p. 100 pour le diagnostic de la MCJ et les concentrations augmentent au fil de l'évolution de la MCJ mais diminuent habituellement dans d'autres maladies neurologiques. Chez les patients âgés, le diagnostic différentiel de la MCJ sporadique est la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy; chez les patients plus jeunes, des troubles inflammatoires du système nerveux central doivent cependant être envisagés.





## Traitement des maladies à prions

**Byron Caughey, chercheur principal, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, É.-U.**

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement connu des EST humaines. Le pronostic est sombre, l'issue étant fatale chez toutes les personnes souffrant d'une maladie à prions. Les cibles possibles pour de nouveaux traitements curatifs ou prophylactiques sont les premiers stades de l'infection, la propagation de l'agent dans le cerveau, la promotion de la PrP anormale et la neutralisation des effets toxiques de la PrP anormale dans le cerveau. Les polyanions/glycanes sulfatés, le rouge Congo et les colorants sulfonés apparentés, et les tétrapyrroles ont déjà été identifiés comme des inhibiteurs potentiels des maladies à prions parce qu'ils prévenaient l'accumulation des prions, la conversion de la PrP en PrP anormale ou la progression de la maladie. Bien que plusieurs médicaments aient une activité prophylactique, seulement deux inhibiteurs, la quinacrine et la curcumine, ont été testés comme agents thérapeutiques et ont présenté une utilité transitoire ou limitée.

Dans le but de découvrir d'autres médicaments à usage prophylactique ou thérapeutique, M. Caughey a passé au crible à haut rendement une banque de 2 000 composés de faible poids moléculaire pour découvrir ceux qui empêchaient la PrP de perdre sa sensibilité à la protéase en utilisant les souches RML et 22L. La sensibilité à la protéase sert à déterminer si l'on est en présence de la forme pathogène de la PrP. Il a pu identifier 17 inhibiteurs ayant une CI inférieure à 1  $\mu\text{M}$  contre les deux souches RML et 22L de la tremblante. La plupart de ces inhibiteurs sont bien caractérisés et traversent la barrière hémato-encéphalique ou ont des propriétés similaires à d'autres composés qui traversent la barrière hémato-encéphalique, ce qui fait que ces molécules sont de bons candidats thérapeutiques.

## Immunobiologie des prions 1 : cellules

**Neil Mabbott, chercheur principal, Institute for Animal Health, Édimbourg, Royaume-Uni**

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou les maladies à prions sont habituellement transmises lors d'une exposition périphérique, telle que l'ingestion d'aliments infectés par des prions. Une fois ingérés, les agents des EST s'accumulent habituellement dans les tissus lymphoïdes comme la rate, bien avant de se propager dans le système nerveux central. À partir d'un modèle murin de la tremblante, M. Mabbott a montré que les cellules dendritiques folliculaires jouent un rôle important dans l'accumulation précoce des prions dans le tissu lymphatique. L'inhibition de la différenciation et de la fonction des cellules dendritiques folliculaires (CDF) réduit l'accumulation des prions dans le tissu lymphatique et prévient la transmission nerveuse et la pathogenèse. D'autres expériences faisant appel à des souches mutantes de souris ont montré que les molécules immunes, les composants du complément C1q et C3, jouent un rôle critique dans les premières étapes de la neuro-invasion des prions de la tremblante. M. Mabbott a proposé un modèle de pathogenèse des EST, où les cellules dendritiques dans l'intestin absorbent les agents des EST et transmettent peut-être les prions infectieux à des neurones périphériques qui transmettent à leur tour les agents infectieux au système nerveux central.





## Immunobiologie des prions 2 : anticorps

**D<sup>r</sup> Neil Cashman, professeur, Département de médecine (neurologie), Université de Toronto, Canada**

Le système immunitaire est incapable de reconnaître les prions infectieux et de produire une réponse suffisante pour neutraliser ces particules infectieuses. Il n'y a pas d'anticorps neutralisants dirigés contre les prions, d'anticorps anti-prions dans les infections naturelles ni de développement de complexes immuns même si les réponses humorales chez les personnes infectées semblent en général être normales. Plusieurs laboratoires ont montré que les anticorps dirigés contre la protéine PrP<sup>C</sup> normale peuvent nuire à la propagation des prions in vivo et in vitro, ce qui indique que les anticorps anti-PrP peuvent constituer une stratégie thérapeutique utile. Le principal inconvénient de cette stratégie tient au fait que la PrP est une protéine ubiquiste que l'on retrouve dans de nombreux types cellulaires et que le traitement à l'aide d'anticorps anti-PrP causera des effets secondaires délétères.

Pour contourner ces problèmes, le D<sup>r</sup> Cashman a émis l'hypothèse que la transition de la PrP<sup>C</sup> à la PrP<sup>Scp</sup> révélera de nouveaux sites qui pourraient être reconnus par les anticorps qui ont réagi avec la PrP<sup>Scp</sup> mais non avec la PrP. Il a pu définir une région tripeptidique dans la protéine PrP<sup>Scp</sup>, Tyr-Tyr-Arg (YYR), qui a été exposée à la forme PrP<sup>Scp</sup> mais non à la forme PrP. Le peptide YYR a été utilisé comme immunogène pour créer une série d'anticorps monoclonaux qui ont réagi spécifiquement avec les protéines PrP<sup>Sc</sup> ou PrP<sup>VMCJ</sup> mais non avec la protéine normale PrP<sup>C</sup>. De plus, l'un des anticorps monoclonaux a pu reconnaître les cellules dendritiques folliculaires contenant la PrP<sup>Sc</sup> à leur surface mais ne pouvait reconnaître les cellules dendritiques folliculaires normales. Les études du D<sup>r</sup> Cashman révèlent que les motifs YYR peuvent constituer des cibles thérapeutiques et diagnostiques idéales et que les anticorps dirigés contre ce motif peuvent être un parfait outil thérapeutique.

## Doppel, protéine analogue à la protéine prion

**David Westaway, professeur agrégé, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto, Canada**

M. Westaway a présenté un système expérimental basé sur les cellules pour mesurer les effets de la protéine PrP et une protéine analogue à la protéine prion appelée Doppel (Dpl). Avec ce système, il a pu introduire les gènes de PrP ou de Dpl par transfection des cellules étoilées du cerveau. Lorsque seul le gène Dpl est introduit dans les cellules étoilées dépourvues du gène pour la *Prnp*, un fort pourcentage de cellules meurent. L'effet toxique causé par l'introduction du gène Dpl pourrait être prévenu si le gène PrP était introduit dans les cellules en même temps que le gène Dpl. À l'aide de ce système, le Dr Westaway a pu déterminer des régions spécifiques des protéines PrP et Dpl qui jouent un rôle dans la toxicité de Dpl ou dans la capacité de la PrP d'inhiber les effets toxiques. Il a introduit des mutations spécifiques dans les gènes PrP et Dpl et transfecté ces gènes dans des cellules étoilées et mesuré la mort cellulaire. Il a montré que les répétitions d'octapeptides capables de lier le cuivre dans la protéine PrP<sup>C</sup> contribuaient de façon importante à l'activité anti-toxique de Dpl. Ces résultats remettent en question certaines des





théories couramment admises suivant lesquelles Dpl et PrP interagissent avec des protéines à l'extérieur de la cellule.

### **Prions et apoptose**

*D<sup>re</sup> Andrea LeBlanc, professeure agrégée, Département de neurologie et neurochirurgie, Université McGill, Canada*

Même si la protéine prion cellulaire (PrP<sup>c</sup>) est exprimée en abondance dans le cerveau adulte, la fonction normale de cette protéine n'est pas bien définie. La protéine normale renferme plusieurs régions qui sont conservées dans les protéines prions normales de plusieurs espèces, dont l'humain, la souris et la vache. La conservation de ces régions tout au long de l'évolution semble indiquer que la protéine prion normale exerce une importante fonction dans le système nerveux central. Paradoxalement, lorsqu'on enlève le gène de la PrP ou le neutralise chez des souris, celles-ci semblent être en bonne santé et se développer normalement. Toutefois, lorsque les cellules cérébrales des souris mutantes dépourvues du gène PrP sont soumises à un stress, elles développent une neuropathologie. La D<sup>re</sup> LeBlanc a montré que la protéine PrP normale protège complètement les neurones de la protéine Bax induisant l'apoptose. Des examens sur des neurones primaires humains ont été effectués pour mesurer la cytotoxicité potentielle de la forme cytosolique de la PrP, considérée auparavant comme un initiateur potentiel de l'apoptose neuronale. Le groupe de la D<sup>re</sup> LeBlanc a montré qu'une partie de la nouvelle PrP synthétisée est transférée efficacement au cytosol dans les neurones humains. Contrairement aux observations antérieures, cette PrP cytosolique ne cause pas la mort cellulaire ni ne se transforme dans la forme résistante à la protéinase de la protéine pathogène. Elle peut toutefois sauver complètement les cellules de la mort cellulaire médiée par la protéine Bax. Ces résultats indiquent que la forme normale de la protéine prion peut avoir des effets bénéfiques sur les neurones et les protéger contre des interventions visant à éliminer complètement la protéine prion du cerveau afin de prévenir sa transformation en protéine prion pathogène.

### **Biophysique de la protéine prion**

*Witold K. Surewicz, professeur, Département de physiologie et de biophysique, Université Case Western, Ohio, É.-U.*

Pour définir les propriétés de repliement des protéines prions, M. Surewicz a présenté un rapport sur l'utilisation de protéines prions humaines très pures génétiquement modifiées qui ont été produites dans des bactéries pour étudier l'effet de mutations spécifiques sur les propriétés de repliement et les propriétés oligomériques des protéines prions. Même si les protéines prions humaines produites dans des bactéries ont certaines limites, M. Surewicz a montré que ces limites n'influent pas sur les propriétés de repliement des protéines prions normales. Il a de plus indiqué que dans des conditions très particulières, la protéine PrP normale pourrait passer de sa forme normale à hélices alpha à une forme oligomérique à feuillet bêta caractéristique de la protéine PrP<sup>Sc</sup> de la tremblante dans le cerveau. La PrP semble se replier en trois étapes, allant d'une forme non pliée à une forme intermédiaire partiellement pliée, puis à une forme complètement pliée. En plus de son rôle dans le repliement de la PrP normale, l'étape intermédiaire peut être un







précurseur monomérique crucial de la forme PrP<sup>Sc</sup> pathogène. La conversion de la forme normale à la forme analogue à la tremblante de la PrP pourrait être grandement accrue si la protéine PrP contenait des mutations familiales associées à des maladies à prions. M. Surewicz a également fait état de l'isolement d'une région mutante de la PrP, connue sous le nom de huPrP145Stop, qui agit comme site de nucléation, amorçant le processus d'oligomérisation de la PrP mutante et normale menant aux maladies à prions.

### **Établissement du profil lésionnel dans la MCJ**

*D<sup>re</sup> Catherine Bergeron, professeure, Département de biologie médicale et de biopathologie, Université de Toronto; chercheure principale, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto; neuropathologiste-conseil, University Health Network, Canada*

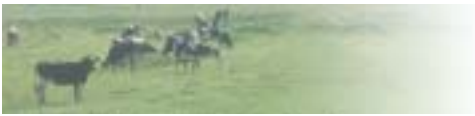
Même si les multiples formes de MCJ sont toutes des maladies à prions, nombre d'entre elles présentent des lésions et une distribution différentes des protéines PrP à l'intérieur des lésions. Pour déterminer si l'établissement du profil quantitatif des lésions pourrait servir à prédire le phénotype moléculaire des cas de MCJ ou à identifier différentes souches de prions, la D<sup>re</sup> Bergeron et ses collègues ont établi le profil lésionnel de 30 cas de MCJ sporadique, 4 cas de variante de la MCJ et 5 témoins à l'aide de critères quantitatifs, tels que la distribution et la charge de PrP. Si l'examen des lésions dans le cortex (frontal, temporal, pariétal, occipital), l'hippocampe (H1 et subiculum), le pallidum, le putamen, le thalamus (médial et latéral), la substance noire, le pons, l'olive et le cervelet a révélé que l'établissement du profil lésionnel ne pouvait à lui seul permettre de prédire le phénotype moléculaire de la MCJ, on pouvait reconnaître quatre groupes, le type 1, le type 2, MM2 et vMCJ. Le type 1 contenait de faibles charges de PrP et une distribution inégale de la protéine; le type 2 renfermait de fortes charges de la PrP et une distribution plus égale et étendue de la protéine; MM2 présentait un profil unique (souche) et la vMCJ avait un profil unique et très constant. L'établissement du profil lésionnel pourrait permettre d'identifier de façon fiable les nouvelles souches de prions. Cette approche a également permis de démontrer que la conformation de PrP telle que reflétée par le profil de bande détermine la quantité et la distribution de PrP dans les lésions et que les profils de bandes jouent un rôle plus critique que le statut allélique au codon 129 du gène PrP dans la détermination du profil lésionnel.

### **Facteurs de l'hôte nécessaires pour l'amplification in vitro des molécules PrP résistantes à la protéase**

*D<sup>r</sup> Surachai Supattapone, professeur adjoint de biochimie et de médecine, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, É.-U.*

L'infection des neurones par la PrP<sup>Sc</sup> génère d'autres molécules PrP<sup>Sc</sup> par un changement conformationnel induit de la protéine cellulaire normale PrP<sup>C</sup> en molécules PrP<sup>Sc</sup>. Le D<sup>r</sup> Supattapone a utilisé et modifié la méthode de Saborio et Soto, l'amplification cyclique du mauvais repliement des protéines (PMCA), pour examiner le mécanisme du changement conformationnel de la protéine induite par la PrP<sup>Sc</sup> et déterminer les facteurs biochimiques





nécessaires pour que la PrP<sup>C</sup> se transforme en PrP<sup>Sc</sup>. Dans un tube à essai, le D<sup>r</sup> Supattapone a pu amplifier la PrP<sup>Sc</sup> par un facteur de plus de 10 à partir d'un mélange de protéines PrP<sup>Sc</sup> et PrP<sup>C</sup>. Il a ensuite montré que l'amplification est spécifique à la souche de prions et dépend du temps, de la température et des groupes thiol libres. Chose intéressante, le D<sup>r</sup> Supattapone a découvert que le processus d'amplification requiert d'autres facteurs cellulaires, notamment de l'ARN.

## Le samedi 27 septembre 2003

### ATELIER DE PLANIFICATION DE LA RECHERCHE SUR INVITATION

#### Introduction

L'Atelier de planification de la recherche sur les prions a eu lieu le 27 septembre 2003, après la conférence de recherche internationale. Cet atelier visait à consulter les intervenants concernant la façon d'accroître les possibilités de recherche et d'améliorer les résultats de recherche sur les prions et les maladies à prions au Canada. Au nombre des participants figuraient des cliniciens, des chercheurs et des décideurs canadiens ainsi qu'un expert des É.-U.

Les objectifs de la consultation étaient les suivants :

- Résumer les principales leçons et implications de la conférence pour la recherche future au Canada;
- Formuler des recommandations provisoires concernant cinq ou six thèmes prioritaires de recherche stratégique pour les 10 prochaines années à l'intention des chercheurs canadiens;
- Déterminer les possibilités de renforcer les capacités en mettant en place des infrastructures de soutien;
- Améliorer les liens et les interactions entre les participants.

Dans son allocution d'ouverture, M. Bhagirath Singh a fait remarquer qu'étant donné l'ampleur des maladies infectieuses et les ressources limitées dont on dispose, il est particulièrement important de déterminer les priorités de recherche au Canada en prenant en considération les lacunes et les possibilités actuelles dont il a été question durant la conférence sur les maladies à prions et les forces particulières du Canada dans ce domaine. Il a indiqué que l'ESB était une zoonose qui avait d'importantes répercussions sur la santé publique, ce qui lui confère une importance et une visibilité additionnelles. M. Singh a souligné la nécessité de justifier l'utilité de la recherche sur les maladies à prions auprès des décideurs et de la population et d'être réaliste quant aux ressources disponibles, de s'appuyer sur le corpus de recherche existant au Canada tout en reconnaissant le potentiel considérable que représentent les nouveaux partenariats dans ce domaine de recherche complexe et multidimensionnel.





## Terminologie relative à la planification

Pour les besoins de l'atelier, les thèmes de la recherche stratégique ont été définis comme étant des domaines de recherche liés aux prions et des applications essentielles pour la réduction du fardeau que représentent ces maladies au Canada. La portée de ces thèmes peut varier mais ceux-ci devraient être assez ciblés pour permettre l'identification de questions de recherche.

Critères pour choisir les thèmes de recherche :

- présentent un intérêt sur le plan de la santé de la population et de la santé publique
- mettent l'accent sur les connaissances stratégiques et les lacunes dans le domaine de la santé
- tablent sur les forces du Canada et les développent
- font appel à des approches multidisciplinaires, intégrées
- offrent une possibilité de collaboration et de retombées à l'échelle internationale
- contiennent des questions définies axées sur des résultats réalisables

## Synthèse

Durant les deux jours de la conférence avant la consultation, les animateurs volontaires se sont penchés sur les quatre questions suivantes :

1. Quelles sont les priorités actuelles de la recherche à l'échelle internationale?

Animateur : D<sup>r</sup> Kumanan Wilson

2. Quels sont les principaux enjeux des maladies à prions sur le plan de la santé?

Animateur : D<sup>r</sup> Paul Gully

3. Quelles sont les principales questions non résolues dans notre connaissance de base des maladies à prions?

Animateur : D<sup>r</sup> Neil Cashman

4. Quels sont les points forts et les lacunes (possibilités) du Canada dans le domaine de la recherche sur les maladies à prions?

Animateur : M. Michael Coulthart

Chaque animateur a ensuite entamé la discussion lors de l'atelier sur le sujet qui lui était assigné et a présenté un aperçu préliminaire des principaux points. Un résumé de ces principaux points et d'autres commentaires des participants à l'atelier sont présentés dans les paragraphes qui suivent. Les points sont généralement énumérés dans l'ordre où ils ont été soulevés durant la discussion.





**Question n° 1 : Quelles sont les priorités actuelles de recherche à l'échelle internationale?**

À l'aide des deux tableaux suivants, le Dr Kumanan Wilson a présenté un cadre utile pour amorcer la discussion. Ces tableaux ont été présentés à des fins de comparaison plutôt que pour définir dans quels domaines des recherches devraient être effectuées.

**Tableau 1. Forces relatives en recherche par thème**

+ = Force

Ø = Dans une moindre mesure

? = Incertain

Thèmes de recherche				
Maladie	Biomédical	Clinique	Systèmes de santé	Social, culturel, environnemental
Maladie de Creutzfeld-Jakob (MCJ)	++++	++++	+++	+
vMCJ	++++	++++	+++	++
Tremblante	++++	++++	?++	Ø
Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)	++++	++++	+++	++
Maladie du dépérissement chronique (MDC)	?++	?++	?+	Ø

**Tableau 2. Principaux aspects de la recherche sur les maladies à prions selon le thème de recherche**

Thèmes de recherche			
Biomédical	Clinique	Systèmes de santé	Social, culturel, environnemental
<ul style="list-style-type: none"> <li>• recherche fondamentale sur les prions</li> <li>• pathologie de la maladie</li> <li>• recherche en génétique</li> <li>• ?phénotypage moléculaire et typage des souches</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• transmission iatrogène</li> <li>• infectivité</li> <li>• stérilisation</li> <li>• tests</li> <li>• ?vaccin</li> <li>• ?traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ?épidémiologie</li> <li>• Øqualité des soins</li> <li>• Øcoût-efficacité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Øéthique</li> <li>• Øjuridique</li> <li>• Øpolitique</li> <li>• Øperception du risque</li> </ul>

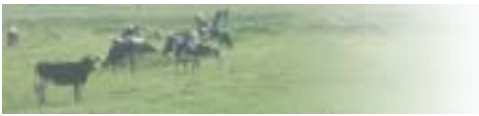




## Principaux points abordés

- Toutes proportions gardées, il se fait plus de recherche dans le domaine biomédical que dans plusieurs autres domaines, mais les recherches biomédicales sur les maladies à prions sont beaucoup trop rares, à cause notamment du nombre limité de chercheurs. Une recherche soutenue dans ce domaine est essentielle si l'on veut comprendre la maladie.
- Le renforcement des capacités est un préalable important au développement des capacités canadiennes en recherche sur les prions. Il faut recruter des chercheurs de haut calibre et investir dans ces ressources humaines dans tous les domaines de recherche. De plus, il faut établir de nouveaux partenariats (p. ex. entre le secteur de la santé, les vétérinaires et le secteur agricole, le gouvernement, les universités et l'industrie) afin d'adopter des stratégies intégrées de gestion de l'environnement et d'assurer des retombées économiques.
- À cela il faut ajouter la communication et le transfert des connaissances pour tous les thèmes. La responsabilité en la matière ne devrait pas incomber à la presse populaire.
- Peu de fonds sont alloués à la recherche sur l'agriculture et la faune, même si son impact est beaucoup plus grand que ce qu'on pense. La plupart des recherches dans ce domaine sont appliquées et sont financées selon l'utilisation des résultats et selon le bailleur de fonds (en général l'industrie).
- Le mandat en recherche de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) est axé sur les recherches portant sur le diagnostic et le contrôle des maladies animales. Toutefois, l'ACIA dispose de fonds limités pour la recherche.
- L'ACIA gère le programme de recherche sur les maladies animales, y compris sur les tissus. Les chercheurs doivent travailler avec l'organisme pour pouvoir effectuer des recherches.
- La MDC est un domaine qui est très peu étudié vu qu'il est relativement nouveau. Des outils de diagnostic sont en train d'être mis au point mais ils en sont encore à une stade très préliminaire; il importe de rappeler le laps de temps qui peut s'écouler entre les travaux en cours et la publication des résultats obtenus.
- Les aspects importants des maladies à prions sur le plan de la santé mentale (p. ex. l'impact de l'ESB sur les familles agricoles) devraient être pris en compte dans la recherche sur la santé des populations car ils sont influencés par des facteurs sociaux, culturels et environnementaux.
- Les chercheurs doivent avoir une perspective qui déborde celle de leur laboratoire et intégrer les facteurs socioéconomiques dans leurs approches.
- Agriculture Canada a ses propres priorités et a à son service environ 600 chercheurs; ce ministère est en train de passer à un modèle de financement de base. Agriculture Canada peut avoir des priorités différentes de celles de Santé Canada et des IRSC, p. ex. il s'y fait relativement peu de recherche stratégique.
- Si l'on veut élaborer des politiques efficaces, il est essentiel de s'intéresser aux aspects politiques et juridiques.
- Le Canada est particulièrement bien placé en ce qui a trait à la gestion écologique, p. ex. l'examen de la MDC dans la nature. Cette perspective contribue à élargir les possibilités de partenariat et, partant, la compréhension des conséquences sociales connexes.





- La tremblante et la MDC sont des maladies animales qui ont d'énormes répercussions sociales et économiques. Le financement de la recherche n'a cependant tendance à devenir une priorité que lorsque la santé humaine est en jeu.
- L'impact économique est l'une des mesures les plus fréquentes de l'importance d'une maladie; idéalement, 1 p. 100 des coûts projetés d'une maladie devrait être dépensé pour la recherche.
- Les dommages causés à l'environnement physique qui influent sur sa durabilité occupent davantage l'avant-scène parce que l'environnement est un moteur important des ressources économiques. La population n'est pas toujours disposée toutefois à apporter une aide financière aux questions environnementales.

**Question n° 2 : *Quels sont les principaux enjeux des maladies à prions sur le plan de la santé?***

Le D<sup>r</sup> Paul Gully a souligné que le défi général est de sensibiliser les politiciens et la population au fait que, bien qu'il survienne des épidémies que l'on ne peut prévenir, il faut disposer de l'expertise nécessaire pour réagir lorsqu'elles se produisent. Les intervenants qui s'intéressent aux prions doivent œuvrer là où les politiques sont élaborées pour pouvoir influencer sur la prise de décisions.

Autres défis :

- Recherche stratégique sur l'évaluation du risque et la modélisation, p. ex. collecte d'information pour définir le risque, communication et gestion des risques.
- Transmission de la MDC, p. ex. être capable de définir et d'évaluer les risques pour les populations touchées, telles que les résidents en milieu rural et les chasseurs.
- Risque d'ESB, p. ex. développement de la capacité d'évaluer les risques associés à des problèmes comme la présence de l'agent dans les animaux de compagnie et les aliments destinés aux humains et la stérilisation de l'équipement.
- Surveillance de la faune, p. ex.
  - la collecte de données est difficile et limitée par le manque de ressources;
  - on s'inquiète au Canada de la propagation des EST chez le caribou et l'orignal; une question de santé publique à long terme est de savoir si ces animaux destinés à l'alimentation sont touchés par les EST dans leur environnement naturel, p. ex. un cas chez le bison;
  - de nouvelles maladies émergentes, p. ex. il est possible que les EST existent dans la nature et que nous ne nous en sommes pas rendu compte; la compréhension de la charge environnementale potentielle peut nous aider à évaluer le risque pour d'autres espèces.
- Le fardeau socioéconomique, p. ex. comprendre l'effet sur les populations par l'analyse de l'incidence financière.
- Diagnostic ante mortem, p. ex. identifier les cas présymptomatiques chez les animaux et les humains.
- L'équarrissage et le recyclage, p. ex. examiner du point de vue de la santé publique les aliments pour animaux recyclés; des décisions de l'industrie dans ce domaine peuvent parfois être en contradiction avec les préoccupations en santé publique.



- Une surveillance plus explicite de l'ESB, de la MDC et de la MCJ, y compris l'identification des origines de ces maladies.
- La variabilité à l'échelle microbienne, p. ex. les variations des souches et leur impact sur d'autres aspects des maladies.
- Le traitement, p.ex. le traitement des populations animales par la vaccination et d'autres méthodes.
- La désinfection, la stérilisation et la décontamination environnementale, p. ex. l'élimination de carcasses, en particulier d'animaux plus âgés.
- L'infrastructure (p. ex. les installations pour les gros animaux et l'accès à des chercheurs qualifiés) et la question de savoir si l'on exploite au mieux les ressources existantes.
- La transmission de la MCJ par voie iatrogène et par d'autres moyens.
- La relation entre d'autres maladies neurodégénératives et les prions, p. ex. la sclérose latérale amyotrophique.

