



HAL
open science

Les maladies à prion : nouvelles données en physiopathologie et perspectives

Inasse Sankari

► **To cite this version:**

Inasse Sankari. Les maladies à prion : nouvelles données en physiopathologie et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03289855

HAL Id: dumas-03289855

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03289855v1>

Submitted on 19 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020/2021

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 15 décembre 2020

par

Sankari Inasse

Née le 17/09/1994 à Mont-Saint-Aignan

**Les maladies à prion :
nouvelles données en physiopathologie et perspectives.**

Président du jury :

Mme Isabelle DUBUS, Professeur de Biochimie

Membres du jury :

Mr Gilles GARGALA, Maitre de conférences en Parasitologie

Mr Frédéric LAFAYE, Docteur en Pharmacie

Remerciements

À **Madame Isabelle DUBUS**, Présidente et directrice de thèse,

Vous avez accepté de diriger cette thèse sans hésiter. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce sujet.

Veillez accepter toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

À **Monsieur Gilles GARGALA**, Membre du jury,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À **Monsieur Frédéric LAFAYE**, Membre du jury,

Pour m'avoir accueillie avec gentillesse dans votre pharmacie et m'avoir transmis votre savoir.

Je vous remercie pour votre présence dans ce jury.

À ma **Famille et mes Amis**.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Loïc FAVENNEC
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Héléne ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>sumombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (détachement)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (détachement)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (surmombre)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
----------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEU (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Maïka SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS	
---------------------	--

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
-----------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia BOURDON UFR Médecine Générale

Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMRR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction	1
Partie I Les maladies à Prion : état de l'art	3
1. Agents étiologiques responsables des Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles	4
1.1 Agents Transmissibles Non conventionnels	4
1.2 Nature protéique.....	5
1.2.1 Théories.....	5
1.2.2 Découvertes.....	7
1.3 Résistance.....	8
1.3.1 Résistance physique.....	8
1.3.2 Résistance chimique.....	8
1.3.3 Résistance biochimique.....	9
1.4 Transmission.....	9
1.4.1 Environnement : eau et sols.....	10
1.4.2 Interaction plante-prion	11
2. Caractéristiques communes et diversité des Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles	12
2.1 Caractéristiques commune des EST	12
2.1.1 Période d'incubation et phase clinique	12
2.1.2 Dégénérescence du système nerveux central	13
2.1.3 Absence de traitement et diagnostic	15
2.1.4 Accumulation de la protéine prion intracérébrale	16
2.2 Caractéristiques communes avec les autres pathologies	16
2.2.1 Maladies neurodégénératives	16

2.2.2 Cancers	17
3. Des maladies humaines et animales	18
3.1 Généralités	18
3.2 Les maladies à prion humaines.....	23
3.2.1 Les Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles (ESST) humaines sporadiques	23
3.2.1.1 Maladie de Creutzfeld Jacob sporadique	23
3.2.1.2 Insomnie fatal sporadique	34
3.2.2 Les Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles humaines génétiques	36
3.2.2.1 Maladie de Creutzfeld Jacob familiale	39
3.2.2.2 Insomnie fatale familial	38
3.2.2.3 Syndrome de GERSTMANN-STRAUSSLER SCHERINKER.....	42
3.2.2.4 Démence à prion	46
3.2.3 Les Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles (ESST) humaines acquises.....	44
3.2.3.1 Kuru	46
3.2.3.2 Maladie de Creutzfeld-Jacob iatrogène	48
3.2.3.3 Variante de la Maladie de Creutzfeld-Jacob	53
3.2.3.4 Maladie de Creutzfeld-Jacob possiblement professionnelles ou de proximité	54
3.3. Les maladies à prion animales	55
3.3.1 Tremblante naturelle des petits ruminants ou scrapie	55
3.3.1.1 Forme classique	55

3.3.1.2	Forme atypique/Nor98	60
3.3.2	Maladie du dépérissement chronique	62
3.3.3	Encéphalopathie spongiforme du vison	64
3.3.4	Encéphalopathie spongiforme bovine classique	67
3.3.4.1	Forme classique	67
3.3.4.2	Forme atypique	70
3.3.5	Encéphalopathie spongiforme féline	71
3.3.6	Encéphalopathie spongiforme zoologique	72
3.3.7	Maladie à prion du chameau	73
Partie II	Physiopathologie	74
1.	Aspect moléculaire et cellulaire	75
1.1	Protéine prion cellulaire	75
1.1.1	Structure	75
1.1.1.1	Structure primaire et secondaire	75
1.1.1.2	Structure tertiaire	77
1.1.2	Localisation	78
1.1.3	Synthèse et dégradation	79
1.1.4	Fonctions	80
1.2	Protéine prion résistante	83
1.2.1	Architecture	83
1.2.2	Localisation	84
1.2.3	Accumulation et typage biochimique	84
1.3	Comparaison des deux isoformes	85

2. Neuropathogénèse et voies de propagations	87
2.1 Lymphoinvasion	87
2.2 Neuroinvasion	88
2.3 Transmission périphérique	88
2.4 Transmission hématogène	88
2.5 Neurodégénérescence	89
3. Mécanismes de conversion	90
3.1 Hypothèse	90
3.2 Modèle de conversion	92
3.2.1 Modèle de repliement	92
3.2.2 Modèle de polymérisation nucléé	93
4. Diversité des prions	95
4.1 Phénomène de souche	95
4.2 Barrière d'espèce et adaptation de souche	95
5. Susceptibilité génétique	97
5.1 Polymorphisme	97
5.2 Mutation et génotype	98
Partie III Perspectives : risque sanitaire et enjeu sociétal	99
1. Risques sanitaires et de santé publique	100
1.1 Historique des accidents de santé publique	100
1.1.1 De l'Encéphalopathie spongiforme bovine à la variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob	100
1.1.1.1 Emergence de l'Encéphalopathie spongiforme bovine	100
1.1.1.2 Crise de la vache folle	101

1.1.1.3 Cas nés après l'interdiction des farines	101
1.1.1.4 Emergence de la variante de la maladie de Creutzfeld- Jacob.....	102
1.1.1.5 Epidémiologie	103
1.1.1.6 Mesures gouvernementales françaises	106
1.1.2 Tremblante atypique	111
1.1.2.1 Historique	111
1.1.2.2 Particularités	111
1.1.3 Hormone de croissance	112
1.1.3.1 Un drame historique	112
1.1.3.2 Cas français	113
1.2 Prévention des risques	114
1.2.1 Processus de décontamination	114
1.2.2 Procédure de décontamination	115
1.2.3 Recommandations pratiques	116
1.2.3.1 Traçabilité	116
1.2.3.2 Accident professionnel	117
1.2.3.3 Chirurgie	118
1.2.3.4 Hospitalisation	119
1.2.3.5 Autopsie	119
1.2.3.6 Laboratoire	120
2. Perspectives thérapeutiques et diagnostic	121
2.1 Approche thérapeutique	121
2.1.1 Traitement symptomatique	121
2.1.2 Traitement spécifique	122

2.1.2.1 Mépacrine	124
2.1.2.2 Chlorpromazine	125
2.1.2.3 Polyamines ramifiées	125
2.1.2.4 Porphyne tetrapyrrole	126
2.1.2.5 Etudes pré cliniques	126
2.1.2.6 Flupirtine	128
2.1.2.7 Cyclines	128
2.1.2.8 Acides ribonucléiques interférent et aptamères	129
2.1.2.9 Immunothérapie	130
2.1.2.10 Peptide PrP synthétique	131
2.1.2.11 Peptides destructeurs des feuilletts β	132
2.1.2.12 Peptides dominants négatifs	132
2.1.3 Nouveaux axes de recherches	133
2.1.3.1 Tumor necrosis factor- α -converting enzyme	133
2.1.3.2 Autophagie	133
2.2 Approche diagnostic	134
2.2.1 Diagnostic pré mortem chez l'homme	134
2.2.1.1 Eléments para-cliniques	134
2.2.1.2 Marqueurs biologiques	135
2.2.2 Diagnostic post mortem chez l'homme	136
2.2.2.1 Examen neuropathologique	136
2.2.3 Démarche diagnostic	137
2.2.4 Perspectives d'amélioration des l'outil diagnostics	138
2.2.4.1 Interaction ligand-prion	138
2.2.4.2 Alternative à la Protéinase K (PK)	139

2.2.4.3 Amplification de la PrPres	139
3. Maîtrise des risques	141
3.1 Mesures gouvernementales face au risque iatrogène	141
3.2 Evaluations du risque	142
3.2.1 Niveaux de risque des patients	142
3.2.2 Classement de l'infectiosité des tissus et liquides biologiques	143
3.2.3 Actes invasifs à risques	146
3.3 Prévention du risque	146
3.3.1 Choix des dispositifs médicaux	146
3.3.2 Choix de la procédure	147
3.4 Réseau d'épidémiosurveillance	149
3.4.1 Surveillance en France	149
3.4.2 Surveillance en Europe	150
3.4.3 Filière animale	150
3.4.3.1 Surveillance des cas cliniques et des bovins à risque	150
3.4.3.2 Surveillance et police sanitaire de la tremblante	151
3.5 Emergence des risques à venir	152
3.5.1 Nouveaux modes de transmission	152
3.5.2 Infectiosité des tissus	154
Conclusion	155
Table des Annexes	157
Bibliographie	164
Sitographie	192
Serment de Galien	194

Liste des Figures

Figure n° 1 : Scrapie associated fibrils (SAF) observée en microscopie électronique.....	7
Figure n° 2 : Caractéristiques neuropathologiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ...	13
Figure n° 3 : Cerf à queue blanche de Colombie sain	63
Figure n° 4 : Vison d'Europe sain	65
Figure n° 5 : Structure primaire de la protéine prion	77
Figure n° 6 : Conformation tridimensionnelle de la protéine prion	78
Figure n° 7 : Trafic intracellulaire de la PrPs	80
Figure n° 8 : Structure β solénoïdes à quatre brins de la PrPres	84
Figure n° 9 : Mécanisme de conversion dans les ESST infectieuses	91
Figure n° 10 : Mécanisme de conversion dans les ESST sporadiques	91
Figure n° 11 : Mécanisme de conversion dans les ESST génétiques	92
Figure n° 12 : Mécanismes de conversion de la PrPs	94

Liste des Tableaux

Tableau n° 1 : Théories sur la nature des agents responsables des ESST	6
Tableau n° 2 : Origines des Encéphalopathies Spongiforme Humaines	19
Tableau n° 3 : Origines des Encéphalopathies Spongiforme Animales	21
Tableau n° 4 : Classification de Masters	31
Tableau n° 5 : Différences physicochimiques des isoformes de la protéine prion	86
Tableau n° 6 : Chronologie des mesures gouvernementales en France liées aux accidents sanitaires de l'ESB	110
Tableau n° 7 : Synthèse des perspectives thérapeutiques dans les maladies à prions	123
Tableau n° 8 : Classification des tissus selon le risque de transmission du prion	145
Tableau n° 9 : Choix de la procédure de décontamination pour les DM stérilisables à la vapeur d'eau	147
Tableau n° 10 : Choix de la procédure de décontamination pour les DM non stérilisables à la vapeur d'eau	148

Glossaire

α : Alpha

β : Bêta

AFSSA : Agence Française de sécurité des produits alimentaires

APMS : Arrêté préfectoral de mise sous surveillance

ARN : Acide ribonucléique

ATNC : Agents transmissibles non conventionnels

BASE : Encéphalopathie spongiforme bovine amyloïdes

BHE : Barrière hémato encéphalique

DM : Dispositifs médicaux

EEG : Electroencéphalogramme

ESB : Encéphalopathie spongiforme bovine

ESST : Encéphalopathie spongiforme subaigüe transmissible

ESTA : Encéphalopathie spongiforme transmissible animale

ESTH : Encéphalopathie spongiforme transmissible humaine

ESV : Encéphalopathie spongiforme du vison

ESZ : Encéphalopathie spongiforme zoologique

EuroCJD : Réseau européen de recherche épidémiologique sur la MCJ

IDX : Iodo-doxorubicine

IFF : Insomnie fatale familiale

IFS : Insomnie fatale sporadique

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob

MCJf : Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale

MCIsp : Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

MDC : Maladie du dépérissement chronique

MRS : Matériaux à risque spécifié

NAIF : Nés après l'interdiction des farines

OMS : Organisation mondiale de la santé

PET Blot : Paraffin-Embedded Tissue Blot

PK : Protéinase K

PrP : Protéine prion

PrPc : Protéine prion cellulaire

PrPres : Protéine prion résistance

PrPsc : Protéine prion scrapie

PrPs : Protéine prion sensible

PSP : Protocole standard prion

RNS-MCJ : Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées

SAF: Scrapie associated fibrils

SGSS : Syndrome gerstmann-straussler-scheinker

SNC : Système nerveux central

TACE : Tumor necrosis factor- α -converting enzyme

vMCJ : Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob

VSM : Viandes séparées mécaniquement

Introduction

Les prions sont des agents pathogènes. Leur appellation découle de leur nature protéique, *proteinaceous infectious particle* qui signifie particules protéiques infectieuses. Le repliement conformationnel anormal de la protéine lui confère son caractère infectieux. Elles s'accumulent et s'agrègent entre elles dans le site privilégié que constitue le système nerveux central (SNC), à l'origine de maladies neurodégénératives. Ces maladies infectieuses rares sont appelées encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST).

Elles touchent aussi bien l'Homme que le règne animal. La démence est caractéristique de la maladie, avec une évolution très rapide de la maladie vers un décès inévitable. A cela s'ajoute une particularité atypique et propre à l'agent responsable : il n'y a aucune réaction immunitaire ni inflammatoire de l'hôte.

Historiquement, les prions sont connus de la population générale à travers les nombreuses crises sanitaires qui ont touché l'ensemble de la planète. La maladie à prion a été transmise chez des enfants traités par une hormone de croissance, contaminée par ces agents infectieux. Plus récemment, les prions ont été à l'origine de « la crise de la vache folle ». Cette épidémie meurtrière des bovins et ovins au Royaume-Uni en 1996, était dûe à des farines contaminées. Elle est appelée encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Une crainte naquit au sein de la population mondiale. Elle devient un enjeu préoccupant car la transmission de l'agent de l'ESB à l'homme par simple voie alimentaire fut découverte.

La physiopathologie des maladies à prions est marquée par de nombreuses zones d'ombre. A l'heure actuelle, aucun outil diagnostique du vivant des malades n'a été découvert. Les approches thérapeutiques sont également extrêmement sommaires. De plus, la nature même de cet agent infectieux a longtemps été inconnue et sujette à de

nombreuses théories. Le manque d'informations à leur sujet explique l'ampleur des crises sanitaires, la difficulté à y mettre fin et la difficulté à les prévenir.

Alors que la science s'attèle à élucider le mystère des prions, le pharmacien d'officine a un rôle primordial dans l'information des patients. Il est au cœur de l'actualité scientifique et doit pouvoir répondre aux inquiétudes de la population.

L'objectif de cette thèse est de retracer les connaissances sur les prions et s'attarder sur les nouvelles découvertes. La confrontation de ces éléments permettra de juger des mesures de précautions actuelles mises en place pour prévenir du risque de transmission des prions ou au contraire, prédire un risque à venir et craindre une nouvelle épidémie. Pour répondre à cette interrogation, la première partie de l'étude sera consacrée aux maladies à prions. Il sera sujet de réaliser un état de l'art sur les maladies à prions touchant l'Homme et l'animal en découvrant leur diversité et leurs caractéristiques communes.

La deuxième partie sera consacrée à la physiopathologie des ESST pour comprendre les mécanismes d'infectiosité des prions. La neuropathogénèse et les mécanismes de conversion aboutissant à la forme pathologique du prion seront mis en lumière. L'agent responsable des maladies à prions sera décrit, sous un aspect moléculaire et cellulaire.

La troisième partie s'intéressera aux diverses perspectives : le risque sanitaire et l'enjeu sociétal face aux prions. Les risques de santé publique que font courir les prions seront exposés. Les différents moyens pour maîtriser ces risques précéderont l'exposé sur les potentiels risques auxquels l'humanité devra faire face dans un avenir prochain.

Partie I

Les maladies à prion : état de l'art

Chapitre 1

Agents étiologiques responsables des Encéphalopathies

Spongiformes Subaiguës Transmissibles

1.1 Agents transmissibles non conventionnels

Les ESST sont des maladies rares, causées par des agents appelés Prions (*Proteinaceous Infectious Particle*). Ce sont des Agents Transmissibles Non conventionnels (ATNC). L'appellation de ces agents découle de leurs particularités étonnantes par rapport aux agents infectieux classiques (parasites, virus et bactéries). Ils possèdent une capacité de résistance aux procédés conventionnels de décontamination, ainsi qu'une particularité de structure : ce sont les seuls agents infectieux dénués d'acide nucléique.

La phase d'incubation asymptomatique des maladies à prions est très longue. Elle ressemble fortement à celle de virus lents. Leur taille varie de 15 à 40 nm, similaire à celle des virus. A la différence de ceux-ci, les prions ne sont pas visibles au microscope électronique. De plus, l'hôte infecté par les prions ne présente aucune réaction immunitaire ni réaction inflammatoire. De ce fait, le diagnostic de la maladie est extrêmement difficile. Les maladies à prions ont une évolution très rapide. Elles sont tous caractérisées par une absence de rémission causant la mort de l'hôte.

1.2 Nature protéique

1.2.1 Théories

A l'heure actuelle, la définition admise des prions est celle-ci : ce sont des particules infectieuses de nature entièrement protéique. La protéine prion est une protéine physiologique qui est localisée dans la plupart des compartiments de l'organisme. Son rôle est mal connu. Cependant, il est certain que la pathogénéicité du prion s'acquiert après un repliement ou une conformation anormale tridimensionnelle de la protéine. Ainsi, la protéine mal conformée devient hydrophobe, peu soluble et résistante aux mécanismes de défense de l'hôte. Elles s'accumulent et s'agrègent les unes aux autres dans le système nerveux central, formant des dépôts multiples intra et extracellulaires. Ces dépôts forment des plaques de structures fibrillaires, perturbent le bon fonctionnement de ces protéines et entraînent une dégénérescence du système nerveux central.

La nature des prions a longtemps été sujette à différentes hypothèses. La thèse d'un agent protéique fut soumise en 1967 par l'équipe de Tikvah Alper. Elle s'est basée sur les travaux de résistance des prions aux radiations ionisantes et aux rayonnements UV. Le caractère infectieux de la protéine et sa capacité d'autoréplication ont ensuite été modélisés par le mathématicien Griffith. En effet, par cette aptitude, le prion est capable de transmettre son anomalie conformationnelle de neurones à neurones.

En 1982, Stanley Prusiner définit la protéine prion anormale comme le support moléculaire de l'infection. Il décrit la protéine prion dans « La découverte des Prions : un nouveau principe biologique d'infection ». Cette étude lui a notamment valu le Prix Nobel de physiologie et de médecine.

Le tableau ci-dessous résume les différentes théories sur la nature de ces agents, le contexte, l'année et son auteur.

Nature	Contexte	Auteur	Date
Sarcosporide	Sarcocyste découvert dans muscles de tremblante	M'Gowan	1914
Virus filtrable	Persistance de l'agent après filtration	Cuillé, Chelle	1938
Virus lent	Echec d'isolement de bactéries	Sigurdson	1954
Polysaccharide répliquant	-	Alper et fields	1966
Protéine	Taille, spectres de résistance aux radiations	Pattison, Jones, Griffith	1967
Fragment membranaire répliquant	Propagation par fixation de protéines membranaires	Gibbons et Hunter	1967
Complexe ADN /Polysaccharide	Centrifugation échantillons après incorporation d'éléments radioactifs	Adams, Caspary	1968
Viroïde	Comparaison avec tubercules fusiformes de pomme de terre	Ditner	1972
Lipide	Comportement similaire aux compartiments membranaires (expérience de radiations)	Alper	1978
Spiroplasma	Structure hélicoïdale dans des cerveaux atteints de MCJ	Bastian	1979
Virino	Petites particules immunologiquement neutre (analogie aux neurones, neutrinos)	Dickinson, Outram	1979
Prion	Agent protéique	Prusiner	1982
Virus non conventionnel	Corps protéique et d'acide nucléique incomplètement assemblé	Rowher, Manuelidis	1984
Acide nucléique mitochondrial	Mitochondrie et mitoplasme	Aiken	1989
Holoprion	Agent mixte composé d'acide nucléique et de la protéine prion	Weissmann	1991

Tableau n° 1 : Théories sur la nature des agents responsables des ESST

(Données d'après Schneider K. *et al.*, 2008)

1.2.2 Découvertes

La nature protéique des prions a été suggérée à partir des résultats de Merz en 1980. Dans les tissus infectés par une maladie à prion animale, des agrégats fibrillaires ont été découverts, après action d'une enzyme qui permet de digérer les protéines (protéinase K). Ces structures sont dénommées *Scrapie associated fibrils* (SAF).

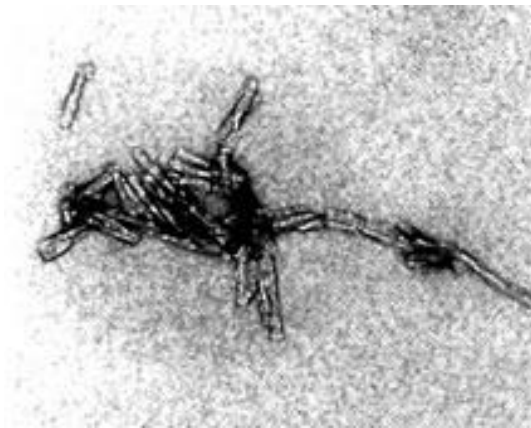


Figure n°1 : Scrapie associated fibrils (SAF) observées en microscopie électronique
(référence internet n°3)

Les études de Merz (Merz PA. *et al.*, 1983) ont montré que la structure des SAF est constituée de protéines de 33 à 35 kDa. Elles sont organisées en hélice de 20 nm de diamètre et de 100 à 200 nm de long. Il a été mis en évidence que ces structures formées de protéines sont absentes des tissus sains, et sont codées par un gène de l'hôte. De plus, il a été découvert que la protéine est sensible à la digestion par la protéinase K chez les individus sains mais résistante chez les individus atteints par la maladie. A partir de là, une nomenclature relative aux prions a été définie, de la manière suivante :

- **PrP** pour *Protease Resistant Protein* est la protéine prion
- **PrP cellulaire** ou **PrPc** correspond à l'isoforme naturelle de la protéine prion
- **PrP scrapie** ou **PrPsc** est l'isoforme anormale de la protéine prion
- **PRNP** correspond au gène qui code pour la PrP

La PrP peut également être qualifiée en fonction de son « affinité » pour la protéinase K. La **PrPc** est dite **PrPsensible** ou **PrPs** car sensible et détruite après digestion par l'enzyme. La protéine prion anormale (**PrPsc**) résistante à la digestion par la protéinase K est dite **PrPresistance** ou **PrPres**.