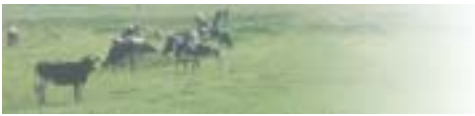
**Question n° 3 : Quelles sont les principales questions non résolues dans notre connaissance fondamentale des maladies à prions?**

L'exposé du D<sup>r</sup> Neil Cashman a suscité une vive discussion sur un certain nombre de questions litigieuses liées aux connaissances fondamentales sur les prions. Bien qu'il faille poursuivre les recherches sur la définition du prion infectieux, d'autres pensent que cette avenue de recherche est peut-être épuisée. On exprime quelques réserves concernant l'hypothèse prion en général, même si cette question peut être résolue avec l'aide de nouveaux outils. D'autres pensent que : a) l'accent mis sur les prions peut être trop étroit et ceux-ci peuvent faire partie d'un ensemble plus large de protéines mal repliées ou reliées à des agents viraux : b) il n'est pas nécessaire de tout savoir sur les prions pour mettre au point des traitements – la détection et le traitement sont plus importants.

Voici d'autres questions non résolues en science fondamentale :

- La conversion du prion en protéine (y compris les liens avec le traitement).
- La généralisabilité de l'hypothèse prion. L'intégration d'un plus grand nombre de maladies neurodégénératives dans la recherche sur les prions modifierait le domaine considérablement. Le degré de généralisabilité devrait être limité par le risque de transmissibilité.
- La façon dont les prions tuent les neurones et dont les prions quiescents fonctionnent.
- La détection des maladies à prions dans les échantillons biologiques; le diagnostic ante mortem.
- La prévention et le traitement des maladies à prions chez les humains et les animaux, p. ex. les immunothérapies, les petites molécules, d'autres marqueurs indirects qui pourraient être plus puissants que le prion dans le sang et les liquides périphériques.
- La nature de la barrière d'espèce.
- L'épidémiologie moléculaire.
- Les modèles in vivo.
- L'exploration de modèles animaux autres que celui de la souris.





- Les risques précliniques et cliniques, p. ex. le moment où l'infection devient un risque chez les animaux et les humains.
- La réponse au plus grand nombre de questions possible sur le modèle de la MDC peut permettre de développer tout un domaine de la recherche sur les EST. La recherche sur les EST et la tremblante est peu abondante; la connaissance de certains aspects comme la structure, la pathogénèse, le traitement et les applications cliniques doit être développée.
- On améliorerait grandement la capacité par :
  - l'accès à du matériel de référence et à des installations pour faire le travail; des tests diagnostiques, des mécanismes moléculaires, etc.;
  - des banques de cultures tissulaires pour ces maladies.

**Question n° 4 : Quels sont les points forts et les lacunes (possibilités) du Canada dans le domaine de la recherche sur les maladies à prions?**

M. Michael Coulthart a ouvert la discussion par une description en trois parties de l'approche, des questions et des atouts.

- **Approche**, p. ex. réseaux, virtualité
  - On ne peut généraliser la recherche internationale à la situation canadienne. Il faut effectuer des études au Canada pour valider la recherche internationale.
  - Il faut accroître le travail en réseau en faisant participer davantage les chercheurs d'un thème à l'autre.
  - Le réseau national de laboratoires vétérinaires est un bon modèle, il a déjà été établi et assure la liaison entre les laboratoires fédéraux de référence et les laboratoires provinciaux.
  - Les secteurs de l'agriculture et de la santé établissent des modèles d'évaluation des risques, mais il y a peu d'interaction entre les secteurs qui pourrait aider à améliorer les évaluations des risques, bien que Santé Canada ait pris certaines initiatives dans ce domaine.
  - Il est difficile de réunir tous les intervenants, les organismes et les chercheurs pour explorer les synergies. La collaboration est nécessaire dans le domaine des maladies à prions entre tous les thèmes de recherche liés à la santé animale et humaine.
  - Les déplacements peuvent ne pas être la meilleure façon de travailler en réseau. Il faut explorer des modes de liaison plus efficaces, p. ex. l'usage créatif de la technologie de l'information, le Forum sur la maladie d'Alzheimer. Parmi les autres options figure un journal Biomed ou Internet consacré aux prions. La Fondation canadienne de la recherche sur les services de santé (FCRSS) offre un service sur Internet pour le transfert des connaissances qui pourrait être utile pour diffuser l'information.
- **Questions**, p. ex. MDC, tremblante, sang, responsabilité sociale, gérance
  - La communication des risques liés à certaines questions est un élément clé de la santé des populations car celle-ci est influencée par des facteurs sociaux, culturels et environnementaux.





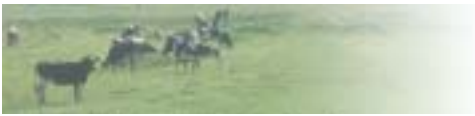
- Des lignes directrices plus explicites doivent être élaborées et diffusées concernant la sécurité et le confinement biologique, p. ex. quels types de clones, installations de quel niveau, etc.
- Le Canada est le seul pays à l'heure actuelle à s'occuper de toutes les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) – comment peut-on en tirer parti?
- **Atouts**, p. ex. recherche existante, diagnostic, surveillance
  - Le Canada a besoin d'un plus grand nombre de personnes qualifiées, en particulier de chercheurs en médecine vétérinaire.
  - On devrait augmenter la capacité, mais il y a des lacunes en ce qui a trait à notre façon de travailler en réseau (p. ex. entre chercheurs, organismes et décideurs) dans le domaine des maladies à prions au Canada. De nombreux participants clés demeurent silencieux à cause du manque de communication entre les organisations s'intéressant aux prions et de l'isolement géographique et pour d'autres raisons. Un important aspect du renforcement des capacités est l'interaction.
  - Un laboratoire central peut être utile, mais n'est pas toujours pratique pour un chercheur qui doit se déplacer temporairement dans un endroit différent.
  - Un établissement de recherche sur les modèles animaux/centre de recherche sur les prions dans un même lieu (en particulier en Alberta pour les gros animaux) faciliterait la recherche en collaboration.
  - Des installations centrales permettraient de financer de nouveaux chercheurs et de réaliser des économies. Les expériences coûtent cher; le maximum de subventions annuelles accordées par les IRSC pour les installations n'est que de 30 000 \$, alors que le coût réel d'exploitation d'un établissement est d'environ 70 000 \$ - soit deux ou trois fois plus avec les éprouves biologiques.

### Thèmes prioritaires de recherche

Les participants ont énuméré les thèmes prioritaires de recherche stratégique suivants (non classés par ordre d'importance) durant les discussions en plénière qui ont suivi les discussions en petits groupes :

- i. La pathogénèse appliquée de la MDC, p. ex. application des souches, matériel à risque, distribution des tissus, évaluation des risques basée sur des données scientifiques
- ii. Écologie (la relation entre les humains, les prions et l'environnement), p. ex. recherche fondamentale, écologie et épidémiologie, systèmes intégrés, barrières d'espèce, protection environnementale, transmission, relation dose-effet, typage des souches, environnements particuliers tels que les fermes identifiées en Saskatchewan
- iii. Méthodes utilisées pour les tests, p. ex. mise au point de meilleurs modèles de laboratoire
- iv. Infectivité, p. ex. nature moléculaire
- v. Prévention et traitement des maladies à prions, p. ex. vaccins
- vi. Recherche sur l'équarrissage et la décontamination dans divers cadres, p. ex. hôpitaux, fermes
- vii. Évaluation des risques, communication des risques et impact socioéconomique, y compris politique en santé publique et impact.





### **Priorités relatives au renforcement des capacités**

Durant la première partie de l'atelier, lorsque les participants ont discuté de leurs réponses aux quatre questions, on a fréquemment mentionné le besoin urgent de renforcer les capacités pour appuyer les thèmes de la recherche stratégique. Voici quelques-unes des suggestions des participants pour relever ce défi :

- Créer un réseau virtuel national, p. ex. un institut ou un centre virtuel pour les laboratoires et les chercheurs. Le Réseau national des laboratoires de diagnostic des EST est déjà en place et a beaucoup fait pour améliorer la communication entre les chercheurs et les organismes.
- Créer un Institut canadien sur les prions, p. ex. un établissement ou un centre de formation commun de niveau P3. Il faut commencer par dresser l'inventaire des installations actuelles afin de déterminer si des installations existantes sont disponibles et sont utilisées à leur pleine capacité. Effectuer une analyse de rentabilisation, notamment étudier les possibilités de mise à niveau et mettre l'accent sur les approches qui établiront des liens entre les établissements spécialisés dans tout le pays. Envisager un projet de centres nationaux d'excellence qui incluraient un système organisé de banques de matériel transgénique, de souches, de tissus, etc.
- Apporter une aide pour le recrutement et le maintien en place de personnel très qualifié, p. ex. soutien financier et de laboratoire, possibilités de financement par le biais de la Fondation canadienne pour l'innovation (FCI).
- Créer un forum interdisciplinaire virtuel permanent (thèmes multidisciplinaires) pour faciliter les approches globales et intégrées, p. ex. de la politique. Le site Web existant de Santé Canada sur les EST pourrait être amélioré si l'on ajoute un forum de discussion et des ressources, du matériel éducatif et un mécanisme pour le transfert des connaissances.

### **Stratégies potentielles**

- Tabler sur la capacité du Canada en neurosciences.
- Créer des programmes subventionnés d'échange avec d'autres pays.
- Assurer un financement à plus long terme pour la recherche fondamentale, p. ex. cycle des subventions équivalant à la durée des expériences.
- Élaborer un mécanisme de demande de financement examiné par des pairs et d'infrastructure.

### **Mot de la fin**

M. Bhagirath Singh a présenté l'allocution de clôture de la conférence et de l'atelier de planification. Après avoir remercié les participants et les organisateurs, il a souligné l'importance de profiter de l'intérêt que suscitent actuellement les maladies à prions et a encouragé les participants à appuyer et à promouvoir les résultats de l'atelier pour s'assurer qu'ils soient mis en œuvre une fois que la situation politique aura été clarifiée. Il a fait valoir le rôle de gérance de tous les intervenants, le caractère critique de l'élaboration de politiques favorables et la nécessité d'effectuer une évaluation exacte des risques.





## Annexes





## Annexe I

### Relever le défi des maladies à prions

#### Comité organisateur, Prix de jeune chercheur et participants à l'atelier de planification de la recherche

##### Comité organisateur

D<sup>r</sup> Neil Cashman, professeur, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto

D<sup>r</sup> Arumuga Balachandran, pathologiste vétérinaire, Agence canadienne d'inspection des aliments  
M. Michael Coulthart, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions, Santé Canada

D<sup>r</sup> Antonio Giulivi, directeur, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada

M<sup>me</sup> Carol Richardson, gestionnaire, Programmes et évaluation, Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC

D<sup>r</sup> Ron Rogers, conseiller scientifique principal, Bureau des dangers microbiens, Santé Canada

M. Bhagirath Singh, directeur scientifique, Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC

M<sup>me</sup> Francine Villeneuve, agente de planification, Bureau de l'expert scientifique en chef, Santé Canada

##### Prix de jeune chercheur

M. Harry Peery, Université de la Saskatchewan

D<sup>re</sup> Catherine Curtis, Agence canadienne d'inspection des aliments, Alberta

M. Gérald Baron, NIAID, É.-U.

M<sup>me</sup> Jennifer Griffin, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto

M. Marty Lehto, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto

M. Adbel Omri, Université Laurentienne

M. Xavier Roucou, Institut Lady Davis pour la recherche médicale, Montréal

D<sup>r</sup> Luis Schang, Université de l'Alberta

##### Participants à l'atelier de planification de la recherche sur invitation

M. David R.C. Bailey, directeur général int., Direction de la salubrité des aliments, Agriculture et Agroalimentaire Canada

D<sup>r</sup> Arumuga Balachandran, pathologiste vétérinaire, Agence canadienne d'inspection des aliments

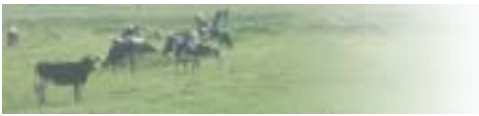
M<sup>me</sup> Judith Bossé, vice-présidente, Science, Agence canadienne d'inspection des aliments





- D<sup>r</sup> Neil Cashman, professeur, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto
- M. Avi Chakrabartty, professeur agrégé, Université de Toronto, Institut du cancer de l'Ontario
- M. Robert Clarke, directeur exécutif, Centre McLaughlin pour l'évaluation du risque pour la santé des populations, Institut de recherche sur la santé de la population
- M. Michael Coulthart, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions, Santé Canada
- D<sup>re</sup> Stephanie Czub, Agence canadienne d'inspection des aliments
- D<sup>r</sup> Paul Gully, directeur général principal, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada
- M. Bob Hills, chef, Secrétariat des EST, Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada
- D<sup>r</sup> Gerard Jansen, neuropathologiste, DHIAMSS, Santé Canada
- M. Doug Kennedy, président, Icosahedron Consulting, Inc.
- D<sup>r</sup> Brian Miller, vétérinaire, ministère de l'Agriculture de l'Alberta
- D<sup>r</sup> Chris Power, professeur, Université de Calgary
- D<sup>r</sup> Shane Renwick, directeur, Services de laboratoire en santé animale, Agence canadienne d'inspection des aliments
- D<sup>r</sup> Ron Rogers, conseiller scientifique principal, Bureau des dangers microbiens, Santé Canada
- M. Robert Rohwer, directeur, Laboratory of Molecular Neurovirology, et professeur agrégé de neurologie à l'Université du Maryland, Baltimore
- M. Bhagirath Singh, directeur scientifique, Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC
- M<sup>me</sup> Francine Villeneuve, agente de planification, Bureau de l'expert scientifique en chef, Santé Canada
- D<sup>r</sup> Kumanan Wilson, University Health Network, Toronto General Hospital
- D<sup>r</sup> Murray Woodbury, président, Specialized Livestock Research Program, Western College of Veterinary Medicine, Université de la Saskatchewan





## Annexe II

### RELEVER LE DÉFI DES MALADIES À PRIONS

#### Ordre du jour de la conférence

*Le jeudi 25 septembre 2003*

7 h 15 *Inscription et déjeuner (foyer de la salle de bal Empire)*

8 h **Accueil et mot d'ouverture**  
M. Bhagirath Singh, directeur scientifique  
IRSC – Institut des maladies infectieuses et immunitaires, Canada

**8 h 10 SÉANCE I : PRIONS ET MALADIES À PRIONS**

Président : Dr Neil Cashman, professeur, Département de médecine (neurologie),  
Université de Toronto, Canada

8 h 15 **Discours-programme – Prions et maladies à prions : survol**  
D<sup>r</sup> Paul Brown, chercheur principal, Laboratory of Central Nervous System Studies,  
National Institutes of Health, États-Unis

9 h **Maladies à prions : phénotypes et phénoménologie**  
D<sup>r</sup> Richard Knight, neurologue clinicien, National CJD Surveillance Unit,  
Édimbourg, Royaume-Uni

9 h 30 **Pathologie des maladies à prions humaines**  
D<sup>r</sup> Herbert Budka, Institut de neurologie (Obersteiner Institute), Université de  
Vienne, Autriche

10 h **Génétique des maladies à prions : aperçu et perspectives comparatives**  
M. Michael Coulthart, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des  
maladies à prions, Santé Canada

10 h 30 *Pause*





## 10 h 55 **SÉANCE II : PRIONS ET SANTÉ PUBLIQUE**

Président : M. Michael Coulthart, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions, Santé Canada

### 11 h **Maladies à prions animales émergentes**

D<sup>r</sup> Ray Bradley, CBE, vétérinaire (à la retraite), conseiller pour l'ESB, Royaume-Uni

### 11 h 30 **Épidémiologie et facteurs de risque des maladies à prions**

D<sup>re</sup> Maura Ricketts, médecin-conseil principale, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada

12 h *Lunch*

### 13 h 30 **Transmission iatrogène des maladies à prions, y compris leur transmission par le sang**

D<sup>r</sup> Paul Brown, chercheur principal, Laboratory of Central Nervous System Studies, National Institutes of Health, États-Unis

### 14 h **Le cas d'ESB au Canada et la santé publique**

D<sup>r</sup> Ron Rogers, conseiller scientifique principal, Bureau des dangers microbiens, Santé Canada

### 14 h 30 **Cadre stratégique et transparence dans le dossier des EST humaines**

D<sup>r</sup> Antonio Giulivi, directeur, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada

15 h *Pause*

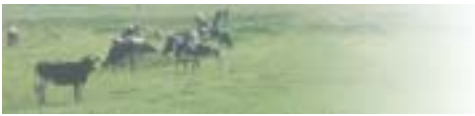
## 15 h 25 **SÉANCE III : NOUVEAUX DÉFIS LIÉS À L'HYPOTHÈSE PRION**

Président : D<sup>re</sup> Maura Ricketts, médecin-conseil principale, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada

### 15 h 30 **Diagnostic rapide de l'ESB**

D<sup>r</sup> Jean-Philippe Deslys, responsable du groupe de recherche sur les prions au Commissariat à l'énergie atomique, France





16 h            **Décontamination des prions**  
M. David M. Taylor, MBE, chercheur principal (à la retraite), Institute for Animal Health Neuropathogenesis Unit, Édimbourg, Royaume-Uni

16 h 30        **Infrastructure de recherche sur les prions**  
M. Robert Rohwer, directeur, Molecular Neurovirology Unit, Veterans Administration Medical Center, Baltimore, Maryland, États-Unis

17 h            Levée de la séance

19 h            *Souper de groupe (salle de bal Empire)*

### *Le vendredi 26 septembre 2003*

8 h             *Déjeuner (foyer de la salle de bal Empire)*

8 h 15         *Aperçu de l'ordre du jour*

### **8 h 25            SÉANCE IV : SCIENCE DES PRIONS ET SANTÉ**

Président : D<sup>r</sup> Antonio Giulivi, directeur, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada

8 h 30        **Diagnostic des maladies à prions**  
D<sup>re</sup> Inga Zerr, neurologue, Surveillance de la MCJ, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Göttingen, Allemagne

9 h            **Traitement des maladies à prions**  
M. Byron Caughey, chercheur principal, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, États-Unis

9 h 30        **Immunobiologie des prions 1 : cellules**  
M. Neil Mabbott, chercheur principal, Institute for Animal Health, Édimbourg, Royaume-Uni

10 h          **Immunobiologie des prions 2 : anticorps**  
D<sup>r</sup> Neil Cashman, professeur, Département de médecine (neurologie), Université de Toronto, Canada

10 h 30       *Pause*

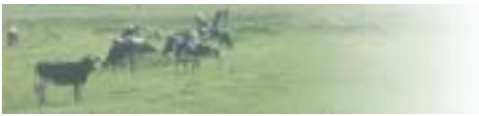






- 11 h            **Doppel, protéine analogue à la protéine prion**  
M. David Westaway, professeur agrégé, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto, Canada
- 11 h 30        **Prions et apoptose**  
D<sup>re</sup> Andrea LeBlanc, professeure agrégée, Département de neurologie et neurochirurgie, Université McGill, Canada.
- 12 h            *Lunch*
- 13 h 30        **Biophysique de la protéine prion**  
M. Witold K. Surewicz, professeur, Département de physiologie et de biophysique, Université Case Western Reserve, Ohio, États-Unis
- 14 h 30        **Établissement du profil lésionnel dans la MCJ**  
D<sup>re</sup> Catherine Bergeron, professeure, Département de biologie médicale et de biopathologie, Université de Toronto; chercheuse principale, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto; neuropathologiste, University Health Network, Canada
- 15 h            **Facteurs de l'hôte nécessaires pour l'amplification in vitro des molécules PrP résistantes à la protéase**  
D<sup>r</sup> Surachai Supattapone, professeur adjoint de biochimie et de médecine, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, États-Unis
- 15 h 30        Discussion ouverte en plénière avec les présidents des séances
- 16 h            Mot de clôture : D<sup>r</sup> Neil Cashman
- 18 h            *Souper sur le bateau Edmonton Queen à l'intention des conférenciers et des jeunes chercheurs*





## Annexe III

### RELEVER LE DÉFI DES MALADIES À PRIONS

#### Ordre du jour de l'atelier de planification de la recherche sur invitation

- 7 h *Déjeuner*
- 7 h 45 **Mot de bienvenue**  
M. Bhagirath Singh, directeur scientifique  
Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC, Canada
- 7 h 50 Aperçu de l'atelier : Objectif, ordre du jour, présentations  
M<sup>me</sup> Dorothy Strachan, animatrice
- 8 h 10 **Question n° 1 : Quels sont les principaux enjeux des maladies à prions sur le plan de la santé?**  
Animateur : D<sup>r</sup> Paul Gully (résumé 5 min; discussion 25 min)
- Question n° 2 : Quels sont les principales questions non résolues dans notre connaissance fondamentale des maladies à prions?**  
Animateur : D<sup>r</sup> Neil Cashman (résumé 5 min; discussion 25 min)
- Question n° 3 : Quelles sont les priorités actuelles de recherche à l'échelle internationale?**  
Animateur : D<sup>r</sup> Kumanan Wilson (résumé 5 min; discussion 15 min)
- Question n° 4 : Quels sont les points forts et les lacunes (possibilités) du Canada dans le domaine de la recherche sur les maladies à prions?**  
Animateur : M. Michael Coulthart (résumé 5 min; discussion 25 min)
- 10 h *Pause*
- 10 h 30 **Critères pour les thèmes de recherche au Canada**
- 11 h **Recommandations pour les thèmes de recherche**
- 12 h **Prochaines étapes/mot de la fin**  
M. Bhagirath Singh



## Annexe IV

### RELEVER LE DÉFI DES MALADIES À PRIONS

#### Résumé des communications et biographies des conférenciers

D <sup>re</sup> Catherine Bergeron. . . . .	44
D <sup>r</sup> Ray Bradley . . . . .	45
D <sup>r</sup> Paul Brown . . . . .	47
D <sup>r</sup> Herbert Budka . . . . .	48
D <sup>r</sup> Neil R. Cashman . . . . .	49
M. Byron Caughey . . . . .	51
M. Michael Coulthart . . . . .	52
D <sup>r</sup> Jean-Philippe Deslys . . . . .	53
D <sup>r</sup> Antonio Giulivi . . . . .	53
D <sup>r</sup> Paul Gully . . . . .	55
D <sup>r</sup> Richard S.G. Knight . . . . .	55
D <sup>re</sup> Andrea C. LeBlanc . . . . .	57
M. Neil Mabbott . . . . .	58
D <sup>re</sup> Maura N. Ricketts . . . . .	59
D <sup>r</sup> Ron Rogers . . . . .	60
M. Robert Rohwer. . . . .	62
D <sup>r</sup> Surachai Supattapone . . . . .	63
M. Witold K. Surewicz . . . . .	64
M. David Taylor . . . . .	65
M. David Westaway . . . . .	66
D <sup>re</sup> Inga Zerr . . . . .	67





**D<sup>re</sup> Catherine Bergeron**, MD, FRCP(C), professeure, Département de biologie médicale et de biopathologie, Université de Toronto; chercheuse principale, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto; neuropathologiste, University Health Network.

### *Établissement du profil lésionnel dans la MCJ*

#### **Résumé**

Nous avons établi le profil quantitatif des lésions chez 30 cas de MCJ sporadique et 4 cas de la variante de la MCJ afin de déterminer si cette technique permettait de prédire le phénotype moléculaire des cas de MCJ (statut allélique au codon 129, soit M ou V, et profil de bandes de la PrP<sup>res</sup> au transfert de Western, soit type 1 ou 2) et de détecter la variation des souches chez les humains. Nous avons mesuré le dépôt de la PrP<sup>res</sup> dans 13 régions du cerveau afin d'établir un profil des lésions. Les profils ne permettaient pas de distinguer les cas de MM1 des cas de MV1 ni les cas de MV2 des cas de VV2. Les deux groupes pouvaient être différenciés d'après la quantité et la distribution de la PrP<sup>res</sup>. Les cas de MM1 et de MV1 présentent de faibles niveaux d'immunoréactivité à la PrP<sup>res</sup>, qui est distribuée inégalement, alors que dans les cas de MV2 et de VV2, l'immunoréactivité à la PrP<sup>res</sup> est élevée et la distribution est plus égale et plus étendue. Les cas de VV1 présentaient un taux toujours faible d'immunoréactivité, et un profil fiable ne pouvait être établi. Enfin, les cas de MM2 affichaient un profil unique et distinct. Les 4 cas de vMCJ avaient des profils de lésions identiques et un glucotype de PrP<sup>res</sup> distinct, ce qui corrobore l'hypothèse que la vCJD est causée par une souche de prion nouvelle et unique. En conclusion, bien que l'établissement du profil des lésions ne puisse pas à elle seule prédire de façon fiable le statut allélique au codon 129, des groupements distincts sont observables pour les deux profils de bandes de PrP. La technique pour établir le profil des lésions peut cependant jouer un rôle important dans l'identification de nouvelles souches de prion responsables de maladies émergentes.

#### **Biographie**

La D<sup>re</sup> Catherine Bergeron, à titre de pathologiste, s'intéresse principalement à la neuropathologie moléculaire des maladies dégénératives du système nerveux central.

La D<sup>re</sup> Bergeron a obtenu son doctorat en médecine en 1973 de l'Université Laval à Québec. Après avoir terminé des résidences au St. Michael's Hospital, à l'Hospital for Sick Children, au Toronto General Hospital et au Sunnybrook Medical Centre à Toronto, elle a suivi une formation post-doctorale au Département de pathologie à l'Albert Einstein College of Medicine, Université Yeshiva (Bronx, NY), puis au Département de physiologie à l'Université de Toronto, sous la direction du D<sup>r</sup> D.R. Crapper McLachlan. Elle s'est jointe au CRND en 1990 à titre de chercheuse principale. La D<sup>re</sup> Bergeron est actuellement neuropathologiste à l'University Health Network, Toronto Western Hospital, professeure au Département de biologie médicale et de biopathologie à l'Université de Toronto et est neuropathologiste pour le Système de surveillance de la MCJ de Santé Canada et pour la Banque canadienne de tissu cérébral.





La D<sup>re</sup> Bergeron s'intéresse en particulier aux maladies neurodégénératives, notamment la pathogenèse des maladies à corps de Lewy, les mécanismes de la neurodégénérescence et l'expression génique dans la SLA et la maladie de Parkinson, la classification des maladies à corps de Lewy, les démences autres que celles du type Alzheimer, la dégénérescence cortico-basale, la maladie de Pick et la dégénérescence strionigrique, ainsi que la caractérisation pathologique et moléculaire des maladies à prions.

La D<sup>re</sup> Bergeron est récipiendaire de la Médaille RN Starr en médecine (Université de Toronto), d'un certificat national de mérite de la Société Huntington du Canada et de la JB Walter Award for Teaching and Education (Département de pathologie, Université de Toronto).

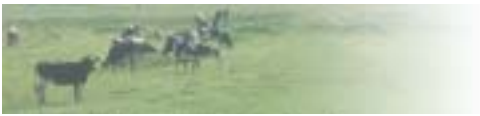
**D<sup>r</sup> Ray Bradley**, CBE, MSc, BVetMed, FRCVS, FRCPath, CBiol, MIBiol

### *Maladies à prions émergentes chez les animaux*

#### **Résumé**

Jusqu'en 1947, on ne connaissait qu'une seule encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) chez les animaux, soit la tremblante du mouton et de la chèvre. Des rapports de cas de tremblante ont précédé d'environ 200 ans la découverte de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) chez l'homme. Nous savons maintenant que les agents responsables de ces maladies sont distincts les uns des autres et sont naturellement spécifiques à une espèce. À partir de 1947, à des intervalles d'environ 20 ans, de nouvelles EST chez les animaux ont été découvertes. L'encéphalopathie transmissible du vison (ETV) a tout d'abord été détectée en 1947 chez des visons d'élevage, et la maladie du dépérissement chronique (MDC) du cerf-mulet et du wapiti des montagnes Rocheuses l'a été en 1967, deux maladies sévissant en Amérique du Nord. L'ETV semble être naturellement spécifique à une espèce, mais la MDC frappe dans la nature un certain nombre d'espèces de cervidés. Comme leur apparition remonte assez loin dans l'histoire, ces maladies ne peuvent être considérées comme « émergentes ». Néanmoins, grâce aux progrès techniques, il est maintenant possible de mieux saisir la biologie de ces maladies, à tel point qu'on envisage de pouvoir détecter et éliminer la tremblante des troupeaux de moutons par des moyens génétiques et d'en arriver à comprendre comment la MDC semble se propager en Amérique du Nord. Ce sont donc de nouveaux concepts qui « émergent ». En 1986, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) chez les bovins domestiques, en particulier les troupeaux laitiers, a été découverte au R.-U. Plus ou moins en même temps, des EST sont survenues chez un petit nombre d'espèces variées de ruminants en captivité et on a pu retracer leur origine à la même source véhiculant l'agent pathogène de l'ESB dans les aliments pour animaux, à savoir la farine de viande et d'os (FVO) de mammifères. Peu après, une nouvelle maladie survenant dans la nature, l'encéphalopathie spongiforme féline (ESF), a été détectée chez des chats domestiques et des félinés sauvages en captivité. On a démontré ou on soupçonne que toutes ces nouvelles maladies sont causées par une exposition alimentaire à l'agent de l'ESB. Il semble heureusement





qu'on ait éliminé les nouvelles expositions aux EST des félins et des ruminants sauvages en captivité; ces maladies ne peuvent donc plus être considérées comme « émergentes ». L'ESB des bovins domestiques est une maladie émergente et a maintenant été détectée dans au moins 21 pays sur trois continents. L'élimination de la source d'exposition (aliments pour animaux) est la condition essentielle à la prévention d'une remise en circulation de l'agent de l'ESB et à la disparition de la maladie. L'importation de bovins incubant la maladie constitue un risque, mais est facile à contrôler. Tant et aussi longtemps que les bovins font l'objet d'un dépistage et sont sacrifiés s'ils sont infectés, ils présentent un risque négligeable pour la population indigène. L'importation de farine de viande et d'os (FVO) contaminée présente un plus grand risque et est fort probablement responsable de l'apparition, à tout le moins, de certaines épidémies à l'extérieur du R.-U. La remise en circulation de l'infection alimentera certainement de telles épidémies. Au nombre des mesures de réduction du risque d'exposition figurent les interdictions visant les aliments pour animaux, adoptées au R.-U. en 1988, l'identification et l'élimination sécuritaire des matières présentant un risque de transmission d'EST. En 1996, les dix premiers cas de la variante de la MCJ (vMCJ) ont été signalés au R.-U. L'agent responsable de cette nouvelle maladie ne peut être distingué sur le plan biologique et moléculaire de l'agent de l'ESB. L'ingestion d'aliments constitue la voie présumée d'exposition. Des mesures visant à éliminer une telle exposition (retrait des bovins dont l'état clinique est suspect et des abats bovins spécifiés (ABS) de la chaîne alimentaire) ont été prises en 1989 au R.-U. On craint que certains cas de tremblante aient pu être causés par l'agent de l'ESB, bien qu'une telle maladie n'ait pas été détectée à ce jour dans la nature. La population pourrait théoriquement être ainsi exposée à l'agent de l'ESB via les produits ovins et caprins; ainsi, par mesure de précaution, l'interdiction visant les ABS a été élargie pour inclure le matériel à risque spécifié (MRS) provenant du mouton et de la chèvre. Bien qu'on dispose de tests pour identifier les EST chez les cervidés, les moutons et les chèvres vivants, il n'existe encore rien pour les bovins. Des tests « rapides » post mortem sont utilisés pour la surveillance active et pour rassurer les consommateurs. Il est urgent de mettre au point un test permettant de détecter l'ESB chez les bovins vivants.

## Biographie

Le D<sup>r</sup> Ray Bradley est un chirurgien vétérinaire dont la compétence a été reconnue par le Royal Veterinary College à Londres en 1959. Il a passé 10 ans à soigner différents animaux et surtout des gros animaux dans le Sud de l'Angleterre et s'est joint en 1969 au département de pathologie du Central Veterinary Laboratory, à Weybridge (maintenant la Veterinary Laboratories Agency). Il a obtenu une maîtrise en pathologie vétérinaire en 1972 et a été nommé directeur de département en 1981. Il était directeur de la pathologie lorsque l'ESB a fait surface en 1986. Avec ses collègues, il a entamé les premières études scientifiques sur l'ESB et a été nommé en 1991 coordonnateur du MAFF pour l'ESB et expert-conseil auprès de l'OIE sur l'ESB et la tremblante. Il a quitté le CVL en 1995, année où il a été nommé membre du SEAC (où il siégeait depuis 1990 comme observateur), mais son mandat prolongé est maintenant terminé. Il est expert-conseil privé sur l'ESB, mais demeure membre de plusieurs comités importants, dont le Comité consultatif scientifique de l'Argentine sur l'ESB.





**D<sup>r</sup> Paul Brown**, chercheur principal, Laboratory of Central Nervous System Studies, National Institutes of Health

### *Transmission sanguine et iatrogène des maladies à prions*

#### **Résumé**

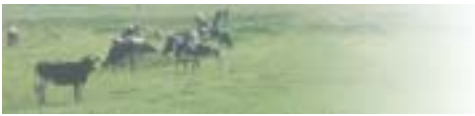
La forme iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est responsable d'un peu plus de 300 décès depuis qu'elle a été identifiée pour la première fois dans les années 70. La grande majorité de ces décès ont été causés par l'hormone de croissance humaine et des greffes de dures-mères contaminées provenant de cadavres humains. Quelques rares cas continuent de survenir de façon irrégulière, après des périodes d'incubation de plus en plus longues. Le génotype PRNP au codon 129 exerce une influence mais ne joue pas un rôle déterminant dans la susceptibilité ni dans la durée de la période d'incubation : les homozygotes sont surreprésentés et, à tout le moins ceux qui ont reçu l'hormone de croissance, développent la maladie après une période d'incubation plus courte que dans le cas des hétérozygotes. On ne signale aucun cas récent de la forme iatrogène causée par des instruments neurochirurgicaux ou des greffes de cornée, et les quelques rapports anecdotiques de cas de MCJ qui pourraient éventuellement être d'origine iatrogène et dus à d'autres types de tissus ou d'interventions chirurgicales n'ont pas été authentifiés ni reproduits.

La question du risque associé au sang de donneurs atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique active ou en période d'incubation ne semble plus être aussi préoccupante vu que la recherche systématique de personnes ayant reçu du sang ou des produits sanguins de ces donneurs n'a encore mis au jour aucun cas. Les craintes actuelles concernant le sang sont plutôt axées sur les risques possibles associés aux patients atteints de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Bien qu'aucun cas de maladie transmise par le sang n'ait été détecté, des observations expérimentales ont incité les autorités à mettre en place de vastes mesures de précaution. Lorsqu'on fait cependant le bilan des arguments pour ou contre les risques relatifs associés aux formes variantes et non variantes d'EST, on en arrive à la conclusion que la preuve n'a pas été faite que la forme variante présente un plus grand risque que les formes non variantes et que les prochaines années seront probablement marquées par un relâchement plutôt que par une intensification des mesures de précautions et des craintes.

#### **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Paul Brown est un diplômé du Harvard College et de la Johns Hopkins School of Medicine et a reçu une bonne partie de sa formation en médecine interne au Osler Service du Johns Hopkins Hospital. Il est depuis 40 ans l'un des piliers du Laboratory of Central Nervous System Studies aux National Institutes of Health, où il occupe actuellement le poste de chercheur principal. Il est détenteur d'un certificat de spécialiste en médecine interne et est un apprenti spécialiste en sciences neurologiques, vu qu'il a consacré presque toute sa carrière à l'étude de divers aspects des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST).





Il est l'auteur de près de 350 publications, dont la dernière porte sur le problème de la forme iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et sur la possibilité de transmission de la maladie par le sang ou les produits sanguins. En plus de ses recherches scientifiques, il a été président du comité consultatif de la FDA sur les EST et travaille actuellement comme conseiller pour le Programme de neuropathologie et de surveillance de la MCJ de la Communauté européenne. Il est bien placé pour nous parler aujourd'hui de la forme iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : il a manipulé pendant des années des tissus infectés et il manifeste à l'occasion quelques trous de mémoire et spasmes nocturnes.

**D<sup>r</sup> Hubert Budka**, professeur, Institut de neurologie (Obersteiner Institute), Université de Vienne, Vienne, Autriche

### *Pathologie des maladies à prions humaines*

#### **Résumé**

La neuropathologie joue un rôle de premier plan dans la surveillance des maladies à prions et la recherche connexe. Dans le cas de la surveillance, elle permet une confirmation diagnostique de même que l'identification éventuelle de nouveaux (sous)types de maladies. Cette contribution est importante compte tenu de l'éventail étendu et croissant de phénotypes cliniques et pathologiques et de génotypes du gène *PRNP* de la protéine prion (PrP).

Les maladies humaines à prions se caractérisent par la triade histologique classique au niveau du cerveau : transformation spongiforme, déperdition neuronale et astroglie et microglie. L'accumulation de la PrP (PrP<sup>Sc</sup>) est une autre caractéristique fondamentale; elle est détectable par diverses méthodes et est essentielle au diagnostic, notamment lorsque les transformations histologiques ne sont pas caractéristiques.

Voici en gros les apports de la neuropathologie à la recherche sur les maladies à prions :

- importantes études sur la transmission et l'infectivité;
- développement de l'immunocytochimie pour la PrP<sup>Sc</sup> comme méthode diagnostique standard;
- identification et définition de types distincts de maladies à prions, dont la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et l'insomnie fatale sporadique (IFS) comme nouveaux types d'EST humaines;
- dépassant les frontières morphologiques classiques de la pathologie, elle a permis l'élucidation des facteurs moléculaires qui influent sur la variation phénotypique considérable des maladies humaines à prions, y compris le génotype *PRNP*, notamment au codon polymorphe 129, et du profil d'« empreinte » de la PrP<sup>Sc</sup> sur les bandes du Western Blot provenant des cerveaux touchés, ce qui a permis la reconnaissance de phénotypes distincts, p. ex. dans la MCJ sporadique. Toutefois, l'action pathogène de ces facteurs moléculaires demeure encore obscure;







- la modélisation de la maladie, notamment l'élucidation de la pathogenèse périphérique et centrale des EST.

La pathogenèse des EST, en particulier l'évolution de la maladie dans le cerveau, est l'un de mes principaux domaines d'intérêt et sera présentée plus en détail. Nous parlerons notamment des aspects suivants :

- la vulnérabilité neuronale précoce et sélective;
- le stress oxydatif et l'activation du complément comme voies pathogénétiques importantes;
- le transport potentiel de la PrP<sup>C</sup>/de l'infectivité par des cellules mobiles.

### **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Budka est devenu professeur de neuropathologie clinique à l'Université de Vienne (UV) en 1992. En 1995, il a été nommé président du Conseil des Instituts cliniques (*Fachbereich*), Faculté de médecine, UV, et il est devenu en 1999 directeur de l'Institut de neurologie à l'UV. Depuis 2000, il est président de la Confédération européenne des associations de neuropathologie (EURO-CNS).

Au nombre des autres activités du D<sup>r</sup> Budka, citons : Groupe de travail sur l'ESB, ministère de la Santé de l'Autriche; Directoire de la banque de sang, Croix-Rouge autrichienne; directeur de projet, Actions concertées de la CCE sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines (maladies à prions); expert, Consultations de l'OMS sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles; Comité d'examen et Groupe de direction, Unité de surveillance de la MCJ du ministère de la Santé du R.-U.; membre, Groupe spécial sur les EST/ESB et Groupes de travail du Comité directeur scientifique de l'UE; membre, Groupe consultatif d'experts du Programme cadre de l'UE sur le contrôle des maladies infectieuses; membre, Groupe consultatif d'experts international sur la modélisation du risque de maladies rares et émergentes, Santé Canada, et Conseil consultatif scientifique du Système de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et du Programme de recherche de Santé Canada; membre, Comité permanent de surveillance – Encéphalopathies spongiformes transmissibles, Fédération mondiale des scientifiques.

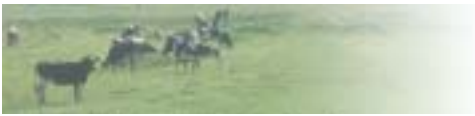
**D<sup>r</sup> Neil R. Cashman**, professeur, Département de médecine (neurologie), Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto

### ***Le système immunitaire humoral et les maladies à prions***

#### **Résumé**

Il semble que le système immunitaire ne reconnaisse pas les prions infectieux bien que certains mécanismes cellulaires et peut-être humoraux interviennent dans la propagation des prions. Même l'isoforme cellulaire normale de la protéine prion (PrP<sup>C</sup>) est faiblement immunogène. Parmi les stratégies efficaces utilisées pour obtenir une reconnaissance immunitaire des épitopes





de la protéine prion in vivo figurent : l'immunisation franchissant les barrières d'espèces, l'immunisation avec des peptides de la PrP et l'immunisation de souris dépourvues de *Prnp*. Plusieurs laboratoires ont maintenant signalé que des anticorps réagissant préférentiellement contre la PrP<sup>C</sup> peuvent inhiber la propagation des prions in vitro et in vivo, bien que la reconnaissance par le système immunitaire de cette protéine de surface cellulaire essentiellement ubiquitaire puisse se révéler délétère. Nous avons posé l'hypothèse que les changements conformationnels des protéines observés dans la maladie doivent s'accompagner d'une exposition de la surface moléculaire des chaînes latérales d'acides aminés préalablement séquestrées. Nous notons que l'induction à un faible pH de la structure des feuilletts bêta dans la PrP recombinante est associée à une accessibilité accrue de la tyrosine au solvant. Les anticorps dirigés contre le motif répété Tyr-Tyr-Arg de la protéine prion reconnaissent la PrP<sup>Sc</sup>, mais non la PrP<sup>C</sup>, par immunoprécipitation, immunocapture sur plaque et cytométrie de flux. La liaison de l'anticorps à l'épitope pathologique est saturable, spécifique et peut être répétée in vitro par un traitement à faible pH de la PrP issue d'un cerveau normal. L'exposition sélective de certaines conformations de l'épitope Tyr-Tyr-Arg fournit une sonde qui permet de déterminer la distribution et la structure de protéines prions caractérisées par un repliement pathologique et pourrait aider à trouver de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies à prions.

### **Biographie**

Le Dr Neil Cashman est un neurologue et un spécialiste en neurosciences qui travaille dans le domaine de la neurodégénérescence et de la neuro-immunologie. Il a été élevé dans la région de Boston et a reçu sa formation à Worcester (Faculté de médecine de l'Université du Massachusetts), à San Francisco (Children's Hospital of San Francisco), à Paris (Hôpital Necker) et à Chicago (Université de Chicago). Il s'est joint aux facultés de neurologie et d'immunologie de l'Université McGill en 1986 et a accepté le poste de professeur Diener de maladies neurodégénératives à la Faculté de médecine de l'Université de Toronto (neurologie) en 1998. Son laboratoire de base est situé au Centre for Research in Neurodegenerative Diseases à l'Université de Toronto. Il dirige également la Neuromuscular Clinic au Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre à Toronto et est le fondateur et le conseiller scientifique de Caprion Pharmaceuticals, société montréalaise de biotechnologie. Il s'intéresse plus particulièrement aux encéphalopathies amyloïdes, telles que les maladies à prions et la maladie d'Alzheimer, ainsi qu'aux affections du neurone moteur, en particulier la sclérose latérale amyotrophique. Il est l'auteur de plus de 250 publications et a reçu le prix Jonas Salk en 2000.





**Byron Caughey**, chercheur principal, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana

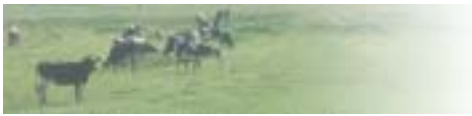
### *Inhibiteurs de la conversion de la protéine prion pour le traitement des EST*

#### **Résumé**

Les EST sont des maladies encore incurables et mortelles. De nombreuses stratégies sont adoptées pour mettre au point des traitements et des prophylaxies contre les EST. Une approche consiste à identifier les inhibiteurs de la conversion de la protéine prion normale (PrP<sup>C</sup> ou PrP<sup>sen</sup>) dans des formes associées aux EST telles que la forme propre à la tremblante, PrP<sup>Sc</sup>. De nombreuses classes chimiques différentes d'inhibiteurs ont été identifiées à la suite de tests dans des cultures cellulaires de neuroblastomes chez des souris infectées par l'agent de la tremblante et de tests chez des rongeurs. On a montré que plusieurs types de composés tels que divers polyanions, tétrapyrroles cycliques et antibiotiques polyènes avaient une activité prophylactique *in vivo*. Dans certains cas, ces composés peuvent prolonger la vie des animaux si le traitement est mis en route après l'infection périphérique mais avant l'apparition de signes cliniques. Ces sources de données montrent que les inhibiteurs de la PrP<sup>Sc</sup> peuvent freiner la progression des EST. Aucun traitement pratique n'est cependant efficace après l'apparition de signes cliniques. L'absence d'efficacité thérapeutique de bon nombre des inhibiteurs connus est due probablement en partie au fait qu'on n'a pas accès au système nerveux central. Un inhibiteur identifié récemment, la quinacrine, qui est un antipaludique, traverserait la barrière hémato-encéphalique et a été testé chez des patients humains atteints de la MCJ. Malheureusement, seuls des effets bénéfiques transitoires ont été associés au traitement à la quinacrine.

Pour accélérer l'identification de médicaments plus efficaces contre les EST, nous avons mis au point récemment un crible à haut rendement pour les inhibiteurs de la PrP<sup>Sc</sup> en utilisant des cellules de neuroblastomes de souris infectées par l'agent de la tremblante. Cette technique permet à une seule personne de tester jusqu'à 800 composés par semaine. Nous avons utilisé ce crible pour passer en revue une banque de 2 000 médicaments approuvés par la FDA et des produits naturels afin d'identifier les composés qui pourraient être facilement utilisés chez les humains et les animaux. La grande majorité de ces composés étaient inefficaces. Toutefois, 258 composés inhibaient l'accumulation de la PrP<sup>Sc</sup> à des concentrations non cytotoxiques dans les cellules infectées par la souche RML (Chandler), et 52 étaient actifs dans les cellules infectées par les souches RML ou 22L de la tremblante. Une comparaison de l'activité relative de ces composés a révélé qu'un groupe de 17 inhibiteurs avaient des doses inhibitrices de 50 % de <1 mM contre les deux souches. Deux composés, la quinacrine et la lovastatine, étaient des inhibiteurs déjà connus. Les 15 autres sont des inhibiteurs nouvellement reconnus de la PrP<sup>Sc</sup> et appartiennent à plusieurs classes différentes de composés, dont la plupart traversent effectivement ou sont susceptibles de traverser la barrière hémato-encéphalique et ont été administrés à des humains pour d'autres indications. Ces nouveaux inhibiteurs semblent donc prometteurs, tant comme agents prophylactiques que comme agents thérapeutiques contre les EST. D'autres tests portant sur la tremblante chez les rongeurs sont en cours.





## Biographie

Byron Caughey a obtenu son doctorat en biochimie en 1985 à l'Université de Wisconsin-Madison. Après des études postdoctorales en neurochimie au Centre médical de l'Université Duke, il est déménagé aux Rocky Mountain Laboratories en 1986 pour entreprendre ses recherches actuelles sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (maladies à prions). Il est chercheur principal permanent au Laboratory of Persistent Viral Diseases depuis 1994.

**Michael Coulthart**, chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions, Santé Canada

## *Génétique des maladies à prions : aperçu et perspectives comparatives*

### Résumé

C'est au milieu des années 80 qu'on a proposé pour la première fois que la protéine prion, codée par le gène PRNP de l'hôte mammifère, jouait un rôle important dans la pathogenèse et la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), maintenant couramment appelées maladies à prions. Depuis lors, toute une gamme de phénomènes biologiques, dont les maladies à prions franchement « héréditaires » et les facteurs génétiques influant sur la susceptibilité et l'expression des maladies à prions sporadiques et transmissibles, ont été liés à une variation intra- et inter-espèces dans l'information génétique contenue dans le gène PRNP. La présente communication vise 1) à donner un bref aperçu de l'état des connaissances relativement à la famille du gène PRNP chez les mammifères et d'autres vertébrés; et 2) à présenter de nouvelles données sur un allèle variant pathogène rare (V203I) du PRNP humain et sur la séquence codante de PRNP identifiée dans le cas d'EST récemment signalé au Canada.

## Biographie

Michel Coulthart a obtenu son doctorat en génétique et en évolution de l'Université McMaster. Il a effectué par la suite des recherches postdoctorales en évolution moléculaire à l'Université Dalhousie (avec le D<sup>r</sup> Michael Gray) et en génétique des populations de rétrovirus humains à l'Université Western Ontario (avec Greg Dekaban). Il a commencé à travailler en 1995 à Santé Canada à titre de chercheur scientifique en génétique des populations microbiennes. En 1998, par suite de l'inauguration du Laboratoire national de microbiologie à Winnipeg, il a été choisi pour créer le premier Laboratoire national de génétique de l'hôte et des maladies à prions de Santé Canada. Il est actuellement directeur de ce programme de laboratoire, qui s'intéresse à la recherche et à la surveillance des maladies à prions humaines pour appuyer l'effort en santé publique.





**D<sup>r</sup> Jean-Philippe Deslys**, MD, PhD, responsable du groupe de recherches sur les prions au Commissariat à l'énergie atomique (CEA), France

### *Diagnostic rapide de l'ESB*

#### **Résumé**

Non disponible au moment de mettre sous presse.

#### **Biographie**

Tout en étant responsable du groupe de recherches sur les prions au Commissariat à l'énergie atomique (CEA), le D<sup>r</sup> Deslys est également expert principal du Comité interministériel français sur les EST et les prions, expert à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Le groupe de recherches du CEA sert de laboratoire de référence pour la détection et la caractérisation biochimiques de la Pr<sup>Pres</sup> des échantillons de cas de MCJ prélevés par le réseau national de l'INSERM sur la MCJ de même que pour l'OMS en France. Il participe à différentes activités de collaboration nationales et européennes (programmes Biomed, Biotech et Fair). Au nombre de ces activités figurent la mise au point de tests diagnostiques pour les EST (maladies à prions), l'étude de la susceptibilité humaine à la contamination par prions, les mécanismes sous-tendant le développement des EST dans différents modèles expérimentaux (souris, hamster, singe) et la barrière d'espèce dans les EST, notamment durant la transmission primaire de l'ESB à la souris et au singe. Le groupe effectue également des évaluations des risques de transmission de l'ESB par voie orale et par transfusion, élabore des modèles pharmacologiques pour des études cinétiques fines de différents marqueurs et procède au criblage de nouvelles molécules et à la validation d'études de procédés industriels. Le D<sup>r</sup> Deslys a de nombreuses publications à son actif dans le domaine des prions et est notamment le co-auteur de l'ouvrage *Mad Cow Disease: The Risk to Humans*, publié en 2001.

**D<sup>r</sup> Antonio Giulivi**, directeur, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Santé Canada

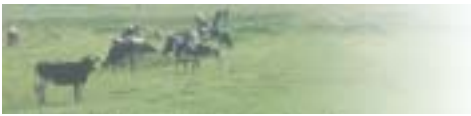
Le D<sup>r</sup> Paul Gully a présenté la communication au nom du D<sup>r</sup> Giulivi qui n'a pu assister à la conférence.

### *Cadre stratégique et transparence dans le dossier des EST humaines*

#### **Résumé**

Le continuum de la santé comprend les systèmes de soins de santé et de santé publique. La prévention de la maladie par la protection et la promotion de la santé est une stratégie plus efficace, efficiente et viable que le traitement des maladies et des blessures après coup. Les interventions en santé publique peuvent se dérouler dans de nombreux cadres sanitaires différents (notamment des cliniques, des écoles, des cabinets de médecins et des hôpitaux, etc.) et fournissent un appui à différentes fonctions comme la surveillance de la santé; la recherche,





l'évaluation et le transfert des connaissances; la politique, la législation, la réglementation et la planification; et la planification, le perfectionnement et la formation des RH.