1.3 Résistance

Le spectre d'inactivation des prions est atypique. Les procédés physico-chimiques qui permettent la destruction des acides nucléiques des virus et des bactéries sont inefficaces sur les prions.

1.3.1 Résistance physique

Les prions ont une forte résistance à de nombreux agents physiques. Les ultrasons, les radiations ionisantes, la dessiccation, les variations de gravité et les températures extrêmes sont inefficaces contre le prion. Leur insensibilité aux rayonnements ionisants et aux rayonnements ultraviolets est très spectaculaire. Il est nécessaire d'utiliser des doses de rayonnements ionisants allant jusqu'à 100 000 Gy pour une inactivation de 37%. Le traitement par les ultraviolets doit fournir des doses de 40 000 J/m² pour permettre une inactivation efficace.

Le traitement à la chaleur sèche à 160°C pendant 1 heure est efficace sur tous les micro-organismes à l'exception des prions. Leur élimination nécessite obligatoirement des températures supérieures à 130°C en chaleur humide (vapeur d'eau ou autoclavage).

1.3.2 Résistance chimique

Les prions sont sensibles aux agents qui permettent de dénaturer les protéines : sodium dodecyl sulfate, les ions chaotropes, le phénol, le thiocyanate de guanidium et

l'urée. Ils sont en revanche résistants à beaucoup d'agents chimiques, tels que le formol, le chlorure de lithium et le permanganate de potassium. Le protocole recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) utilisant des produits chimiques contre les prions est la soude 1 molaire à pH 4 pendant 1 heure ou l'eau de javel à 48 degré hypochlorique, contenant 12.5% de chlore actif. Le permanganate de potassium et les détergents non ioniques quant à eux ne permettent pas de lutter contre les prions.

1.3.3 Résistance biochimique

Les prions sont résistants aux nucléases, protéases et phospholipases. Les nucléases (RNases et DNases) sont des enzymes capables de dénaturer les acides nucléiques, ADN et ARN. La résistance des prions à ces agents confirme leur nature, dépourvue d'acide nucléique. Les prions sont également résistants à la protéinase K, enzyme qui permet de digérer les protéines.

1.4 Transmission

La transmission de l'EST est possible, quelle que soit la maladie à prions. Ces agents peuvent se transmettre entre êtres d'une même espèce ou d'une espèce à une autre. Ce phénomène introduit l'idée d'adaptation de souche liée au franchissement de la barrière d'espèce par l'agent infectieux. Outre la transmission naturelle de la maladie constatée, la transmission des ESST a été documentée par des études expérimentales. Pour exemple, la première expérience de transmission de la maladie à prion correspond à l'inoculation de la Tremblante à des moutons.

Il existe divers types de transmissions des ESST. Elle est majoritairement sporadique, ce qui correspond à une apparition spontanée de la maladie. Mais elle peut aussi être familiale, impliquant les gènes de l'ascendance. La transmission iatrogène ou

infectieuse est une autre possibilité. Elle est causée par les transplantations ou l'utilisation d'instruments chirurgicaux insuffisamment décontaminés. Il existe également une transmission par voie alimentaire, par ingestion d'animaux de rente contaminés. L'exemple le plus connu est celui de la variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob (vMCJ) chez l'homme par l'ingestion de bovin atteint d'ESB.

1.4.1 Environnement : eau et sols

L'environnement est un moyen de transmission des maladies à prions. Le prion est capable de résister et garder sa haute infectiosité dans l'environnement jusqu'à 16 ans (Georgsson G., 2006). La contamination s'effectue du sol à l'animal par l'ingestion de matières infectées présentes sur les végétaux (mucus, salive, urine, excréments) (Shannon L. *et al*, 2013). Elle s'explique par la forte affinité des agents pour le sable de quartz, le sol et l'argile minérale. L'eau est aussi incriminée dans la transmission de la maladie. Il a été découvert en 2009, la présence de protéines prions de la maladie du dépérissement chronique (MDC) dans de l'eau issue de glace dans une zone d'endémie de la MDC. Cette accumulation de l'agent infectieux dans l'environnement pose l'éventualité d'une bioconcentration des organismes aquatiques filtreurs (moules et éponges d'eau douces) (Nichols TA. *et al.*, 2009).

Dans le milieu hospitalier, il existe des protocoles stricts pour lutter contre le risque de transmission iatrogène des prions. En revanche, le milieu environnemental (sols et eaux) n'est pas soumis à des procédures de préventions de transmissions des maladies à prion.

1.4.2 Interactions plante-prion

Les végétaux peuvent être des vecteurs du prion. Ils ont la capacité de se lier aux PrPs par les racines et les feuilles (PritzkoS. *et al.*, 2015). Elles assimilent les prions comme elles assimilent d'autres protéines.

Les cadavres infectés et enterrés sous terre peuvent également être à l'origine de la propagation de l'agent infectieux qui peut ainsi être capté par les végétaux.

Chapitre 2

Caractéristiques communes et diversité des Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles

2.1 Caractéristiques communes des Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles

Les Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) ont toutes en commun un certain nombre d'éléments : la durée d'incubation de la maladie, le tableau clinique et neurologique. L'absence de thérapeutique et de diagnostic sont également un trait commun aux EST.

2.1.1 Période d'incubation et phase clinique

La période d'incubation correspond à la phase silencieuse, asymptomatique d'une maladie. Elle se traduit par une durée : entre le moment où l'agent infectieux infecte l'individu et celui où les symptômes se déclarent. Dans les maladies à prions, les périodes d'incubation sont extrêmement longues par rapport à la durée de vie du malade. Elles peuvent durer de 5 ans à des décennies. Chez l'homme, la période d'incubation peut atteindre 50 ans. Du fait de cette longue période d'incubation, il n'est pas rare de découvrir la maladie en post-mortem, à l'autopsie du cerveau. La maladie ne se déclare donc pas toujours du vivant du malade.

La phase d'état correspond à la période symptomatique de la maladie, faisant suite à la période d'incubation. A la différence de cette dernière, elle est très rapide. La phase d'état peut durer de quelques mois à quelques années.

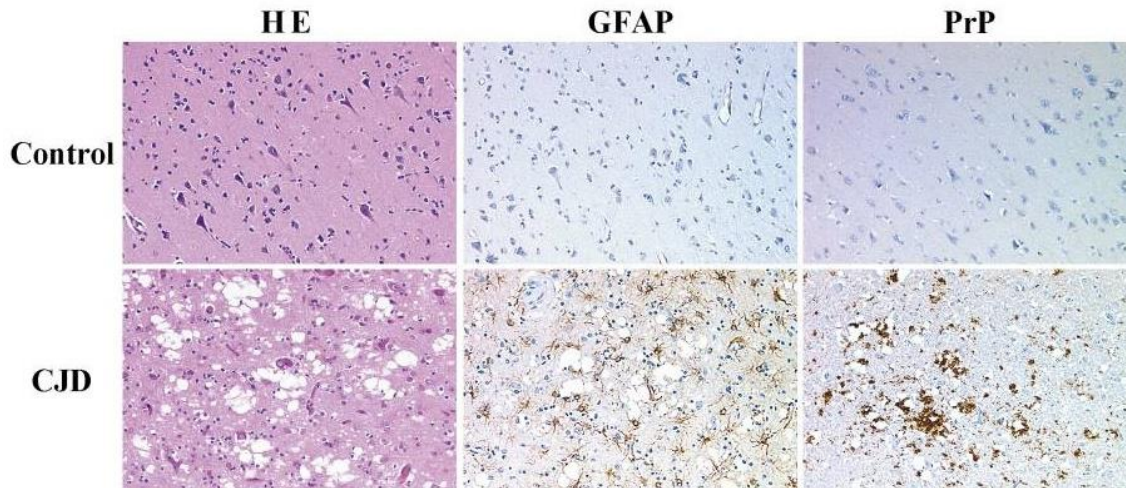
La symptomatologie des EST est exclusivement neurologique et démentielle. Aucune rémission n'est possible. Elle évolue toujours vers le décès de l'individu. Quelle que soit la maladie à prions impliquée, le tableau clinique associe une ataxie cérébelleuse (trouble de la coordination des mouvements), des myoclonies (atteinte musculaire traduite par des contractions rapides et involontaires) et une démence progressive, témoin d'une atteinte du système nerveux central.

2.1.2 Dégénérescence du système nerveux central

L'étude neuropathologique révèle une triade caractéristique de lésions neurodégénératives constamment observées dans les EST. Les lésions tissulaires engendrées par les prions ne sont présentes que dans le SNC. Aucun autre organe n'est atteint. De plus, il n'y a ni réaction immunitaire, ni réaction inflammatoire. Mort neuronale, spongiose extensive et gliose de type astrocytaire constituent la triade, constamment retrouvée. La spongiose est un processus qui dissocie les cellules neuronales les unes des autres, formant un œdème intercellulaire. Les lésions ont ainsi l'aspect d'une éponge. La prolifération des cellules qui entourent les neurones (cellules gliales) est constamment retrouvée dans les EST. Ce mécanisme de prolifération constitue la gliose.

La mort neuronale est massive et probablement apoptotique. Le spongiose correspond à la formation de cavités appelées vacuoles, de taille variable. Elle touche le cortex cérébelleux, le cortex cérébral et les noyaux gris centraux. La gliose quant à elle,

correspond à une activation et une prolifération astrocytaire, accompagnée d'une activation microgliale.



Coupes histologiques et immunohistologiques de cortex frontal post-mortem d'un patient contrôle sans syndrome neurologique (coupe « control ») et d'un patient atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (coupe « CJD »). Les coupes de cerveaux sont colorées avec de l'hématoxyline-éosine (colonne de gauche « HE ») ; elle colore les noyaux en bleu-violet et le cytoplasme en rose. Les coupes marquées avec un anticorps anti-GFAP reconnaissent la protéine GFAP des cellules gliales (colonne du milieu « GFAP »). Les coupes marquées avec les anticorps anti-PrP reconnaissent la protéine PrP (colonne de droite). La perte neuronale et la spongiose sont visibles en blanc. La gliose et les dépôts de la PrP sont visibles respectivement par le marquage des anticorps anti-GFAP et anti-PrP des sections de cortex de patient atteints de la Maladie de Creutzfeld-Jacob (MCJ).

Figure n°2 Caractéristiques neuropathologiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

(Aguzzi A., 2001)

Des dépôts agrégés de protéine prion formant des plaques amyloïdes peuvent siéger dans le SNC. Ils sont retrouvés chez les individus atteints de MCJ, du syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) et du kuru. Dans les autres formes de maladies à prions, ils ne sont pas systématiquement présents. Ces plaques sont constituées de dépôts extracellulaires de PrPres en fibrille. Trois formes de plaques amyloïdes peuvent être distinguées :

- **Plaque de type kuru.** Ce sont des plaques arrondies avec un cœur dense entouré de fibrille radiaire.
- **Plaque multicentrique.** Ces plaques sont caractéristiques du SGSS. Elles sont formées de plusieurs foyers denses de dépôts amyloïdes associés à des dépôts de matériels amorphes non organisés, en structure amyloïde.
- **Plaques florides.** Ce sont des plaques de type kuru entourée d'une couronne de vacuoles. Elles sont retrouvées dans la variante de la MCJ.

2.1.3 Absence diagnostic et de traitement

En dehors du diagnostic de probabilité par le tableau clinique de la maladie déclarée, il n'existe pas de diagnostic. En revanche, seul l'examen anatomopathologique post mortem permet de caractériser des lésions spécifiques du SNC et de définir un diagnostic de certitude. Le dosage de certains marqueurs tels que la protéine 14.3.3 dans le liquide céphalorachidien est possible mais ne permet pas de constituer un diagnostic.

Les EST ne disposent pas de traitements préventifs ou curatifs. A l'heure actuelle, plusieurs molécules ont été candidates comme traitement de la maladie mais aucune n'a été efficace.

2.1.4 Accumulation de la protéine prion intracérébrale

La présence de la protéine prion anormale et son accumulation sous forme d'agrégats dans le cerveau est l'élément le plus caractéristique des maladies à prions. Son accumulation est proportionnelle au titre infectieux.

2.2 Caractéristiques communes avec les autres pathologies

2.2.1 Maladies neurodégénératives

Les EST et les maladies neurodégénératives ont en commun l'agrégation et la dissémination d'une protéine cérébrale à conformation anormale. Ces protéines présentes dans les pathologies neurodégénératives autres que les EST, sont appelées « prion-like » par analogie à leurs comportements similaires à celui des prions.

Les malades atteints de la maladie de Huntington présentent une accumulation de la protéine Huntingtine, à l'origine d'une dégénérescence neuronale. La protéine Huntingtine est essentielle au bon fonctionnement cellulaire. Elle a une fonction anti-apoptotique neuronale.

L'agrégation de la protéine alpha-synucléine est quant à elle retrouvée dans la maladie de Parkinson. La pathogénèse de cette maladie est directement liée à la propagation dans les neurones de fibrilles constituées d'alpha synucléine.

Dans la maladie d'Alzheimer, c'est le peptide bêta-amyloïde qui est pourvu d'une activité « prion-like ». Différents travaux suggèrent que la protéine prion serait un acteur de cette maladie. Le prion semble interagir avec l'oligomère A bêta. Il agirait comme un

récepteur de cet oligomère et provoquerait une perte de la plasticité synaptique (Bate C. et Williams A., 2011).

2.2.2 Cancers

Dans les cancers du sein, du colon et du rein, il y a une résistance au TNF alpha. Le facteur de nécrose tumorale (TNF alpha) est un agent qui recrute des médiateurs (les lymphocytes et les macrophages) pour éliminer les agents pathogènes. Cette résistance au TNF alpha est concordante avec le niveau d'expression des prions. Plus l'expression de la protéine prion est marquée, plus la résistance au TNF alpha est présente (Yap YH. et Say YH. 2012). Il est également intéressant de noter la surexpression de la protéine prion dans les cellules de cancer gastrique (Liang J. *et al.*, 2006).

Par ailleurs, la protéine p53 qui a un rôle connu comme marqueur oncogène suppresseur de tumeur, adopte un comportement « prion like ». C'est-à dire qu'elle s'agrège de cellules en cellules comme les prions.

Chapitre 3

Des maladies humaines et animales

3.1 Généralités

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles forment un groupe d'affections neurodégénératives. Elles touchent un large nombre de mammifères dont l'Homme. Le tableau clinique de la maladie est le reflet de l'atteinte du système nerveux central, associant divers signes neurologiques. Elles sont rares, puisqu'on compte en moyenne 100 à 150 cas par an en France. Elles touchent 1 à 2 cas par millions d'individus par an dans le monde. Malgré leur faible incidence, ce groupe de pathologies conduit inévitablement à la mort du malade atteint.

Quatre types de maladies à prions humaines distinctes sont décrites : le Kuru, le Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, l'Insomnie Fatale Familiale (IFF) ou Sporadique, la Maladie de Creutzfeldt-Jakob et plus récemment identifiée, la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme atypique de la MCV a vu le jour par franchissement de la barrière d'espèce de l'ESB à l'homme. Elle constitue un enjeu de santé public majeur.

Pour la majorité des maladies à prion humaines, la forme est sporadique (80%). Aucun facteur de risque, facteur de contact ou mutation n'a été identifié. Les formes génétiques sont présentes dans 15% des cas avec la mutation PRNP dans le gène de la protéine. La forme infectieuse des maladies à prions est quant à elle d'origine iatrogène, transmise par des greffes ou par l'utilisation d'instruments chirurgicaux insuffisamment décontaminés.

En 2008, une nouvelle forme de maladie à prions humaine a été rapportée. Elle détient toutes les caractéristiques des maladies à prions à l'exception d'une seule. Il n'y a pas d'accumulation de la protéine prion résistante (Gambetti P. *et al.*, 2008).

Le tableau ci-dessous résume les différentes encéphalopathies spongiformes humaines (ESTH) existantes et leurs caractéristiques principales.

Noms	Mode de transmission	Date (1)	Age moyen (2)	Durée (3)
ESTH sporadique				
MCJ sporadique	Idiopathique Mutation somatique ou conversion spontanée de PrPc en PrPsc	1920	65 ans	6 mois
IFS	Apparition spontanée	1992	36 à 70 ans	15 à 27 mois
ESTH génétique				
MCJ familiale	Mutation héréditaire du gène <i>Prnp</i>	1924	42 ans	2 à 51 mois
IFF	Mutation héréditaire du gène <i>Prnp</i>	1922	49 ans	13 mois
SGG	Mutation héréditaire du gène <i>Prnp</i>	1936	40 ans	3 mois à 10 ans
ESTH acquises				
Kuru	Cannibalisme	1957	-	3 à 6 mois
MCJ iatrogène	Actes chirurgicaux et neurochirurgicaux Exposition accidentelle à des tissus ou produits contaminés	1977	10 à 29 ans après contamination	4 à 9 mois
MCJ variante	Consommation de produits d'origine bovine contaminée par l'ESB Transfusions Produits sanguins	1996	29 ans	15 mois

(1) Date de la première description (2) Age moyen d'apparition de la maladie

(3) Durée d'évolution de la maladie

Tableau n°2 : Origines des Encéphalopathies Spongiformes Humaines

(Beauvais P., 2005)

Parmi les maladies à prions animales figurent la tremblante des petits ruminants. Cette maladie affecte les moutons (Tremblante du mouton) mais également les autres ovins et les caprins. Les maladies à prions animales touchants les félins domestiques ou en captivité sont issues du franchissement de la barrière d'espèce de l'ESB. Ce sont les Encéphalopathies Spongiformes des félins.

Diverses autres pathologies ont été décrites : le Syndrome de Dépérissement Chronique chez les cervidés sauvages ou captifs nord-américains et l'Encéphalopathie Transmissible du Vison. Plus récemment, deux autres formes ont été découvertes chez les ovins en Norvège, la Tremblante Atypique ou Nor98 et l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine Amyloïdes ou BASE chez les bovins.

Les encéphalopathies spongiformes animales (ESTA) et leurs origines sont décrites ci-dessous.

Noms	Espèces	Mode de transmission	Date (1)	Age (2)	Durée (3)
Tremblante du mouton	Ovins Caprins	Verticale ou horizontale	1732	2 à 3 ans	6 mois
ES vison	Visons	Voie alimentaire (carcasse d'ovin ou de bovins)	1947		
MDC	Cervidés	Horizontale	1967		
ES bovine	Bovins, ruminants de zoos	Voie alimentaire Ingestion de l'agent des ESB (farine animale)	1986		
ES féline	Félidés domestiques ou de zoos	Voie alimentaire Ingestion de l'agent des ESB	1992		
ES amyloïde bovine	Bovins	Inconnue	2004		

(1) Date de la première description (2) Age moyen d'apparition de la maladie (3) Durée d'évolution de la maladie

Tableau n°3 : Origines des Encéphalopathies Spongiformes Animales

(Beauvais P., 2005)

3.2 Les maladies à prion humaines

3.2.1 Les Encéphalopathies Spongiformes Subaigues Transmissibles (ESST) humaines sporadiques

Les EST sporadiques d'origines humaines regroupent deux maladies distinctes : la Maladie de Creutzfeld Jacob sporadique et l'Insomnie fatale sporadique.

3.2.1.1 Maladie de Creutzfeld Jacob sporadique

Contexte

La MCJ sporadique est une pathologie démentielle présénile décrite au début du XXème siècle. Elle a été découverte initialement en 1920 par le Dr Hans-Gerhard Creutzfeld, clinicien et professeur de neurologie et psychiatrie à l'université de Kiel. Ses travaux ont été repris par le neuropathologiste Dr Alfons Jacob un an plus tard, d'où le nom de la maladie. Cette pathologie est marquée par son caractère cosmopolite et sa prévalence. Elle représente 85% de la totalité des EST. La forme sporadique de la MCJ est majoritaire par rapport aux deux autres formes de cette pathologie, familiale et iatrogène. Celle ci représente 85 à 90% des MCJ. Pour cela, elle est caractérisée comme la forme « classique » de la maladie. Alors qu'il s'agit de l'EST la plus retrouvée, cette forme de la MCJ est caractérisée par une incidence relativement faible avec 1 à 2 cas par an et par millions d'habitants. (Ladogana A.*et al.*, 2005; Begue C. *et al.*, 2011).

L'étiologie de la maladie de Creutzfeld-Jacob sporadique (MCJsp) reste à ce jour inconnu. Aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence bien que de multiples études aient été réalisées. Elles ont exploré l'hypothèse d'antécédents familiaux, de relation avec une activité professionnelle à risque ou encore celle de milieux socio-économiques, climatiques et culturels.

Clinique

La MCJsp est une pathologie d'incubation longue et silencieuse. Elle évolue inévitablement vers le décès du patient atteint. Elle affecte les deux sexes sans distinction et débute en moyenne à 65 ans. Elle peut toucher des sujets âgés de 14 à 83 ans. La clinique de la maladie se résume en une encéphalopathie myoclonique d'évolution rapide, sans rémission. Les formes juvéniles de la maladie sont très rares et ne présentent aucun caractère distinctif des formes adultes. (Cousens S. *et al.*, 1997 ; Will RG. *et al.*, 1998).

Le tableau clinique initial de la maladie est décrit par des prodromes non spécifiques. Ils apparaissent dans les semaines précédant le début de la maladie. L'asthénie, les troubles du sommeil et du comportement alimentaire, la perte de poids sont ainsi présents. Dans la plupart des cas, la phase de prodrome est absente et la maladie se déclare d'emblée par des symptômes attribuables à une atteinte du système nerveux. Ces symptômes peuvent s'installer insidieusement ou à l'inverse et plus rarement, aussitôt en quelques jours ou quelques heures (dans 15% des cas) (Brown P. *et al.*, 1994).

Dans ces cas minoritaires, la MCJ a une présentation pseudo-vasculaire. La sémiologie se distingue par une hémiplégie simulant un accident vasculaire, des céphalées inhabituelles associant une confusion mentale. D'autres symptômes sont à noter : une vision trouble, des troubles de l'équilibre, une maladresse des gestes ainsi qu'une paresthésie¹ des membres (Blanc C. *et al.*, 2016).

La MCJsp majoritairement observée (85% des cas) est à début subaigu. Elle se distingue par plusieurs tableaux cliniques au début de la pathologie (Brown P. *et al.*, 1994) :

¹Paresthésie : Trouble de la sensibilité se traduisant par une sensation de fourmillement, engourdissement ou de brûlure.

- Dans 35% des cas, **des troubles mentaux** apparaissent sous forme de perte graduelle de la mémoire. Le sujet atteint a une impossibilité à se rappeler des évènements et noms récents, des difficultés à se repérer en environnement familial associé à une confusion mentale. Des troubles du comportement s'y combinent souvent, traduits par un état d'agitation, dépressif ou plus rarement agressif. L'atteinte des fonctions corticales supérieures est souvent apparente, traduite par une difficulté à compter, trouver les mots et écrire correctement.
- Dans 34% des cas, **les signes neurologiques** à prédominance cérébelleuse sont présents. Ils sont traduits par une ataxie² et un nystagmus³. Des troubles visuels s'y associent fréquemment par une diplopie ou hémianopsie⁴, hallucination, anomalie de la vision des couleurs, distorsion des formes. Moins fréquemment sont retrouvés les céphalées, les mouvements involontaires et la paresthésie.
- Dans 31% des cas, **les signes neurologiques et mentaux** apparaissent simultanément.

La phase d'état est caractérisée par l'aggravation progressive de la sémiologie du début, associant des manifestations diverses liées à une atteinte diffuse du système nerveux central. Un **syndrome cérébelleux** évident est décrit dans 80% des cas expliquant ainsi la triade sémiologique : les troubles de la marche et de l'équilibre, la maladresse dans les mouvements rapides et la dysarthrie (trouble de l'articulation de la parole).

La **démence** est présente au premier plan dans la MCJsp. Elle est associée dans 80% des cas à des **myoclonies** d'apparition spontanée ou provoquées par un stimulus (sensitif ou

²Ataxie : Trouble de la coordination fine du mouvement volontaire d'origine neurologique.

³Nystagmus : Mouvement involontaire saccadé des globes oculaires liés à une perturbation de la coordination des muscles de l'œil.

⁴Hémianopsie : Perte de la vue dans une moitié du champ visuel.

auditif). Les myoclonies correspondent à des contractions musculaires rapides, involontaires et de faible amplitude. Outre ces signes majeurs et très caractéristiques de la maladie, des **troubles végétatifs** sont souvent signalés : perte de l'appétit et de la soif, épisodes récurrents d'hyperthermie, d'hyperhidration et des fluctuations de la pression artérielle.

La MCJ est d'évolution très rapide et le décès ne tarde pas à survenir. Les malades deviennent grabataires, état lié à l'aggravation du syndrome cérébelleux. Ils décèdent en moyenne après 6 mois d'évolution de la maladie. Dans 90% des cas l'espérance de vie ne dépasse pas un an.

Dans quelques cas, la présentation clinique de la MCJsp peut être différente de la forme classique, décrite précédemment. Le tableau clinique polymorphe de ces formes est caractérisé par une chronologie d'apparition et un agencement de symptômes atypiques. Une distribution des lésions histologiques particulière dans le cerveau est également corrélée aux différentes présentations cliniques. La présence de diverses souches de prion et le génotype de l'hôte, à savoir la nature du codon 129, constituent deux facteurs à l'origine du polymorphisme de la MCJsp.

La **forme occipitale ou amaurotique** de Heidenhain est caractérisée par des symptômes visuels initiaux (cécité corticale, agnosie visuelle) (Heidenhain A. 1929).

Il a été identifié la **forme thalamique** de Garcin marquée par l'intensité de la démence et des mouvements anormaux. La **forme stratonigrale** associe une prédominance du syndrome extrapyramidal (rigidité, tremblement au repos, akinésie) et des mouvements anormaux (Garcin R. *et al.*, 1963).

La **forme japonaise ou panencéphalique** est particulière pour sa longue durée d'évolution et les lésions sévères de la substance blanche qu'elle provoque. Elle est définie cliniquement par une tétraplégie et un mutisme akinétique (Sadatoshi T. et Yoshogoro K. 1983).

La **forme cérébelleuse ou ataxique** de Brownwell et Oppenheimer présente au début de la maladie des fonctions intellectuelles conservées et une ataxie cérébelleuse.

Faisant initialement partie des EST, la **forme amyotrophique** a été exclue de cette classification après relecture attentive des cas. Elle a été rattachée aux maladies dégénératives du second motoneurone (Master CL. et Gadjusek DC., 1982).

Examens paracliniques

La preuve définitive du diagnostic de la MCJsp est post-mortem, par un examen neuropathologie et une inoculation à l'animal. La plupart des examens complémentaires sont normaux, contrastant ainsi avec la gravité des symptômes présents. Néanmoins, certains examens paracliniques présentent une forte valeur présomptive. Ils peuvent ainsi être réalisés au vivant du malade pour appuyer le diagnostic dans un contexte de clinique évocatrice.

Les examens paracliniques utiles à la MCJsp sont au nombre de trois : la ponction lombaire avec l'analyse du liquide céphalorachidien, l'encéphaloelectrogramme permettant l'appréciation de l'activité électrique du cerveau et l'imagerie à résonance magnétique.

- **Cytochimie du LCR**

Les résultats des études en cytochimie du LCR à partir de la ponction lombaire sont perturbés dans la MCJsp. La protéine 14.3.3 qui joue un rôle dans la régulation des signaux intracellulaires et la protéine tau (Tubulin-Associated Unit) qui est normalement associée aux microtubules du cytosquelette, sont détectées dans 90% des cas dans le LCR à des taux augmentés. La protéine 14.3.3 constitue le meilleur marqueur de souffrance neuronale dans la MCJsp en raison de sa spécificité et sa sensibilité satisfaisante. Elle présente une meilleure valeur diagnostique au stade évolutif de la maladie, justifiant ainsi un dosage répété de ces marqueurs de souffrance neuronale au cours de la maladie (Hsich *et al*, 1996).

La détection de protéine neuronale NSE (Neuron Specific Enolase), peut constituer un test fiable chez un patient présentant un contexte clinique évocateur. Cette protéine est localisée dans le cytoplasme des neurones. Elle constitue un biomarqueur qui évalue l'altération des neurones. En revanche, sa sensibilité moindre par rapport aux tests précédents limite son usage. Elle constitue également un marqueur du cancer du poumon à petites cellules, du neuroblastome et du mélanome malin.

- **Imagerie neuroradiologique**

Les examens d'imagerie neuroradiologique utiles dans la MCJsp sont le scanner cérébral et l'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM). Ils sont normaux ou révèlent une atrophie corticale (AlaouiA. *et al.*, 2019). Celle-ci est non spécifique et proportionnelle à la durée d'évolution de la maladie.

- **Electroencéphalogramme**

L'électroencéphalogramme (EEG) peut être anormal au cours de la MCJsp. Il présente des changements caractéristiques en fonction du stade de la maladie, nécessitant ainsi une mesure répétée de celui-ci. Les anomalies à l'EEG peuvent être transitoires ou encore, apparaître que tardivement au cours de l'évolution de la pathologie.

L'activité électrique est ralentie au début de la pathologie et présente une activité de la rythmique frontale diffuse. Ce rythme est pathologique chez l'adulte éveillé et permet de suivre l'évolution d'une souffrance cérébrale.

Après 6 à 8 semaines d'évolution, apparaissent des décharges d'ondes lentes périodiques de l'ordre de 1 ou 2 Hz. Ces éléments sont très évocateurs de la maladie et témoins d'une souffrance neuronale. Outre ces éléments, le tracé de l'EEG est quasi-systématiquement anormal : pointes, polypointes sont observées. Ces anomalies dites paroxystiques correspondent à une décharge électrique anormale brève dans le cerveau (Court L. et Bert J., 1995).

Ces éléments ne peuvent être exploités seuls sans examen clinique puisqu'ils ne sont pas pathognomiques de la MCJsp. D'autres situations pathologiques sont sujettes à ces perturbations de l'EEG : la maladie de la démence à corps de Lewy (Steinhoff BJ. *et al.*, 2004).

- **Examens complémentaires**

Les **prélèvements usuels** sont normaux. Il n'y a ni syndrome inflammatoire, ni désordre immunitaire. Les réactions croisées entre les protéines sériques et celles du LCR rendent inexploitables le dosage des protéines tau et protéine 14.3.3 dans le sang.

L'**électrorétinogramme** est un examen fonctionnel de la rétine qui permet l'étude de son activité électrique. Dans la MCJsp, une anomalie est notée très précocement et constamment. Cependant le manque de spécificité de l'examen le rend inexploitable. (De Seze J. *et al.*, 1998)

La **biopsie de l'amygdale** est négative pour la MCJsp.

- **Examens neuropathologique du cerveau**

L'étude morphologique post-mortem en microscopie optique du SNC permet le diagnostic certain de la MCJsp. Celui-ci révèle des lésions typiques, une spongiose, une gliose astrocytaire et une perte neuronale sévère qui touche la substance grise. La perte neuronale prédomine essentiellement dans les couches profondes du cortex, également dans les noyaux gris, le thalamus et dans le cortex cérébelleux.

Les plaques amyloïdes sont en quantité rare dans la forme sporadique de la MCJ (moins de 10%) (Haus JJ. *et al.*, 2001).

Génétique : polymorphisme du codon 129

A l'heure actuelle, aucun facteur favorisant indiscutable n'a vu le jour. Aucune mutation dans le gène codant pour la protéine prion n'a été identifiée. La surveillance épidémiologique, renforcée par la mise en place en 1993 du réseau européen *European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network* a permis de définir

l'homozygotie du codon 129 comme facteur de susceptibilité génétique dans la population caucasienne.

Les études génétiques du gène de la PrP ont permis de mettre en évidence la présence de mutations ou insertions du gène de la protéine prion et ainsi déterminer la nature du codon 129. Le codon 129 est sujet à un polymorphisme biallélique. Il permet de définir trois génotypes possibles : Méthionine/ Méthionine (MM), Méthionine/ Valine (MV) et Valine/ Valine (VV).

Les études ont montré que le polymorphisme (MM) en position 129 de la protéine PrP humaine constitue un facteur de susceptibilité génétique important dans la population caucasienne. La présence de l'allèle V semble conférer une résistance partielle. En effet, plus de 80% des patients atteints de MCJ sporadique sont homozygotes MM en 129. (Palmer MS. *et al.*, 1991). L'homozygotie MM constitue un facteur de risque de la forme sporadique de la MCJ. Le risque de développer la MCJsp pour les homozygotes MM est six fois plus élevé que chez les hétérozygotes MV et trois fois plus que chez les homozygotes VV. Ces pistes pourraient expliquer l'étiologie des cas sporadiques par une mutation somatique du gène codant la PrPc dans un nombre très limité de neurones difficilement détectables. Elle pourrait également être due à la conversion spontanée de la PrPc en sa forme pathogène (Prusiner SB., 1998).

Classifications

Deux classifications ont été dressées dès lors que la MCJsp fut découverte. Alors que l'une se base sur les critères cliniques et les résultats des examens paracliniques, l'autre s'appuie sur les données génétiques. La MCJsp peut être ainsi décrite selon la classification de Masters ou la classification moléculaire.

- **Classification de Masters**

La classification de Masters est une forme reprise et adaptée d'une première classification proposée initialement en 1979 (Masters *et al.*, 1979), confrontée à des travaux menés sur 124 cas anatomiquement vérifiés (Brown *et al.*, 1979). Elle est essentielle pour la surveillance et l'étude épidémiologique de la MCJsp.

La classification de Masters se base sur certains critères diagnostiques : les signes cliniques et les résultats des examens complémentaires. Elle est classée en trois catégories selon le degré de certitude diagnostique : cas possibles, cas probables et cas certains. Le tableau ci-dessous reprend les critères diagnostics de la MCJsp selon la classification de Masters.

Cas possible	Cas probable	Cas certain
Démence	Démence	Démence
+	+	+
2 signes cliniques	2 signes cliniques	2 signes cliniques
+	+	+
Durée d'évolution < 2ans	EEG caractéristique ou hypersignaux à l'IRM dans les noyaux gris centraux	Confirmation neuropathologique
	ou	ou
	Cas possible et protéine 14.3.3 présente dans le LCR	Présence de la PrPres (Western Blot)

Les signes cliniques considérés sont : myoclonies, troubles visuels ou syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal ou extrapyramidal, mutisme akinétique.

Tableau n°4 : Classification de Masters

(Données issues de Dubois B., 2015)

- **Classification moléculaire**

La classification moléculaire de la MCJsp a été proposée en 1990. Elle est définie selon le polymorphisme du codon 129 et le type de PrP observée en électrophorèse de type Western Blot sur des prélèvements de cerveau. La symptomatologie, les résultats d'examens complémentaires (Zerrl. *et al.*, 2000) et les lésions neuropathologiques (Hauw JJ. *et al.*, 2000) ont été confrontés aux profils biochimiques obtenus (Parchi P. *et al.*, 1999).

Les deux types de fragments retrouvés après digestion enzymatique par la protéinase K de l'homogénat de cerveau et soumis à l'électrophorèse mesurent respectivement 21kDa pour le type 1 et 19kDa pour le type 2. Ils sont divisés en trois sous-types selon le génotype du codon 129 (MM, MV, VV). La classification moléculaire ainsi proposée est composée de six formes distinctes. Ces diverses formes caractérisées par le profil de migration en Western-blot et le polymorphisme du codon 129 sont en faveur de l'existence de souches de prions diverses.

La **forme MM1 ou MV1** est la plus fréquente, 70% des patients atteints de MCJsp présentent cette forme. C'est la forme classique de la MCJsp, caractérisée par une durée d'évolution courte de 4 mois. Cliniquement elle est décrite par l'installation rapide d'une démence, de myoclonies précoces, une atteinte visuelle et une ataxie tardive. Les plaques amyloïdes sont généralement absentes. L'EEG est quant à lui caractéristique. Un taux de protéine 14.3.3 dans le LCR est systématiquement augmenté (Dubois B. et Michon A., 2015).

La **forme VV2** est à prédominance ataxique, marquée par une démence tardive et un EEG normal. Elle est soulignée par des plaques amyloïdes nettes. Le taux de protéine 14.3.3 est augmenté dans la majorité des cas (75%). La durée d'évolution de la maladie est en moyenne de 6 mois et demi (Dubois B. et Michon A., 2015).

La **forme MV2** représente 9% des malades. Les troubles cognitifs prédominent au début de la maladie, associant à ceux-ci une ataxie cérébelleuse. L'EEG est normal et la protéine 14.3.3 dans le LCR est peu souvent élevée. Les examens neuropathologiques révèlent de nombreuses plaques florides de type kuru. La durée d'évolution de la maladie est longue, de 17 mois en moyenne (Brandel JP. *et al.*, 2008).

La **forme VV1** est très rare. Elle se distingue cliniquement des autres formes par une démence progressive et une aphasie⁵. L'EEG est non caractéristique et l'évolution est longue, de 15 mois en moyenne (Brandel JP. *et al.*, 2008).

La **forme MM2** peut être thalamique ou corticale. Elle représente 5% des malades. La forme thalamique du type MM2 présente une ataxie et une insomnie alors que l'autre forme MM2 est caractérisée par une démence progressive. La durée d'évolution est de 16 mois. L'EEG n'est quant à lui pas caractéristique. (Brandel JP. *et al.*, 2008)

3.2.1.2 Insomnie fatale sporadique

L'insomnie fatale sporadique (IFS) est une nouvelle forme d'Encéphalopathie Spongiforme transmissible humaine. Elle a été individualisée à partir de sept cas décrits en 1999 et 2000 (Mastrianni JA.*et al.*, 1999 ; Parchi P.*et al.*, 1999 ; Scaravilli F. *et al.*, 2000).

La forme familiale de l'insomnie fatale est connue depuis 1985. Celle-ci présente une mutation ponctuelle sur le codon 178 du gène codant pour la protéine prion, à la différence de la forme sporadique qui s'y trouve absente. C'est cette différence génétique qui a conduit à individualiser une nouvelle forme d'ESTH.

⁵Aphasie : Trouble du langage provoqué par des lésions du système nerveux central

Les deux formes d'insomnie fatale ont un tableau clinique quasiment similaire. Au premier plan siège des troubles du sommeil (insomnie), associés à une atteinte cognitive modérée d'apparition tardive. L'IFS dure en moyenne entre 15 et 27 mois et débute entre 36 et 70 ans.

Les résultats des études neuropathologiques des deux formes de la maladie sont très similaires. Une atrophie très localisée et presque exclusive du thalamus est observée. L'examen révèle également une perte neuronale sévère et une gliose, à l'exception de la spongiose qui est absente.

Tout comme l'IFF, les sept patients présentant la forme sporadique de l'insomnie fatale sont caractérisés biochimiquement par une PrPres de type 2 (19kDa). Ce caractère biochimique correspond au fragment obtenu après digestion de la protéine par la protéinase K. La technique électrophorétique par Western Blot permet d'étudier la répartition des 3 types de glycoformes et distinguer la forme non glycolysée de la protéine selon leurs poids moléculaires. Ainsi, dans l'IFS aucune prédominance entre les trois bandes de glycosylation n'est présente alors que la bande non glycolysée est presque absente dans la forme génétique. Cette caractéristique biochimique de IFS est la même que celle de la MCJsp.

3.2.2 Les Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles humaines génétiques

Les EST humaines génétiques représentent 7 à 12% des maladies à prions humaines. Elles regroupent quatre pathologies héréditaires : la MCJ familiales (MCJf), l'insomnie fatale familiale, le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS) et les démences à prions.

La répartition de ces maladies est particulière, elles ne touchent que quelques familles seulement. Vingt familles sont concernées par le SGSS. Cinquante sept cas ont été décrits dans vingt sept familles différentes pour l'IFF (Montagna P., 2005) et une douzaine de familles ont été identifiées pour la MCJf (Brown P. *et al.*, 2000).

La transmission des EST humaines génétiques s'effectue sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance⁶ variable. La susceptibilité génétique⁷ est déterminée par le polymorphisme du gène codant pour la protéine prion. Une mutation dominante ou une insertion (plus rare), sont retrouvées dans le génotype de la protéine prion dans chacune des maladies constituant les EST humaines d'origine génétique. Ces mutations du gène sont codées par le chromosome 20 de la protéine prion et provoquent une modification de l'état de la PrP normale en forme anormale.

⁶Pénétrance : Portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant.

⁷Susceptibilité génétique : Prédisposition génétique. Elle comprend à la fois les facteurs héréditaires (gènes hérités des parents) et la combinaison génétique propre à chaque individu.

3.2.2.1 Maladie de Creutzfeldt Jakob génétique

Forme familiale

La forme génétique de la MCJ ne représente qu'une faible proportion de toutes les MCJ recensées (sporadique, iatrogène, professionnelle, variante). Cette proportion de la maladie (5 à 10%) contraste avec le grand nombre de mutations du gène de la PrP existantes. L'étude du type de mutations impliquées est importante car il conditionne le tableau clinique de la pathologie. Il peut toutefois varier dans une même famille, d'un individu à l'autre ou d'une génération à l'autre.

Les mutations ponctuelles faux-sens sont les plus retrouvées. Elles entraînent une substitution d'un acide aminé dans la protéine correspondante à la mutation. Quatre mutations ponctuelles faux-sens situées sur les codons 102, 178, 200 et 210 sont retrouvées majoritairement parmi les vingt-quatre connues à ce jour. Plus rarement, il s'agit de mutations (vingt-sept) à l'origine d'insertions de 1 à 9 répétitions d'octapeptides (24 paires de base) entre les codons 51 et 91 dans la partie initiale du gène (Rossi G. *et al.*, 2000). Ces dernières sont difficiles à étudier car elles n'ont été que très peu retrouvées. En effet, chaque insertion n'a été identifiée que dans une seule famille (Owen F. *et al.*, 1990).

Génétique : mutations 178 et 200

Les mutations sur le codon 178 et 200 sont de loin les plus fréquentes. Elles représentent 50% des mutations parmi les formes génétiques de la MCJ (Peoc'h K. et Laplanche JL., 1999).

La **mutation 178** est responsable de l'apparition d'une valine en position 129 sur l'allèle muté (Goldfarb LG., *et al.*, 1991). Cette mutation détermine le phénotype de la MCJf. L'homozygotie Valine - Valine entraîne une légère différence de la MCJ par rapport à la forme sporadique. Le début de la maladie est d'apparition plus précoce (de 10 ans) et la durée de survie plus longue que l'hétérozygotie Valine - Méthionine. La symptomatologie de la maladie est similaire à la forme sporadique : nombreuses myoclonies, une démence, des troubles de la coordination, des troubles visuels et des difficultés du langage (Brown P. *et al.*, 1992).

L'activité électrique périodique à l'EEG habituellement présente dans la forme sporadique est absente dans la forme familiale. Le prion est de type 1 (21kDa) comme dans la majorité des malades qui présentent la MCJsp.

La **mutation 200** a été identifiée en 1990. C'est la mutation la plus retrouvée en France. La durée d'évolution et la symptomatologie de la MCJf sont identiques à la forme sporadique, avec un âge de début plus précoce. Néanmoins, certaines observations mettent en avant la fréquence des troubles du sommeil (Chapman J. *et al.*, 1996, Taratuto AL. *et al.*, 2002) et la possibilité d'une neuropathie périphérique associée (Meiner Z. *et al.*, 1997). Le typage biochimique de la PrPres l'identifie comme un type 1 (21kDa), sauf dans une seule des familles étudiées où la protéine prion retrouvée est de type 2.

Clinique

Le tableau clinique de la MCJf est très similaire à celui de la forme sporadique. Elle s'en distingue par l'âge d'apparition de la pathologie qui est plus précoce. Elle apparaît entre 36 et 85 ans. Son évolution est assez variable, allant de 2 à 51 mois. Le second critère

qui distingue ces deux formes est la présence quantitative dans le SNC de nombreuses plaques amyloïde dans la forme génétique de la MCJ.