Le Cadre décisionnel de Santé Canada sert à la détermination, à l'évaluation et à la gestion des risques pour la santé. Le processus décisionnel comporte les étapes suivantes : 1) définir la question et son contexte en effectuant des recherches dans les publications et en sondant l'opinion d'experts; 2) évaluer les risques et les avantages en effectuant des calculs basés sur des modèles; 3) déterminer et analyser les options (examen par les décideurs d'autres paramètres à l'extérieur du modèle); 4) choisir une stratégie; 5) mettre en œuvre la stratégie; 6) surveiller et évaluer les résultats. Ce processus décisionnel requiert la collaboration de plusieurs organisations.

La question de l'ESB ou de la vMCJ et de la sûreté du sang et de la salubrité des aliments peut être utilisée comme exemple pour illustrer le processus. L'ESB ou la vMCJ est un problème émergent qui menace en théorie la sûreté des réserves de sang et la santé humaine au Canada. Le processus décisionnel dans ce dossier requiert donc la participation de plusieurs ministères (Santé Canada, ACIA), de plusieurs directions générales (DGSPSP, DGPSA et LNM) et des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux.

Le Cadre pour l'évaluation des risques comprend la définition des risques, l'analyse des risques, la caractérisation des risques et la gestion et la communication des risques. Le modèle décisionnel pour l'ESB/vMCJ présenté est considéré comme l'un des meilleurs.

### **Biographie**

Le travail du D<sup>r</sup> Giulivi comprend principalement les fonctions suivantes : la direction et la gestion de l'élaboration et de la promotion d'une structure nationale de gestion des maladies infectieuses transmises par le sang et les organes et tissus transplantés; la gestion de la planification, de la conceptualisation, de la mise en œuvre et de l'amélioration de stratégies et de programmes nationaux pour les maladies infectieuses transmises par le sang, etc.; la détermination des besoins et des priorités pour gérer les problèmes émergents, des tendances, des éléments nouveaux et des possibilités de nouvelles interventions liées à la prévention et au contrôle des maladies infectieuses transmissibles par le sang, etc.; la coordination et la gestion de l'élaboration de politiques pour les maladies infectieuses transmises par le sang et les organes et tissus transplantés; l'établissement de centres d'excellence pour la surveillance.

Le D<sup>r</sup> Giulivi travaille actuellement à mettre en place un système national de surveillance des incidents transfusionnels et des banques d'échantillons pour la détection de nouveaux pathogènes. Dans le cadre de ses fonctions à Santé Canada, il œuvre également avec les organismes de réglementation du sang au Canada à l'échelle tant nationale que provinciale et territoriale en vue d'aider à amalgamer les préoccupations scientifiques et politiques et de contribuer au cadre d'hémovigilance au Canada. Il a plusieurs expériences professionnelles à son actif : hématologie clinique et biologique, greffe de moelle osseuse et de cellules souches. Le D<sup>r</sup> Giulivi a déjà été directeur national associé de la Société canadienne de la Croix-Rouge.





**D<sup>r</sup> Paul R. Gully**, MB, ChB, FRCPC, directeur général principal, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada

### **Biographie**

D<sup>r</sup> Gully est le directeur général principal de la Direction générale de la santé de la population et de la santé publique. Dans le cadre de ses fonctions, il collabore avec le sous-ministre adjoint, DGSPSP, à la gestion de la Direction générale afin que celle-ci puisse remplir sa mission et son mandat.

Le D<sup>r</sup> Gully a joint les rangs de Santé Canada en 1990 et a occupé par la suite plusieurs postes à l'intérieur de l'ancien Laboratoire de lutte contre la maladie, de la Direction générale de la protection de la santé. En juillet 2000, il a été nommé premier directeur général du nouveau Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, DGSPSP.

Le D<sup>r</sup> Gully est médecin et s'est spécialisé en santé publique au Royaume-Uni et au Canada. Avant de recevoir sa formation en santé publique, il a travaillé au Royaume-Uni (R.-U.), en Zambie, à Vancouver et dans les Territoires-du-Nord-Ouest. Avant de travailler à Santé Canada, le D<sup>r</sup> Gully faisait partie du Communicable Disease Surveillance Centre du R.-U. Il a également été médecin hygiéniste à Saskatoon entre 1986 et 1990.

Il est l'auteur de plusieurs publications sur l'épidémiologie des maladies infectieuses et a occupé des postes de professeur adjoint à l'université au R.-U. et au Canada. Il travaille toujours comme médecin à l'occasion au Centre de santé-sexualité au sein des services de santé de la ville d'Ottawa. Il vient de terminer son mandat de président de la Société nationale de spécialistes pour la médecine communautaire.

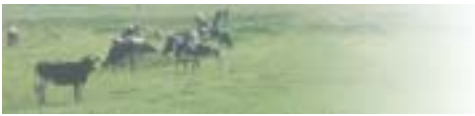
**D<sup>r</sup> Richard S.G. Knight**, BA, BM, BCh, FRCP(E), National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Édimbourg, Royaume-Uni

### ***Maladies à prions : phénotypes et phénoménologie***

#### **Résumé**

Les différentes maladies à prions humaines partagent un certain nombre d'aspects neuropathologiques (notamment le dépôt de PrP pathogène) et de caractéristiques cliniques communes (maladies du SNC, progression inévitable et issue fatale). On observe cependant une importante diversité dans le phénotype clinique, qui peut s'expliquer par des différences dans les « souches » de prions, le mode d'acquisition de la maladie et les variations du génotype de l'hôte. Les phénotypes cliniques des maladies à prions humaines seront décrits et associés, lorsque c'est possible, à des variations au niveau de ces trois facteurs.





Dans bien des cas, la MCJ sporadique (MCJs) a un profil clinique relativement uniforme. Il existe cependant des variations importantes en particulier dans les manifestations initiales. Les manifestations purement visuelles (« variante de Heidenhain »), purement cérébelleuses (« variante de Brownell-Oppenheimer ») et aiguës, en foyer (de type vasculaire cérébral) sont bien décrites, mais il existe d'autres manifestations plus rares. La MCJs progresse habituellement rapidement mais, dans certains cas, elle peut se prolonger sur une période exceptionnellement longue. Le génotype du gène PRNP influe sur la susceptibilité à la MCJs et les aspects du phénotype clinique. Actuellement, la MCJs n'est pas considérée comme une infection acquise; il est donc difficile d'utiliser les concepts de « souche de l'agent » et de « voie infectieuse ». Les études en biologie moléculaire ont mis en évidence deux formes distinctes de PrP dans des cerveaux atteints de la MCJs, ce qui a mené à l'hypothèse d'une corrélation possible du génotype/type protéinique avec le phénotype clinique. La validité et la signification de ces corrélations demeurent toutefois incertaines.

La forme iatrogène de la MCJ (MCJi) a un phénotype clinique dicté en grande partie par le mode particulier d'infection. Par exemple, la voie « périphérique » d'infection liée à la hGH d'origine hypophysaire est associée à un tableau progressif essentiellement cérébelleux, alors que la MCJi résultant d'une intervention chirurgicale mettant en cause la dure-mère est habituellement associée à un tableau similaire à celui de la MCJs typique. Le génotype du gène PRNP semble surtout influencer la susceptibilité.

Les manifestations et l'évolution de la variante de la MCJ (vMCJ) sont assez différentes de celles observées dans la MCJs, et le tableau clinique est relativement plus uniforme, ce qui milite en faveur d'une cause commune de la vMCJ associée à une souche différente et spécifique de l'agent (ESB). Jusqu'à présent, tous les cas de vMCJ présentaient le génotype MM au codon 129 du gène PRNP.

Les maladies génétiques à prions (MCJg et IFF) présentent divers phénotypes cliniques qui dépendent, à tout le moins en partie, de la mutation sous-jacente et du génotype au codon 129 du gène PRNP.

Le kuru possède un phénotype clinique relativement uniforme d'après les données publiées, mais il existe des variations. Le génotype du gène PRNP influe sur la susceptibilité mais on ignore s'il a une influence sur le tableau clinique.

## **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Knight est actuellement neurologue-conseil à la National CJD Surveillance Unit, Western General Hospital, Édimbourg. Il est également directeur adjoint, co-superviseur de la surveillance de la MCJ au R.-U., étant particulièrement chargé des aspects liés à la génétique et au LCR de la surveillance et de la recherche; il préside l'European NEUROCID Collaborative Group et est membre de l'UK DH CJD Therapy Group; il est membre du DH/MRC Research Advisory Group on







TSE; et expert-conseil pour le vCJD Trust Committee. Le D<sup>r</sup> Knight s'intéresse particulièrement à l'épidémiologie, aux caractéristiques cliniques et au diagnostic de la MCJ. Il a publié récemment des articles sur la MCJ dans le *British Medical Journal* et le *Journal of Neurology*, entre autres.

**Andrea C. LeBlanc**, professeure agrégée, Département de neurologie et de neurochirurgie, Université McGill

### *Prions et apoptose : effet neuroprotecteur de la protéine prion normale*

#### **Résumé**

Le rôle de la protéine prion dans la transmission de la maladie fait l'objet de nombreuses études scientifiques, mais on ignore la fonction normale de la protéine prion dans le système nerveux central (SNC). La protéine prion est exprimée en abondance dans le SNC et plusieurs motifs sont grandement conservés au cours de l'évolution, ce qui indique que la protéine prion peut jouer un important rôle dans le cerveau. Cette hypothèse est remise en question par le fait que la souris dépourvue de protéine prion semble normale. Toutefois, l'absence de protéine normale accroît la susceptibilité des neurones au stress oxydatif et aux atteintes induisant l'apoptose. Dans notre laboratoire, nous avons constaté que la protéine prion protège complètement les neurones humains contre la puissante protéine pro-apoptotique Bax. Une autre explication de l'absence de phénotype dans la souris dont le gène de la protéine prion a été invalidé serait que la fonction de la protéine prion est à ce point importante qu'elle est redondante et que la fonction de la protéine prion normale est reproduite par d'autres produits géniques. Il se peut aussi que la souris doive être soumise à une autre agression pour présenter un phénotype pathologique. Dans la présente communication, je passerai en revue les données à l'appui des fonctions neuroprotectrices de la protéine prion contre la protéine Bax et le stress oxydatif et présenterai les mécanismes potentiels de l'action neuroprotectrice de la protéine prion.

#### **Biographie**

La D<sup>re</sup> LeBlanc est actuellement professeure agrégée au Département de neurologie et de neurochirurgie à l'Université McGill. Elle est également directrice de projet au Centre Bloomfield de recherche sur le vieillissement, Institut Lady Davis pour la recherche médicale, Hôpital général juif, et est membre d'autres départements à l'Université McGill. La D<sup>re</sup> LeBlanc a obtenu son doctorat en biochimie et en biologie moléculaire de l'Université Dalhousie, à Halifax, Nouvelle-Écosse, et a effectué des recherches postdoctorales à la Mayo Clinic, Minnesota, É.-U. Elle a siégé à de nombreux comités à l'échelle tant nationale qu'internationale et a été nommée récemment boursière William Dawson à l'Université McGill pour 2003-2008. Elle s'intéresse en particulier aux mécanismes moléculaires de la maladie d'Alzheimer, des maladies à prions et à l'apoptose neuronale. Elle a publié plus de 25 articles touchant les maladies à prions au cours des cinq dernières années.





**Neil Mabbott**, chercheur scientifique principal, Institut de la santé animale, Édimbourg, Royaume-Uni

### *L'immunobiologie des prions*

#### **Résumé**

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) chez les humains ainsi que la tremblante du mouton et l'encéphalopathie spongiforme bovine sont des maladies neurologiques regroupées sous le nom d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou de « maladies à prions ». Ces maladies sont habituellement contractées lors d'une exposition périphérique (p. ex. ingestion). Après une exposition aux EST, l'infectivité s'accumule habituellement dans les tissus lymphoïdes avant d'envahir le système nerveux central. À l'aide d'un modèle murin de la tremblante, nous avons montré que les CDF s'accumulent dans les tissus lymphoïdes en même temps que les cellules dendritiques folliculaires (CDF). Ces dernières jouent un rôle capital dans cet envahissement, leur absence étant associée à une susceptibilité beaucoup moins grande à la maladie. Dans les follicules lymphoïdes, l'activation de cytokines par les lymphocytes B est nécessaire pour assurer le maintien constant des CDF dans leur état différencié. Les traitements qui inhibent temporairement ces voies de signalisation entraînent l'inactivation temporaire des CDF. Ces observations nous permettent de prédire que les traitements qui nuisent à l'intégrité des CDF inhiberont également la pathogenèse des EST. En effet, nous avons montré que les traitements qui inactivent temporairement les CDF bloquent la réplication de l'agent de la tremblante dans les tissus lymphoïdes et réduisent la susceptibilité à la maladie. Nous ignorons cependant par quels mécanismes les EST s'implantent au départ dans les CDF. Les antigènes sont retenus sur les CDF au gré des interactions entre le complément et les récepteurs cellulaires du complément. Nous avons montré que la déplétion temporaire en certaines composantes du complément (C3 ou C1q) retarde de façon importante la propagation de la maladie. Ainsi, dans les premiers stades de l'infection, le complément peut jouer un rôle dans la localisation de l'infectivité des EST dans les tissus lymphoïdes. Ces données combinées semblent indiquer que les traitements qui nuisent à l'intégrité ou au fonctionnement des CDF offrent une avenue possible d'intervention précoce dans les EST. Nos études donnent cependant à penser que la durée de la fenêtre thérapeutique peut grandement varier selon la voie d'inoculation.

#### **Biographie**

Après avoir terminé en 1995 sa thèse de doctorat à l'Université d'Aberdeen, R.-U., sur le rôle du monoxyde d'azote dans l'induction de l'immunodépression durant la trypanosomiase africaine, Neil Mabbott s'est installé plus au sud à l'Institute for Animal Health (Édimbourg, R.-U.). Ses recherches à l'institut ont porté principalement sur le rôle du système immunitaire dans la pathogenèse des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), telles que la tremblante, l'ESB et la MCJ. Peu après l'infection périphérique de la souris et du mouton par l'agent de la tremblante, des degrés élevés d'infectivité s'accumulent dans le tissu lymphoïde. Utilisant divers types de souris immunodéficientes, il a montré qu'à la suite d'une infection périphérique, les cellules dendritiques folliculaires (CDF) jouent un rôle critique dans la réplication de l'infectivité





de l'agent de la tremblante dans les tissus lymphoïdes et que l'absence de ces CDF inhibent la propagation subséquente de la maladie au SNC. Ces études donnent à penser que les traitements qui nuisent à l'intégrité ou au fonctionnement des CDF devraient également inhiber la pathogenèse des EST. M. Mabbott a en effet montré que les réactifs qui inactivent temporairement les CDF ou inhibent leur fonction de capture du complexe immun bloquent la réplication de l'agent de la tremblante dans les tissus lymphoïdes et retardent considérablement l'apparition de la maladie dans le cerveau. Ces études semblent donc indiquer que les traitements qui inactivent temporairement les CDF peuvent permettre d'intervenir tôt dans l'évolution des EST transmises par voie périphérique, p. ex. la vMCJ. M. Mabbott s'est mérité la médaille Heine-Medin, décernée par la Société européenne de virologie clinique lors de l'European Virology Meeting à Glasgow, R.-U., du 17 au 21 septembre 2000, pour avoir élucidé le rôle des cellules dendritiques folliculaires dans la pathogenèse des EST.

**D<sup>re</sup> Maura N. Ricketts**, MD MHSc FRCPC, médecin-conseil principale, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada

### *Épidémiologie et facteurs de risque des maladies à prions*

#### **Résumé**

À l'échelle mondiale, il est clairement reconnu que l'agent causant l'ESB a facilement pu se propager d'un pays à l'autre par voie des échanges commerciaux d'aliments d'origine bovine pour les humains, d'aliments pour les animaux et de bovins vivants. Le principal destinataire des aliments pour consommation humaine ou animale provenant du R.-U. a été l'Europe continentale, et les pays qui en font partie ont effectivement eu leurs propres épidémies d'ESB et même des cas de vMCJ. Cependant, d'autres régions du monde pourraient également être à risque, notamment les pays d'Europe centrale et d'Europe de l'Est, certains des pays méditerranéens et nord-africains (avec des problèmes particuliers là où de petits ruminants sont réceptifs à l'ESB) et certaines parties d'Asie du Sud et d'Asie du Sud-Est. Dans tout pays exposé, une épidémie d'ESB de source interne est possible si des aliments pour consommation animale contaminés sont redistribués parmi des populations de ruminants, particulièrement les bovins.

La reconnaissance du fait que le risque d'exposition à l'ESB s'étend au-delà du continent européen a pour conséquence directe de mettre en évidence la nécessité d'établir à l'échelle mondiale des politiques visant à prévenir l'exposition des populations animales et humaines à cet agent. Pour déterminer les mesures à prendre, il faut effectuer une analyse des risques, et les interventions choisies devraient être proportionnelles au niveau de risque déterminé au moyen de cette analyse. Le facteur le plus préoccupant pour les populations humaines est l'alimentation, étant donné que les aliments représentent actuellement la seule voie reconnue de transmission de l'ESB aux humains. Pour assurer la protection des aliments, il faut bien connaître le risque d'ESB





pour la population bovine indigène et savoir quel est le risque que l'agent soit présent dans chaque produit alimentaire (importé ou provenant de troupeaux indigènes). Pour réduire le risque chez l'homme, il faut comprendre la distribution de l'infectiosité des prions dans les tissus des humains comme des animaux qui en sont infectés, le sort des tissus à risque élevé et les facteurs ayant une incidence sur l'infectivité des tissus, et avoir une connaissance approfondie des voies d'exposition possibles. Les mesures prises seront influencées par l'exactitude (ou l'inexactitude) des connaissances scientifiques et par la perception du risque. Malgré le manque de données fiables reposant sur des bases scientifiques (ou peut-être à cause de ce manque), toutes les voies d'exposition possibles doivent être examinées et des mesures doivent être prises pour éviter l'exposition humaine. De toute manière, il est nécessaire de concevoir et de mettre en œuvre des interventions axées sur la sécurité, même en l'absence de risque manifeste.

### **Biographie**

La formation professionnelle de la D<sup>re</sup> Ricketts est celle de la plupart des médecins en santé publique, à savoir un doctorat en médecine, une maîtrise en sciences de la santé et le titre de FRCPC en santé publique. Jusqu'en 1995, elle a travaillé dans le domaine de la surveillance et de l'épidémiologie du VIH/sida (Santé Canada). En 1995, elle est devenue médecin-conseil à la Division des pathogènes à diffusion hématogène à Santé Canada, puis chef de la Division des maladies à prions. En 1998, la D<sup>re</sup> Ricketts a été invitée à travailler à l'Organisation mondiale de la santé où elle a exercé les fonctions de spécialiste des maladies à prions au cours des cinq dernières années. En 2001, en association avec le professeur Robert Will, elle a remporté une subvention de 800 000 euros pour exercer une surveillance des EST humaines et effectuer des évaluations de risques d'EST animales dans des pays de l'Europe centrale et de l'Est et en Chine (SEEC-CJD). Elle a entre autres publié, pour le compte de l'OMS, « Understanding the Threat », la WHO Consultation on the Revision of the vCJD Case Definition et le WHO Manual for the Surveillance of Human TSEs, y compris la vMCJ, de même que des chapitres de livres et des recensions sur les EST concernant la sûreté du sang, les EST iatrogènes et l'épidémiologie et la gestion en santé publique des EST, notamment de l'ESB. La D<sup>re</sup> Ricketts est entrée en fonction dans son nouveau poste le 28 juillet 2003; en plus de poursuivre le projet SEEC-CJD, elle travaillera au développement de la surveillance des maladies transmises par la transplantation de cellules, de tissus et d'organes.

**D<sup>r</sup> Ron Rogers**, conseiller scientifique principal, Bureau des dangers microbiens, Santé Canada

### *Le cas d'ESB au Canada et la santé publique*

#### **Résumé**

Le diagnostic d'un seul cas indigène d'ESB en mai 2003 a entraîné le réexamen des politiques existantes en santé publique visant à protéger la santé humaine. Santé Canada n'a pas attendu le diagnostic de ces cas pour établir des politiques concernant la transmission possible de maladies



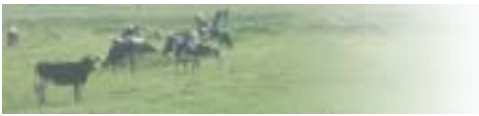


des animaux aux humains. L'effort du Canada en vue de prévenir l'exposition des consommateurs canadiens aux EST animales par les aliments, les produits de santé et les cosmétiques a débuté il y a plus d'un demi-siècle, par la mise en œuvre d'un programme de lutte contre la tremblante. La politique de Santé Canada en la matière est qu'aucun matériel infecté par des EST ne peut entrer dans la chaîne alimentaire. Le premier cas d'ESB au Canada a été diagnostiqué chez un animal importé en 1993. À l'époque, on savait peu de choses de la transmission de la maladie chez les bovins ou d'autres espèces. À titre de précaution, des efforts intégrés d'éradication de l'ESB ont été déployés par Agriculture Canada. Bien que l'ESB soit la seule EST d'origine zoonotique connue, Santé Canada et l'ACIA continuent ensemble d'élaborer des programmes et des politiques visant à prévenir l'exposition humaine à toutes les EST animales. Des mesures spécifiques pour gérer les risques associés à l'ESB ont été prises, à commencer par l'interdiction des importations d'animaux sur pied du Royaume-Uni en 1989 et l'établissement de l'EST comme une maladie à déclaration obligatoire en vertu de la loi en 1990. Un certain nombre de mesures clés ont par la suite été adoptées : programmes nationaux de surveillance de la MCJ et de l'ESB, interdiction visant les moulées pour ruminants contenant des déchets de mammifères, politique sur les ingrédients d'origine bovine dans les produits de santé, politique nationale d'exclusion des donneurs de sang, système conjoint avec les É.-U. et le Mexique pour l'évaluation du statut d'un pays à l'égard de l'ESB, politiques d'importation pour les ruminants sur pied et les produits de ruminants, programme national d'identification des bovins. Après la confirmation de l'existence d'un cas indigène d'ESB, une campagne intensive d'éradication et une enquête épidémiologique poussée ont été menées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Les initiatives et les conclusions de l'ACIA ont été revues par un comité international d'experts de l'ESB. Ce dernier a recommandé au gouvernement canadien des moyens d'améliorer les politiques existantes. Le Canada s'est attelé immédiatement à l'élaboration et à la mise en œuvre d'une interdiction nationale visant le matériel à risque spécifié (MRS). Cette politique est maintenant en vigueur et se fonde sur les meilleures données scientifiques disponibles. Les questions relatives aux risques pour la santé publique reflètent les lacunes dans notre compréhension de l'ESB/vMCJ et les difficultés auxquelles font face les gestionnaires du risque et les responsables de l'élaboration des politiques.

### **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Rogers est le conseiller scientifique principal au Bureau des dangers microbiens à Santé Canada. En 1973, il a obtenu son doctorat en médecine vétérinaire et en 1983 une maîtrise en épidémiologie. Le D<sup>r</sup> Rogers a occupé divers postes au sein de l'Agence canadienne d'inspection des aliments : coordonnateur de la politique concernant les EST; gestionnaire national, Section du contrôle des maladies, Santé des animaux; et chef, Épidémiologie et contrôle des maladies, Santé des animaux. Dans le cadre de ces fonctions, le D<sup>r</sup> Rogers avait pour tâches, entre autres, de concevoir et de mettre en œuvre les programmes nationaux de surveillance et de contrôle de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), de la maladie du dépérissement chronique (MDC) et de la tremblante, et de collaborer à des projets de recherche sur la tremblante et la MDC. Le D<sup>r</sup> Rogers est actuellement président de l'équipe chargée de la politique relative aux





encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), membre de l'équipe chargée des aspects scientifiques des EST à Santé Canada et président du comité trilatéral de santé publique sur les EST pour les É.-U., le Mexique et le Canada.

**Robert Rohwer**, directeur, Molecular Neurovirology Unit, Veterans Administration Medical Center, Baltimore, Maryland, É.-U.

### *Infrastructure de recherche sur les prions*

#### **Résumé**

Non disponible au moment de mettre sous presse.

#### **Biographie**

Robert G. Rohwer est directeur du Molecular Neurovirology Laboratory au Veterans Administration Medical Center à Baltimore, Maryland, et est professeur agrégé de neurologie à la Faculté de médecine de l'Université du Maryland. Il est également président du conseil d'administration de la Baltimore Research and Education Foundation, Inc. Il a obtenu son doctorat en biophysique du California Institute of Technology, et a reçu une formation de chercheur et expert spécial aux National Institutes of Health sous la direction du D<sup>r</sup> Carleton Gajdusek, qui a obtenu le Prix Nobel pour ses travaux d'avant-garde sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), type de maladies neurodégénératives fatales.

Au cours des 25 dernières années, M. Rohwer a effectué des recherches sur l'EST, y compris la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qui infecte les humains, la tremblante, qui infecte les moutons et les chèvres et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), une nouvelle maladie émergente qui infecte tant les bovins que les humains. Lorsque l'ESB frappe les humains, on l'appelle la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ses travaux ont porté surtout sur les propriétés physiques et chimiques de l'agent des EST, l'étiologie et la pathogenèse de la maladie, la détection et l'élimination de l'infectiosité des EST dans le matériel d'origine humaine et animale, la gestion du risque d'EST dans les milieux commerciaux et de santé publique et l'élaboration de diagnostics efficaces et sensibles des EST. Ses études sur la cinétique de l'inactivation des agents des EST ont jeté les bases scientifiques qui ont permis l'élaboration de lignes directrices en matière de désinfection aux É.-U. et dans le monde. Récemment, son équipe de laboratoire et lui-même ont effectué des expériences critiques qui ont établi le niveau, la distribution et la transmissibilité de l'infectiosité des EST dans le sang. Les résultats de ces efforts sont utilisés pour façonner les politiques gouvernementales en matière de gestion du risque associé aux EST partout dans le monde.

M. Rohwer exerce les fonctions d'expert-conseil en gestion des risques d'EST pour l'Organisation mondiale de la santé, la Commission européenne, Santé Canada, la U.S. Food and Drug Administration, la Croix-Rouge américaine, le U.S. Department of Agriculture et de nombreux



clients commerciaux dans le secteur de la biotechnologie, des produits pharmaceutiques, des industries agricoles et des industries connexes.