3.2.2.2 Insomnie fatale familiale

Contexte

L'insomnie fatale familiale (IFF) est une pathologie héréditaire du sommeil. Cette maladie rare a été rapportée en 1985. Elle est de transmission autosomique dominante et de répartition ubiquitaire (Gambetti P. *et al.*, 1993). La maladie a suscité beaucoup de réflexions car elle présente une similitude génétique à la MCJf (mutation 178) et une ressemblance clinique avec les formes démentielles thalamiques de la MCJsp. L'insomnie fatale familiale fut finalement classée comme entité morbide à part entière. L'élément en cause dans ce classement nosologique a été le caractère biochimique différent de l'IFF avec les autres formes d'ESTH (type de glycosylation et taille de fragment de la PrPres) (Telling GC. *et al.*, 1996).

Forme génétique

Les études génotypiques de la cinquantaine de cas décrits révèlent la présence systématique d'une mutation faux-sens acide aspartique/asparagine sur le codon 178. Dans l'IFF, la mutation faux sens implique une méthionine en position 129 du gène de la protéine prion (Medori R. *et al.*, 1992; Montagna P. *et al.*, 2003). En revanche, dans la MCJf touchée par la même mutation du codon 178, une valine est présente en position 129 sur l'allèle muté. Le polymorphisme sur le codon 129 détermine ainsi le type d'EST familiale. (Goldfarb LG. *et al.*, 1992). Il peut également impliquer des variations

phénotypiques au sein d'une même pathologie, selon la nature du codon 129 sur l'allèle non muté : l'homozygotie Methionine/Methionine entraîne une évolution plus courte de la maladie. Dans la plupart des cas, l'homozygotie est rencontrée. Ainsi, la survie est de 12 mois en moyenne chez l'homozygote Méthionine/Méthionine contre 21 mois chez l'hétérozygote Méthionine/Valine.

Clinique

L'insomnie fatale familiale apparaît en moyenne à 49 ans, allant de 20 ans et 71 ans. Au stade de début, le malade peut être sujet à différentes présentations cliniques : troubles moteurs avec ataxie et dysarthrie ; troubles du sommeil associant insomnie, agitation, et rêves ; troubles de la mémoire et du repérage dans le temps ; épisodes de confusion mentale. En quelques semaines s'installe une insomnie complète et résistante à tout type de traitements médicamenteux (benzodiazépines et barbituriques). Elle s'accompagne d'un état de rêve et d'hallucinations. Un état de stupeur onirique s'installe ensuite, précédant le coma.

En dehors des anomalies caractéristiques du sommeil et de l'altération de la vigilance, plusieurs systèmes sont atteints au cours de la maladie.

Des **troubles cognitifs** sont présents au cours de la maladie, définis par une détérioration de la mémoire, du jugement, de la compréhension et du raisonnement. En dehors de la coordination visuo-motrice⁸ altérée, l'intelligence⁸ reste plutôt bien conservée. Le

⁸ Coordination visuo-motrice : coordination qui implique une synchronisation des mouvements des différents segments du corps avec l'information visuelle perçue préalablement et au cours de l'exécution.

comportement social reste normal mais tout travail professionnel devient rapidement impossible.

Les **troubles moteurs** sont retrouvés : une dysarthrie précoce, une dysphagie et une ataxie.

Des crises convulsives généralisées peuvent également avoir lieu.

L'atteinte du **système nerveux autonome** entraîne une symptomatologie particulière à la maladie : une hypersudation, associée à une tachycardie, une instabilité tensionnelle traduite par une hypertension, une fièvre et une irrégularité respiratoire.

Le **système endocrinien** est perturbé. Cette perturbation est moins marquée par rapport aux autres troubles. Elle est traduite biologiquement par des taux élevés de cortisol et des catécholamines. Les perturbations du rythme circadien de sécrétion de l'hormone de croissance, de la mélatonine et de la sérotonine reflètent l'insomnie présente dans le tableau clinique.

Le malade atteint de l'IFF devient grabataire et décède en moyenne 14 mois après l'apparition des premiers signes cliniques. Des variabilités phénotypiques ont pu être constatées au sein d'une même famille ou d'une famille à une autre. En effet, des cas atypiques où l'insomnie et la dysautonomie manquaient au tableau ont été rapportés (Taniwaki Y. *et al*, 2000).

Neuropathologie

Les études neuropathologiques de l'IFF ont permis de pointer des éléments très caractéristiques de la maladie. Elle met en évidence une atrophie à deux sièges du cerveau (le thalamus et l'olive), ainsi que des lésions très focales et discrètes (Gambetti P. *et al*, 1993). La perte neuronale et la gliose sont sévères et localisées. Dans le cortex cérébral et le cervelet, la gliose et la spongiose sont modérées mais absentes dans le reste du cerveau.

Les plaques amyloïdes sont absentes alors qu'elles sont présentes dans toutes les autres ESTH.

3.2.2.3 Syndrome de GERSTMANN-STRAUSSLER SCHEINKER

Contexte

Le Syndrome de GERSTMANN-STRAUSSLER SCHEINKER est une ESTH génétique, initialement désignée par Gerstmann sous le nom d'hétérodégénérescence spinocérébelleuse avec démence. Cette maladie de transmission héréditaire sur le mode autosomique dominant a une distribution ubiquitaire (Tranchant C. *et al.*, 1999). Néanmoins, elle est rare puisque sa fréquence est estimée de 2 à 5 cas pour 100 millions d'habitants et par an.

Clinique

Le SGSS (Syndrome de GERSTMANN-STRAUSSLER SCHNEIKER) se manifeste à un âge proche de 40 ans en moyenne, pouvant aller de 19 à 73 ans. La durée d'évolution de la maladie est extrêmement variable. Elle peut être très courte, de 3 mois ou à l'inverse demeurer jusqu'à 10 ans. C'est une durée nettement plus longue que la MCJ sporadique ou familiale (Barbanti P. *et al.*, 1996).

Il existe une hétérogénéité phénotypique chez les patients présentant le SGSS, impliquant les mutations du gène de la protéine prion. Le SGSS se caractérise par quatre grands tableaux cliniques selon la forme de début de la pathologie.

La **forme ataxique** du SGSS est la première forme de la maladie décrite historiquement. Elle présente une symptomatologie qui associe une ataxie, des troubles de la motricité oculaire, des troubles cognitifs et des signes pyramidaux. Dans la majorité des cas, les patients atteints par cette forme présentent la mutation 102 leucine. La mutation sur le codon 102 du gène de la protéine prion, entraîne la substitution d'un acide aminé par un autre : la proline en leucine. Cette mutation dite 102 leucine est à l'origine du phénotype de la forme ataxique du SGSS.

La **forme démentielle** ou **télencéphalique** est rarement retrouvée. Elle présente une détérioration intellectuelle dès le début de la maladie et une démence visible au premier plan. Des troubles cognitifs et des symptômes pseudo-bulbaires⁹ sont également présents. Cette forme est marquée par des signes pyramidaux et accessoirement par des myoclonies. La mutation retrouvée dans cette forme concerne la valine en position 117 (Tranchant *C. et al.*, 1991).

La **forme pyramidale** ou **spastique** est caractérisée cliniquement par l'association d'une démence et d'une paraplégie. La mutation 105 leucine est retrouvée dans cette forme. Celle-ci a été décrite dans seulement cinq familles d'origine japonaise (Yamada M. *et al.*, 1999).

Dans la **forme mixte** du SGSS, les divers symptômes présents dans les autres formes coexistent.

⁹Symptômes pseudo-bulbaires : ensemble de signes clinique se manifestant par des troubles de la déglutition et de la phonation provoqués par des lésions de neurones moteurs centraux.

Génétique et mutation

Le SGSS est associé à un certain nombre de mutations ponctuelles du gène codant pour la protéine PrPc. Deux principales mutations sont retrouvées : la mutation 102 et la mutation 117.

La **mutation 102** détermine la forme ataxique du SGSS. Décrite au Japon et dans plusieurs pays d'Europe, elle survient vers l'âge de 40 ans. L'évolution de la maladie peut durer de 1 an à 11 ans. Il a été retrouvé une méthionine sur le codon 129 du gène de la protéine prion pour tous les cas décrits, sauf dans une observation. En revanche pour les autres mutations, une valine est présente sur le codon 129. Cette homozygotie ou hétérozygotie du codon 129 ne semble pourtant pas intervenir sur le phénotype de la maladie.

Quelques cas d'insertion de séquences répétitives d'octapeptide ont été décrits chez les familles présentant le SGSS. Ils déterminent ce phénotype lorsque le nombre d'insertion est grand (216 paires de base, 192 paires de base). Dans ces quatre familles, le SGSS est associé à une insertion de séquences de peptides composés de huit acides aminés. La taille de ces insertions qui détermine ce phénotype, mesure dans certains cas 216 paires de bases et dans d'autres, 192 paires de bases. Un nombre limité d'insertion de séquences répétitives d'octapeptide y sont aussi retrouvés. Les études neuropathologiques corrélées à la génétique ont permis de relier les dépôts de plaques d'amyloïdes avec quatre mutations spécifiques (Brown K. et Mastrianni JA., 2010).

Neuropathologie

Le SGSS présente comme les autres ESTH une perte neuronale, une spongiose et une gliose. En revanche, les dépôts abondants de la PrPres formant de nombreuses plaques

amyloïdes, pour la plupart multicentriques, sont caractéristiques de la neuropathologie. Ces plaques formées de fragments de 7 à 11kDa de la partie centrale de la PrP sont spécifiques du SGSS. Autour des plaques siègent une neurodégénérescence neurotoxic et fibrillaire quasi constante.

3.2.2.4 Démence à prion

Les « démences à prions » correspondent aux formes atypiques d'ESTH. Elles présentent dans le gène de la PrP des mutations ou insertion d'octapeptides. Seul un faible nombre de cas ont été rapporté, rendant impossible la description d'un tableau clinique homogène et précis de la pathologie. Il est cependant possible de noter au premier plan une démence isolée, ou pouvant être associée à quelques signes neurologiques variables. Aucune particularité neuropathologique n'a pu être mise en évidence. Le début de la maladie se faisant entre 21 et 82 ans, celle-ci peut perdurer de 2 mois à 18 ans (Beauvais P. 2005).

L'angiopathie amyloïde cérébrale PrP positive est une forme de maladie à prion initialement diagnostiquée comme maladie d'Alzheimer. Seul un cas a été décrit jusqu'alors. C'est une maladie présumée sporadique touchant un jeune homme japonais de 38 ans chez qui s'est développée une démence progressive mais sévère. L'étude neuropathologique de ce cas a permis de mettre en évidence une perte neuronale, associée à une gliose. L'atrophie cérébrale est présente mais la spongiose absente. Des plaques amyloïdes de type SGSS avec la dégénérescence neurofibrillaire typique sont présentes. En revanche, les dépôts amyloïdes diffus vasculaires retrouvés dans la paroi des vaisseaux de petit et moyen calibres, non retrouvés dans les autres EST donnent à cette pathologie un cadre très atypique (Ghetti B. *et al.*, 1996)

3.2.3 Les Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST) humaines acquises

Les EST humaines acquises représentent environ 10% de la totalité des maladies à prions humaines. La forme acquise de la maladie suggère qu'il n'existe aucune prédisposition à exprimer la maladie et que la présence du prion dans l'organisme est accidentelle. Ce groupe de pathologie regroupe le Kuru, la MCJ iatrogène, la variante de la MCJ (vMCJ) et la MCJ d'origine professionnelle ou de voisinage.

3.2.3.1 Kuru

Contexte

Le Kuru est une maladie à prion, découverte en 1955 dans les Hautes Terres orientales de Nouvelle-Guinée. Première encéphalopathie spongiforme interhumaine, elle est caractérisée par sa localisation exclusive dans une tribu primitive de la population Fore. Cette pathologie épidémique entraîna le décès historique d'une grande partie des habitants, touchant exclusivement les femmes et les enfants. A l'heure actuelle, il est estimé à 2 500 le nombre de morts imputables au Kuru. La transmission de la maladie est liée à la pratique du cannibalisme de ces tribus. Le cercle vicieux de transmission de la maladie ne put prendre fin qu'en 1955 avec l'interdiction de cette coutume rituelle.

Contamination

La contamination du Kuru dans la tribu Fore est liée à la pratique traditionnelle du cannibalisme funéraire. Le corps du défunt servait de nourriture rituelle aux membres de la

famille et aux proches qui pensaient ainsi recueillir les vertus et les qualités de leurs parents (Malinowski B. 1975). Les viscères ainsi que le cerveau, siège des prions, étaient réservés aux femmes et accessoirement aux enfants. En revanche, les hommes consommaient les muscles, symbole de force. Cette pratique explique l'atteinte quasi exclusive des femmes et des enfants par la maladie. Les femmes déclencheraient le Kuru à partir du cannibalisme funéraire alors que les enfants y seraient moins sujets. L'agent infectieux serait transmis de la femme à l'enfant lors des soins maternels ou de la toilette par les petites plaies présentes sur la peau. Notamment, les lésions de grattage causées par des piqûres d'insectes, la gale ou l'impétigo, très courants sous ce climat, constitueraient une porte d'entrée au prion. Le nettoyage des yeux lors d'atteintes conjonctivales pourrait également être à l'origine de la transmission.

La propagation de l'agent infectieux à travers la sphère orodigestive (lésion de la muqueuse buccale) a été démontrée par l'expérimentation chez le singe écureuil (Gibbs CJ. *et al.*, 1980).

Clinique

L'incubation est quant à elle très longue, de 30 ans ou plus. Les hypothèses suggèrent que les très faibles quantités de l'agent infectant, le type de transmission du prion (pénétration cutanée ou digestif), et les facteurs génétiques pourraient expliquer la cause de la durée d'incubation de la maladie (Huillard d'Aignaux JN. *et al.*, 2002).

Le tableau clinique du Kuru est très stéréotypé. Le début de la maladie est insidieux et marqué par une instabilité de la marche. L'ataxie présente de manière constante s'aggrave rapidement. Des tremblements fins du tronc, de la tête et des extrémités apparaissent par la suite. Ces symptômes caractéristiques sont à l'origine du nom de la

maladie qui signifie « tremblement » en Fore. Les tremblements s'intensifient lors d'activités volontaires, lorsque le malade est fatigué mais diminuent au repos et disparaissent dans le sommeil.

Au bout de plusieurs mois d'évolutions, d'autres atteintes s'installent, témoins de lésions du système nerveux : dysarthrie et troubles extrapyramidaux (Prusiner SB. *et al.*, 1982). Une labilité émotionnelle traduite par une euphorie et des rires inappropriés ou plus rarement par une agressivité s'ajoutent souvent à la démence progressive.

L'évolution de la maladie est très rapide et souvent inférieure à un an. L'état précédant le décès du malade associe état grabataire et apathique. Il est majoritairement causé par des troubles de la déglutition (broncho-pneumopathie d'inhalation).

Neuropathologie

L'étude neuropathologique met en avant une intense destruction cérébrale sans réaction inflammatoire : forte déperdition neuronale, spongieuse (Klatzo I. *et al.*, 1959) et dégénérescence des quelques neurones persistant. La substance grise présente de multiples lésions et une réaction astrocytaire alors que la substance blanche est sujette à une démyélinisation. Les plaques amyloïdes quasi exclusives dans le cortex ou le sous cortex sont très caractéristiques de la maladie.

3.2.3.2 Maladie de Creutzfeld-Jacob iatrogène

La MCJ iatrogène résulte de la contamination accidentelle de l'agent infectieux par un acte médical. Elle représente moins de 5 % de la totalité des différentes formes de la

maladie. La plupart des MCJ iatrogènes (près de 80%) sont causées par l'administration d'hormones de croissance d'origine humaine contaminées.

La MCJ iatrogène est subdivisée en deux groupes selon la voie de pénétration du prion dans l'organisme. Le premier correspond au sous groupe d'inoculation cérébrale directe et de proximité. Le second constitue le sous groupe d'inoculation périphérique, correspondant à une transmission à distance du cerveau.

Sous groupe d'inoculation cérébrale directe et de proximité

- **Contaminations**

Comme la dénomination du sous groupe le laisse entendre, la transmission de l'agent infectieux s'effectue à partir d'une porte d'entrée qui se situe à proximité du cerveau. La contamination est iatrogène¹⁰. Elle s'effectue suite à des pratiques chirurgicales et neurochirurgicales par l'intermédiaire d'instruments, transplants et d'homogreffes contaminés. La transmission du prion par iatrogénie reste relativement anecdotique. Le nombre de cas recensés est très faible par rapport au grand nombre d'interventions réalisées. Une étude épidémiologique réalisée en 2002 par Ward (étude cas-témoin) ne démontre pas statistiquement que les procédures neurochirurgicales constituent un facteur de risque (Ward HJ. *et al.*, 2002).

La **greffe de cornée** est le premier cas de transmission iatrogène recensé dans la littérature. Il fut décrit en 1974 (Duffy P. *et al.*, 1974). Plusieurs cas de MCJ iatrogène liés à une greffe de cornée ont été recensés par la suite (Lang CJ. *et al.*, 1998). Ces résultats sont néanmoins contestés car le déclenchement de la maladie suite à la greffe de cornée est

¹⁰Iatrogène : Manifestation pathologique causée par un acte médical.

relativement long. De plus, cet acte chirurgical est très fréquent. L'apparition de la MCJ chez un patient présentant une telle greffe pourrait être de l'ordre de la coïncidence. La MCJ serait alors sporadique, sans que le transplant cornéen soit en cause (Hogan RN. *et al.*, 2003). Le recensement exact du nombre de MCJ iatrogène apparait alors difficile.

La **greffe de dure-mère lyophilisée** permet la transmission de la maladie iatrogène, recensée pour la première fois en 1969 (Esmonde T. *et al.*, 1993). Les centaines de cas rapportés (Lang CJ. *et al.*, 1998) impliquent des matériaux issus pour la plupart de deux centrales de production spécialisées en Allemagne (Lyodura® manufacturée par Braun et Tutoplast® manufacturée par Biodynamics). Les dures mères en question ont été issues de donneurs décédés et ont subi un protocole standard de stérilisation, inefficace contre les prions. Ce protocole impliquait une irradiation de 25kGy, une mise en contact avec du peroxyde d'hydrogène et en dernier lieu à une lyophilisation. Dès lors, la soude 1M fut utilisée pour pallier à ce problème de stérilisation. Depuis 1997, cette pratique a été quasiment abandonnée sur recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au profit des matériaux synthétiques. En France, les greffes de dure mère sont interdites depuis 1994 au profit de tissus synthétiques ou par des autogreffes.

La MCJ iatrogène faisant suite aux **interventions neurochirurgicales** mettent en cause le matériel opératoire. L'implantation d'électrodes cérébrales a été incriminé à plusieurs reprises (Bernoulli C. *et al.*, 1977) et confirmé par l'inoculation de ce matériel à un chimpanzé (Gibbs CJ. *et al.*, 1994). D'autres observations suggèrent de fortes présomptions liées à une contamination neurochirurgicale. Il est possible de citer la probable transmission de la maladie à prion chez un homme opéré pour traumatisme

crânien. La salle opératoire et le matériel utilisé (stérilisation en Poupinel¹¹) étaient les mêmes que ceux d'une femme atteinte de MCJ ayant subi une biopsie cérébrale (Foncin JF. *et al.*, 1980). Un cas de probable transmission de la MCJ iatrogène a été notifié chez un patient ayant subi une corticotomie¹². Ce traitement chirurgical a eu lieu le même jour et dans la même salle opératoire, qu'un malade atteint de la MCJ ayant eu une ventriculographie¹³ (Will RG. et Matthews WB. 1982).

D'**autres transplants** furent impliqués dans la transmission probable du prion, par iatrogénie : par greffe osseuse (Brown P. *et al.*, 2000), par transplantation hépatique (Créange A. *et al.*, 1995) et péricardique (Tange RA. *et al.*, 1990).

- **Profil clinique**

Le délai d'apparition de la maladie par rapport au moment de la contamination est long. Il est de 8 ans en moyenne et est assez variable. Les extrêmes de la période d'incubation vont de 16 à 93 mois. En revanche, la durée moyenne de la phase d'état maladie est très courte, de 15 mois environ.

Le tableau clinique est assez similaire quelque soit le mode de transmission. Il est très différent de celui de la MCJ sporadique (Lang CJ. *et al.*, 1998). Il est dominé dès le début de la maladie par une ataxie, une dysarthrie, une incoordination des membres et des troubles cognitifs (perte de mémoire et désorientation). Cette symptomatologie

¹¹Stérilisation en Poupinel : Méthode de stérilisation faisant intervenir la chaleur sèche. Elle est proscrite dans le milieu hospitalier à l'heure actuelle.

¹²Corticotomie : Traitement chirurgical consistant à fragiliser l'os situé autour des dents afin de faciliter leur déplacement lors d'un traitement orthodontique.

¹³Ventriculographie : Examen radiographique des cavités ventriculaires du cœur.

cérébelleuse précède l'apparition de troubles visuels, de troubles du comportement et des myoclonies. Contrairement à la MCJ sporadique, les signes extrapyramidaux sont peu fréquents. De plus, la démence n'est pas prédominante. Elle se trouve à l'arrière plan des autres symptômes (troubles de la coordination des mouvements et troubles visuels).

Sous groupe d'inoculation périphérique

- **Contaminations par l'hormone de croissance**

La MCJ iatrogène par contamination périphérique est liée à l'utilisation d'extraits d'hypophyse humaine (hormone de croissance et gonadotrophine). L'administration de gonadotrophines pituitaires est utilisée comme inducteur de l'ovulation chez des femmes traitées pour stérilité. L'hormone de croissance est indiquée dans le traitement substitutif des déficits hypophysaires complets en hormone de croissance.

L'hormone de croissance humaine extractive est utilisée depuis les années soixante. Elle a été à l'origine d'une épidémie impliquant cinq à neuf lots d'hormones responsables d'une probable contamination entre janvier 1984 et juin 1985. D'autres probables contaminations ont également été notifiées en dehors de cette période. Ce traitement fut arrêté et remplacé par une hormone de croissance recombinante, fabriquée par génie génétique après l'accident sanitaire. En revanche, la France continua la commercialisation de l'hormone extraite à partir de l'homme mais utilisa une nouvelle étape dans le procédé d'extraction (utilisation de l'urée 8 M). Ce n'est que 3 ans plus tard qu'en France, l'hormone de croissance modifiée par génie génétique remplaça définitivement l'hormone humaine extractive.