**D<sup>r</sup> Surachai Supattapone**, Département de biochimie, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, É.-U.

### *Facteurs de l'hôte nécessaires pour l'amplification in vitro des molécules PrP résistantes à la protéase*

#### **Résumé**

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles sont causées par des agents infectieux appelés prions. Ces derniers sont principalement composés d'une protéine mal repliée appelée PrP<sup>Sc</sup>. Les neurones infectés par des prions produisent la protéine PrP<sup>Sc</sup> à partir d'une glycoprotéine hôte baptisée PrP<sup>C</sup> suivant un processus de changement conformationnel, mais on ignore par quel mécanisme moléculaire s'effectue ce changement conformationnel qui transforme la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup>. Nous avons utilisé une technique d'amplification in vitro adaptée de la méthode « Protein Misfolding Cyclic Amplification » (PMCA) de Saborio et Soto pour examiner du point de vue biochimique le mécanisme de changement conformationnel de la protéine induit par le prion.

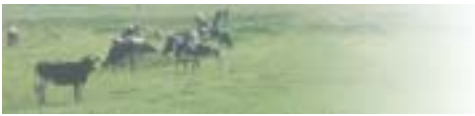
À l'aide de cette technique modifiée, nous avons amplifié les molécules de type PrP<sup>Sc</sup> résistantes à la protéase (PrPres) par un facteur de 10 en mélangeant un homogénat de cerveau infecté par l'agent de la tremblante qui a été dilué et un homogénat de cerveau normal sans ultrasonification. L'amplification de la PrPres in vitro révèle une spécificité pour l'espèce et la souche, elle varie selon le moment et la température, est optimale à un pH neutre et ne requiert pas de cations divalents.

Au moyen de ce système, nous avons identifié de nouveaux facteurs chez l'hôte qui sont nécessaires pour que l'amplification in vitro de la protéine PrPres soit efficace. Nous présenterons les résultats de nos études en cours qui utilisent cette approche.

#### **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Supattapone est né en 1965 à Bangkok, Thaïlande. Il a étudié notamment la chimie à l'Université Johns Hopkins à Baltimore, Maryland (1984); il a fait un doctorat en physiologie à l'Université d'Oxford, Angleterre, à titre de boursier Rhodes (1991), un doctorat en médecine et un doctorat en neurosciences à la Faculté de médecine de l'Université Johns Hopkins (1992), où son projet de thèse, dirigé par Solomon H. Snyder, portait sur l'identification et la purification du récepteur du triphosphate d'inositol (IP<sub>3</sub>). Entre 1992 et 1994, le D<sup>r</sup> Supattapone a effectué sa résidence en médecine interne au Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts. En 1994-1995, il a occupé le poste de fellow en maladies infectieuses à l'UCSF à San Francisco, Californie, puis de chercheur postdoctoral, d'instructeur auxiliaire et de professeur adjoint





auxiliaire à l'UCSF, travaillant sous la direction de Stanley B. Prusiner à des projets de recherche tels que l'analyse de la structure-fonction de la protéine prion, la découverte des dendrimères polyamines ramifiées comme agents thérapeutiques possibles contre les prions et l'invention d'un nouveau désinfectant non corrosif contre les prions. En 1998, le Dr Supattapone a reçu le Burroughs Wellcome Career Development Award ainsi que le prix de médecin chercheur (K08) des National Institutes of Health (NIH). Il est actuellement professeur adjoint de biochimie et de médecine à la Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire, où il s'intéresse à l'examen biochimique de la formation des prions et à des modèles invertébrés de maladies à prions.

**Witold K. Surewicz**, Département de physiologie et de biophysique et Département de chimie, Université Case Western Reserve, Cleveland, Ohio, É.-U.

### *Biophysique des protéines prions*

#### **Résumé**

Comme il est difficile d'obtenir de la matière cérébrale hautement purifiée, les études biophysiques et structurales sur des protéines prions (PrP) ont le plus souvent été effectuées sur la PrP recombinante exprimée dans des bactéries. Une limite intrinsèque de cette protéine est l'absence de modifications post-traductionnelles telles que la glycosylation et l'ancre GPI. Néanmoins, la PrP recombinante semble reproduire fidèlement la structure et le repliement de la PrP cérébrale, constituant un modèle pour l'étude du mécanisme de conversion de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup>. Nos données révèlent que, dans certaines conditions expérimentales, la PrP recombinante de type sauvage peut être convertie d'une forme alpha-hélicoïdale normale à une forme oligomérique riche en feuillets bêta et présentant des caractéristiques semblables à celles de la PrP<sup>Sc</sup> cérébrale. La tendance à se convertir en une forme de type tremblante augmente grandement dans le cas de certaines variantes de PrP présentant des mutations associées à des formes familiales de maladies à prions (p. ex. F198S, D178N). À la différence de la PrP de type sauvage, les protéines mutantes subissent une conversion spontanée même en l'absence de tout agent dénaturant. L'analyse des données expérimentales montre que la conversion de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> implique vraisemblablement un ou des intermédiaires de repliement monomériques de la protéine prion. En terminant, nous décrivons les études récentes sur le polypeptide recombinant correspondant au variant huPrP145Stop associé à des maladies. Ce polypeptide subit une conversion auto-reproductible d'un monomère non structuré à des fibrilles amyloïdes. La conversion semble présenter des caractéristiques d'une nucléation-polymérisation. Des expériences effectuées avec ce polypeptide et ses variantes tronquées nous ont permis d'identifier une région spécifique qui semble constituer un déterminant crucial de la conversion conformationnelle auto-reproductible, non seulement pour le variant huPrP145Stop, mais sans doute aussi pour la protéine prion pleine longueur.







## Biographie

Witold K. Surewicz est né à Lodz, en Pologne. En 1982, il a reçu un doctorat en biophysique de l'Université de Lodz. L'année suivante, il est déménagé au Canada pour suivre une formation postdoctorale au laboratoire du D<sup>r</sup> Richard Eband, Département de biochimie, à l'Université McMaster. Entre 1986 et 1994, M. Surewicz a exercé les fonctions d'agent de recherche aux laboratoires du Conseil national de recherches du Canada à Ottawa, Ontario. En 1994, il est déménagé aux É.-U., d'abord à l'Université du Missouri, à Columbia, et puis à l'Université Case Western Reserve à Cleveland, Ohio, où il est actuellement professeur au Département de physiologie et de biophysique. Il s'intéresse aux maladies à prions, aux substances amyloïdes et à la chimie biophysique des protéines. Il a publié plus de 100 articles scientifiques et siège aux comités de rédaction d'un certain nombre de périodiques, dont *Amyloid*, *Archives of Biochemistry and Biophysics* et *Journal of Biological Chemistry*.

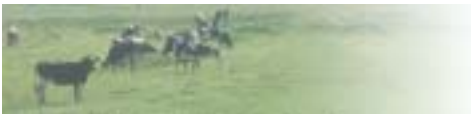
**David Taylor**, MBE, chercheur scientifique principal (à la retraite), Institute for Animal Health's Neuropathogenesis Unit, Édimbourg, Royaume-Uni

## Décontamination des prions

### Résumé

Les agents non classiques qui causent les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), la tremblante du mouton et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) chez l'humain, se sont révélés assez résistants à diverses méthodes d'inactivation efficaces contre des microorganismes classiques. On présume que l'agent responsable de la variante de la MCJ présente également cette caractéristique (puisqu'il s'agit de l'agent de l'ESB), ce qui n'a pas cependant encore été officiellement démontré. Même des techniques d'inactivation jusqu'ici jugées totalement efficaces s'avèrent aujourd'hui passablement mais non totalement efficaces. Citons entre autres l'exposition à l'hydroxyde de sodium 1M pendant une heure à la température ambiante, la stérilisation dans un autoclave à déplacement par gravité à 132 °C pendant une heure ou la stérilisation dans un autoclave pour charges poreuses à 134-138 °C pendant 18-60 minutes. Par ailleurs, l'usage recommandé de solutions d'hypochlorite de sodium contenant au moins 20 000 ppm de chlore actif semble toujours efficace, quoique cette méthode ne soit pas particulièrement conviviale, ni pour les utilisateurs ni pour les produits. Le principal problème pratique dans le cas de la vMCJ est que l'éventail de tissus infectés chez les sujets atteints semble plus vaste que dans le cas de la forme sporadique classique de la MCJ. Le risque que les instruments chirurgicaux soient contaminés par l'agent de la vMCJ et transmettent l'infection à d'autres si les systèmes de traitement ne réussissent pas à en éliminer ou en inactiver totalement l'infectivité est donc plus élevé. Même si en juillet 2003, le bilan des cas de vMCJ ne s'élevait qu'à environ 130 au Royaume-Uni, on ignore quelle ampleur prendra cette épidémie. Malgré les doutes entourant la capacité d'assurer une inactivation totale





par l'exposition à l'hydroxyde de sodium ou l'autoclavage, un certain nombre d'études ont révélé qu'il est possible d'obtenir une inactivité complète en combinant ces techniques consécutivement ou simultanément, même à une température d'autoclavage de 121 °C. De plus, des études dans le cadre desquelles la souche 301V de l'agent de l'ESB inoculé à des souris a été complètement inactivée par ébullition dans de l'hydroxyde de sodium 1M pendant une minute montrent que ces conditions assurent une bonne marge de « surdestruction ». Il est connu que la 301V se réplique en quantités assez élevées dans le cerveau de la souris et que lorsqu'elle est inoculée à des souris, elle est l'agent le plus thermostable à avoir été identifié jusqu'à maintenant.

### **Biographie**

David M. Taylor, PhD, MBE, est un scientifique qui a pris récemment sa retraite. À titre de chercheur scientifique principal à la Neuropathogenesis Unit de l'Institute for Animal Health à Édimbourg, R.-U., il a longuement travaillé à l'inactivation des agents des EST. Il a été reçu membre de l'Ordre de l'Empire britannique (OEB) des mains de la Reine Elizabeth pour sa contribution à la recherche sur les EST. Il a publié de nombreux articles scientifiques et chapitres de livres. Voici une liste de ses affiliations actuelles :

- Membre du UK Department of Health Creutzfeldt-Jakob Disease Incidents Panel
- Membre du UK Joint Advisory Committee on Dangerous Pathogens/Spongiform Encephalopathy Advisory Committee
- Membre du EC Working Group on Safe Disposal and Recycling Methods for Animal By-Products Not Intended for Human Consumption
- Membre du TSE Committee de l'Institute of Medicine.

**David Westaway**, professeur agrégé, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto, Canada

### *Épreuve génétique pour la détermination de l'activité de la PrPC*

#### **Résumé**

La fonction de la PrPC est toujours demeurée une énigme en biologie des prions. À partir de l'observation selon laquelle la protéine Dpl, une protéine analogue à la PrP, provoque l'apoptose dans les neurones cérébelleux et que la PrPC s'oppose à cet effet in vivo, nous avons créé un essai cellulaire pour déterminer les interactions Dpl/PrPC. Dans cet essai de transfection, des allèles PrP dont on a supprimé par délétion le domaine N terminal dépourvu de la répétition des octapeptides capables de se lier au cuivre n'avaient pas d'effet protecteur contre l'action toxique de la Dpl, alors qu'un allèle dépourvu du peptide signal pour l'ajout d'un ancre GPI conservait son activité. À l'inverse, deux allèles Dpl ayant des délétions internes superposées en étroite proximité du site de liaison unique du cuivre étaient non toxiques alors qu'un allèle Dpl dépourvu du peptide signal pour l'ajout de l'ancre GPI conservait son activité. Si le mécanisme





exact de même que le site cellulaire de l'action de la Dp1 et la PrP étudiés dans cet essai nous échappent toujours, ces données vont à l'encontre de l'hypothèse la plus répandue selon laquelle la PrP et la Dp1 sont en compétition pour un ligand protéinique extracellulaire.

### **Biographie**

M. David Westaway est biologiste moléculaire et s'intéresse particulièrement à l'utilisation des souris transgéniques modifiées génétiquement pour recréer et élucider les troubles neurologiques humains. Il a obtenu son diplôme de première classe en biochimie de l'Université du Sussex, en Angleterre, et un doctorat en biochimie de l'Université de Londres. Il a terminé sa formation postdoctorale avec deux lauréats du prix Nobel, Harold Varmus et Stanley Prusiner, tous deux de l'Université de la Californie à San Francisco. Avec le professeur Prusiner, David Westaway a participé à la plupart des premiers travaux visant à définir la biologie moléculaire des maladies à prions. Il est déménagé au Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto, en 1994, où il occupe les postes de professeur agrégé et de chef de la recherche sur les prions. Au nombre de ses travaux récents sur les maladies à prions, citons la découverte du gène Doppel et le rôle de la liaison au cuivre dans l'activité neuroprotectrice de la PrP. Pour ce qui est de la maladie d'Alzheimer, le laboratoire de David Westaway a produit de nouveaux modèles transgéniques de cette maladie avec des pathologies amyloïdes ou tau. M. Westaway est chercheur pour les IRSC, boursier Zenith de l'Alzheimer's Association des É.-U. et récipiendaire d'une bourse du premier ministre pour l'excellence en recherche du gouvernement de l'Ontario. Ses travaux sont financés par les IRSC, la Société Alzheimer de l'Ontario et l'Alzheimer's Association (É.-U.).

**Dr<sup>e</sup> Inga Zerr**, neurologue à l'Hôpital neurologique de l'Université Georg-August, Göttingen

### ***Diagnostic des maladies à prions***

#### **Résumé**

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) humaines peuvent être contractées comme des maladies infectieuses, elles peuvent être héritées suivant le mode autosomique dominant ou se manifester de façon sporadique. La forme d'EST la plus répandue chez les humains, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique, frappe habituellement les personnes dans la soixantaine. Une démence rapidement progressive est normalement suivie par l'apparition de signes neurologiques en foyer et généralement de myoclonies. Six phénotypes de MCJ sporadique ont été décrits; ces phénotypes sont caractérisés par un syndrome clinique, un profil de lésions neuropathologiques, un génotype au codon 129 et un type de protéine prion anormale (PrP<sup>Sc</sup>). Le diagnostic clinique de la MCJ sporadique est objectivé par la détection de complexes périodiques d'ondes aiguës et lentes à l'électroencéphalographie (EEG), d'hypersignaux dans les ganglions de la base à l'imagerie par résonance magnétique et de concentrations élevées de protéines neuronales dans le liquide céphalorachidien (p. ex. 14-3-3). La sensibilité de ces



techniques de diagnostic varie grandement d'un phénotype à l'autre. Les caractéristiques cliniques de la variante de la MCJ diffèrent de celles de la MCJ sporadique, la maladie débutant par l'apparition de symptômes psychiatriques, d'une ataxie et d'une dysesthésie douloureuse. La maladie dure plus longtemps dans la variante de la MCJ que dans la MCJ sporadique (quatorze mois et six mois, respectivement). Contrairement à la forme sporadique, des hypersignaux dans la zone postérieure du thalamus (« hypersignal du pulvinar ») sont visibles dans la variante de la MCJ. Grâce aux percées récentes dans les techniques de diagnostic ante mortem, les critères cliniques des cas probables de MCJ sporadique et de la variante de la MCJ ont été établis. La maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy sont les diagnostics différentiels les plus fréquents dans la MCJ sporadique chez les patients âgés, alors que les maladies inflammatoires chroniques du système nerveux central doivent être envisagées chez les patients plus jeunes.

### **Biographie**

La D<sup>re</sup> Inga Zerr est neurologue à l'Hôpital neurologique de l'Université Georg-August, Göttingen. Ses recherches scientifiques portent entre autres sur le liquide céphalorachidien, le diagnostic clinique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les techniques de diagnostic ante mortem dans les EST, les études épidémiologiques des encéphalopathies spongiformes transmissibles, les facteurs de risque de MCJ, le diagnostic différentiel de la démence et de la démence traitable : l'encéphalopathie de Hashimoto. La D<sup>re</sup> Zerr a participé à de nombreuses initiatives de recherche et à des groupes de travail sur l'évaluation des risques à l'échelle nationale, pour l'Union européenne et l'OMS et en a coordonné les travaux. Elle a de multiples publications à son actif dans le domaine de la MCJ. Elle dirige actuellement le groupe de recherche sur le diagnostic des encéphalopathies spongiformes humaines, Unité de la surveillance de la MCJ, Göttingen, Allemagne.



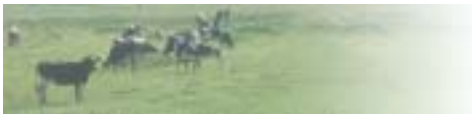
## Annexe V

### RELEVER LE DÉFI DES MALADIES À PRIONS

#### Les maladies à prions au Canada - Survol

Contexte .....	70
Impact économique de l'ESB au Canada .....	72
Défis posés par la recherche en santé humaine et animale .....	73
Références .....	74





## Contexte

Le seul cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) (connue également sous le nom populaire de maladie de la vache folle) chez un animal élevé au Canada a révélé la vulnérabilité économique du Canada face aux maladies à prions. À cause de l'association établie entre l'ESB et une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), une maladie mortelle et actuellement incurable, le cas a également suscité à nouveau des inquiétudes quant à son impact éventuel sur la santé humaine et animale au Canada.

Les maladies à prions, également appelées encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), sont des maladies neurodégénératives dévastatrices, invariablement mortelles. Bien qu'elles soient relativement rares chez les humains, elles peuvent se répandre dans certaines populations animales comme les moutons, les bovins et les cerfs.

La nature des maladies à prions n'ayant été découverte qu'assez récemment, il y a eu relativement peu de recherche à leur sujet. Ce problème offre des défis et également des possibilités pour les chercheurs canadiens en santé humaine et animale.

Les prions sont des protéines infectieuses qui entraînent un repliement défectueux (mauvaise conformation) de protéines précurseurs normales dans le cerveau et les font s'agglutiner, le phénomène constituant un marqueur de la mort des cellules cérébrales. Les cellules neuronales ne se régénèrent pas facilement et, lorsqu'elles dégèrent, elles laissent un vide dans le tissu cérébral.

En 1997, Stanley Prusiner, un chercheur de l'Université de Californie, a mérité le prix Nobel pour sa découverte des prions. Le terme « prion » est formé des premières lettres de la définition que le chercheur leur a donné : « proteinaceous infectious particles » (particules infectieuses de nature protéique).

Les maladies à prions humaines découvertes au cours du siècle dernier sont les suivantes : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, une forme familiale rare de la MCJ, l'insomnie fatale familiale et une variante de la MCJ (vMCJ). On connaît également le kuru, une maladie liée au cannibalisme, qui a tué plus de 3 000 membres d'une tribu Fore de Papouasie-Nouvelle-Guinée vers la fin du XX<sup>e</sup> siècle. Une étude britannique récente sur le kuru indique que les maladies à prions humaines pourraient remonter aux temps préhistoriques.

Les maladies à prions animales comprennent la tremblante chez le mouton et la chèvre, la maladie du dépérissement chronique (MDC) chez le cerf et le wapiti, l'encéphalopathie transmissible du vison et l'encéphalopathie spongiforme féline. La tremblante a été signalée pour la première fois chez des moutons en Grande-Bretagne en 1732. La tremblante est endémique dans la population ovine du Canada depuis les années 1930. On ne croit pas que la tremblante puisse se transmettre à l'homme, mais les recherches scientifiques sur le sujet n'ont pas éliminé complètement cette possibilité.





La MDC, une maladie qui affecte le cerf et le wapiti, se retrouve exclusivement dans l'ouest des États-Unis et du Canada. On l'a décelée pour la première fois au Colorado en 1967, et elle est maintenant présente dans plusieurs États américains. En 2000, on l'a décelée chez des animaux d'élevage en Saskatchewan et plus tard en Alberta. Aucun nouveau cas de MDC n'a été découvert chez des wapitis d'élevage en Saskatchewan depuis plus d'un an après que les troupeaux suspects aient été abattus, mais deux cerfs de Virginie ont réagi positivement à un test de la MDC sur une ferme de l'Alberta l'an dernier. Une douzaine de cerfs sauvages en Saskatchewan ont également réagi positivement au test au cours des deux dernières années. On ne connaît pas le risque que présente la MDC pour les humains.

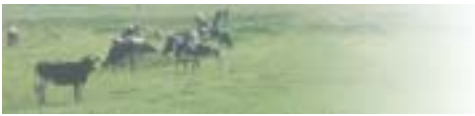
L'ESB, une maladie évolutive mortelle du système nerveux des bovins, a officiellement été diagnostiquée en 1986 par le Central Veterinary Laboratory à Weybridge, en Angleterre. Les enquêteurs britanniques ont soupçonné que l'ESB pouvait être liée à l'utilisation de farine de viande et d'os issue de ruminants dans les aliments des animaux, pratique qui a commencé vers 1900. En Grande-Bretagne, on a interdit les aliments pour animaux issus de ruminants à partir de juillet 1988.

Ce n'est que le 20 mars 1997 que le gouvernement britannique a annoncé que le service de surveillance de la MCJ avait décelé un profil de morbidité cohérent et jamais encore observé de MCJ lié à l'exposition à l'ESB (qui a été appelé vMCJ). Jusqu'alors, le gouvernement britannique avait répété à maintes reprises à la population que la viande de bœuf britannique était sans danger. En rétrospective, cette campagne destinée à rassurer a été une erreur, car la population s'est sentie trompée et a perdu confiance dans les affirmations du gouvernement, un autre effet négatif de l'ESB.

En moins d'une semaine, la Commission européenne a interdit à la Grande-Bretagne d'exporter des animaux vivants, du bœuf et des produits de bœuf, de la farine de viande et d'os issue de mammifères ainsi que des matières bovines utilisées dans les produits médicaux, cosmétiques et pharmaceutiques. Dans le but de limiter les dégâts, le gouvernement britannique a implanté un plan d'abattage généralisé visant à exclure de la chaîne alimentaire humaine tout bovin âgé de plus de 30 mois.

De 1987 à 2003, plus de 180 000 cas d'ESB ont été signalés au Royaume-Uni. Des centaines de milliers d'animaux ont été abattus, ce qui a entraîné l'effondrement du marché d'exportation du bœuf et des bovins du Royaume-Uni, un marché d'une valeur de 720 millions £ (environ 1,6 milliard \$CAN) par année et qui emploie 130 000 personnes. En avril 2000, le gouvernement britannique a estimé le coût net total de la crise de l'ESB pour l'Échiquier à 3,7 milliards de livres (environ 8 milliards \$CAN) à la fin de l'exercice financier 2001-2002. Les pays de l'Union européenne ont également contribué 487 millions £ (environ 1 milliard \$CAN) aux dépenses du gouvernement britannique. Les fonds publics ont été consacrés principalement à la recherche sur l'ESB et les maladies à prions, aux paiements d'indemnisation et aux dépenses courantes des ministères.





Les cas d'ESB ont atteint un plateau de 37 280 au R.-U. en 1992, puis ont diminué par la suite. Toutefois, on a encore enregistré plus de 1 000 cas au R.-U. l'an dernier, et la maladie continue de faire des victimes en Europe continentale et en Israël.

Il y a moins de dix ans, certains chercheurs ont prédit que la vMCJ atteindrait des proportions épidémiques. Toutefois, la résistance des humains à la maladie pourrait être beaucoup plus forte que prévue. Au cours des sept dernières années, soit jusqu'en septembre 2003, cent quarante-cinq personnes sont mortes d'une vMCJ avérée ou probable dans le monde, la plupart au R.-U.

### **Impact économique de l'ESB au Canada**

La fermeture des marchés d'exportation en mai, qui a rapidement suivi l'annonce d'un cas isolé d'ESB en Alberta, a eu un impact dévastateur sur l'industrie canadienne du bœuf et de la transformation du bœuf. En fait, les coûts grandissants de l'interdiction par les É.-U. et d'autres pays de l'importation de bovins et de produits de bœuf canadiens ont contribué à un arrêt soudain de la croissance économique du Canada au cours du deuxième trimestre de l'année. Avec les retombées néfastes du SRAS, le produit intérieur brut du Canada a en fait baissé durant le deuxième trimestre. Au début de septembre, la Banque du Canada a prédit que l'influence persistante de ces facteurs et d'autres facteurs particuliers, comme la panne de courant en Ontario et les incendies de forêt dans l'Ouest, contribuera probablement à freiner la croissance économique du pays à un niveau inférieur à ses possibilités au troisième trimestre.

Une étude effectuée pour le compte de la Coalition canadienne pour la santé des animaux a estimé que le coût de l'exclusion de l'industrie canadienne du bœuf et des bovins des marchés d'exportation pendant quatre mois atteindrait environ 2,5 milliards \$. Ces chiffres supposaient que l'interdiction serait levée progressivement à partir de la mi-septembre. Toutefois, au début de septembre, la réouverture des frontières américaines ne se limitait qu'à une quantité limitée de coupes de viande désossée dans le cadre d'un permis d'exportation spécial.

Le rapport de la Coalition canadienne pour la santé des animaux a fait observer que l'impact de l'interdiction dépasse largement le secteur du bœuf et touche également des secteurs comme la génétique bovine, l'industrie laitière, les parcs d'engraissement, l'industrie de l'équarrissage et de la transformation, le transport des animaux et diverses autres industries de soutien. On s'inquiète par exemple des perspectives pour les éleveurs qui offriront des vaches et des taureaux de race sur le marché cet automne. L'interdiction d'exportation ne s'étendait pas à la vente de sperme et d'embryons, mais ce secteur a quand même été immobilisé.

Comme on le signale dans le rapport, les coûts ultimes de ce seul cas d'ESB varieront également selon la réaction des partenaires du Canada lors de la levée de l'interdiction. Des coûts de 1,5 milliard \$ pourront s'ajouter si les partenaires hésitent à accepter les produits de bœuf canadiens ou que le marché, pour une raison ou une autre, demeure restreint.

Il n'existe aucun précédent au Canada qui pourrait nous permettre de déterminer comment le marché reprendra son rythme. Comme un expert de l'industrie l'a fait remarquer, le problème avec l'ESB, c'est qu'il est facile de fermer les frontières, mais difficile de les rouvrir.



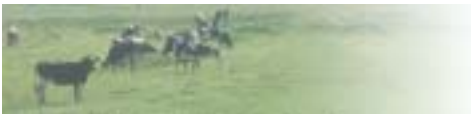




## Défis posés par la recherche en santé humaine et animale

- Le premier défi pour les chercheurs qui œuvrent dans le domaine de la santé est l'apparente inviolabilité du prion. Jusqu'à maintenant, les mutations du gène de la protéine prion sont les seules causes établies de la transformation des molécules normales en molécules pathogènes. Les protéines normales qui peuvent donner naissance aux prions se retrouvent naturellement dans l'organisme, mais leur fonction est inconnue. Le mécanisme par lequel des protéines précurseurs normales se transforment en protéines anormales mal repliées est mal connu. Les chercheurs n'ont pas encore trouvé le moyen de ralentir ou d'arrêter l'accumulation des protéines associées aux maladies à prions.
- Relativement peu de recherches ont été effectuées sur les maladies à prions. Les prions n'ont été découverts que récemment, et la plupart des recherches sur les maladies à prions ont été effectuées au cours des dix à vingt dernières années.
- La relative rareté des maladies à prions humaines les rend difficiles à étudier, bien qu'on observe des parallèles intrigants avec des maladies neurologiques importantes qui méritent d'être étudiés plus à fond. Les maladies à prions – qui pourraient être considérées comme des « maladies orphelines » – ont besoin d'une tribune publique. Les Instituts de recherche en santé du Canada consacrent actuellement 1,2 million \$ par année à la recherche sur les prions. Aux É.-U., les National Institutes of Health dépensent 28 millions \$US par année. De plus, au cours de l'exercice financier 2002, le département de la Défense américain a réservé 42,5 millions \$US pour 30 à 35 subventions de recherche sur la prévention, le traitement, l'inactivation et le diagnostic des EST. Les subventions, accordées pour une durée d'un à cinq ans, seront annoncées cette année.
- Avant la découverte de l'ESB, il semble que les maladies à prions traversaient rarement, sinon jamais, la barrière d'espèce. Toutefois, on a montré que l'ESB a infecté près de 20 espèces par exposition naturelle et un plus grand nombre encore dans un cadre expérimental.
- Les EST ont une longue période d'incubation. Cette dernière varie de quelques mois chez la souris jusqu'à 15 ans pour la vMCJ, 30 ans pour la MCJ et plus de 40 ans pour le kuru. Une si longue période rend les recherches très difficiles, notamment chez les gros animaux. La longue période d'incubation comporte également un autre défi : une épidémie peut être déjà bien établie lorsqu'on la découvre.
- Les maladies à prions sont très difficiles à diagnostiquer. Contrairement aux agents d'infections virales ou bactériennes, les prions ne déclenchent aucune réponse du système immunitaire. Lorsque les symptômes de la maladie se manifestent finalement, l'évolution de cette dernière est rapide. Dans les cas de MCJ sporadique, l'EST la plus courante chez l'humain, la mort survient habituellement dans les semaines ou les mois suivant l'apparition des symptômes. Un diagnostic formel d'une maladie à prions exige des biopsies du cerveau – lesquelles sont très coûteuses et même peu fiables chez les animaux – ou une autopsie, ni l'une ni l'autre intervention n'étant utile comme outil de diagnostic.





- Il faut en apprendre davantage sur la transmission de la maladie. Par exemple, la MCJ classique, qui touche une trentaine de Canadiens par année, peut être sporadique, héréditaire ou causée par une infection directe. La grande majorité des cas de MCJ sont sporadiques et ne sont liés à aucun facteur de risque comme la consommation de viande infectée. Une maladie sporadique est causée par une protéine précurseur de prion qui se replie anormalement et déclenche accidentellement la maladie. Environ 10 à 15 % des cas de MCJ sont héréditaires ou familiaux. On a estimé que un pour cent des cas de MCJ sont causés par diverses interventions médicales, comme une greffe de la cornée, et l'utilisation d'instruments contaminés en neurochirurgie. La maladie a également déjà été transmise par l'injection d'hormones de croissance humaines dans le traitement du nanisme, un traitement abandonné depuis que les hormones de croissance humaines ont été remplacées par des hormones synthétiques. On a montré que le kuru chez l'homme, la MDC chez le cerf et le wapiti et l'ESB se transmettent par la voie orale. Toutefois, il semble qu'une prédisposition ou résistance génétique aux EST puisse également avoir un rôle important à jouer.
- Le traitement des maladies à prions et des autres maladies cérébrales présente une même difficulté, celle de faire traverser la barrière hémato-encéphalique aux médicaments. Cela représente également un obstacle lorsqu'il faut trouver une épreuve de dépistage dans le sang pour un diagnostic ante mortem.
- Les maladies à prions sont invariablement mortelles; il n'existe actuellement aucun traitement. Comme traitement futur, on peut penser à des substances chimiques qui pourraient bloquer l'agrégation ou le repliement défectueux des protéines. L'immunothérapie pourrait également être utilisée.
- L'accès à des installations comportant des mesures de sécurité et des infrastructures de bioconfinement adéquates constitue un autre défi pour les chercheurs canadiens. Ces derniers doivent également être prêts à assumer les risques et les inconvénients de travailler dans des installations de confinement de niveau 2 et 3. Bien que les EST soient moins infectieuses que les maladies virales ou bactériennes, ce sont des maladies incurables. Il est relativement sans danger de travailler avec des prions d'origine animale comme ceux de souris et de hamsters infectés par la tremblante, mais le risque augmente lorsqu'il s'agit de prions humains.

## Références

Les documents publiés, entrevues et sites Web suivants ont été utilisés dans la rédaction du présent document.

### Documents publiés

*BSE Economic Impact Assessment*, Serecon Management Consulting Inc., Edmonton.

*The BSE Inquiry: The Report. The Inquiry into BSE and variant CJD in the United Kingdom*, 2000.

Brady, Margret, *The Beef Stakes*, *The Ottawa Citizen*, June 15, 2003.





Coulthart, Michael B. and Cashman, Neil R. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: a summary of current scientific knowledge in relation to public health. *Canadian Medical Association Journal* 2001; 165(1).

Department of Defense Congressionally Directed Medical Research, Fact sheet on prion research program, Jan. 31, 2003.

Mead S. et al, Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kurulike epidemics, *Science* 2003,300:640.

Prusiner, Stanley B., Nobel Lecture, "Prions," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pp. 13363-13383, November 1988.

### Entrevues

D<sup>r</sup> Neil R. Cashman, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto.

M. Michael B. Coulthart, directeur, Programme sur la génétique de l'hôte et les maladies à prions, Laboratoire national de microbiologie, Santé Canada, Winnipeg.

D<sup>r</sup> Peter Flood, professeur émérite, Sciences biomédicales vétérinaires, Université de la Saskatchewan, Saskatoon.

M. Bhagirath Singh, directeur scientifique, Institut des maladies infectieuses et immunitaires, Instituts de recherche en santé du Canada, professeur, Département de microbiologie et d'immunologie, Université Western Ontario.

### Sites Web

Société Alzheimer du Canada (<http://www.alzheimer.ca/french/index.php>)

Agence canadienne d'inspection des aliments ([www.inspection.gc.ca](http://www.inspection.gc.ca)).

Instituts de recherche en santé du Canada ([www.cihr-irsc.gc.ca](http://www.cihr-irsc.gc.ca)).

Centre for Research in Neurodegenerative Diseases ([www.utoronto.ca/crnd/research.htm](http://www.utoronto.ca/crnd/research.htm)) (en anglais)

Santé Canada ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

Organisation mondiale de la santé animale ([www.oie.int](http://www.oie.int)).

Organisation mondiale de la santé ([www.who.int](http://www.who.int)).

Margaret Brady Nankivell

Le 18 septembre 2003





## Annexe VI

### RELEVER LE DÉFI DES MALADIES À PRIONS

#### Opinion publique au Canada sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC sera l'hôte d'une conférence internationale qui se tiendra les 25 et 26 septembre à Edmonton (Alberta) et qui portera essentiellement sur les activités de sensibilisation et de recherche liées aux prions et aux maladies à prions. Le présent document a pour but de fournir des renseignements de base en prévision de cet atelier portant sur les préoccupations soulevées par le public dans plusieurs sondages d'opinion publique menés récemment au sujet de l'ESB.

#### Sondage Ipsos-Reid (mai 2003)

**Question :** *La « maladie de la vache folle » a beaucoup retenu l'attention des médias récemment. Cette maladie peut se transmettre aux humains qui mangent du bœuf contaminé. D'après ce que vous avez vu, lu ou entendu, à quel point vous préoccupe la présence de cette maladie au Canada?*

- De manière générale, 51 % des répondants se disent préoccupés par le fait que le Canada soit touché; 49 % ne sont pas préoccupés. On est davantage préoccupé :
  - dans les régions rurales (56 %) que dans les régions urbaines (50 %);
  - chez les répondants dont le niveau de scolarité est inférieur au diplôme d'études secondaires (64 %) que chez ceux qui ont fait des études universitaires (41 %);
  - chez les répondants qui gagnent moins de 30 000 \$ (60 %) que chez ceux qui gagnent plus de 60 000 \$ (42 %).
- 58 % des répondants sont d'accord avec l'énoncé suivant : *Je ne crois pas que personne au Canada ne contracte la forme humaine de la maladie de la vache folle.*
- 65 % des répondants sont d'accord avec l'énoncé suivant : *La salubrité des aliments que je consomme me préoccupe.*
- 82 % des répondants sont d'accord avec l'énoncé suivant : *Je peux compter sur l'Agence canadienne d'inspection des aliments pour me protéger contre les maladies d'origine alimentaire comme la maladie de la vache folle<sup>1</sup>.*

#### Sondage Ipsos-Reid (juin 2003)

- 62 % des Canadiens sont d'avis que le système de santé n'est pas en mesure d'affronter de nouvelles menaces pour la santé humaine, compte tenu des récentes épidémies du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), du virus du Nil occidental et de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Ce point de vue est davantage partagé :

<sup>1</sup> Canadian Ipso-Reid Express, 27-29 mai 2003.



- chez les résidents de la région de l'Atlantique (72 %) que chez ceux du Québec (59 %) ou de l'Alberta (58 %);
- chez les Canadiens âgés (68%) et d'âge moyen (64 %) que chez les jeunes adultes (55 %);
- chez les femmes (68 %) que chez les hommes (56 %);
- chez les Canadiens qui n'ont pas de diplôme d'études secondaires (72 %) que chez ceux qui ont fait des études universitaires ou postsecondaires (61%) ou qui détiennent un diplôme universitaire (59 %)².

### Sondage Pollara (juin 2003)

- Dans le cadre d'un nouveau sondage Pollara commandé par l'Association des consommateurs du Canada, un tiers des Canadiens sondés ont indiqué qu'ils songeaient à consommer moins de bœuf à la suite de l'unique cas d'encéphalopathie spongiforme bovine. Les autres répondants de ce sondage mené à l'échelle nationale ont indiqué que la crise de la maladie de la vache folle n'affectera pas leurs habitudes alimentaires³. Parmi les répondants qui se disent réticents à manger du bœuf, 11 % ont affirmé qu'ils réduiront significativement ou complètement leur consommation⁴.

### Sondage Decima (juillet 2003)

**Question :** Êtes-vous très préoccupé, assez préoccupé, peu préoccupé ou pas du tout préoccupé par le fait que vous, ou une personne de votre famille, puissiez être personnellement exposé, au cours de l'année, à l'un des types suivants de risques pour la santé publique : a) SRAS, b) virus du Nil occidental, c) ESB (également connue sous le nom de maladie de la vache folle)⁵?

	Très préoccupé (%)	Assez préoccupé (%)	Peu préoccupé (%)	Pas du tout préoccupé (%)
a) SRAS	16	18	27	39
b) Virus du Nil occidental	18	27	29	25
<b>c) ESB</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>21</b>	<b>58</b>

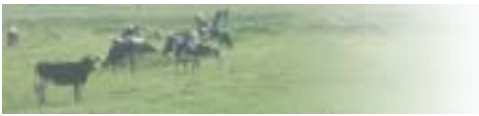
<sup>2</sup> Sondage réalisé par Ipsos-Reid pour la Fédération canadienne des syndicats d'infirmières et d'infirmiers, mercredi 4 juin 2003.

<sup>3</sup> *London Free Press*, 17 juin 2003.

<sup>4</sup> *Toronto Star*, « 2 in 3 still have appetite for beef: Poll », 16 juin 2003.

<sup>5</sup> Decima Research Inc, *Les Canadiens sont peu concernés par la triple menace du virus du Nil occidental, du SRAS et de l'EBS*, 2 juillet 2003.





**Question :** *Avez-vous l'impression que les autorités de la santé publique font présentement tout ce qu'elles peuvent pour protéger les Canadiens contre ces types de risques pour la santé publique?*

- Oui : 74 %
- Non : 20 %
- Cela dépend (réponse différente selon le type de risque) : 3 %
- Ne sais pas/Pas de réponse : 3 %

### **Opinion sur les réactions du public**

- Au Royaume-Uni, la tragédie de la maladie de la vache folle chez les fermiers et les victimes humaines de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a contribué à renforcer la méfiance du public envers le gouvernement. Toutefois, le scepticisme du public n'est pas une réaction aux risques en tant que tels (soi-disant mal compris), ou à la représentation de ces risques dans les médias; il se veut plutôt un jugement des institutions responsables des sciences et des politiques et de leur manière d'agir<sup>6</sup>.

*Paul Tomlinson, EdD*

*2 septembre 2003*

---

<sup>6</sup> Renato A. Schibeci, *National Research Priorities Submission 32*, National Research Priorities Task Force, Biotechnology Australia, avril 2002. (adapté)





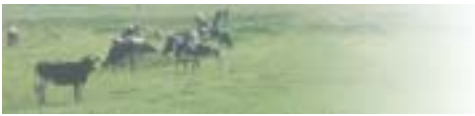
## Annexe VII

### RELEVER LE DÉFI DES MALADIES À PRIONS

#### Établissements canadiens de recherche sur les EST

Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg . . . . .	80
Agence canadienne d'inspection des aliments . . . . .	81
Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto . . . . .	82
Canadian Research Institute For Food Safety . . . . .	83
Références . . . . .	84





## Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg

Le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de Santé Canada, à Winnipeg, est le plus important laboratoire de microbiologie au Canada. Lors de sa création en 2000, il était à l'origine un laboratoire fédéral de référence en microbiologie clinique. L'établissement, qui emploie maintenant 200 personnes, est devenu à la fois un centre de recherche et un organisme de services.

Au sein du LNM, Santé Canada a investi plusieurs millions de dollars pour établir un laboratoire des maladies à prions d'une superficie d'environ 3 000 pieds carrés. Ce laboratoire abrite le Programme sur la génétique de l'hôte et les maladies à prions (GHMP) qui porte sur les agents infectieux des EST et les réponses de l'hôte. Ce programme joue un rôle de premier plan dans l'amélioration des capacités nationales en matière de détection rapide, de gestion des risques et de recherche en ce qui concerne les diverses formes de maladies à prions.

Dans le cadre du Programme GHMP, le LNM contribue au système de surveillance de la MCJ de Santé Canada, effectue des recherches sur les mécanismes biologiques des EST et cherche à mettre au point de nouveaux moyens de détecter et de surveiller ces maladies. Il collabore également avec l'Agence canadienne d'inspection des aliments dans le dossier des EST animales et joue un rôle essentiel dans la formation et les programmes d'éducation et de vulgarisation destinés à mieux renseigner la population sur la nature et l'importance des EST.

Le LNM comporte des laboratoires de niveaux de biosécurité 2 et 3. Les laboratoires de bioconfinement doivent respecter des normes rigoureuses relatives à la manipulation de l'équipement et des matières infectieuses dans le laboratoire, la décontamination des déchets du laboratoire, la documentation sur les matières et la ventilation. Des normes sont établies pour la stérilisation chimique, l'autoclavage (stérilisation à la vapeur) et l'incinération.

Dans la mesure du possible, les travaux portant sur des agents d'EST se font dans un laboratoire spécialisé. La plupart des agents d'EST animales peuvent être manipulés dans un laboratoire de niveau 2, mais l'ESB, qui est considérée comme une maladie animale exotique, exige un laboratoire de niveau 3.

La banque nationale de tissus biologiques du Programme GHMP peut recevoir environ 250 000 échantillons. Une petite partie seulement de cette capacité est utilisée présentement, incluant les échantillons ante mortem pour le Système de surveillance de la MCJ. Il y a donc encore beaucoup de place dans la banque de tissus pour d'autres travaux de recherche.

Le Laboratoire, dans le cadre du Programme GHMP, met au point des techniques reposant sur la technologie des puces à ADN et d'autres méthodes de criblage moléculaire pour mesurer les réponses de l'hôte à l'infection au niveau cellulaire. C'est ce programme qui a également introduit une infrastructure et une expertise en bioinformatique au LNM. Dans l'ère post-génomique actuelle, à l'heure où les approches globales en biologie évoluent rapidement et







révolutionnent la manière dont les laboratoires définissent leur tâche, la stratégie du Programme GHMP consiste à appliquer dans la mesure du possible de nouveaux outils et connaissances aux problèmes posés par les EST.

Le LNM faisant partie du réseau fédéral-provincial-territorial de surveillance de la santé, il a une influence directe sur les questions de santé publique. Il a pour mandat d'appliquer les connaissances scientifiques et technologiques à des problèmes pratiques. Le directeur du Programme GHMP, M. Michael Coulthart, précise qu'une gestion éclairée et adaptée est une caractéristique essentielle du laboratoire.

### **Agence canadienne d'inspection des aliments**

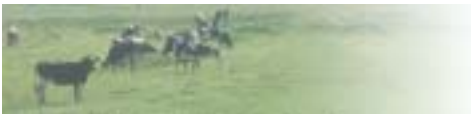
L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) compte deux laboratoires de référence sur les EST, le Laboratoire national de référence pour la MDC et la tremblante, à Nepean (Ontario), et le Laboratoire national de référence pour l'ESB, à Winnipeg. Ces laboratoires œuvrent principalement dans le domaine des produits diagnostiques utilisés dans la lutte contre les maladies et de la mise au point d'épreuves de diagnostic, de surveillance et de confirmation. En outre, ils offrent des services de contrôle de la qualité et d'assurance de la qualité aux laboratoires qui effectuent des épreuves de dépistage des EST.

D'autres laboratoires participent à la surveillance des EST au Canada : les laboratoires de l'ACIA à Lethbridge (Alberta) et à Saint-Hyacinthe (Québec); l'Agri-Food Surveillance Systems Branch de la Food Safety Division de l'Alberta, à Edmonton; les Prairie Diagnostic Services, à Saskatoon; les Services de laboratoire de l'Université de Guelph; le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ) et le Laboratoire de pathologie animale de Sainte-Foy.

L'institut de recherche de Nepean de l'ACIA élève des colonies animales pour des études sur de petits rongeurs et possède également un grand établissement pour les recherches sur la tremblante du mouton. Le laboratoire de niveau de biosécurité 2 a acheté une unité de logement spécialisée pour les études sur les EST qui respecte les normes de sécurité établies pour les études d'inoculation chez des souris.

Les laboratoires de l'ACIA ont commencé à faire des études sur l'ESB à la fin des années 80 et ont analysé des cerveaux de bovin soumis à des tests de diagnostic de la rage. Les laboratoires ont comme objectif de recherche de mettre au point des épreuves permettant de déceler les EST chez des animaux vivants. Par exemple, des données indiquent que, chez le mouton atteint de la tremblante, des tissus périphériques présentent des signes de la maladie avant que celle-ci ne se transmette au cerveau. Au début de la période d'incubation de la maladie, on peut mettre en évidence l'accumulation de la protéine prion dans un spécimen prélevé sur la membrane nictitante (troisième paupière) du mouton. La MDC, une maladie semblable à la tremblante, peut se manifester dans le système lymphatique. Rien n'indique que la tremblante ou la MDC puisse se transmettre naturellement à d'autres espèces.





## Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto

Le Centre for Research in Neurodegenerative Diseases (CRND) de l'Université de Toronto comprend des laboratoires spécialisés dans la recherche sur les prions qui couvrent 1 500 pieds carrés. Il ouvrira bientôt une installation de recherche sur des souris de niveau de bioconfinement 3 au Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, à Toronto.

Le laboratoire du D<sup>r</sup> Neil Cashman travaille à mettre au point des outils diagnostiques et des vaccins contre les prions. En juin 2003, la revue *Nature Medicine* a publié un article de l'équipe du D<sup>r</sup> Cashman sur la découverte d'une cible potentielle chez les prions infectieux. Si une épreuve permettait de détecter les prions dans le sang ou d'autres tissus facilement accessibles, il ne serait plus nécessaire d'abattre des troupeaux entiers de bovins pour vérifier la présence de la maladie.

Le D<sup>r</sup> Cashman possède un aqualabo normal de niveau 1 et un petit laboratoire de niveau 2 pour les études biochimiques et immunologiques sur les prions chez des souris et des hamsters.

Le laboratoire étudie également les liens éventuels entre les maladies à prions et d'autres maladies neurologiques importantes dans lesquelles interviennent des protéines de conformation anormale. Le D<sup>r</sup> Cashman est médecin-chercheur. Les chercheurs et techniciens qui travaillent dans son laboratoire sont formés pour appliquer des techniques scientifiques de base à des activités pratiques comme la mise au point de produits diagnostiques, de traitements et de vaccins pour les humains et les animaux.

La D<sup>re</sup> Catherine Bergeron est neuropathologiste et dirige le laboratoire de neuropathologie des prions humains du CRND. Son laboratoire est une composante importante du Système de surveillance de la MCJ de Santé Canada qui étudie le risque de transmission de la MCJ dans l'appareil circulatoire humain au Canada et constitue le laboratoire de référence pour cette maladie. La D<sup>re</sup> Bergeron travaille dans un laboratoire de niveau de biosécurité 2 qui respecte des normes plus sévères en matière de ventilation.

Le laboratoire de David Westaway étudie également les protéines prions. Il travaille sur des systèmes modèles visant à recréer les maladies à prions sporadiques, mais il s'intéresse également à la protéine Doppel qui ressemble beaucoup à la protéine prion. La protéine Doppel est une protéine normale exprimée par tous les vertébrés étudiés qui peut jouer un rôle dans la maturation des spermatozoïdes. Le laboratoire de M. Westaway effectue également des études biochimiques sur la protéine prion normale et il cherche à déterminer comment le cuivre se fixe à la protéine prion. Dans ses travaux actuels, il étudie la relation entre l'activité de fixation du cuivre et l'action neuroprotectrice de la PrP, une protéine prion.

L'installation de niveau 3 pour la recherche chez des souris du Sunnybrook and Women's College of Health Centre est un laboratoire d'une superficie de 700 pieds carrés destiné à l'étude de modèles murins de la tremblante. C'est le seul laboratoire sur le campus du Centre qui pourra étudier des prions murins expérimentaux. Lorsque l'installation sera en service, elle pourra accueillir 800 souris.





L'Université de Toronto est également en train de construire un vaste établissement pour la recherche chez des souris au Centre for Cellular and Biomolecular Research qui devrait entrer en service d'ici 2005. On ne sait pas encore si cet établissement aura des zones spécialement conçues pour des expériences sur les prions.

### **Canadian Research Institute for Food Safety**

Le Canadian Research Institute for Food Safety (CRIFS) est un réseau de recherche regroupant des chercheurs de l'Université de Guelph, du gouvernement fédéral et du gouvernement de l'Ontario. L'établissement de Guelph (Ontario), qui a ouvert ses portes en 2002, comprend quatre laboratoires de niveau de bioconfinement 2 et un laboratoire de niveau 3 qui entreront en activité en octobre.

La Fondation canadienne pour l'innovation et le Fonds ontarien pour l'innovation ont fourni un financement de base de 8 millions \$ pour l'établissement du CRIFS. Le laboratoire de niveau 3 coûte à lui seul près de 3 millions \$.

Le nouveau laboratoire de niveau 3 est conçu de façon à assurer une souplesse d'utilisation; on pourra y travailler sur un certain nombre d'aliments et de pathogènes transmissibles des animaux à l'homme qui sont très dangereux, notamment des agents d'EST. Les pathogènes de niveau 3 comprennent l'agent du charbon (anthrax), le virus du Nil occidental et *Mycobacterium tuberculosis*. Les pathogènes de niveau 2 comme *E. coli* O157:H7 (responsable de la crise de l'eau contaminée de Walkerton, Ont.), *Salmonella* et *Listeria* seront également étudiés dans ce laboratoire. Le directeur du CRIFS, M. Mansel Griffiths, s'attend à ce que le laboratoire de niveau 3 soit utilisé pour la recherche sur les agents bioterroristes. Les travaux de surveillance de l'ESB effectués actuellement aux Services de laboratoire de l'Université de Guelph pourront être déménagés dans le nouveau laboratoire de niveau 3.

Le laboratoire est muni de l'appareillage nécessaire pour la recherche en biologie moléculaire et il dispose de l'équipement de traitement servant à examiner les effets des technologies non traditionnelles – comme les hautes pressions, les champs électriques pulsés et les radiofréquences – sur les pathogènes dans les aliments. Il offre également toute une gamme d'appareils d'imagerie comme un microscope à balayage confocal et des caméras à comptage de photons de même que l'accès à un réseau d'ordinateurs haute performance qui relie entre elles plusieurs universités.

Le laboratoire de niveau 3 occupe environ 800 pieds carrés. Il ne permet pas de manipuler un grand nombre d'animaux, mais l'Université a demandé des fonds pour construire une grande installation de confinement d'animaux de niveau 3 au Collège de médecine vétérinaire de l'Université de Guelph.

Le CRIFS représente une approche concertée multidisciplinaire pour la recherche, l'équipement et les installations.





## Références

Les documents publiés, entrevues et sites Web suivants ont été utilisés dans la rédaction du présent document.

### Documents publiés

Fondation canadienne pour l'innovation - Rapport annuel (2001-2002).

Agence canadienne d'inspection des aliments, Laboratoire d'Ottawa, Ottawa, Unité des encéphalopathies spongiformes transmissibles, Manuel qualité.

Laboratoire national de microbiologie, Winnipeg, Aperçu du programme. Programme sur la génétique de l'hôte et les maladies à prions.

Réseau national des laboratoires de diagnostic vétérinaire des EST, Lignes directrices sur la biosécurité, mars 2002.