- **Profils cliniques**

La maladie est caractérisée par une période d'incubation allant de 18 mois à 33 ans. Cette longue période de latence peut s'expliquer par la porte d'entrée périphérique de l'agent infectant, la faible quantité de charges infectantes impliquée et par la susceptibilité génétique.

La clinique de la MCJ iatrogène diffère de celle de la MCJsp. Elle rappelle cependant le tableau clinique du kuru et des autres formes iatrogènes. Les signes neurologiques et cérébelleux sont très marqués par rapport à la forme sporadique. La démence est présente au second plan. Le début de la maladie est marqué par une instabilité à la marche, une diplopie et une asthénie. La sémiologie est complétée par des troubles cognitifs, de la mémoire et du comportement. Après quelques mois d'évolution, le syndrome pyramidal et la rigidité extra-pyramidale accompagnent l'état grabataire et démentiel du patient, laissant le décès survenir 3 à 40 mois après.

3.2.3.3 Variante de la Maladie de Creutzfeld-Jacob

Généralités

Une nouvelle forme atypique de la MCJ a été découverte en 1996. Cette forme particulière est dénommée variante de la MCJ. Elle a été observée pour la première fois au Royaume-Uni chez des patients très jeunes. L'agent responsable de cette maladie est celui de l'encéphalopathie spongiforme bovine communément appelée « maladie de la vache folle ». Le prion du bovin a été transmis à l'Homme par la consommation de bovins contaminés.

Les arguments qui justifient cette transmission du prion du bovin à l'homme sont nombreux. En effet, la variante de la MCJ est apparue au même moment que la « crise de la vache folle » en 1994. Il s'ajoute à cette coïncidence temporelle, une coïncidence spatiale : ces deux pathologies sont apparues au Royaume-Uni. Les données neuropathologiques apportent également un argument supplémentaire. Les lésions cérébrales de la vMCJ et de l'ESB sont extrêmement similaires. Des plaques florides typiques entourées de volumineuses cavités de spongiose sont retrouvées dans le SNC de la vMCJ et l'ESB (Lasmézas CI. *et al.*, 1996). Une parenté structurale entre les PrP des ancêtres des deux êtres impliqués (hominidés et du *Bos taurus*) a également été noté. Ainsi, cette parenté pourrait expliquer un franchissement plus aisé de la barrière d'espèce entre l'Homme et le bovin (Krakauer DC. *et al.*, 1996).

Clinique

La vMCJ touche des sujets plus jeunes que les autres formes de MCJ. Elle se déclare à 27 ans en moyenne. Son évolution est plus lente, de 14 mois en moyenne. Elle s'exprime au début par des symptômes psychiatriques et des douleurs diffuses. Une ataxie s'installe ensuite, accompagnées de mouvements involontaires. Enfin un état stuporeux et comateux prend place.

3.2.3.4 Maladie de Creutzfeld-Jacob possiblement professionnelle ou de proximité

La MCJ d'origine professionnelle ou de proximité n'est toujours pas prouvée à ce jour. Elle constitue seulement une hypothèse. Plusieurs enquêtes épidémiologiques

réalisées chez les populations à risque sont rassurantes (Wientjens DP. *et al.*, 1996). Les populations concernées sont les fermiers et éleveurs, vétérinaires, personnels d'abattoirs, personnels dans le domaine médical et paramédical ainsi que l'entourage des malades.

Bien qu'aucune donnée significative ne soit retrouvée dans la littérature pour confirmer l'hypothèse de MCJ professionnelles ou de proximité, une étude réalisée au Royaume-Uni chez des fermiers note une augmentation relative de l'incidence de la MCJ (Cousens SN. *et al.*, 1997). Du côté du personnel médical et paramédical, les conclusions des études cas-témoins sont similaires. Il n'y a pas d'augmentation significative du risque (Wientjens DP. *et al.*, 1996) mais le nombre de cas recensés paraît légèrement élevé (Harries-Jones R., *et al.* 1988).

La contamination interhumaine de la MCJ par simple contact n'est pas non plus prouvée. Toutefois, il est intéressant de noter l'existence de quelques cas en faveur de cette thèse. La survenue de la MCJsp chez un couple à 6 ans d'intervalle a été découverte (Brown P. *et al.*, 1998). L'apparition d'une EST chez un homme et son chat également (Zanusso G. *et al.*, 1998).

3.3. Les maladies à prions animales

Les EST animales regroupent plusieurs pathologies : la tremblante naturelle des petits ruminants, la maladie du dépérissement chronique et l'encéphalopathie spongiforme du vison, du bovin, des félins et des parcs zoologiques. Il est possible de noter de manière anecdotique, d'autres animaux d'espèces différentes atteints de la maladie à prion. L'étude la plus récente et surprenante est celle de la découverte de prion chez des chameaux.

3.3.1 Tremblante naturelle des petits ruminants ou scrapie

3.3.1.1 Forme classique

Contexte

La tremblante des petits ruminants appelé également *scrapie*, est l'EST animale la plus répandue et la plus fréquente dans le monde entier. Découverte au XVIIe siècle, cette pathologie touche principalement les ovins : essentiellement les moutons, les mouflons en moindre fréquence et accessoirement les caprins.

Depuis 1993, cette maladie est à déclaration obligatoire en Europe, tout comme les autres EST des petits ruminants (tremblante atypique et ESB).

Epidémiologie

Cette maladie à prion animale est caractérisée par un mode de développement endémique. Elle est présente dans presque tous les pays du monde à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle Zélande (Detwiler LA. et Baylis M., 2003). Cette particularité est marquante puisque ce sont deux pays où l'élevage prédomine par rapport aux autres

pays du globe. Une étude épidémiologique réalisée en 1990 sur 2 000 éleveurs a mis en évidence qu'un tiers des troupeaux de plus de 100 moutons pouvait être contaminé (Morgan KL. *et al.*, 1990).

En France, sur 92 départements avec élevages, 58 sont touchés par la tremblante des petits ruminants (entre 1 à 10 troupeaux). L'incidence de la maladie a pu être maîtrisée en France avec le temps et après l'emploi de méthode drastique d'abattage entier des troupeaux incriminés. Ainsi, seulement 3 cas en France en 2015 ont été recensés.

Dans les autres pays du monde, l'incidence de la tremblante des petits ruminants est plus forte qu'en France. En Islande, elle est de 10 à 20% de pertes par an, et atteint 50% dans certains troupeaux. Suite à ces événements, les autorités compétentes ont décidé la destruction de tous les troupeaux des régions où la tremblante était présente entre 1946 et 1949. Le vide sanitaire de 2 ans et la repopulation par des animaux sains ne suffisent pas, 25% de rechutes furent notées. La situation fut stabilisée (7% de rechutes) après l'initiation d'un vide sanitaire de 5 ans, la destruction des pâturages, et la mise en place d'un système de contrôle plus sévère dans les fermes et les abattoirs.

Clinique

Le tableau clinique de la maladie est relativement variable. Ainsi, elle porte différents noms selon les pays. Au Royaume-Uni, celle-ci se nomme *Scrapie* pour « *scrape* », qui signifie « se gratter ». En Allemagne, la tremblante des petits ruminants correspond à la maladie du trot (*Traber-Krankheit*) alors qu'en Islande elle se dénomme *Rida* pour « dépérissement ».

La maladie débute entre 2 et 3 ans d'incubation. Elle dure 6 mois en moyenne, allant de 1 mois au minimum jusqu'à 12 mois. La tremblante touche essentiellement le mouton. L'atteinte de la chèvre est moins fréquente. Elle se développe dans la majorité des cas lorsque ces animaux sont en contact rapproché avec des moutons (Pattison IH. *et al.*, 1959).

Le tableau clinique de la tremblante des petits ruminants s'articule en quatre phases.

La **phase de début** est insidieuse. Des troubles sensitifs et comportementaux prennent place. L'animal est nerveux et agressif, grince des dents, et se tient à l'écart du reste du troupeau. Le prurit qui devient rapidement étendu entraîne une dépilation par des grattages intenses. Il apparaît un léchage excessif, une position des oreilles inhabituelle, associé à des troubles végétatifs : anomalies vésicales et troubles de la rumination.

Lors de la **deuxième phase** de la maladie, les symptômes que présente l'animal, précédemment cités s'intensifient. Ils sont associés à une incoordination locomotrice traduite par des tremblements continus et une ataxie à l'origine de chutes fréquentes. Un amaigrissement notamment est visible.

La **troisième période** de la maladie se caractérise par une aggravation des troubles moteurs. L'animal est immobile, tête abaissée avec les pattes écartées.

Au cours de la **dernière phase** de la maladie, le décubitus permanent et la cachexie entraînent le décès de l'animal.

Transmission

La transmission de la maladie repose sur un modèle horizontal. La contamination des animaux s'effectue par des **contacts répétés** et directs entre les animaux sains et les animaux malades. Le prurit intense des animaux atteints de la tremblante entraîne des micro-abrasions cutanées par leurs frottements aux grillages. Ainsi, la transmission s'effectue à partir de ces coupures et des plaies préexistantes de l'animal sain (Taylor DM. *et al.*, 1996). Le risque individuel de contamination est d'autant plus grand que le séjour dans un troupeau infecté est long.

La transmission de cette maladie à prion peut s'effectuer par **ingestion de matériel contaminé** (voie orale) comme le placenta et les muqueuses, riches en prion. En revanche, la transmission verticale ou congénitale n'est pas prouvée. Aucune étude n'a permis de prouver cette transmission et aucun agent infectieux n'a été détecté chez le fœtus d'animaux infectés.

L'**environnement** des animaux malades joue un rôle important dans la transmission de la tremblante. Les moyens drastiques de décontamination mis en œuvre en Islande sur les pâtures pour éliminer les prions ont été soldés d'échecs à plusieurs reprises. Ces événements confirment le rôle des pâtures dans la contamination et la thèse d'un agent très résistant. Plusieurs hypothèses ont ainsi été proposées :

- L'ingestion de larves de nématodes intestinaux infectés. Cependant, aucune démonstration allant vers cette thèse n'a été concluante (Cloucard C. *et al.*, 1995).
- La mouche *Sarcophagacarnaria* pourrait constituer un vecteur de la maladie. Les animaux ingéreraient ces insectes infectés par le prion (Pearson GR. *et al.*, 1991).
- Les acariens semblent constituer un facteur de risque à la transmission de la maladie (Wisniewski HM. *et al.*, 1996).

La tremblante fut inoculée par **transmission accidentelle** après administration d'un vaccin contre le *louping-ill*. Cette maladie nerveuse d'origine virale est transmise par des tiques de l'espèce *Ixodes ricinus* chez les petits ruminants. Le vaccin issu de moutons malades, entraîna la transmission de la tremblante chez les animaux initialement sains ayant reçu le vaccin (JeffriesCL. *et al.*, 2014).

Neuropathologie

L'étude neuropathologique de la tremblante des petits ruminants permet de retrouver la spongiose, la gliose et la perte neuronale typique des EST. Des plaques amyloïdes de structure fibrillaire torsadée sont retrouvées à l'examen. Elles se dénomment SAF pour *scrapie associated fibrils*. Selon les souches de prions et les races des animaux, les lésions cérébrales diffèrent quelque peu.

Facteurs génétiques

Les travaux de Dickinson (Dickinson AG. *et al.*, 1968), d'Hadlow (Hadlow WJ. *et al.*, 1982) et de Goldman, (Goldmann W., 1993) ont permis de mettre en évidence un lien directe entre la génétique et la maladie à prion.

La durée d'incubation est liée au polymorphisme de trois codons différents de la PrP du mouton : le codon 136 (A-Alanine/V-Valine), le codon 154 (R-Arginine/H-Histidine) et le codon 171 (R-Arginine/Q-Glutamine).

Certaines races de moutons sont également plus exposées à développer la maladie (Belay ED. *et al.*, 2001). Les races Cheviot et Romanov homozygote de l'allèle ARQ du gène de

la PrP sont résistants à la tremblante. En revanche, les homozygote ARQ du gène de la PrP expriment plus souvent la maladie (Jeffrey M. *et al.*, 1968).

3.3.1.2 Forme atypique/Nor98

Contexte

Le premier cas de tremblante atypique a été découvert en Norvège en 1998. Cette souche atypique dénommée *Nor 98* a ensuite été identifiée dans d'autres pays de l'Europe, aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada et dans les Malouines (Kittelberger R. *et al.*, 2009)

Cette affection est rare. Seulement 0.03% de cas positifs sur un total de 1 035 065 ovins examinés en 2006 au Royaume-Uni ont été recensés.

La quasi-totalité des cas identifiés ne présentent aucun signe clinique. La maladie ne provoque également aucune perte dans les élevages. De ce fait, le dépistage de la maladie est très compliqué. Certaines analyses d'archives réalisées au Royaume-Uni ont permis de révéler que la maladie aurait été présente beaucoup plus tôt, dès 1987 dans ce pays. (Webb PR. *et al.*, 2009).

Plus récemment, deux cas de tremblante atypique/Nor 98 ont été identifiés en Australie et en Nouvelle-Zélande, alors que ces régions étaient jusqu'alors épargnées de toutes ESST (Buschmann A. *et al.*, 2004).

Clinique

L'âge de début d'apparition des symptômes est de 6 ans en moyenne dans la forme atypique de la tremblante contre 7 mois dans la forme classique (Benestad SL. *et al.*, 2008). La période d'incubation est plus longue dans la forme atypique. Le tableau clinique de la maladie se caractérise par des troubles du comportement, un amaigrissement, une ataxie et une marche en cercle. En revanche, le prurit est peu présent.

Neuropathologie

Les lésions dans le SNC des animaux atteints de la tremblante atypique se localisent dans le cervelet, dans le tronc cérébral et dans le cerveau. Cette répartition des lésions s'apparente à celle présente dans le SGSS (Benestad SL., *et al.*, 2003).

Particularités

De nombreux éléments permettent de distinguer la forme atypique de la tremblante de la forme classique.

Aucun élément épidémiologique n'a permis d'associer la tremblante classique à la tremblante atypique. Plusieurs cas de tremblantes atypiques ont été identifiés dans des troupeaux d'animaux destinés à un programme de recherche et présumés indemnes sans que la moindre source de contamination n'ait été identifiée (Simmons A. *et al.*, 2009). La maladie se limite dans la plupart des cas à un seul ovin atteint par troupeau. Il n'y eu que très peu de cas secondaires apparus suite à un cas index identifié (Luhken G. *et al.*, 2007).

Ces éléments suggèrent que le développement de la maladie ne requière aucun contact avec l'agent infectieux. Elle aurait alors une origine endogène. La génétique influencerait son développement et un rôle important serait attribué aux facteurs de risque (Benestad SL. *et al.*, 2008). L'alimentation riche en minéraux et en vitamines a été identifiée comme un facteur de risque. L'alimentation par lait reconstitué ou concentré serait aussi un facteur de risque, par rapport à l'allaitement maternel (Hopp P., *et al.*, 2006).

3.3.2 Maladie du dépérissement chronique

Contexte

La maladie du dépérissement chronique (MDC) se nomme aussi cachexie chronique des cervidés. Pour les anglo-saxons, la maladie prend l'éponyme de *Chronic wasting disease*. Le premier cas a été décrit en 1967. Cette maladie endémique touche les cervidés captifs (réserves naturelles ou centre de recherche animale, parc zoologique, ferme d'élevage) ou sauvages de l'Ouest des Etats-Unis et du Canada. Seules trois espèces sont concernées par la maladie à prions : le cerf des montagnes Rocheuses ou wapiti, le cerf-mulet et le cerf à queue blanche.

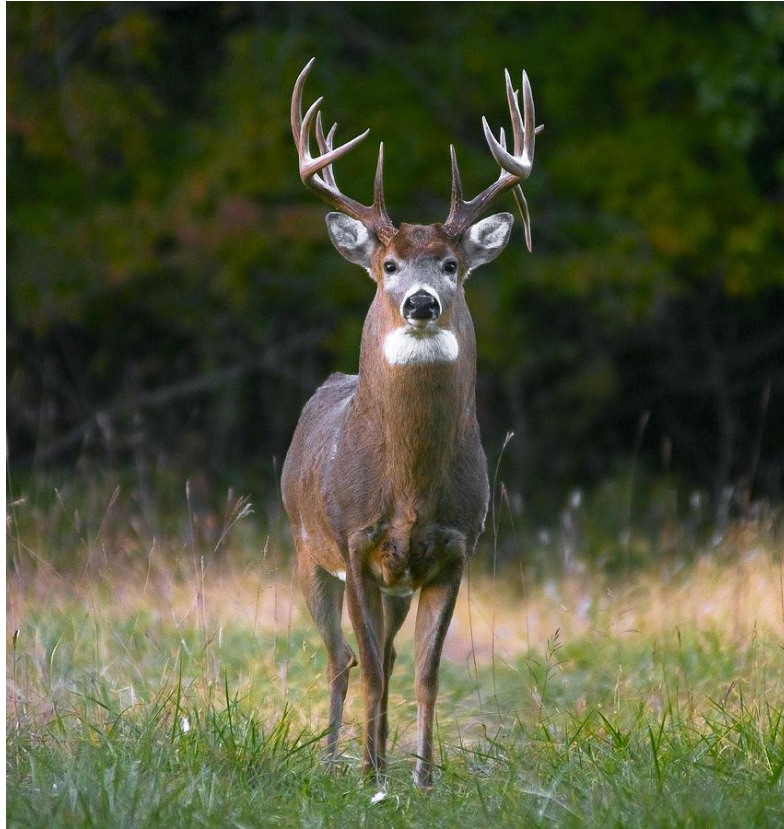


Figure n° 3 : Cerf à queue blanche de Colombie sain

(D'après référence internet n° 4)

Clinique

La maladie touche les animaux âgés de 3 à 5 ans en moyenne. La période d'incubation est quant à elle inconnue.

Les animaux atteints de la MDC sont touchés par un amaigrissement important mais progressif. Ils sont sujets à une apathie, des troubles du comportement, des troubles de la déglutition, une hyper sialorrhée et un grincement des dents.

L'animal ne présente pas de prurit. L'ataxie et l'incoordination sont rarement observées. En revanche, une cachexie survient toujours et entraîne la mort de l'animal au bout de 1 à 8 mois.

Transmission

L'origine de la maladie est inconnue. Il se pourrait qu'elle soit une maladie naturelle, tout comme la forme classique de la tremblante. Aucun animal atteint n'a été en contact avec des farines animales, ni même en contact avec des petits ruminants (moutons et chèvres). La contamination environnementale n'est pas documentée. L'hypothèse de transmission de la maladie est celle d'une transmission horizontale par voie orale (Miller MW. et Williams ES., 2003).

Neuropathologie

L'étude neuropathologique des animaux atteints de la MDC, met en évidence les lésions typiques retrouvées dans les autres EST. Des plaques amyloïde de type floride sont également constamment retrouvées, comme dans la vMCJ (Williams ES. et Young S., 1993).

5.3 Encéphalopathie spongiforme du vison

Contexte

L'encéphalopathie spongiforme du vison (ESV) est une maladie à prion animale sporadique connue depuis 1947. Cette encéphalopathie sporadique touche principalement les Etats-Unis. D'autres pays sont touchés de manière sporadique : le Canada, la Russie, la Finlande et l'Allemagne.



Figure n° 4 : Vison d'Europe sain

(D'après référence internet n°5)

Transmission

La transmission de la maladie à prion animale est encore inconnue. La contamination alimentaire par consommation de tête de vison en Finlande n'a pas pu être retenue, faute de preuves. La transmission de la tremblante des petits ruminants aux visons a été réfutée. Il semble qu'il n'y ait donc pas de lien entre la tremblante et l'ESV. En revanche, la contamination des visons par ingestion de farines d'animaux infectés est quant à elle suspectée (Marsh RF., 1990).

Clinique

La mort touche l'animal très rapidement, au bout de 3 à 8 semaines d'évolution. Le tableau clinique de la maladie se traduit majoritairement par des troubles du

comportement. Les animaux présentent un état d'agressivité, une hyperesthésie¹⁴, une hyperexcitabilité et une perte de la propreté au début de la maladie. Une ataxie et une somnolence sont également observées. L'agressivité de l'animal conduit souvent à une forme de mutilation. Il existe deux tableaux cliniques de la maladie, selon les symptômes présents au premier plan : agitation ou somnolence. La forme « hyper » ou HY correspond à la forme où une agitation prédomine. A l'inverse, la forme « drowsy » ou DY est marquée par une somnolence au premier plan.

Neuropathologie

L'étude neuropathologique de la maladie à prion a permis de définir une dégénérescence spongiforme majoritaire à certaines localisations du SNC. Aucune plaque amyloïde n'est en revanche présente. Les autres lésions du SNC sont typiques des EST.

3.3.4 Encéphalopathie spongiforme bovine

3.3.4.1 Forme classique

Contexte

L'encéphalopathie spongiforme bovine ou maladie de la « vache folle » a été identifiée pour la première fois en 1985 au Royaume-Uni. Ce pays fut le plus touché par cette épizootie¹⁵. En quelques années, la maladie à prion a gagné toute l'Europe, dont la France en février 1991. Elle engendra des conséquences dramatiques pour la filière bovine,

¹⁴Hyperesthésie : Augmentation de la sensibilité des sens : vue, son, toucher, audition et odorat.

¹⁵Epizootie : Epidémie qui touche les animaux.

autant sur le plan économique que psychologique. En effet, un seul cas identifié comme malade, nécessita l'abattage massif de la totalité du troupeau incriminé selon le principe de précaution.

Au Royaume-Uni, l'ESB prédomine majoritairement au Sud du pays. Une faible prévalence touche la Finlande et l'Ecosse. En France, les départements bretons et normands sont plus touchés par la pathologie que les autres départements.

L'ESB est particulière par rapport aux autres maladies à prions car elle est dotée d'une grande capacité à franchir les barrières d'espèces. L'agent de l'ESB est à l'origine de l'EST des félidés en captivité ou domestiques et celui de l'EST des ruminants de zoo. L'agent responsable de l'ESB est d'autant plus impressionnant qu'il peut se transmettre à l'homme, donnant ainsi naissance à une nouvelle forme de MCJ, la variante de la MCJ.

Transmission

La contamination de l'ESB s'effectue par l'ingestion de farines alimentaires manufacturées contaminées par des prions. Ces farines incriminées étaient fabriquées à partir de carcasses d'animaux d'équarrissage, de moutons et de bovins, destinés à engraisser les animaux car riches en protéine. Les procédés de décontamination utilisés étaient insuffisants vis-à-vis des prions.

La transmission horizontale directe (par léchage) est peu probable puisque le taux d'animaux atteints dans un troupeau est faible (1 à 2%) (Bradley R., Wilesmith JW., 1993). La maladie ne semble donc pas contagieuse. Aucune race prédominante d'animaux malades n'a été notée.

Clinique

Les animaux atteints de l'ESB sont pour la plupart des bovins femelles adultes de 3 à 7 ans. Ils sont âgés de 20 mois à 17 ans. La mort survient en moyenne 6 à 8 semaines après le déclenchement de l'EST. Les taureaux sont très peu sujets à la maladie. Ce fait ne reflète pas une résistance des mâles face à la maladie mais s'explique par leurs proportions beaucoup plus faibles par rapport aux femelles.

Le tableau clinique de l'ESB est très peu variable. L'animal malade présente des troubles du comportement : léchage excessif, hyperesthésie au contact et au bruit, nervosité. La phase de début de la maladie est plus ou moins insidieuse. Par la suite, l'animal devient agressif, violent et s'isole du troupeau. Les troubles locomoteurs et neurologiques entraînent des chutes fréquentes. Il est possible de notifier un amaigrissement de l'animal, des tremblements, une ataxie et un prurit qui précèdent le décès de celui-ci.

Neuropathologie

L'étude neuropathologique révèle la triade caractéristique des EST : perte neuronale, spongiose et gliose. La spongiose est très caractéristique de l'ESB car très présente (Wells GA. et Wilesmith JW., 1995). Les plaques amyloïdes sont peu courantes (Fraser H., 1993). Des structures fibrillaires de type SAF sont retrouvées chez l'animal malade, tout comme dans la tremblante des petits ruminants.

Génétique et biochimie

Aucun polymorphisme ni mutation du gène de la PrP bovine n'ont été découverts. A l'étude biochimique en Western Blot, il a été découvert un profil de type 4 avec une bande diglycosylée importante, à la différence de toutes les autres EST.

Animaux nés après l'interdiction des farines (NAIF)

L'interdiction de l'utilisation des farines pour les bovins date de 1988 au Royaume-Uni, en juillet 1990 en France et en 1994 dans la Communauté Européenne.

Toutefois, des animaux atteints d'ESB nés après cette interdiction ont été identifiés. Deux explications ont été retenues. La première est l'utilisation de farine animale importée clandestinement. La seconde cause probable est celle d'une contamination croisée entre les diverses filières animales (porcine-volaille et filière bovine). Selon le rapport de l'enquête vétérinaire de la Communauté Européenne de 1999, 6% des aliments bovins inspectés en France après l'interdiction des farines contenaient des farines animales.

3.3.4.2 Forme atypique

Contexte

L'ESB atypique correspond à la forme sporadique et naturelle de la maladie, à la différence de l'ESB classique issue de la contamination après ingestion de farines infectées par des prions. C'est une maladie qui touche principalement les animaux âgés d'au moins 8 ans et qui surviendrait chez toute population de bovins confondue. La fréquence de la maladie est très basse. Elle n'a été découverte qu'au début des années 2000 après la mise en place des systèmes de surveillance et de contrôles intensifs, actifs. Seuls 60 cas d'ESB

atypiques ont été identifiés dans le monde entier. A l'heure actuelle, seul l'agent responsable de la forme classique peut être transmis à l'Homme.

Typage

Depuis 2003, plusieurs variantes de l'ESB atypique ont été découvertes. Les deux types d'ESB atypiques découvertes correspondent au type H (« *High* ») et au type L (« *Low* »). La classification se base sur l'analyse du profil électrophorétique, obtenu par Western Blot après digestion partielle de la PrP par la protéinase K. En France, il a été identifié 8 types H et 8 types L parmi les animaux atteints de l'ESB atypique.

Les résultats du Western Blot mettent en évidence deux formes qui se caractérisent par un poids moléculaire supérieur ou inférieur de la PrPres non glycosylée de l'ESB atypique par rapport à celle de la forme classique. L'ESB atypique de **type L** (« *low* ») est aussi appelée encéphalopathie spongiforme amyloïde bovine ou BASE. La PrPres de type L est caractérisée par une proportion de PrPres glycosylée beaucoup plus faible que la forme classique de l'ESB. La PrPres de **type H** (« *high* ») est caractérisée par un poids moléculaire plus élevé pour l'ensemble des bandes par rapport à celles de la PrPres classique (MorignatE. *et al.*, 2006)

3.3.5 Encéphalopathie spongiforme féline

L'encéphalopathie spongiforme féline est une maladie à prion animale qui touche principalement le Royaume-Uni. Le premier cas a été découvert en 1989.

La maladie se manifeste cliniquement par des troubles du comportement (agressivité), une ataxie, des tremblements et des convulsions. L'animal présente des troubles du sommeil lors de la phase terminale de la maladie. L'âge de début est de 4 ans en moyenne et évolue rapidement vers une mort en quelques semaines.

L'étude du SNC permet de retrouver des lésions importantes siégeant particulièrement sur le tronc cérébral (Wyatt JM. *et al.*, 1991). Les lésions retrouvées sont similaires à celles présentes dans les autres formes d'EST. Des plaques amyloïdes de type floride sont également retrouvées (Pearson GR. *et al.*, 1992).

L'origine de la maladie n'est pas connue à ce jour mais l'hypothèse d'une contamination alimentaire par la farine animale infectée est possible.

3.3.6 Encéphalopathie spongiforme zoologique

L'encéphalopathie spongiforme zoologique (ESZ) est une maladie à prions qui touche les animaux en captivités (Kirkwood JK. *et al.*, 1990). Le premier cas a été décrit en 1986. Les animaux touchés par cette maladie font partie d'espèces différentes : bovidés, félins et petits primates (macaques, lémurs). L'autruche, espèce non mammifère, a également été probablement atteinte de l'ESZ en 1991. En effet, la symptomatologie et l'atteinte neuropathologique étaient très évocatrices (Foster JD. *et al.*, 1993). Le chien, le lapin et le porc semblent être des animaux très résistants au prion puisqu'aucun cas n'a été rapporté à leurs sujets. Au total, une trentaine d'animaux ont été touchés par cette ESZ.

L'âge de survenu de la maladie se situe entre 18 à 38 mois. La phase d'état de la maladie est très brève, en moyenne de 13 jours. L'ESZ se distingue par une ataxie et une incoordination. L'origine de la maladie est alimentaire. Tous les animaux, à l'exception de

trois koudous¹⁶, ont été infectés par le prion à partir de farines ingérées issues de carcasses d'animaux malades. Ces trois mammifères faisant exception à cette transmission alimentaire, laissent suggérer une possible transmission horizontale et materno-fœtale ou materno-néonatale.

3.3.7 Maladie à prion du chameau

En Algérie, une nouvelle forme de maladie à prion animale a été découverte, touchant les Camélidés (Babelhadj B., *et al.* 2018). Les trois chameaux atteints de la maladie à prion en 2018 qui ont permis la découverte de cette maladie, présentaient des signes cliniques neurologiques témoins d'une atteinte du SNC : grincement des dents, agressivités, chutes, ataxie. Les études neuropathologiques ont montré une vacuolisation neuronale des coupes étudiées. Il a été mis en évidence trois bandes de la PrPres au Western Blot, caractéristiques des maladies à prion. Des études rétrospectives ont permis d'affirmer que la maladie a été présente à partir de 1980. Les inspections *ante mortem* ont découvert que les éleveurs rapportaient des tableaux cliniques semblables à ces trois cas depuis cette date. L'origine de cette nouvelle maladie à prion n'est pas encore résolue. Un changement du régime alimentaire est en revanche suspecté.

¹⁶Koudous : Mammifère africain de la famille des bovidés.

Partie II

Physiopathologie

Chapitre 1

Aspect moléculaire

La protéine prion est l'élément moléculaire des maladies à prions, présente sous une forme pathologique anormalement repliée. Cette modification de structure entraîne son accumulation précoce sous forme d'agrégats protéiques dans les EST. Pour rappel, elle est appelée PrP résistante (PrPres) pour sa résistance biochimique à l'action de la PK. La forme normale physiologique de l'hôte correspond à la protéine PrP cellulaire (PrPc) aussi appelée PrP sensible (PrPs).

1.1 Protéine prion cellulaire

1.1.1 Structure

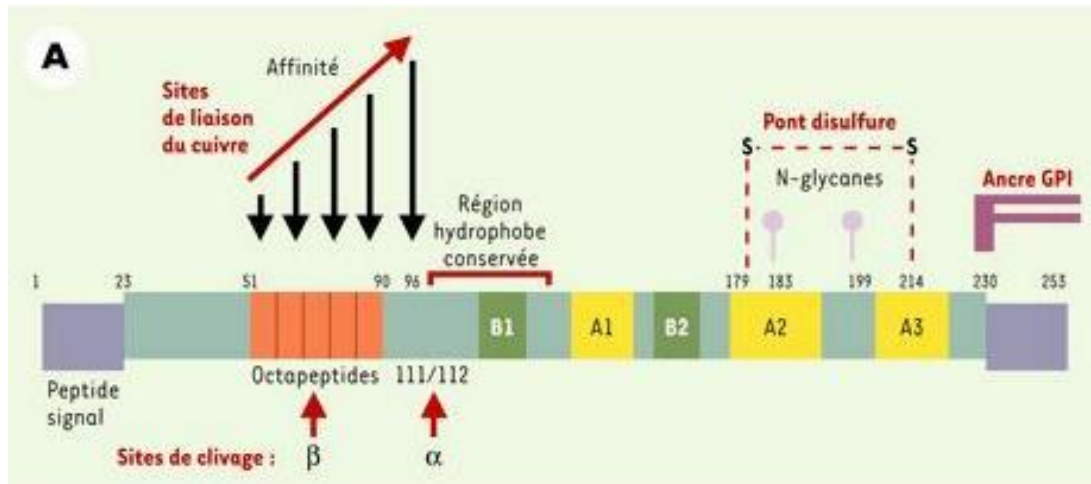
1.1.1.1 Structure primaire et secondaire

La protéine prion cellulaire est une sialoglycoprotéine de 33 à 35kDa de poids moléculaire. La chaîne polypeptidique se compose de 253 acides aminés chez l'homme. La plupart des séquences ont été conservées chez les espèces de mammifères avec 256 acides aminés chez le mouton, 257 pour le vison, 269 chez la vache et 254 chez la souris et le hamster.

La protéine prion est composée de cinq régions.

- La première région située entre le 1^{er} et 22^{ème} acide aminé correspond à un **peptide signal**. Celui-ci est clivé lors de la maturation de la protéine. Il sert à la translocation de la protéine prion dans le réticulum endoplasmique.

- Une région (résidus 23 à 111) présentant plusieurs **répétitions d'hexapeptides et d'octapeptides** permet la liaison avec des ions métalliques (cuivre, zinc, nickel, manganèse).
- Deux **sites de clivages** sont présents, le site alpha (entre les résidus 111 et 112) et le site beta (résidus 51 à 90).
- La région (résidus 135-231) qui contient un **domaine hydrophobe** contient 15 résidus.
- Un **pont disulfure** se situe sur deux cystéines en 179 et en 214. Il permet de stabiliser la partie adjacente de la protéine en formant une boucle protéique. C'est sur cette région où siègent les deux sites de **N-glycolysation**.
- La région **C-terminale** hydrophobe (résidus 232 à 253) est composée d'une région signal pour l'ajout d'une ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) à la sérine sur le résidu 231.



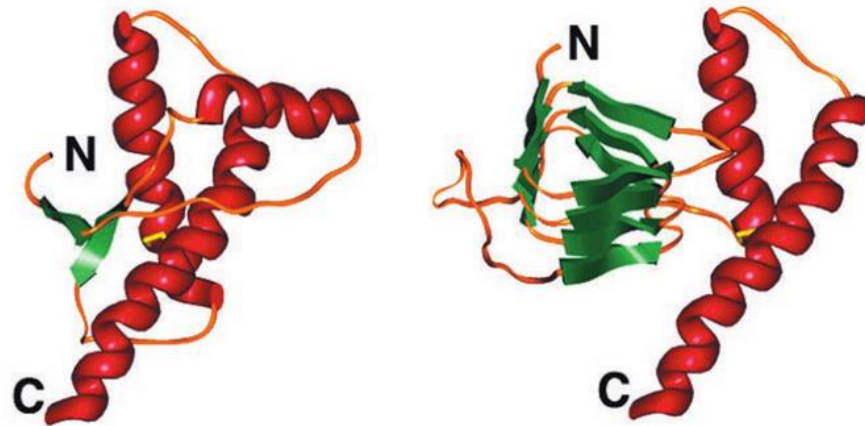
La protéine prion est constituée d'un enchainement de résidus, où chaque région a une fonction particulière. Les feuillets beta (B1 et B2) se localisent sur la moitié de la région N-terminale (résidus 23 à 120), et trois hélices alpha (A1, A2, A3) sont présentes sur la région C-terminale.

Figure n° 5 : Structure primaire de la protéine prion

(D'après Mangé A. et Lehmann S. 2002)

1.1.1.2 Structure tertiaire

La PrPs est constituée de deux domaines. Le domaine dit « stable » correspond à la région carboxy-terminal (COOH) qui comprend deux chaînes de glycosylation et deux hélices alpha. Le pont disulfure permet de stabiliser les deux hélices en les reliant entre elles par des résidus cystéine. Le domaine « variable » est une longue chaîne constituée d'une hélice alpha et de deux feuillets beta plissés antiparallèles.



La structure de la protéine prion est représentée à gauche sous sa forme non pathologique (PrP^s) et à droite, sous sa forme pathologique (PrP^{res}). Elle figure sous forme de ruban coloré en fonction de sa structure : les hélices alpha en rouge, les feuillets beta en vert, les autres segments en orange, le pont disulfure est en jaune. L'annotation N désigne la queue N-terminale souple et, C désigne l'extrémité C-terminale de la protéine.

Figure n° 6 : Conformation tridimensionnelle de la protéine prion

(D'après Donald V. et Judith G. 2016)

1.1.2 Localisation

La PrP^s est quasiment ubiquitaire. Elle est exprimée majoritairement à la surface des neurones. Elle se trouve préférentiellement au niveau du bouton synaptique. Outre sa localisation neuronale, elle est retrouvée dans d'autres cellules du SNC : astrocytes, cellules microgliales, cellules choroidiennes et épendymaires. Elle est localisée également dans le système réticulo-endoplasmique, dans les plaquettes, à la surface des cellules dendritiques, des lymphocytes et des monocytes-macrophages. La PrP^s est présente dans d'autres organes périphériques comme la rate, le poumon, le tube digestif et les reins mais très peu retrouvée dans le pancréas et le foie.

1.1.3 Synthèse et dégradation

Le mécanisme de la synthèse et maturation de la PrPs est primordial car il permet de cibler à quel moment clef se déroule la conversion de la PrPs en PrPres. La synthèse de la protéine prion est initiée dans les ribosomes puis se déplace dans le réticulum endoplasmique rugueux. Dans celui-ci, la protéine gagne un glycosylphosphatidylinositol (GPI). Ce glycolipide permet l'ancrage de molécules diverses, notamment de protéines membranaires. Elle est concentrée dans des micro-domaines riches en cholestérols et sphingolipides appelés raft ou micro-domaines résistants aux détergents (DRM). La PrPs se retrouve ensuite dans l'appareil de Golgi et subit une glycosylation. Elle se fixe ensuite à la surface de la membrane plasmique grâce à son groupement GPI, après qu'elle y soit transportée via les vésicules sécrétoires.

Une protéine réceptrice transmembranaire X transfère la PrPs à partir de la membrane plasmique à l'intérieur de la cellule via des puits de clathrine puis, subit une endocytose. L'endocytose a lieu par clivage de la partie amino-terminale de la molécule régulée par la protéine kinase C. Elle implique également des métallo-protéases (Vincent B. *et al.*, 2001). Ce sont des enzymes qui catalysent la coupure des liaisons peptidiques des protéines. Le clivage de la protéine prion détruit la région hydrophobe de celle-ci, décrite comme neurotoxique. La majeure partie des molécules issues des vésicules endosomiques sont recyclées et ancrées à la surface de la membrane. Le reste des molécules sont catabolisées dans les lysosomes. Les protéines mal conformées lors de leurs synthèses, sont dégradées par les protéasomes.

Le mécanisme de synthèse et dégradation du prion laisse penser que le changement conformationnel de la forme sensible à la forme pathogène du prion serait lié à l'absence

du clivage du site précédemment cité. De plus, il semblerait que la résistance à la PK serait acquise lors de l'internalisation de celle-ci pendant l'endocytose. La conversion se déroulerait après la sortie de l'appareil de golgi puisqu'elle est sensible à la protéase. Elle pourrait donc avoir lieu dans la membrane cytoplasmique ou lors de l'endocytose.



Figure n° 7 : Trafic intracellulaire de la PrPs
(Figure modifiée à partir de Mangé A. et Lehmann S., 2003)

1.1.4 Fonctions

Activité anti-oxydative

La PrPs protège contre le stress oxydatif par sa capacité de liaison avec les ions métalliques. Elle se lie principalement au cuivre sous la forme d'ion cuivrique (Cu^{2+}), avec une affinité moindre pour le zinc (Zn^{2+}) et le manganèse (Mn^{2+}). La liaison s'effectue par la région N-terminale de la PrPs. Ainsi, elle évite l'accumulation de concentrations toxiques des ions métalliques dans l'organisme. Il est important de noter

que dans d'autres maladies neurodégénératives où le stress oxydatif est impliqué dans la mort cellulaire (maladies de Parkinson, maladie d'Alzheimer et maladie de Charcot), l'expression de la PrPs est augmentée. Outre la fonction de défense cellulaire, la liaison PrPs-Cuivre contribuerait à l'acquisition d'une structure tridimensionnelle fonctionnelle de la protéine (Hosszu LL.*et al.*, 2001)

Modulation de l'apoptose

La PrPs a un rôle dans l'apoptose. Sa fonction, pro- ou anti-apoptotique est aujourd'hui mal définie. Elle aurait un rôle dans le renouvellement de cellules souches hématopoïétiques, neuronales (Zhang CC.*et al.*, 2006) et musculaires (Stella R. *et al.*, 2010). Elle protège contre le cuivre, toxique à des concentrations trop élevées dans l'organisme.

D'un autre côté, elle régule la voie apoptotique dépendante de Bax/Bcl2. Elle empêche la conformation de la protéine Bax (Bcl-2-associated X) indispensable à l'activation de l'apoptose.

Signalisation et survie cellulaire

La PrPs est impliquée dans la signalisation cellulaire. Elle est localisée dans la membrane plasmique, ancrée au niveau de micro-domaines lipidiques par un groupement glycosyl-phosphatidylinostol (GPI). La PrPs assure son rôle de récepteur en se couplant à diverses molécules. A l'heure actuelle, plus de douze partenaires de la PrPs ont été identifiés (Cazaubon S, *et al.*, 2007).

Neuritogénèse et transmission synaptique

La PrPs est retrouvée majoritairement dans les neurones. C'est un acteur majeur de la neuritogénèse car *in vitro*, le couplage de la PrPs avec la laminine entraîne la formation de neurite¹⁷(Graner E.*et al.*, 2000). Elle peut s'associer aux protéines reggie/flotilles, pour former des cônes de croissance à travers le recrutement de la cadhérine E et ainsi initier une croissance neuritique (Bodrikov V.*et al.*, 2011).

Protéine jonctionnelle

La PrPs est retrouvée préférentiellement dans la barrière hémato-encéphalique (BHE), au niveau de jonctions intercellulaires dans les cellules endothéliales cérébrales. Cette localisation permet de la définir comme une protéine jonctionnelle (Viegas P.*et al.*, 2006).

Activation du système immunitaire

La PrPs semble être liée à l'activation lymphocytaire. Elle est présente dans les cellules du système immunitaire : lymphocytes, monocytes et cellules dendritiques. De plus, au niveau des synapses immunologiques, la PrPs se trouve à proximité du récepteur à l'antigène des cellules T (TCR). Ainsi, la PrPs semble permettre l'activation des lymphocytes T en favorisant le contact entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène.

Equilibre oxydoréduction

La PrPs active la NADPH oxydase dans les neurones, générant ainsi des radicaux libres. Ils interviennent dans l'équilibre des réactions d'oxydoréduction de la cellule pour

¹⁷Neurite : Fibre nerveuse qui constitue le prolongement d'un neurone en formation.

maintenir l'homéostasie de celle-ci. Ainsi la PrPs interviendrait dans les voies de signalisation de la cellule.

Développement embryonnaire

La PrPs aurait un rôle lors du développement embryonnaire via une interaction avec la cadherine E. Elle serait capable de réguler l'auto renouvellement et la différenciation des cellules souches embryonnaires humaines (Málaga-Trillo E.*et al.*, 2009).

1.2 Protéine prion résistante

1.2.1 Architecture

La PrPres est un isoforme conformationnel de la PrPc. La séquence d'acides aminés est identique à celle de la PrPc. Le poids moléculaire des deux isoformes de la protéine est identique. En revanche, la séquence secondaire et tertiaire est différente : la PrPres contient 4 feuillets β et 2 hélices α contre 2 feuillets β et 3 hélices α pour la PrPs (WilleH. et Requena JR., 2018). Cette protéine anormalement repliée entraîne son accumulation dans le SNC sous forme d'agrégats protéiques fibrillaires.

Récemment, la cryo-microscopie électronique couplée aux techniques de reconstitutions trois dimensions (3D) ont permis de voir que le repliement de la PrPs adopte une structure dite de **β -solenioïde à quatre brins** (Wille H. et RequenaJR., 2018). Elle correspond à quatre chaînes de motifs structurels de séquences peptidiques répétées. Ces répétitions sont courtes et forment une structure en hélice β , formée de brins β parallèles disposés de manière hélicoïdale à deux faces. Les brins β parallèles sont espacés de 4,8Å. Chaque répétition de séquences peptidiques mesure 19,2 Å.