### Entrevues

D<sup>r</sup> Aru Balachandran, chef, Laboratoire national de référence pour la MDC et la tremblante, Agence canadienne d'inspection des aliments.

Dr. Neil R. Cashman, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, Université de Toronto.

M. Michael B. Coulthart, directeur, Programme sur la génétique de l'hôte et les maladies à prions de Santé Canada, Laboratoire national de microbiologie, Winnipeg.

M. Mansel Griffiths, directeur, Canadian Research Institute for Food Safety, professeur et titulaire de la chaire industrielle en microbiologie laitière, Université de Guelph, Guelph, Ontario.

M. David W. Strangway, président-directeur général, Fondation canadienne pour l'innovation, Ottawa.

M. Robert Rohwer, directeur, Molecular Neurovirology Laboratory, Veterans Administration Medical Center, Baltimore, Maryland.

M. Bhagirath Singh, directeur scientifique, Institut des maladies infectieuses et immunitaires, Instituts de recherche en santé du Canada, professeur, Département de microbiologie, Université Western Ontario.

### Sites Web

Agence canadienne d'inspection des aliments ([www.inspection.gc.ca](http://www.inspection.gc.ca)).

Canadian Research Institute for Food Safety ([www.uoguelph.ca/OAC/CRIFS](http://www.uoguelph.ca/OAC/CRIFS)).

Centre for Research in Neurodegenerative Diseases ([www.utoronto.ca/crnd/research.htm](http://www.utoronto.ca/crnd/research.htm)).

Santé Canada ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

*Margret Brady Nankivell  
Le 18 septembre 2003*





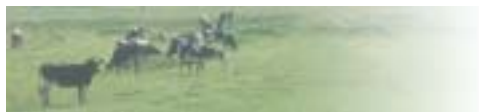
## Annexe VIII

### Relever le défi des maladies à prions

#### Glossaire des termes et acronymes

Abats	Organes internes et entrailles des animaux.
ABS	Abats bovins spécifiés.
Allèles	Toutes les formes possibles d'un gène qui peuvent être présentes dans un locus donné d'un gène.
Amyloïde	Substance formée de protéines associées à des polysaccharides, qui se dépose dans certains organes et tissus dans des conditions anormales.
ARN messager	Molécule d'acide nucléique composée d'une séquence de bases nucléotidiques, correspondant à la portion d'une séquence génique spécifique d'une protéine.
Bœuf et produits du bœuf	Produits contenant des tissus bovins.
CDS	Comité directeur scientifique de la Commission européenne.
Chromosome	Molécule d'ADN ou d'ARN comprenant une partie de l'ensemble des instructions génétiques d'un virus, d'une cellule ou d'un organisme et servant de base physique de la réplication, réparation, transmission et expression organisées de l'information génétique.
Codon	Séquence de trois bases dans un gène ou son ARN messager qui désigne un acide aminé particulier de la protéine codée.
Dose infectante DI50	Quantité de matériel infectieux requis pour causer la maladie chez environ 50 % des animaux inoculés.
Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)	Maladie neurodégénérative des bovins qui progresse lentement et cause finalement la mort. Fait partie de la famille des encéphalopathies spongiformes transmissibles.
Encéphalopathie spongiforme féline (ESF)	Maladie neurodégénérative des félinés qui progresse lentement et cause finalement la mort. Fait partie des encéphalopathies spongiformes transmissibles.





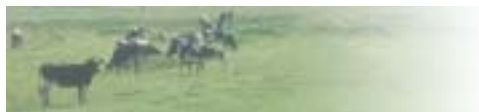
Encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)	Maladie du système nerveux caractérisée par une dégénérescence du tissu cérébral (lequel prend l'apparence d'une éponge) qui s'accompagne d'une démence progressive.
Encéphalopathie transmissible du vison (ETV)	Maladie neurodégénérative du vison qui progresse lentement et qui cause finalement la mort. Fait partie de la famille des encéphalopathies spongiformes transmissibles.
Épidémiologie	Étude des maladies dans les populations.
Équarrissage	Processus qui a différentes connotations suivant les pays et qui concerne les produits comestibles et non comestibles. Traitement des abats et d'autres déchets de carcasses d'animaux pour faire des produits comme la farine de viande et d'os et le suif.
Essai biologique	Test de détection d'une maladie dans un animal vivant.
Familial	Qui tend à survenir chez un plus grand nombre de membres d'une même famille que ce qui est prévisible par le simple fait du hasard.
Farine de viande et d'os (FVO)	Protéines d'origine animale provenant de l'équarrissage et utilisées comme source de protéines dans les aliments pour animaux.
Gène	Segment d'un chromosome qui détermine la séquence d'acides aminés d'une protéine et/ou d'une molécule d'ARN, ainsi que les signaux de régulation de l'expression de ces molécules codées.
Gène PrP	Synonyme de PRNP et utilisé uniquement comme abréviation pour le « gène qui code la PrP ».
Génotype	Ensemble des caractères génétiques d'un individu.
Hétérozygote	Terme utilisé en génétique pour décrire le fait d'avoir des allèles différents du même gène.
Histologie	Étude des cellules et des tissus au niveau microscopique.
Homozygote	Terme utilisé en génétique pour décrire le fait d'avoir des allèles identiques du même gène.
Iléon	Dernière portion de l'intestin grêle.
Incubation	Laps de temps entre l'infection par un agent pathogène et l'apparition des signes cliniques.
Infectieux	Capable d'être transmis.





Insomnie familiale fatale (IFF)	Maladie neurodégénérative familiale rare chez les humains qui est causée par la mutation d'un prion.
Intracérébral (i.c.)	Voie directe d'inoculation dans le cerveau.
Intrapéritonéal (i.p.)	Voie d'inoculation dans la cavité abdominale.
Intraveineux (i.v.)	Inoculation dans une veine.
Kuru	Encéphalopathie spongiforme transmissible chez les humains découverte chez les Fores de la Papouasie-Nouvelle-Guinée.
Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)	Maladie neurodégénérative humaine qui progresse lentement et cause finalement la mort. Fait partie de la famille des encéphalopathies spongiformes transmissibles.
Maladie du dépérissement chronique des cervidés (MDCC)	Maladie neurodégénérative qui progresse lentement et cause finalement la mort des cervidés. Fait partie des encéphalopathies spongiformes transmissibles.
Maladie sporadique	Maladie qui frappe un petit nombre d'individus isolément.
Matériel à risque spécifié ou matières à risques spécifiées (MRS)	Comprend diverses parties de ruminants, dont le crâne, (avec la cervelle et les yeux), les amygdales, la moelle épinière, la colonne vertébrale et les ganglions de la racine dorsale, le thymus, la rate et les intestins.
Nerfs périphériques	Nerfs situés à l'extérieur du système nerveux central.
Neurodégénérative	Se dit d'une maladie du système nerveux caractérisée par la destruction progressive du tissu nerveux.
Neurone	Cellule nerveuse.
Plaques de Peyer	Follicules lymphatiques agrégés de l'intestin grêle.
Prion	Voir PrP. Le terme « prion » a été formé à partir des mots « proteinaceous infectious particle ».
<i>PRNP</i>	Gène humain qui code la PrP. Également utilisé chez d'autres espèces pour désigner la même chose, bien que chez la souris, il soit nommé Prnp.
Protéase	Enzyme qui catalyse la destruction des liens entre les acides aminés dans les protéines.





PrP	Protéine prion, produit protéique du locus humain <i>PRNP</i> et ses gènes homologues dans d'autres vertébrés. Appelée au départ protéine résistante à la protéase, forme pathogène de ce produit protéique.
PrP <sup>C</sup>	Forme native, normalement exprimée de la PrP, nommée ainsi à cause de sa localisation dans la membrane cellulaire.
PrP <sup>Sc</sup>	Isoforme native pathogène de la PrP, nommée ainsi au départ à cause de son association à la tremblante (scrapie). Maintenant utilisée comme générique pour la forme de PrP associée aux autres maladies à prions que la tremblante.
PrP <sup>sen</sup>	Presque synonyme de PrP <sup>C</sup> , mais réfère à la sensibilité à la protéase de la forme cellulaire normale. Désigne parfois la forme native de la PrP exprimée artificiellement à partir de construits d'ADN recombinant, qui sont aussi en général sensibles à la protéase.
PrP <sup>res</sup>	Terme générique désignant la forme pathogène de la PrP qui est reconnaissable par sa résistance partielle à la digestion protéolytique et qui est donc partiellement synonyme de la PrP <sup>Sc</sup> lorsque cette dernière est utilisée comme générique. Terme aussi couramment employé pour désigner le produit de la protéolyse partielle de la PrP native pathogène d'un poids de 27 à 30 kilodaltons et très résistant à la protéase.
PrP <sup>vMCJ</sup>	Forme native pathogène de la PrP détectée dans la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob
Sous-cutané (s.c.)	Inoculation sous la peau.
Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)	Encéphalopathie spongiforme familiale rare chez les humains qui est associée à des mutations dans le gène PrP.
Système avancé de récupération de la viande	Viande récupérée par des machines sans bris des os ni exposition de la moelle (la définition varie selon les régions du monde).
Système nerveux central (SNC)	Partie du système nerveux qui englobe l'encéphale, la moelle épinière et les nerfs crâniens.
Thermostable	Qui supporte des températures modérément élevées sans perdre son caractère ou sa qualité active.

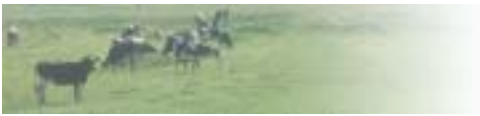






Tissu lymphoïde	Tissu participant à la production de la lymphe, des lymphocytes et des anticorps et formé des ganglions lymphatiques, du thymus, des amygdales, de la rate et des plaques de Peyer.
Titre	Mesure de la concentration d'une substance.
Transmission maternelle	Transmission de la génitrice à la descendance in utero ou durant la période qui suit immédiatement le post-partum.
Tremblante (scrapie)	Maladie neurodégénérative du mouton et de la chèvre qui progresse lentement et cause finalement la mort. Fait partie de la famille des encéphalopathies spongiformes transmissibles.
Typage des souches	Identification de différentes souches d'agents responsables d'EST par l'établissement de la durée de la période d'incubation et des types de lésions cérébrales chez les animaux infectés expérimentalement.
Vacuole	Espace ou cavité à l'intérieur des cellules ou entre les cellules dans tout type de tissu.
Variante de la MCJ (vMCJ; aussi appelée nouvelle variante de la MCJ)	Maladie transmissible chez les humains, censée être causée par une exposition à un agent responsable de l'ESB chez les bovins.
Viande récupérée mécaniquement (VRM)	Viande obtenue après un traitement à haute pression visant à récupérer les restes crus adhérant aux os après les autres procédés de désossage (la définition varie selon les régions du monde).





## Annexe IX

### RELEVER LE DÉFI DES MALADIES À PRIONS

#### Coordonnées des personnes-ressources

D<sup>re</sup> Babita Agrawal  
Professeure adjointe  
Université de l'Alberta  
611-HMRC  
Edmonton, AB T6G 2S2  
Tél. : 780-492-0929  
Fax : 780-492-9828  
Courriel : bagrawal@ualberta.ca

M<sup>me</sup> Nitasha Anand  
Étudiante en médecine  
Université Queen's  
Kingston, ON  
Courriel : 1na1@qmlink.queensu.ca

M. Negar Asdaghi  
Étudiant au doctorat  
Université de l'Alberta  
RM 161, HMRC Building  
116 Street and 85 Avenue  
Edmonton, AB T6G 2R3  
Tél. : 780-492-8603  
Fax : 780-492-6361  
Courriel : nasdaghi@ualberta.ca

M. David R.C. Bailey  
Directeur général int., Direction de la salubrité des  
aliments  
Agriculture et Agroalimentaire Canada  
930, av. Carling, pièce 776  
Ottawa, ON K1A 0C5  
Tél. : 613-759-7851  
Fax : 613-759-7772  
Courriel : baileyd@agr.gc.ca

D<sup>r</sup> Arumuga Balachandran  
Pathologiste vétérinaire  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
Laboratoire national de référence pour la tremblante  
et la MDC  
Institut de recherche sur les maladies animales  
3851, chemin Fallowfield  
Ottawa, ON  
K2H 8P9  
Canada  
Tél. : 613-228-6698, poste 4854  
Fax : 613-228-6103  
Courriel : balachandrana@inspection.gc.ca

M. Gérald Baron  
Boursier postdoctoral  
National Institutes of Health  
Rocky Mountain Laboratories  
NIAID  
903 South 4th Street  
Hamilton, MT 59840  
Tél. : 406-363-9251  
Fax : 406-363-9286  
Courriel : gbaron@niaid.nih.gov

M<sup>me</sup> Lynn Bates  
Agente de programme vétérinaire  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
613-269 Main Street  
Winnipeg, MB R3C 1B2  
Tél. : 204-983-2203  
Fax : 204-983-8022  
Courriel : lbates@inspection.gc.ca





D<sup>r</sup> Ermias Belay  
Médecin épidémiologiste  
Centers for Disease Control and Prevention  
1600 Clifton Road, MS A-39  
Atlanta, GA 30333  
Tél. : 404-639-4655  
Fax : 404-639-3838  
Courriel : ebelay@cdc.gov

M<sup>me</sup> Vanessa Bennett  
Responsable du marketing  
Roche Diagnostics  
201, boul. Armand-Frappier  
Laval, QC  
Tél. : 450-686-3039  
Courriel : vanessa.bennett@roche.com

M. John Berezowski  
Épidémiologiste vétérinaire  
Alberta Agriculture, Food and Rural Development  
Agri-Food Systems Branch  
O.S. Longman Building  
6909-116 St.  
Edmonton, AB T6H 4P2  
Tél. : 780-427-6847  
Fax : 780-422-3438  
Courriel : john.berezowski@gov.ab.ca

D<sup>re</sup> Catherine Bergeron  
Université de Toronto  
Centre for Research in Neurodegenerative Diseases  
Tanz Neuroscience Building  
6 Queen's Park Crescent West  
Toronto, ON M5S 3H2  
Tél. : 416-978-1877  
Fax : 416-978-1878  
Courriel : c.bergeron@utoronto.ca

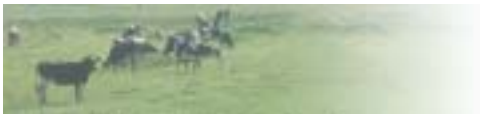
M<sup>me</sup> Judith Bossé  
Vice-présidente, Science  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
59, promenade Camelot  
Ottawa, ON K1A 0Y9  
Tél. : 613-225-2342  
Fax : 613-228-6680  
Courriel : dundasj@inspection.gc.ca

D<sup>r</sup> Ray Bradley  
Conseiller pour l'ESB  
41 Marlyns Drive  
Burpham  
Guildford, Angleterre GU4 7LT  
Tél. : 00 44-1483-575575  
Fax : 00 44-1483-575575  
Courriel : raybradley@btinternet.com

D<sup>r</sup> Paul Brown  
Chercheur principal  
National Institutes of Health  
Laboratory of Central Nervous System Studies  
Building 36, Room 4A-19  
MSC 4123  
Bethesda, MD 20892  
Tél. : 301-496-5292  
Fax : 301-496-8295  
Courriel : brownp@ninds.nih.gov

M. Jock Buchanan-Smith  
Administrateur  
Beef Cattle Ranch Council  
Beefinfo Technologies  
RR 22  
Cambridge, ON N3C 2V4  
Tél. : 519-822-1859  
Fax : 519-822-0770  
Courriel : beeftech@attcanada.ca





M. William R. Buchta  
Directeur général  
Diversified Livestock Fund of Alberta Ltd.  
Box 202  
Alberta Beach, AB T0E 0A0  
Tél. : 780-924-3174  
Fax : 780-924-3153  
Courriel : bbuchta@oanet.com

D<sup>r</sup> Herbert Budka  
Professeur  
Institut de neurologie  
Université de Vienne  
AKH 4J  
Waehring Guretel 18-20  
A-1097 Vienne, Autriche  
Tél. : 43 1 40 400 5500  
Fax : 43 1 40 400 5511  
Courriel : h.budka@akh-wien.ac.at; oerpe@akh-wien.ac.at

M<sup>me</sup> Elizabeth Burgess-Pinto  
Coordonnatrice de projet  
Université de l'Alberta  
Faculté de sciences infirmières  
CSB 3rd Floor  
Edmonton, AB T6G 2E1  
Tél. : 780-492-6427  
Fax : 780-492-6508  
Courriel : eburgess@ualberta.ca

M. Guillaume Camard  
Responsable des communications  
Laboratoires Bio-Rad  
3, boulevard Raymond Poincaré  
92430 Marnes-la-Coquette,  
Tél. : 33 1 47 95 62 61  
Fax : 33 1 47 95 62 60  
Courriel : guillaume\_camard@bio-rad.com

D<sup>r</sup> Neil Cashman  
Professeur  
Centre for Research in Neurodegenerative Diseases  
Université de Toronto  
Tanz Building  
6 Queen's Park Crescent  
Toronto, ON M5S 3H2  
Tél. : 416-978-1875  
Fax : 416-978-1878  
Courriel : neil.cashman@utoronto.ca

M. Bill Casley  
Chercheur scientifique  
Santé Canada  
Direction des produits biologiques et des thérapies  
génétiques  
Immeuble Banting  
Pré Tunney 2201C  
Ottawa, ON K1A 0L2  
Tél. : 613-957-3096  
Fax : 613-941-8933  
Courriel : bill\_casley@hc-sc.gc.ca

M. Byron Caughey  
Chercheur principal  
National Institutes of Health  
DHHS/DIR/NIAID/RML/LPVD  
903 South 4th Street  
Hamilton, MT 59840  
Tél. : 406-363-9264  
Fax : 406-363-9286  
Courriel : bcaughey@nih.gov

M. Avi Chakrabartty  
Professeur agrégé  
Université de Toronto  
Institut du cancer de l'Ontario  
610 University Avenue  
Toronto, ON M5G 2M9  
Tél. : 416-946-4501 x4910  
Fax : 416-946-6529  
Courriel : chakrab@uhnres.utoronto.ca





M<sup>me</sup> Eva Y. W. Chow  
Scientifique  
Alberta Agriculture, Food and Rural Development  
6th Floor, O.S. Longman Building  
6909-116 St.  
Edmonton, AB T6H 4P2  
Tél. : 780-427-8339  
Fax : 780-415-4527  
Courriel : eva.chow@gov.ab.ca

M. Robert Clarke  
Directeur exécutif  
Centre McLaughlin d'évaluation du risque pour la  
santé des populations  
Institut de la recherche sur la santé de la population  
Université d'Ottawa  
1, rue Stewart  
Ottawa, ON K1N 6N5  
Tél. : 613-562-5280  
Fax : 613-562-5380  
Courriel : rclarke@uottawa.ca

M. Anthony Coles  
Analyste des politiques  
Santé Canada  
Centre de prévention et de contrôle des maladies  
infectieuses  
Bureau du directeur général  
100, chemin Colonnade, pièce 013A  
Ottawa, ON K1A 0K9  
Tél. : 613-948-6841  
Fax : 613-946-5070  
Courriel : anthony\_coles@hc-sc.gc.ca

M. Michael Coulthart  
Chef, Laboratoire national de génétique de l'hôte et  
des maladies à prions  
Santé Canada  
Laboratoire national de microbiologie  
1015, Arlington Street  
Winnipeg, MB R3E 3R2  
Tél. : 204-789-6026  
Fax : 204-789-5021  
Courriel : mike\_coulthart@hc-sc.gc.ca

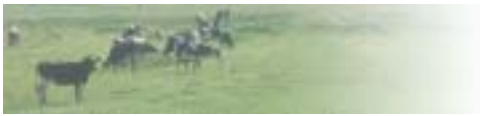
D<sup>re</sup> Catherine Curtis  
Pathologiste vétérinaire  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
Institut de recherche sur les maladies animales  
Laboratoire de Lethbridge de l'ACIA  
Box 640, Twp Rd. 9-1  
Lethbridge, AB T1J 3Z4  
Tél. : 403-382-5527  
Fax : 403-381-1202  
Courriel : curtisc@inspection.gc.ca

D<sup>re</sup> Stephanie Czub  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
59, promenade Camelot, pièce 206W  
Ottawa, ON K1A 0X9  
Tél. : 613-225-2342  
Fax : 613-228-6631  
Courriel : czubs@inspection.gc.ca

M<sup>me</sup> Rolande D'Amour  
Infirmière conseil  
Section des infections nosocomiales et  
professionnelles  
Division des infections acquises en milieu de soins  
de santé  
Centre de prévention et de contrôle des maladies  
infectieuses  
IA 0603E1  
Pré Tunney  
Ottawa, ON K1A 0L2  
Tél. : 613-948-5836  
Fax : 613-998-6413  
Courriel : rolande\_damour@hc-sc.gc.ca

D<sup>r</sup> Jean-Philippe Deslys  
Commissariat à l'énergie atomique, France  
CEA, DSV/DRM, Groupe d'innovation diagnostique  
et thérapeutique sur les infections à prions, CEA de  
Fontenay-aux-Roses, BP6,  
92265 Fontenay-aux-Roses,  
Tél. : 33 (0)1 46 54 82 79  
Fax : 33 (0)1 46 54 77 26  
Courriel : jdeslys@villon.saclay.cea.fr





M<sup>me</sup> Sylvie Dufresne  
Microbiologiste  
TSO3  
2505, Dalton  
Sainte-Foy, QC G1P 3S5  
Tél. : 418-651-0003, poste 224  
Fax : 418-653-3576  
Courriel : sdufresne@tso3.com

M<sup>me</sup> Leigh Edgar  
Chercheuse en conservation  
Fédération canadienne de la faune  
350 Michael Cowpland Drive  
Kanata, ON K2M 2W1  
Tél. : 613-599-9594 ext. 247  
Fax : 613-599-4428  
Courriel : leighe@cwf-fcf.org

M. Cyprian Enweani  
Chef du réseau des programmes  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
101-620 Royal Avenue  
New Westminster, BC V3M 1S2  
Tél. : 604-666-8854  
Fax : 604-666-1963  
Courriel : enweanic@inspection.gc.ca

M. David Evans  
Professeur et titulaire d'une chaire  
Université de l'Alberta  
Microbiologie médicale et immunologie  
Edmonton, AB T6G 2H7  
Tél. : 780-492-2308  
Fax : 780-492-7521  
Courriel : devans@ualberta.ca

D<sup>r</sup> Ross Findlater  
Médecin hygiéniste en chef  
Saskatchewan Health  
3475 Albert Street  
Regina, SK S4S 6X6  
Tél. : 306-787-3235  
Fax : 306-787-3237  
Courriel : rfindlater@health.gov.sk.ca

M. Nelson Fok  
Directeur associé, Environmental Health  
Capital Health Authority  
300, 10216-124 Street  
Edmonton, AB T5N 4A3  
Tél. : 780-413-7936  
Fax : 780-482-5383  
Courriel : m.d.