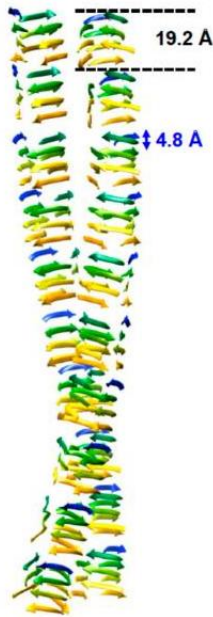


Figure n° 8 : Structure β solénoïdes à quatre brins de la PrPres

(D'après WilleH. et RequenaJR., 2018)

1.2.2 Localisation

La PrPres est retrouvée presque exclusivement dans le cytoplasme des cellules du SNC. En revanche, la PrPs est quasi ubiquitaire. Les deux formes des protéines prions (PrPres et PrPs) se trouvent en faible quantité dans le système réticuloendoplasmique, les amygdales et le tube digestif.

1.2.3 Accumulation et typage biochimique

La PrPres s'accumule dans le SNC. Elle peut être mise en évidence par Western Blot après digestion enzymatique par la Protéinase K de cerveaux infectés. La résistance de la PrPres à la protéolyse modérée de la protéinase K est pathognomique des maladies à prions. Cette technique électrophorétique permet la classification du profil de migration de la PrPres. La plus utilisée est celle de Parchi et Gambetti. Elle permet de distinguer la forme non glycosylée de la PrPres selon son poids moléculaire (taille des fragments PK-résistants) et, les différents types des glycoformes. Il existe deux types de prion

principalement, dans les formes sporadiques : le type 1 (environ 21kDa) et le type 2A (environ 19kDa). Dans la vMCJ, le profil biochimique de la PrPres correspond à un type 2B correspondant à une sur-représentation de la forme bi-glycosylé (Head MW.*et al.*, 2004; ParchiP. *et al.*, 1996; Parchi P.*et al.*, 1999). L'étude par immunoblot permet d'étudier le degré de glycolysation du prion : mono, di ou non glycolysé.

1.3 Comparaison des deux isoformes

Les deux isoformes de la protéine, codés par le même gène sont caractérisés essentiellement par leur pouvoir pathogène ou non. Elles sont également définies par des différences physicochimiques. Sous l'action de la PK, la PrPs est hydrolysée en totalité. En revanche, la PrPs y est résistante. L'hydrolyse partielle donne une protéine de poids moléculaire entre 27 et 30 kDa, très résistante aux protéases et détergents. Elle est auto-agrégable et forme des plaques amyloïdes.

La conformation des PrPs et PrPres est différente. La PrPs est riche en hélice α (40%) et pauvre en feuillets β (3%). La PrPres est moins riche en hélice α (30%) qu'en feuillets β (45%). Ainsi, le repliement de la région N-terminale de la PrPs forme une hélice β dans laquelle la chaîne polypeptidique forme une hélice contenant trois feuillets β parallèles (Figure n° 6). Les deux hélices C-terminales de la PrPs reliées par un pont disulfure conserveraient leur structure. La richesse en feuillets β de la PrPres pourrait faciliter son agrégation. Elle explique également la résistance partielle face à la PK et autres protéases qui n'auraient accès qu'aux acides aminés à l'extrémité N-terminale (Voet D. et Voet JG. 2016). Le tableau ci-contre résume les caractéristiques respectives des deux isoformes.

	Isoforme normale (PrPs)	Isoforme pathologique (PrPres)
Destruction	Sensible aux protéases et détergents	Résistant aux protéases et détergents
Localisation	Membrane cellulaire exclusive Ubiquitaire	Intra et extracytoplasmique SNC quasi-exclusive
Demi-vie	Courte, turn over rapide	Lente et stable
Comportement dans le SNC	Non auto-agrégable	Auto-agrégable et polymérisable (plaque d'amyloïde)
Conformation spatiale	Riche en hélice alpha Pauvre en feuillets beta plissés	Riche en feuillets beta plissés

Tableau n°5 : Différences physicochimiques des isoformes de la protéine prion

(D'après Beauvais P., 2005)

Chapitre 2

Neuropathogénèse et voies de propagations

2.1 Lymphoinvasion

La porte d'entrée naturelle des prions est périphérique. En effet, la contamination s'effectue par voie orale principalement (contamination orodigestive). La barrière épithéliale intestinale est franchie par différents mécanismes : par les cellules M épithéliales membranaires qui permettent le transport transépithélial de particules, par capture direct des prions par les cellules dendritiques dans la lumière intestinale, et par transcytose dépendant de la ferritine ou endocytose.

Les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques et macrophages) prennent en charge la PrPres. Alors que les macrophages détruisent par phagocytose la protéine, les cellules dendritiques la transportent aux cellules folliculaires dendritiques présentes dans les tissus lymphoïdes (plaques de Peyer). Les lymphocytes B produisent les lymphotoxines α et β qui correspondent à des signaux de différenciation, permettent la maturation des cellules folliculaires dendritiques (Tracy O'Connor, Aguzzi A., 2013). Les lymphocytes T et les immunoglobulines ne semblent pas être impliqués dans la réplication du prion (Klein MA. *et al.*, 1997). Lorsque les plaques de Peyer sont fortement envahies par les prions, une neuroinvasion est possible à travers le nerf pneumogastrique (Beekes M. *et al.*, 1998). Les PrPres sont ensuite transportés vers les terminaisons du système nerveux périphérique par un mécanisme qui n'est toujours pas connu à ce jour.

2.2 Neuroinvasion

Le mécanisme de neuroinvasion correspond au transport du prion vers le cerveau et la moelle épinière puis à la colonisation du système nerveux central. La propagation du prion vers son site d'action résulterait de la conversion de la protéine prion PrP^s en PrP^{Sc}, de proche en proche entre cellules adjacentes. La vitesse de propagation de la protéine peut être estimée, entre 0,7 et 2 mm/jour.

Les cellules dendritiques folliculaires semblent jouer un rôle primordial dans la neuroinvasion (Montrasio F. *et al.*, 2000). Leur absence ou leur état immature empêchent la neuroinvasion du prion en bloquant la réplication et l'accumulation de l'agent infectieux (Mabbott NA. *et al.*, 2000). Une expérimentation réalisée sur des souris qui présentent des cellules dendritiques folliculaires immatures, confirme cette thèse. Le prion inoculé chez ces animaux n'a pas permis de déclencher la maladie à prion (Brown KL. *et al.*, 1999).

2.3 Transmission périphérique

La présence de la PrP^{Sc} a été retrouvée en périphérie, dans la langue et les muscles squelettiques. Cette localisation suggère une transmission des prions du système nerveux central vers les organes périphériques à travers les nerfs (sensoriels ou moteurs).

2.4 Transmission hématogène

La transmission de la maladie à prion est possible à partir de transfusion sanguine d'un donneur atteint de la vMCJ chez un receveur sain. De cet événement, il est possible de supposer que les prions passent à travers la circulation sanguine pour infecter le cerveau. De plus, le prion peut se lier à des protéines du sang, tel que le plasminogène. Le couplage des prions avec les cellules dendritiques et les macrophages qui ont la capacité de

franchir la barrière hémato-encéphalique à travers le sang, confirme la possibilité de transmission des prions par cette voie (Herzog C. *et al.*, 2004).

2.5 Neurodégénérescence

L'infection par le prion induit une mort neuronale massive. Différents mécanismes sont en causes. La réaction inflammatoire locale induite par l'infection libère divers médiateurs de l'inflammation (cytokines, chimiokines) qui induisent la mort de neurones infectés ou non. Alors que la PrP^{sc} permet le maintien de l'équilibre des réactions d'oxydoréduction (redox) impliquant la NADPH oxydase, la PrP^{sc} semble dérégler cet équilibre redox. La PrP^{sc} inhiberait ou activerait de manière permanente la NADPH oxydase, et induirait une surproduction ou sous production de radicaux libres à l'origine de la mort neuronale.

Des peptides dérivés de la protéine prion participeraient à la destruction neuronale. Le peptide 106-126 a une activité neurotoxique en générant un stress du réticulum endoplasmique. La PrP^{sc} aurait également la capacité de dérégler la fonction de la PrP^{sc} en inhibant l'activité des protéasomes. Ces complexes enzymatiques ont pour fonction de dégrader la PrP^{sc} et éviter son accumulation toxique dans le cytosol. Ainsi, une cascade de signaux à l'origine d'une mort neuronale découlerait de l'accumulation de la PrP^{sc} dans le cytosol (Singh N. *et al.*, 2002).

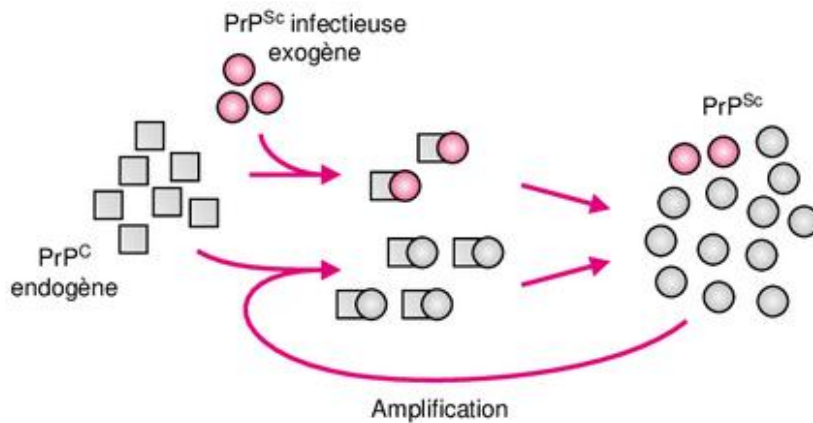
Chapitre 3

Mécanismes de conversion

3.1 Hypothèse

Le mécanisme de conversion de la protéine prion correspond au changement de structure spatiale de la PrPs en PrPres. A ce jour, il n'est pas connu. En revanche, plusieurs modèles hypothétiques ont été énoncés afin d'expliquer la réplication du prion. Le site exact de la conversion de la protéine n'est pas non plus connu. Cependant, il est possible d'affirmer que la conversion aurait lieu dans la membrane cytoplasmique ou lors de l'endocytose.

Dans les formes infectieuses des EST, c'est la PrPres qui servirait de modèle de conversion. La PrPs présent chez l'hôte, copie le modèle exogène de la forme pathologique. Il ne semble pas que ce soit la PrPres qui initie le mécanisme de conversion. Le métabolisme de la protéine prion serait dérégulé par la présence de la forme pathogène et ainsi, l'hôte synthétiserait un prion. Cette hypothèse expliquerait l'absence de réaction immunitaire de l'hôte.

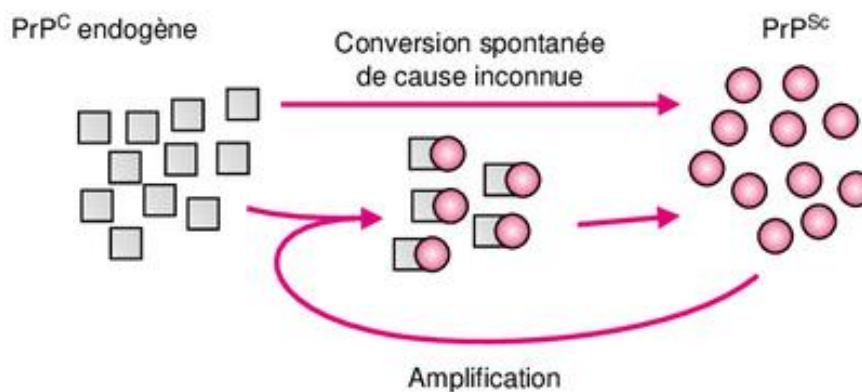


La PrP^{Sc} exogène interagit avec la PrP^C de l'hôte et induit sa conversion. Les PrP^{Sc} nouvellement créés vont convertir les autres PrPs par un phénomène d'amplification.

Figure n° 9 : Mécanisme de conversion dans les EST infectieuses

(D'après Lehmann S. 1996)

Dans les formes sporadiques, la forme pathogène de la protéine découlerait de la conversion accidentelle de la PrP^C. Sous l'influence de mutations, la PrP^C subirait une conversion en forme pathologique pour atteindre un état plus stable, sur le plan thermodynamique.

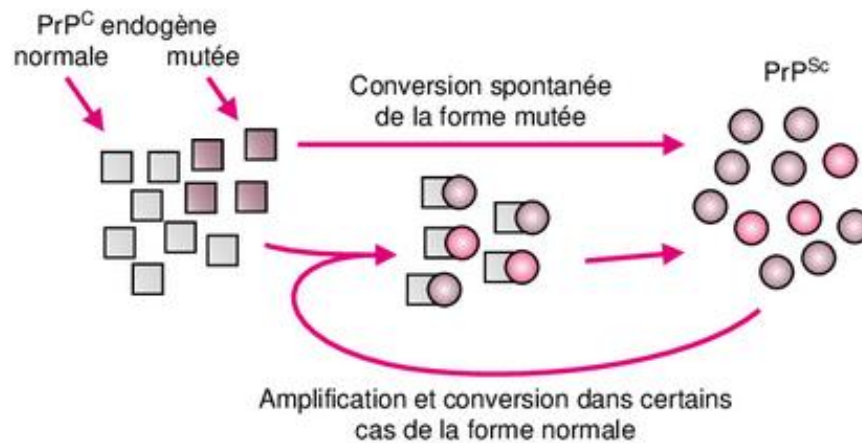


Les PrP^C endogènes se convertissent spontanément. La PrP^{Sc} convertie s'amplifie ensuite en d'autres PrP^{Sc}.

Figure n° 10 : Mécanisme de conversion dans les EST sporadiques

(D'après Lehmann S. 1996)

Dans les formes héréditaires des EST, les mutations de la PrPs coderaient une erreur de conformation de la protéine.



Les PrPs endogène mutées se convertissent spontanément en forme pathogène, liée à l'information héréditaire par autocatalyse. Les PrPres converties sont ensuite impliquées dans un processus d'amplification.

Figure n° 11 : Mécanisme de conversion dans les EST génétiques

(D'après Lehmann S. 1996)

3.2 Modèle de conversion

3.2.1 Modèle de repliement

Le modèle de repliement est aussi appelé modèle de conversion assistée ou modèle de l'hétérodimère (Eigen M. 1996). La conversion de la PrPs en PrPres selon le modèle de repliement suppose que la fixation de la protéine saine sur la protéine pathologique (hétérodimère PrPs-PrPres) induirait son changement conformationnel, de manière catalytique. Ainsi, les deux protéines anormales induiraient la multiplication de l'agent de proche en proche. Après accumulation de la PrPres dans la cellule, elle s'agrège en fibrille amyloïde.

Différents modèles alternatifs ont été proposés sur l'exemple de ce dernier. Le modèle de réplication coopérative suggère le couplage entre la PrPs et un agrégat de PrPres

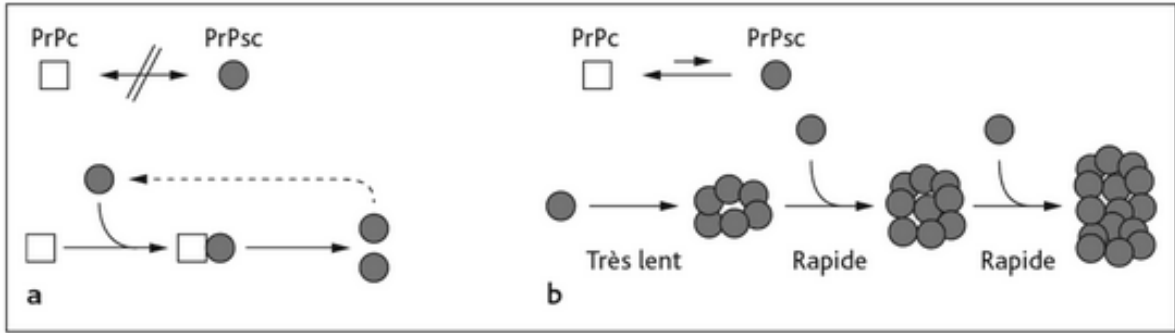
(dimère ou trimère). Le modèle de dimérisation de Tompa suppose l'association d'un dimère PrPs à un dimère PrPres. Le modèle de la protéine chaperon fait intervenir une protéine X qui a pour rôle d'assister d'autres protéines dans leur maturation et l'acquisition de leur conformation spatiale adéquate. La protéine X faciliterait l'interaction entre la PrPs et la PrPres en ajustant les chaînes de glycosylation.

3.2.2 Modèle de polymérisation nucléée

Le modèle de polymérisation nucléée a été suggéré par Lansbury (Jarrett JT. et Lansbury PT., 1993). Ce modèle suppose que les protéines sont toutes deux en équilibre thermodynamique. L'équilibre est déplacé vers la forme saine puisque la PrPres n'est pas stable. Au cours du temps, la PrPres s'agrège jusqu'à atteindre une taille critique qui lui permet d'atteindre un niveau stable. Ainsi, l'équilibre se déplace vers la forme pathologique. Lorsque l'agrégat atteint une masse critique, les polymères formés se dissocient en plusieurs fractions : les PrPres se multiplient et s'amplifient alors de manière exponentielle.

La théorie initiale de Griffith (Griffith JS. 1967) a supposé que des monomères de PrPs se fixent aux polymères de PrPres puis se convertissent à leurs tours en forme pathologique. Lindquist a quant à lui, supposé que les agrégats de prions déjà formés s'aggrandissaient par la fixation d'oligomères dessus (Jarrett JT et Lansbury PT., 1993).

L'hypothèse d'un intermédiaire conformationnel supplémentaire a été émise. Celui-ci, appelé PrP* serait en équilibre avec la PrPs. La forme pathologique de la protéine ne serait alors que la forme agglomérée de la PrP* et la PrPs.



Le modèle de repliement est présenté à gauche (a). À droite (b) est représenté le modèle de polymérisation nucléée.

Figure n° 12 : Mécanismes de conversion de la PrPs

(D'après Donald V. et Judith G., 2016)

Chapitre 4

Diversité des prions

4.1 Phénomène de souche

A l'heure actuelle, une vingtaines de souches à prions ont été décrites. Le phénomène de souche a été introduit par Pattison et Millson en 1961. Ce sont initialement les observations de plusieurs formes de la tremblante chez des chèvres (forme prurigineuse et forme somnolente), qui ont permis de suggérer la présence de plusieurs souches de prions (Pattison IH. et MillsonGc., 1961).

Aujourd'hui, l'existence de plusieurs souches à prions peut être mise en évidence à l'aide des différents comportements biochimiques des prions : degré de glycolysation et mobilité électrophorétique. L'étude des souches repose également sur le profil lésionnel du système nerveux : degré de vacuolisation, distribution dans le SNC, et distribution spacio-temporelle cérébrale. Le temps d'incubation de la pathologie et la capacité de transmission inter-espèce sont également étudiés pour classer les différentes souches existantes.

4.2 Barrière d'espèce et adaptation de souche

Le principe de la barrière d'espèce interdit la transmission d'un agent infectieux d'une espèce à une autre. Le prion est capable de franchir la barrière d'espèce, c'est-à-dire se transmettre d'une espèce à une autre. Le franchissement de la barrière d'espèce le plus connu est celui de l'encéphalopathie spongiforme bovine à l'homme.

Le prion devient de plus en plus virulent à mesure que celui-ci se transmet d'un hôte à un autre. Le temps d'incubation se réduit à mesure que le prion passe d'espèces à espèces, jusqu'à stabilisation. Il se stabilise au bout de deux à trois passages successifs

environ. Ce principe où le prion s'adapte avec le gain d'une virulence et d'un raccourcissement de la période d'incubation correspond au mécanisme d'adaptation de souche.

Chapitre 5

Susceptibilité génétique

5.1 Polymorphisme

Le prion est codé par le gène PRNP, situé sur le bras court du chromosome 20 chez l'homme. Il est très peu polymorphe puisque seuls deux codons dans la séquence codante du gène semblent être impliqués dans ce processus (codon 129 et codon 219).

Le **codon 129** code pour une valine (V) ou une méthionine (M). La majorité de la population mondiale sont des sujets hétérozygotes MV (50%). L'homozygotie MM concerne 40% de la population. L'homozygotie VV est très peu retrouvée (10%). Ce polymorphisme conditionne l'expression phénotypique de la maladie, la durée d'incubation et la durée d'évolution de celle-ci (Laplanche JL. 1996). Il serait également à l'origine de certaines conformations moléculaires, favorisant la transition entre les hélices alpha et les feuillets beta. Ce polymorphisme génétique serait alors un facteur favorisant les EST (Riek R. *et al.*, 1996).

Pour exemple, les malades atteints de la vMCJ sont pour la plupart homozygote MM. Le génotype MM a également été retrouvé en majorité chez les patients atteints du Kuru. Le profil hétérozygote MV ou VV se présente préférentiellement chez les survivants de l'épidémie du Kuru qui ont développé la maladie à un âge très avancé (CuervoNS. 2001). Ainsi, l'homozygotie MM constitue une signature génétique qui suppose une plus grande susceptibilité à être infecté par cette maladie ou, tout simplement une durée d'incubation plus courte.

Le polymorphisme du **codon 219** du gène PRNP joue un rôle protecteur. Il code pour un acide glutamique (Glu) ou une lysine (Lys). Tous les patients atteints de la MCJ étudiés sont homozygotes Glu-Glu (Shibuya S. *et al.*, 1998).

Le polymorphisme de certains codons (codon 117, 124 et 161) est silencieux et ne provoque aucun changement dans la séquence d'acides aminés.

5.2 Mutation et génotype

Les anomalies génétiques connues à ce jour sur les prions sont au nombre de trois : mutations ponctuelles, insertions et délétions de séquences répétitives.

Les **insertions** de séquences octopeptidiques siègent au niveau de l'extrémité N-terminale du gène (codons 51 à 91). Ces répétitions de séquences sont très variables (de 24 à 216 paires de bases). Ces insertions sont à l'origine d'un SGSS dans la plupart des cas ou des « démences familiales à prions ».

Les **délétions** de séquences peptidiques déterminent un polymorphisme neutre. Elles ne semblent pas avoir de répercussions sur le développement de la maladie. Les délétions sont beaucoup plus rares que les insertions et mutations ponctuelles.