D<sup>re</sup> Ann Fortin  
Coordinatrice  
Secrétariat du système du sang  
Ministère de la Santé et des Services sociaux  
1075, chemin Sainte-Foy  
Quebec, QC G1S 2M1  
Tél. : 418-266-6710  
Fax : 418-266-6779  
Courriel : ann.fortin@msss.gouv.qc.ca

M. Brian Foster  
Conseiller scientifique principal  
Santé Canada  
Direction des produits thérapeutiques  
Holland Cross 3102C3  
1600, rue Scott  
Ottawa, ON K1A 1B6  
Tél. : 613-957-3506  
Fax : 613-941-5035  
Courriel : brian\_foster@hc-sc.gc.ca

M. Malcolm Gains  
Étudiant au doctorat  
Institut Lady Davis pour la recherche médicale  
Centre Bloomfield de la recherche sur le  
vieillessement  
3999, côte Ste-Catherine  
Montréal, QC H3T 1E2  
Tél. : 514-340-8222, poste 3529  
Fax : 514-340-8295  
Courriel : mgains@po-box.mcgill.ca





M. Aziz Ghahary  
Professeur  
Université de l'Alberta  
Département de chirurgie  
161 HMRC  
Edmonton, AB T6G 2B7  
Tél. : 780-492-0061  
Fax : 780-492-6361  
Courriel : aghahary@ualberta.ca

M. Nick Giannakoulis  
Gestionnaire, Politique et analyse des programmes  
Santé Canada  
Centre de prévention et de contrôle des maladies  
infectieuses  
100, chemin Colonnade, pièce 237D  
Ottawa, ON K1A 0L2  
Tél. : 613-946-7623  
Fax : 613-952-5070  
Courriel : nick\_giannakoulis@hc-sc.gc.ca

D<sup>r</sup> Antonio Giulivi  
Directeur, Division de l'hémovigilance et des  
infections acquises en milieu de soins de santé  
Santé Canada  
Centre de prévention et de contrôle des maladies  
infectieuses  
Immeuble m<sup>o</sup> 6, pièce 1442, IA 0601E2  
Pré Tunney  
Ottawa, ON K1A 0L2  
Tél. : 613-957-1789  
Fax : 613-952-6668  
Courriel : antonio\_giulivi@hc-sc.gc.ca

M. Zhilong Gong  
Attaché de recherche  
Université de l'Alberta  
Département des services de santé publique  
10-110 CSB  
Edmonton, AB T6G 2G3  
Tél. : 780-492-7776  
Fax : 780-492-7800  
Courriel : zgong@ualberta.ca

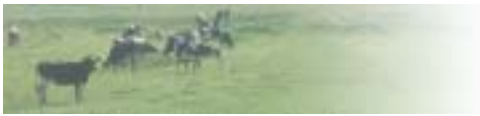
M<sup>me</sup> Jennifer Griffin  
Attachée de recherche  
Université de Toronto  
Centre for Research in Neurodegenerative Diseases  
Tanz Neurosciences Centre  
6 Queen's Park Crescent West  
Toronto, ON M5S 3H2  
Tél. : 416-978-0772  
Fax : 416-978-1878  
Courriel : jennifer.griffin@utoronto.ca

D<sup>re</sup> Karen Grimsrud  
Médecin hygiéniste, sous-directrice provinciale  
de la santé  
Ministère de la Santé et du Bien-être de l'Alberta  
Provincial Health Office  
24th floor, Telus Plaza North Tower  
10025 Jasper Avenue  
Edmonton, AB T5J 2N3  
Tél. : 780-415-2797  
Fax : 780-427-7683  
Courriel : karen.grimsrud@gov.ab.ca

D<sup>r</sup> Paul Gully  
Directeur général principal, Direction générale de la  
santé de la population et de la santé publique  
Santé Canada  
130, chemin Colonnade, IA 6501C  
Ottawa, ON K1A 0K9  
Tél. : 613-954-9663  
Fax : 613-954-8529  
Courriel : paul\_gully@hc-sc.gc.ca

M. John Hamerton  
Professeur émérite distingué  
Université du Manitoba  
Département de biochimie et de génétique médicale  
Faculté de médecine  
301 Basic Medical Sciences Building  
Winnipeg, MB R3E 0W3  
Tél. : 204-789-3531  
Courriel : hamertn@ms.umanitoba.ca





D<sup>r</sup> Greg Hammond  
Directeur, Division de la santé publique  
Ministère de la Santé du Manitoba  
Tél. : 204-788-6701  
Fax : 204-948-2204  
Courriel : ghammond@gov.mb.ca

M<sup>me</sup> Anita Hanrahan  
Directrice, Communicable Disease Control  
Capital Health Authority  
Plaza 124, Suite 300  
10216-124 Street  
Edmonton, AB T5N 4A3  
Tél. : 780-413-7944  
Fax : 780-413-7950  
Courriel : ahanraha@cha.ab.ca

M. Bob Hills  
Gestionnaire, Secrétariat des EST  
Santé Canada  
Direction générale des produits de santé et  
des aliments  
Immeuble DGPS 7, pièce 0189, IA 0700B5  
Pré Tunney  
Ottawa, ON K1A 0L2  
Tél. : 613-957-9005  
Fax : 613-946-4589  
Courriel : bob\_hills@hc-sc.gc.ca

M. G. Douglas Inglis  
Chercheur scientifique  
Agriculture et Agroalimentaire Canada  
Centre de recherche de Lethbridge  
5403-1st Avenue South  
Lethbridge, AB T1J 4B1  
Tél. : 403-317-3356  
Fax : 403-382-3156  
Courriel : inglisd@agr.gc.ca

D<sup>r</sup> Gerard Jansen  
Neuropathologiste, DHIAMSS  
Santé Canada  
Immeuble m<sup>o</sup> 6  
IA 0301E2  
Pré Tunney  
Ottawa, ON  
K1A 0L2  
Tél. : 888-489-2999  
Fax : 613-952-6668  
Courriel : gerard\_jansen@hc-sc.gc.ca

M<sup>me</sup> Marilyn Johnson  
Technologiste en immunochimie  
Alberta Agriculture, Food and Rural Development  
Agri-Food Systems Branch  
Food Safety Division  
1st Floor, O.S. Longman Building  
6909-116 St.  
Edmonton, AB T6H 4P2  
Tél. : 780-427-8304  
Fax : 780-422-3438  
Courriel : marilyn.johnson@gov.ab.ca

M. Michael Joyce  
Boursier postdoctoral  
Département de microbiologie médicale et  
d'immunologie  
622 HMRC  
Université de l'Alberta  
Edmonton, AB T6G 2S2  
Tél. : 780-492-9819  
Fax : 780-492-9828  
Courriel : maj2@ualberta.ca

M. Doug Kennedy  
Président  
Icosahedron Consulting, Inc.  
159 Lowe Rd.  
IRR #4  
Ashton, ON K0A 1B  
Tél. : 613-257-5837  
Fax : 613-257-5837  
Courriel : icosahedron@allstream.net







M. Kevin Keough  
Expert scientifique en chef  
Santé Canada  
Bureau de l'expert scientifique en chef  
Pré Tunney  
Ottawa, ON K1A 0K9  
Tél. : 613-941-3003  
Fax : 613-941-3007  
Courriel : kevin\_keough@hc-sc.gc.ca

D<sup>r</sup> Michael King  
Société canadienne de l'hémophilie  
9035 Saskatchewan Drive  
Edmonton, AB T6G 2B2  
Tél. : 780-908-0771  
Courriel : mackerel@telusplanet.net

D<sup>r</sup> Richard Knight  
Professeur  
National CJD Surveillance Unit  
Western General Hospital  
Édimbourg, Écosse  
Courriel : r.knight@ed.ac.uk

M. Rakesh Kumar  
Professeur agrégé  
Université de l'Alberta  
Faculté de médecine  
1-71 MSB  
Edmonton, AB T6G 2H7  
Tél. : 780-492-7545  
Fax : 780-492-7521  
Courriel : rkumar@ualberta.ca

D<sup>re</sup> Andrea LeBlanc  
Professeure agrégée  
Université McGill  
3755, côte Ste-Catherine  
Montréal, QC H3T 1E2  
Tél. : 514-340-8222, poste 4976  
Fax : 514-340-8295  
Courriel : andrea.leblanc@mcgill.ca

M<sup>me</sup> Annie Leduc  
Assistante de recherche  
Université de Montréal  
Pavillon principal  
Faculté de médecine dentaire  
Local B-507  
2900, boul. Édouard-Montpetit  
Montréal, QC H3C 3J7  
Tél. : 514-343-2774  
Fax : 514-343-2233  
Courriel : annie.leduc@umontreal.ca

D<sup>r</sup> Keith Lehman  
Vétérinaire de district  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
205, 7000 - 113 Street  
Edmonton, AB T6H 5T6  
Tél. : 780-495-3065  
Fax : 780-495-3359  
Courriel : lehman@inspection.gc.ca

M. Marty Lehto  
Boursier postdoctoral  
Université de Toronto  
Centre for Research in Neurodegenerative Diseases  
Tanz Neurosciences Centre  
6 Queen's Park Crescent West  
Toronto, ON M5S 3H2  
Tél. : 416-978-0772  
Fax : 416-978-1878  
Courriel : marty.lehto@utoronto.ca

D<sup>r</sup> Gary Little  
Vétérinaire principal  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
Division de la santé des animaux et de la production  
59, promenade Camelot, pièce 2049  
Ottawa, ON K1A 0Y9  
Tél. : 613-225-2342 ex 3862  
Fax : 613-228-6630  
Courriel : glittle@inspection.gc.ca





M. Neil Mabbott  
Chercheur scientifique principal  
Institute for Animal Health  
Ogston Building  
West Mains Road  
Édimbourg, Écosse EH9 3JF  
Tél. : 44 131 319 8220  
Fax : 44 131 668 3872  
Courriel : neil.mabbott@bbsrc.ac.uk

D<sup>r</sup> Norm Machell  
Vétérinaire, Services techniques  
Schering-Plough Animal Health  
RR 3, Site 8  
Box 9  
Olds, AB T4H 1P4  
Tél. : 403-556-8586  
Fax : 403-556-8501  
Courriel : norm.machell@spcorp.com

M. Rupasri Mandal  
Boursier postdoctoral  
Université de l'Alberta  
Sciences de la santé environnementale  
Département des services de santé publique  
10-110 CSB  
Edmonton, AB T6G 2G3  
Tél. : 780-492-6850  
Fax : 780-492-7800  
Courriel : rmandal@ualberta.ca

D<sup>r</sup> Richard Marchand  
Conseiller médical  
InoMed  
5375, Lafond  
Montréal, QC H1X 3G6  
Tél. : 514-240-3387  
Courriel : marchanr@globale.net

D<sup>r</sup> Andrew L. Mason  
Professeur agrégé, Médecine  
Université de l'Alberta  
Division de gastroentérologie  
Rm 208 College Plaza  
8215-112 Street  
Edmonton, AB T6G 2C8  
Tél. : 780-492-8712  
Fax : 780-492-7964  
Courriel : andrew.mason@ualberta.ca

M. Ram Mehta  
Président  
PBR Laboratories, Inc.  
4290-91A St Blk C  
Edmonton, AB T6E 5V2  
Tél. : 780-450-3957  
Fax : 780-450-3960  
Courriel : pbr@pbr.ca

M<sup>me</sup> Teresa Mersereau  
Directrice, Communicable Disease Control Senior  
Team  
Alberta Health and Wellness  
23rd fl Telus Plaza North Tower  
10025 Jasper Avenue  
Edmonton, AB T5J 2N3  
Tél. : 780 415-2798  
Fax : 780 422-6663  
Courriel : teresa.mersereau@gov.ab.ca

D<sup>r</sup> Brian Miller  
Vétérinaire  
Alberta Agriculture, Food and Rural Development  
Agri-Food Systems Branch  
Food Safety Division  
1st Floor, O.S. Longman Building  
6909-116 St.  
Edmonton, AB T6H 4P2  
Tél. : 780-427-8201  
Fax : 780-422-3438  
Courriel : brian.miller@gov.ab.ca





M. Masako Miyazaki  
Conseiller spécial  
Université de l'Alberta  
Faculté de médecine de réadaptation  
208 Corbett Hall  
Edmonton, AB T6G 2G4  
Tél. : 780-492-9127  
Fax : 780-988-5660  
Courriel : masako6@shaw.ca

D<sup>r</sup> Stephen S. Moore  
Professeur et titulaire d'une chaire de recherche  
Génomique bovine  
Université de l'Alberta  
Sciences agricoles, alimentaires et naturelles  
Edmonton, AB  
Tél. : 780-492-0169  
Fax : 780-492-4265  
Courriel : stephen.moore@ualberta.ca

M. Sorin Musat-Marcu  
Président  
HistoBest Inc.  
8308-114 Street  
Edmonton, AB T6G 2E1  
Tél. : 780-439-3122  
Fax : 780-439-5777  
Courriel : info@histobest.com

D<sup>r</sup> Stephen Norman  
Directeur int.  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
Division des services de biosécurité  
159, promenade Cleopatra  
Ottawa, ON K1A 0Y9  
Tél. : 613-221-7021  
Fax : 613-228-6129  
Courriel : normans@inspection.gc.ca

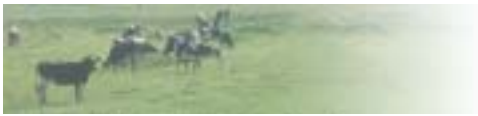
D<sup>r</sup> Gerald Ollis  
Vétérinaire provincial en chef  
Alberta Agriculture, Food and Rural Development  
Agri-Food Systems Branch  
Food Safety Division  
1st Floor, O.S. Longman Building  
6909-116 St.  
Edmonton, AB T6H 4P2  
Tél. : 780-427-6406  
Fax : 780-427-1437  
Courriel : gerald.ollis@gov.ab.ca

M. David Omahen  
Étudiant diplômé/résident en neurochirurgie  
Université de l'Alberta  
707-11007-83rd Avenue  
Edmonton, AB T6G 0T9  
Tél. : 780-433-0381  
Courriel : domahen@ualberta.ca

M. Abdel Omri  
Professeur agrégé  
Université Laurentienne  
Département de chimie et de biochimie  
Bureau S-416  
935 Ramsey Lake Road  
Sudbury, ON P3E 2C6  
Tél. : 705-675-1151, poste 2190  
Fax : 705-675-4844  
Courriel : aomri@nickel.laurentian.ca

M. Harry Peery  
Étudiant diplômé  
Université de la Saskatchewan  
Département de pharmacologie  
107 Wiggins Road  
Saskatoon, SK S7N 5E5  
Tél. : 306-966-6295  
Fax : 306-966-6295  
Courriel : hep435@mail.usask.ca





M<sup>me</sup> Linda Pilarski  
Université de l'Alberta  
Cross Cancer Institute  
11560 University Avenue  
Edmonton, AB T6G 1Z2  
Tél. : 780-432-8925  
Fax : 780-432-8928  
Courriel : lpilarsk@ualberta.ca

M<sup>me</sup> Maya Ponte  
Étudiante diplômée  
Université de la Californie à San Francisco  
2614 41st Street #4  
Washington, DC 20007  
Tél. : 202-965-7770  
Courriel : mponte@itsa.ucsf.edu

D<sup>r</sup> Chris Power  
Professeur  
Université de Calgary  
Neurosciences cliniques  
Faculté de médecine (École de médecine)  
3330 Hospital Drive NW  
Calgary, AB T2N 4N1  
Tél. : 403-220-5572  
Fax : 403-283-8731  
Courriel : power@ucalgary.ca

D<sup>r</sup> Shane Renwick  
Directeur, Services de laboratoire en santé animale  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
Division des services de biosécurité  
159, promenade Cleopatra  
Ottawa, ON K1A 0Y9  
Tél. : 613-221-7019  
Fax : 613-221-6656  
Courriel : renwicks@inspection.gc.ca

D<sup>re</sup> Maura Ricketts  
Médecin-conseil principale  
Santé Canada  
Division de l'hémovigilance et des infections  
acquises en milieu de soins de santé  
Immeuble 6,  
Pré Tunney 0601E2  
Ottawa, ON K1A 0K9  
Tél. : 613-948-7518  
Fax : 613-952-6668  
Courriel : maura\_ricketts@hc-sc.gc.ca

D<sup>r</sup> Ron Rogers  
Conseiller scientifique principal  
Santé Canada  
Bureau des dangers microbiens  
Direction générale des produits de santé et des  
aliments  
1, av. Ross, IA 2203G3  
Pré Tunney  
Ottawa, ON K1A 0L2  
Tél. : 613-952-9706  
Fax : 613-954-1198  
Courriel : ron\_rogers@hc-sc.gc.ca

M. Robert Rohwer  
Directeur, Laboratory of Molecular Neurovirology, et  
professeur agrégé de neurologie  
Université du Maryland, Baltimore  
Baltimore Research and Education Foundation, Inc.  
10 N. Greene Street, Mailstop 151  
Baltimore, MD 21201  
Tél. : 410-605-7000, poste 6462  
Fax : 410-605-7959  
Courriel : rrohwer@umaryland.edu





M. Xavier Roucou  
Boursier postdoctoral  
Institut Lady Davis pour la recherche médicale  
Centre Bloomfield pour la recherche sur le  
vieillessement  
3999, côte Ste-Catherine  
Montréal, QC H3T 1E2  
Tél. : 514-340-8222, poste 3529  
Fax : 514-340-8295  
Courriel : xavier.roucou@staff.mcgill.ca

M. Erling Rud  
Chercheur scientifique  
Santé Canada  
Centre de recherche Sir Frederick Banting  
Immeuble 22, IA 2203E, pièce C308  
Pré Tunney  
Ottawa, ON K1A 0L2  
Tél. : 613-957-8049  
Fax : 613-941-6625  
Courriel : erling\_rud@hc-sc.gc.ca

M. Fabio Rupp  
Directeur régional, Amérique du Nord  
Prionics AG  
919 Mackenzie Drive  
Sunnyvale, CA 94087  
Tél. : 408-242-6170  
Courriel : frupp@comcast.net

M. Luis Schang  
Professeur adjoint  
Université de l'Alberta  
315 HMRC  
Départements de biochimie et de microbiologie  
médicale et immunologie  
Edmonton, AB T6G 2S2  
Tél. : 780-492-6265  
Fax : 780-492-3383  
Courriel : luis.schang@ualberta.ca

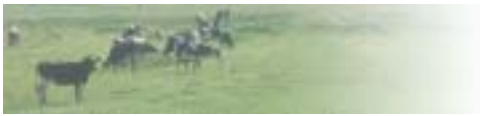
M. Erick Schmidt  
Président  
Biospheres Technologies Inc.  
4130-69 Ave  
Edmonton, AB T6B 2V2  
Tél. : 403-704-3493  
Fax : 403-783-2744  
Courriel : kelm@telusplanet.net

M<sup>me</sup> Jacynthe Séguin  
Agente de recherche  
Université de Montréal  
Pavillon principal  
Faculté de médecine dentaire  
Département de stomatologie  
Laboratoire de microbiologie  
2900, boul. Édouard-Montpetit, pièce D524  
Montréal, QC H3C 3J7  
Tél. : 514-343-6111, poste 3381  
Fax : 514-343-2233  
Courriel : j.seguin@umontreal.ca

M. Alec Sehon  
Professeur distingué (à la retraite) et chercheur  
principal  
Université du Manitoba  
Département d'immunologie  
Faculté de médecine  
Winnipeg, MB  
Tél. : 204-489-4837  
Fax : 204-488-7207  
Courriel : sehona@ms.umanitoba.ca

D<sup>r</sup> James J. Sejvar  
Neuroépidémiologiste  
Centers for Disease Control and Prevention  
1600 Clifton Road, MS A-39  
Atlanta, GA 30333  
Tél. : 404-634-4657  
Fax : 404-639-3838  
Courriel : zea3@cdc.gov





D<sup>re</sup> Leslie Shinobu  
Sunnybrook and Women's College Health Sciences  
Centre  
Research S119  
2075 Bayview Avenue  
North York, ON M4N 3M5  
Tél. : 617-480-6100, poste 3254  
Courriel : leslie.shinobu@sw.ca

D<sup>re</sup> Ameeta Singh  
Médecin-conseil pour les maladies infectieuses  
Alberta Health and Wellness  
Provincial Health Office  
23rd floor, Telus Plaza North Tower  
10025 Jasper Avenue  
Edmonton, AB T5J 2N3  
Tél. : 780-415-2825  
Fax : 780-422-5149  
Courriel : ameeta.singh@gov.ab.ca

M. Bhagirath Singh  
Directeur scientifique  
Institut des maladies infectieuses et immunitaires  
des IRSC  
Siebens-Drake Research Institute  
University of Western Ontario  
1400 Western Road, Suite 214  
London, ON N6G 2V4  
Tél. : 519-661-3228  
Fax : 519-661-4226  
Courriel : bsingh@uwo.ca

M. Bill Slater  
Agent régional, Liaison des aliments  
Santé Canada  
Direction générale des produits de santé et des  
aliments  
1440, 10123-99 Street  
Edmonton, AB T5J 3H1  
Tél. : 780-495-3682  
Fax : 780-495-2624  
Courriel : bill\_slater@hc-sc.gc.ca

D<sup>r</sup> Ole Sorensen  
Chercheur scientifique et agent de biosécurité  
Alberta Agriculture, Food and Rural Development  
Agri-Food Laboratories Branch  
6909-116 Street  
Edmonton, AB T6H 4P2  
Tél. : 780-427-8277  
Fax : 780-415-4527  
Courriel : ole.sorensen@gov.ab.ca

D<sup>r</sup> Ken Stepushyn  
Spécialiste des programmes vétérinaires  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
8801 East Saanich Road  
Sidney, BC V8L 1H3  
Tél. : 204-983-2203  
Fax : 204-983-8022  
Courriel : stepushynk@inspection.gc.ca

M. Bill Stockl  
Projets spéciaux  
Cristallo Holdings Inc.  
206, 10458 Mayfield Road  
Edmonton, AB T5P 4P4  
Tél. : 780-444-7133  
Fax : 780-444-2486  
Courriel : bill.stockl@canglobe.ab.ca

D<sup>re</sup> Faith Stratton  
Médecin hygiéniste en chef de la province  
Newfoundland and Labrador Department of Health  
Division of Disease Control  
Department of Health and Community Services  
P.O. Box 8700  
St. John's, NF A1B 4J6  
Tél. : 709-729-3430  
Fax : 709-729-0730  
Courriel : fstratton@gov.nf.ca





D<sup>r</sup> Surachai Supattapone  
Professeur adjoint, Biochimie et médecine  
Dartmouth Medical School  
7200 Vail Building, Room 302  
Hanover, NH 03755  
Tél. : 603-650-1192  
Fax : 603-650-1193  
Courriel : supattapone@dartmouth.edu

M. Witold Surewicz  
Professeur, Département de physiologie et de  
biophysique  
Université Case Western Reserve  
2109 Adelbert Road  
Cleveland, OH 44106  
Tél. : 216-368-0139  
Fax : 216-368-1693  
Courriel : wks3@po.cwru.edu

M. David Taylor  
Consultant  
SEDECON 2000  
147 Oxgangs Road North  
Edinburgh, Scotland EH13 9DX  
Tél. : 0044 131 441 3897  
Fax : 0044 131 441 3897  
Courriel : david.taylor@sedecon2000.freeserve.co.uk

D<sup>r</sup> Jean A. C. Triscott  
Directeur, Care of the Elderly Program et  
professeur agrégé, Département de médecine  
familiale  
10230-11 Avenue  
Edmonton, AB T5G 0B7  
Tél. : 780-474-8826  
Fax : 780-474-8846  
Courriel : jtriscot@cha.ab.ca

D<sup>r</sup> Lorne Tyrrell  
Doyen  
Université de l'Alberta  
Faculté de médecine (dentisterie)  
2J2 Walter Mackenzie Centre  
8440 112nd Street  
Edmonton, AB T6G 2R7  
Tél. : 780-492-9728  
Fax : 780-492-7303  
Courriel : lorne.tyrrell@ualberta.ca

M<sup>me</sup> Francine Villeneuve  
Agente de planification  
Santé Canada  
Recherche en santé  
Bureau de l'expert scientifique en chef  
Immeuble Sir Frederick Banting, IA 2202C  
2<sup>e</sup> étage, pièce 290-14  
Pré Tunney  
Ottawa, ON K1A 0K9  
Tél. : 613-946-5607  
Fax : 613-957-1589  
Courriel : francine\_villeneuve@hc-sc.gc.ca

D<sup>r</sup> Murray Waldman  
St. Johns Rehabilitation Hospital  
91 Leuty Avenue  
Toronto, ON M4E 2R2  
Tél. : 416-686-3383  
Fax : 416-226-6285  
Courriel : murraywaldman@hotmail.com

M. HaiLin Wang  
Boursier postdoctoral, Département de sciences de  
la santé publique  
Université de l'Alberta  
Environmental Health Sciences Program  
Faculté de médecine et de dentisterie  
10-102 Clinical Sciences Building  
Edmonton, AB T6H 2G3  
Tél. : 780-492-7796  
Fax : 780-492-7800  
Courriel : hlwang@ualberta.ca





M<sup>me</sup> Leslie Warick  
Infirmière-conseil  
23rd Floor TPNT  
10025 Jasper Avenue  
Edmonton, AB T5J 2N3  
Tél. : 780-422-1930  
Fax : 780-422-6663  
Courriel : leslie.warick@gov.ab.ca

M. Joel H. Weiner  
Doyen associé (recherche)  
Université de l'Alberta  
2J2.11 WMC  
Edmonton, AB T6G 2R7  
Tél. : 780-492-9723  
Fax : 780-492-7303  
Courriel : joel.weiner@ualberta.ca

D<sup>re</sup> Ileana Wenger  
Vétérinaire  
OC Flock Management  
Box 610  
Bowden, AB T0M 0K0  
Tél. : 403-224-2463  
Fax : 403-224-2431  
Courriel : hdf@rttinc.com

M. David Westaway  
Centre for Research in Neurodegenerative Diseases  
Université de Toronto  
Tanz Building  
6 Queen's Park Crescent  
Toronto, ON M5S 3H2  
Tél. : 416-978-1875  
Fax : 416-978-1878  
Courriel : david.westaway@utoronto.ca

D<sup>r</sup> Kumanan Wilson  
University Health Network  
Toronto General Hospital  
ENG-254  
200 Elizabeth Street  
Toronto, ON M5G 2C4  
Tél. : 416-340-3662  
Fax : 416-595-5826  
Courriel : kumanan.wilson@uhn.on.ca

D<sup>r</sup> Murray Woodbury  
President, Specialized Livestock Research Program  
Western College of Veterinary Medicine  
Département des sciences cliniques des gros  
animaux  
Université de la Saskatchewan  
52 Campus Drive  
Saskatoon, SK S7N 5B4  
Tél. : 306-966-7170  
Fax : 306-966-7159  
Courriel : woodbury@usask.ca

M. John T. Wu  
Chercheur de laboratoire  
Alberta Agriculture, Food and Rural Development  
O.S. Longman Building  
6909-116 St.  
Edmonton, AB T6H 4P2  
Tél. : 780-427-8324  
Fax : 780-415-4527  
Courriel : john.wu@gov.ab.ca

M<sup>me</sup> Lisa Young  
Spécialiste de la biosécurité, chef int.  
Agence canadienne d'inspection des aliments  
Division des services de biosécurité  
159, promenade Cleopatra  
Ottawa, ON K1A 0Y9  
Tél. : 613-221-7073  
Fax : 613-228-6129  
Courriel : youngl@inspection.gc.ca







D<sup>re</sup> Inga Zerr  
Surveillance de la MCJ  
Neurologische Klinik  
Universitätsklinikum Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
D-37075 Göttingen, Allemagne  
Tél. : 49 551 39-6636  
Fax : 49 551 39-7020  
Courriel : epicjd@med.uni-goettingen.de

### Soutien

M<sup>me</sup> Judy Bray  
Directrice adjointe, Projets spéciaux  
Institut des maladies infectieuses et immunitaires  
des IRSC  
160, rue Elgin 4809A  
Ottawa, ON K1A 0W9  
Tél. : 613-954-7223  
Fax : 613-941-1040  
Courriel : jbray@cihr.ca

M. Bruce Moor  
Agent d'administration  
Institut des maladies infectieuses et immunitaires  
des IRSC  
Institut de recherche Siebens-Drake  
University of Western Ontario  
1400 Western Road, Suite 214  
London, ON N6G 2V4  
Tél. : 519-661-3228  
Fax : 519-661-4226  
Courriel : bmoor@uwo.ca

M<sup>me</sup> Carol Richardson  
Gestionnaire, Programmes et évaluation  
Institut des maladies infectieuses et immunitaires  
des IRSC  
Institut de recherche Siebens-Drake  
University of Western Ontario  
1400 Western Road, Suite 214  
London, ON N6G 2V4  
Tél. : 519-661-3228  
Fax : 519-661-4226  
Courriel : carol.richardson@fmd.uwo.ca

### Consultants

Strachan•Tomlinson and Associates  
31, av. Euclid  
Ottawa, ON K1S 2W2  
Tél. : 613-730-1000  
Fax : 613-730-0014  
Courriel : stractom@cyberus.ca  
Conception et facilitation de processus :  
Dorothy Strachan  
Gestion de projet : Peter Ashley

### Rédactrice professionnelle

M<sup>me</sup> Nikki Kelvin  
305 Huron Street  
London, ON N6A 2K1  
Tél. : 519-433-2035  
Courriel : nikkikelvin@sympatico.ca;  
nkelvin@uwo.ca