Les **mutations ponctuelles** retrouvées dans la majorité des cas dans les maladies à prions correspondent à un changement de base dans l'ADN. Elles entraînent un changement d'acide aminé par un autre. On parle de mutation faux-sens. Les mutations ponctuelles peuvent également induire un arrêt de synthèse des acides aminés, appelées mutations non sens. A l'heure actuelle, 24 sites de mutations ont été découverts dans la séquence des prions. Ces mutations influent sur l'expression phénotypique de la maladie (neurologique, durée et âge de début).

Partie III

Perspectives : risque sanitaire et enjeu sociétal

Chapitre 1

Risques sanitaires et de santé publique

Les maladies à prion humaines comme animales, ont été sans cesse au cœur de l'actualité. Elles ont martelé l'histoire par des découvertes inattendues de l'agent infectieux mais également par le développement de plusieurs épidémies fatales. Les prions sont devenus un réel enjeu de santé publique. Pour maîtriser ce risque, un enchaînement de mesures gouvernementales ont été prises.

1.1 Historique des accidents de santé publique

1.1.1 De l'Encéphalopathie spongiforme bovine à la variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob

1.1.1.1 Emergence de l'Encéphalopathie spongiforme bovine

L'ESB ou communément appelée « maladie de la vache folle », a émergé au Royaume-Uni. Les premier cas découverts remontent à 1984 dans un village au sud de Londres où les vaches laitières présentaient les mêmes signes cliniques : tremblement, agressivité, animal excité, anxieux, amaigrissement et chutes. Des cas ont ensuite été rapportés au sud de l'Angleterre, avec des éléments cliniques et neuropathologiques identiques. L'ensemble des cheptels bovins britanniques sont ainsi touchés par une épidémie inédite. Au même moment, la France et la Suisse furent touchées par quelques centaines de cas. L'origine de la transmission de la maladie par des farines animales fut découverte en 1990. Les farines incriminées sont utilisées pour la consommation des bovins et issues des déchets d'abattoirs, infectés par des prions car insuffisamment

décontaminés. Leur grande utilisation en Angleterre et moindre en Europe, explique que ce pays fut le premier et le plus touché.

1.1.1.2 Crise de la vache folle

L'épizootie de l'ESB a été un enjeu majeur de santé animale puis de santé publique. À partir de 1990, un cas d'encéphalopathie spongiforme féline chez un chat domestique anglais a été découvert. Cet événement a permis de découvrir la capacité de l'agent de l'ESB à franchir la barrière d'espèce. La même année, la transmission expérimentale après l'inoculation intracérébrale de l'agent bovin chez une espèce porcine a été réussie. En 1996, la « crise de la vache folle » naquit par la découverte de la transmission possible de cet agent à l'homme : la vMCJ.

1.1.1.3 Cas nés après l'interdiction des farines

Suite au risque de transmission de l'ESB par les farines animales, l'utilisation de celles-ci dans l'alimentation bovine a été interdite : en 1998 pour le Royaume-Uni, en 1990 pour la France et la Suisse, et en 1994 pour la majorité des autres pays européens. Cependant, plusieurs cas d'animaux atteints de l'ESB ont été rapportés après cette interdiction d'utilisation. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer quant à l'origine des cas d'animaux nés après l'interdiction des farines (NAIF) :

- L'apparition de cas sporadiques, apparus naturellement.
- L'utilisation de farines contaminées frauduleuses ou accidentelles. L'absence de séparation des circuits de fabrication, de stockage et de transport des

aliments destinés aux porcs et aux volailles qui pouvaient contenir des farines contaminées jusqu'en 1996 explique la contamination accidentelle.

- La transmission maternelle de l'ESB, estimée entre 8 et 10%. La forme de transmission n'est cependant pas connue. Le lait ne semble pas une modalité de transmission car elle n'a pas pu être suspectée dans d'autres maladies à prions.

1.1.1.4 Emergence de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob

L'émergence de la vMCJ remonte à 1989. Le premier cas rapporté est celui d'une femme de 36 ans, atteinte de la MCJ malgré l'absence d'antécédents familiaux et de facteurs de risque. La transmission de l'agent de l'ESB à l'homme a surtout été suspectée lorsque plusieurs cas semblables ont été notifiés chez des fermiers ou personnes présentant des habitudes alimentaires particulières.

Le 20 mars 1996, une nouvelle forme de maladie à prion humaine appelée variant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob a été annoncée par les autorités britanniques. Un embargo français le lendemain de cette annonce a été mis en place. Une semaine plus tard, un embargo européen fut réalisé suite à la découverte de ce nouveau variant de la MCJ, en 1996. Ainsi, entre 1996 et 2012 il est estimé à environ 175 décès en Angleterre liés à la vMCJ. En Europe, le nombre de patients décédés est beaucoup plus faible. Il est estimé à 25 patients en France.

1.1.1.5 Epidémiologie

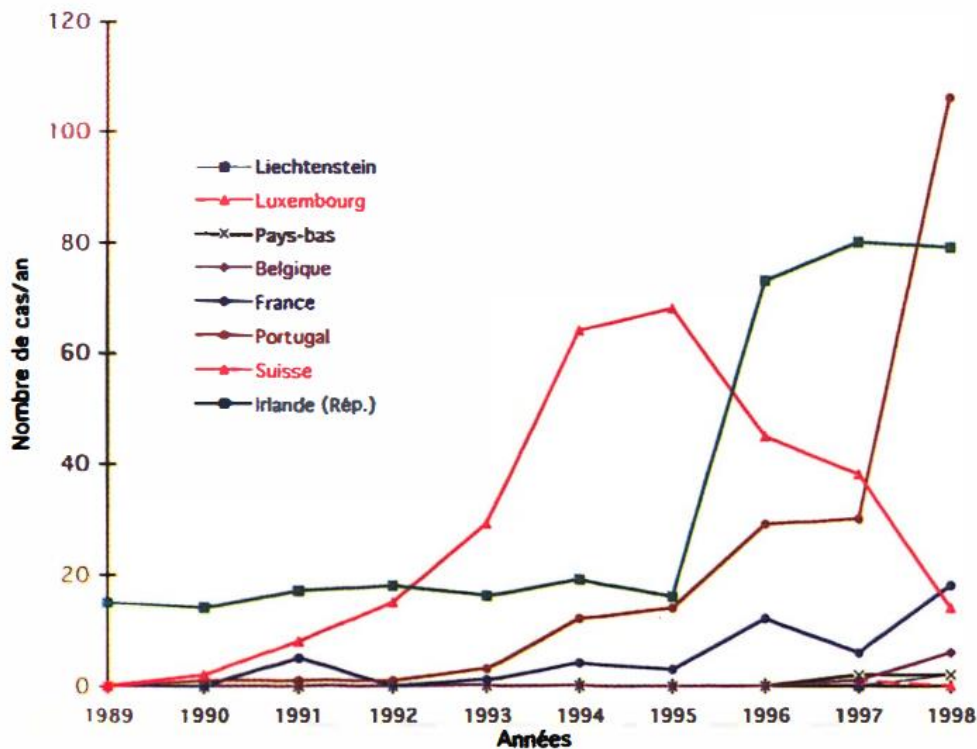
L'Encéphalopathie spongiforme bovine au Royaume-Uni

Dix années après le premier cas d'ESB au Royaume-Uni, environs 162 000 bovins ont été touchés par la maladie, sur un total de 11.5 millions d'animaux dans les cheptels britanniques. Deux pics ont touchés le pays, en 1992 et 1993 avec environs 36 000 nouveaux cas notifiés. L'interdiction des farines animales dans l'alimentation bovine et le plan d'abatage des bovins a finalement permis de diminuer le nombre de cas au fil des années. En 1998, plus de 3 000 bovins sont touchés jusqu'à atteindre quelques centaines de cas en 2003. A l'heure actuelle (Ecosse, 2018), seulement un seul cas d'ESB a été détecté (référence internet n° 6).

L'Encéphalopathie spongiforme bovine en Europe

En Europe, l'atteinte par l'ESB est moindre qu'au Royaume-Uni. En 1999, l'Irlande compte 365cas, 291 en Suisse, 245 au Portugal, 57 en France, 7 aux Pays-Bas, 8 en Belgique, 2 au Liechtenstein et 1 au Luxembourg. Les cas importés du Royaume-Uni sont au nombre de 9 : 6 en Allemagne, 2 en Italie et 1 au Danemark.

Le graphique ci-dessous représente l'évolution de l'ESB en Europe (hors RU) de 1989 à 1998.



Nombre de cas d'ESB en Europe (hors Royaume-Uni) de 1989 à 1998

(D'après Brugère-Picoux J. et Brugère H. 1999)

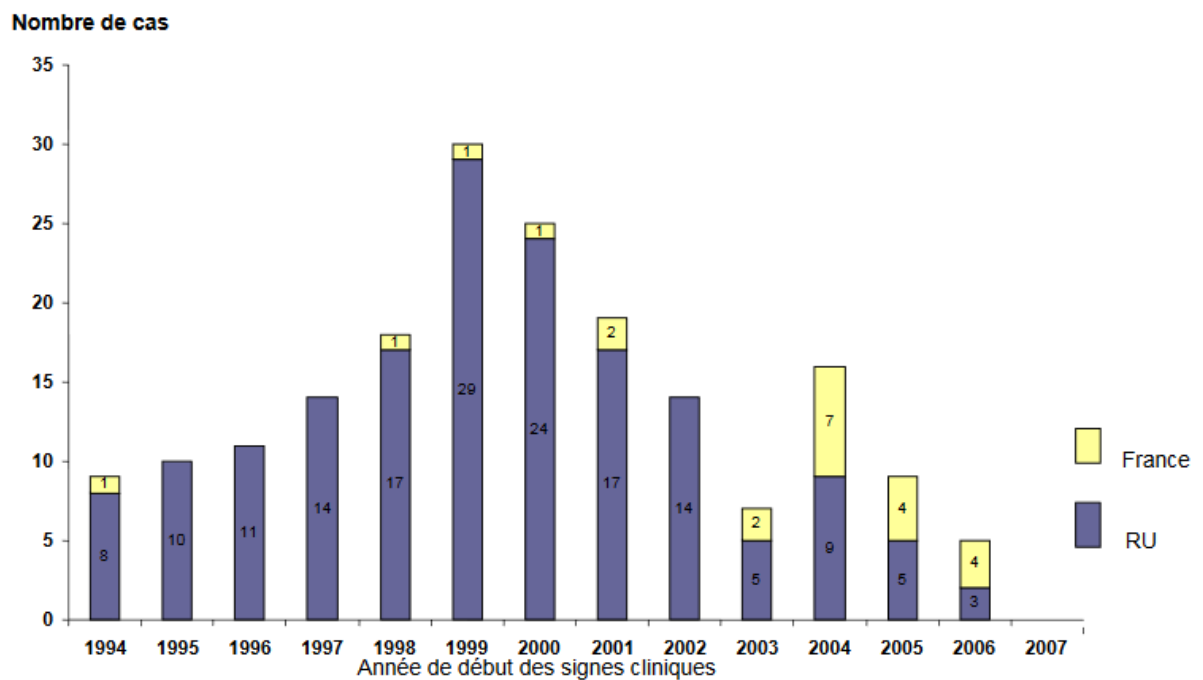
L'évolution est traduite par une augmentation significative du nombre de cas déclarés en 1996 pour tous les pays, liée à l'annonce d'une contamination possible de l'homme par l'agent de l'ESB. En France, il y a une sous estimation du nombre de déclaration en France jusqu'à 1993. Elle est liée aux conséquences d'une déclaration d'un cas (éradication du troupeau entier). Alors que les déclarations en Suisse sont régulières, en Belgique, aux Pays-Bas et au Liechtenstein, les déclarations sont tardives. La déclaration des suspicions au Portugal est en augmentation (30 cas déclarés en 1997 à 106 cas en 1998). Elle est liée à la réévaluation à la hausse de la subvention accordée pour toute déclaration (Brugère-Picoux J. et Brugère H. 1999).

En France le nombre de cas identifiés est en diminution. De 1991 jusqu'à 2013, 1 022 cas ont été confirmés. En 2019, seulement deux cas d'ESB ont été notifiés en

France (la Haute-Loire et le Tarn) au sein d'élevages bovins allaitants (référence internet n° 6).

Epidémiologie de la variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob

En France, les données de santé publique révèlent que de 1992 à 2019, 28 cas de vMCJ certains ou probables ont été identifiés. Il s'agissait précisément de 12 hommes et 16 femmes avec une médiane des âges lors de leur décès de 36 ans (entre 19 et 58 ans). Le graphique ci-dessous traite de l'évolution de l'épidémie de cas de vMCJ en France et au Royaume-Uni par année de début des symptômes (référence internet n° 7).



Evolution de l'épidémie de cas de vMCJ en France et au Royaume-Uni par année de début des symptômes.

(D'après AFSSAPS, 2007)

En France, le premier cas identifié date de 1994 et les premiers cas apparaissent à partir de 1998, avec un pic d'apparition des signes cliniques en 2004. Par rapport à

l'épidémie qui a touché le Royaume-Uni, il y a un décalage de 5 ans du pic d'incidence. Celui-ci pourrait s'expliquer par un retard d'exposition alimentaire en France à l'agent de l'ESB.

Au Royaume-Uni, 166 cas sont identifiés. Le pic de l'épidémie a été atteint en 1999. A partir de cette date, il y a une décroissance du nombre des cas avec seulement 5 cas en 2005, 3 en 2006 et aucun en 2007. Parmi les cas de vMCJ identifiés au Royaume-Uni, trois cas correspondent à des cas secondaires de vMCJ clinique (lié à une transfusion de sang). Deux de ces cas sont associés au même donneur.

1.1.1.6 Mesures gouvernementales françaises

En 1986, l'épizootie au Royaume-Uni de l'ESB introduit un réel problème à l'échelle européenne et mondiale. Deux années plus tard, les farines animales sont identifiées comme vecteur de l'agent responsable des ESB. Depuis 1989, des mesures ont été initiées pour maîtriser le risque d'ESB et éviter la transmission aux animaux et à l'homme :

- Interdiction de fournir aux animaux d'élevages pour la production alimentaire, des farines issues de protéines animales ;
- Elimination et destruction systématiques des matériels à risque spécifié (MRS) ayant plus d'un certain âge ;
- Système de surveillance renforcé par dépistage post-mortem chez les animaux sains et à risque d'un âge déterminé ;
- destruction des carcasses et abattage des cheptels dans lesquels des cas d'EST ont été confirmés après détection d'un cas d'ESB positif.

L'interdiction de nourrir les animaux élevés en vue de la production alimentaire avec des protéines animales s'est déroulée de manière progressive au cours du temps. En septembre 1990, les farines d'animaux, autres que celles provenant du lait, des œufs, des volailles ou des poissons, sont interdites dans l'alimentation des bovins. L'interdiction est ensuite étendue à l'ensemble des ruminants en Europe, en décembre 1994. Deux ans plus tard, l'interdiction des farines issues de toute protéine animale autre que celle du lait, sont interdites dans l'alimentation des ruminants.

L'ESB est devenue une maladie à déclaration obligatoire en 1990 et un réseau national d'épidémiologie-surveillance clinique a été mis en place. Il permet la surveillance des cas cliniques et des bovins à risque.

Suite à l'émergence de la vMCJ le 20 mars 1996, un embargo européen a été décidé quelques jours plus tard. Il concerne les viandes bovines, les bovins vivants britanniques, les produits obtenus à partir de bovins britanniques (gélatine) et les farines de mammifères du Royaume-Uni.

Plusieurs mesures ont touché la filière alimentaire. Les matériaux à risque sont retirés de ces chaînes et doivent être détruits par incinération. Ce sont les tissus et abats qui siègent dans les sites d'accumulation privilégiés du prion (système nerveux et systèmes lymphoïdes).

En 1997, il est interdit d'introduire les viandes séparées mécaniquement (VSM) de bovins dans les préparations à base de viande. Ils sont définis par la séparation de la viande des os ou des carcasses de volailles, par des moyens mécaniques. En effet, ils peuvent contenir des résidus d'os, de cartilages ou de moelle (à la différence des viandes hachées).

En 2000, un programme de recherche et de surveillance de l'ESB a été mis en place. Il concerne tout bovin âgé d'au moins 24 mois décédé quelle qu'en soit la cause. De plus,

un dépistage sur les bovins de plus de 30 mois introduits à l'abattoir est effectué, de manière systématique pour rechercher la maladie à prions.

En avril 2001, le premier cas d'ESB NAIF a entraîné l'abaissement de l'âge des bovins devant subir un test rapide de détection de l'ESB à l'abattoir de 30 à 24 mois. De plus, une sécurisation supplémentaire des graisses de ruminants pour l'alimentation humaine et animale a été mise en place. Un traitement par ultrafiltration et un traitement thermique stérilisant ont été décidés.

Les mesures de précaution drastiques qui ont été réalisées en 1997, et qui correspondent à un abatage de la totalité des troupeaux a été modifié par un abattage sélectif des bovins en 2002. Il consiste à abattre par la police sanitaire, les bovins nés douze mois avant et douze mois après le cas d'ESB, ainsi que leur descendance.

Dates	Mesures gouvernementales françaises
1989	
Aout	Interdiction d'introduire sur le territoire français des bovins britanniques et des farines d'animaux originaire du Royaume-Uni.
1990	
Juin	L'ESB devient une maladie à déclaration obligatoire.
Septembre	Interdiction des farines animales* dans l'alimentation des bovins.
Décembre	Création d'un réseau national d'épidémio-surveillance clinique de l'ESB.
1994	
Décembre	Interdiction des farines animales* étendue à l'ensemble des ruminants.
1996	
Mars	Embargo français et européen sur les bovins vivants, les viandes bovines et les produits d'origine animale préparés à partir de viandes bovines originaires du Royaume-Uni.
Juin	Retrait et incinération de la chaîne alimentaire animale et humaine des MRS de ruminants.
Juillet	Interdiction des farines animales et toutes autres protéines d'origine animale autres que celles provenant du lait, dans l'alimentation des ruminants.
1997	
Janvier	Interdiction d'incorporer des VSM de bovins dans les préparations à base de viande.
Septembre	Abattage et incinération du troupeau dont est issu un cas d'ESB.

Dates	Mesures gouvernementales françaises
1999	
Avril	Création de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Suspension de l'utilisation des farines animales, autres que celles provenant du lait et des œufs dans l'alimentation de toutes les espèces animales de rente**.
2001	
Janvier	Dépistage systématique sur les bovins de plus de 30 mois introduits à l'abattoir de l'ESB.
Juillet	Abaissement de l'âge des bovins devant subir un test rapide de détection de l'ESB à l'abattoir de 30 à 24 mois.
Octobre	Sécurisation des graisses de ruminants destinées à l'alimentation humaine et animale.
2002	
Février	Abattage sélectif des troupeaux en cas de découverte d'un cas d'ESB.
Octobre	Levée de l'embargo sur les viandes bovines du Royaume-Uni.

* autres que celles provenant du lait, des œufs, des volailles, des poissons.

**à l'exception des produits issus des poissons pour l'alimentation des poissons.

Tableau n° 6: Chronologie des mesures gouvernementales en France liées aux accidents sanitaires de l'ESB

1.1.2 Tremblante atypique

1.1.2.1 Historique

La tremblante atypique est une souche de la tremblante infectant les moutons et les chèvres. Elle a été identifiée chez le mouton, en Norvège en 1998. Ces circonstances de découvertes expliquent sa dénomination Nor98. Cette maladie a été identifiée dans la plupart des pays d'Europe et notamment dans d'autres pays comme le Canada et les États-Unis d'Amérique. La tremblante atypique a également été mise en évidence en Australie et en Nouvelle Zélande, alors que ces deux pays étaient considérés par l'OMS comme indemnes de tremblante. De plus, la recherche basée sur les prions utilisait des tissus d'encéphale en provenance de la Nouvelle-Zélande car ils étaient certifiés absents de l'agent de la tremblante.

La tremblante atypique se distingue majoritairement par un profil biochimique inédit (Beck KE. *et al.*, 2012). Pendant longtemps, cette maladie n'a pas été identifiée car la signature biochimique était considérée comme un artefact. De plus, tous les cas de tremblante atypique ne présentaient pas de signe clinique de la maladie puisque la durée d'incubation était extrêmement longue. Les études rétrospectives ont néanmoins permis de dater l'émergence de la maladie et affirmer qu'elle remonte aux années 1980.

1.1.2.2 Particularités

La tremblante atypique n'est pas une variante de la tremblante classique. Elle a ses caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biochimiques propres. Les signes cliniques de la maladie apparaissent tardivement par rapport à l'espérance de vie de l'animal dans les élevages commerciaux. Les animaux sont en règle générale abattus pour la consommation

humaine avant même que le tableau clinique n'apparaisse (McIntyre KM. *et al.*, 2008). Celui-ci étant d'autant plus, très discret. Tous les cas répertoriés ne concernent qu'un seul animal atteint par troupeau. Elle ne semble donc pas contagieuse et ne provoque pas de pertes dans les élevages. La tremblante atypique est d'apparition spontanée, sans génotype particulier. Ainsi, aucune mesure de restrictions sanitaires internationales n'a été mise en place.

La tremblante atypique est essentiellement différente de la tremblante classique sur le plan biochimique. Pour rappel, la tremblante classique est caractérisée par une PrPres sous la forme de trois bandes (une bande biglycosylée, une bande monoglycosylée et une bande non glycosylée) après migration en conditions dénaturantes (protéinase K) et soumise au Western Blot. La tremblante atypique est quant à elle déterminée par un profil électrophorétique à 5 bandes avec notamment des bandes de faible poids moléculaire.

1.1.3 Hormone de croissance

1.1.3.1 Un drame historique

L'hormone de croissance est indiquée dans le traitement substitutif des déficits hypophysaires complets en hormone de croissance. Auparavant, elle n'était utilisée que pour les enfants ayant un déficit sécrétoire en hormone de croissance puisqu'elle était très onéreuse. Son prix était lié à son mode de fabrication. Elle était obtenue par extraction à partir d'hypophyses prélevées sur des cadavres humains.

A partir de 1984, cinq à neuf lots du médicament ont été contaminés par l'agent responsable de la MCJ. Le premier cas de MCJ iatrogène lié à un traitement par hormone de croissance d'origine humaine est apparu aux Etats-Unis (Gibbs CJ. *et al.* 1993). Les

Etats-Unis, le Royaume-Uni et la France ont été les pays les plus touchés. Au total, la MCJ iatrogène a concerné 243 patients dans le monde.

Le drame s'explique par les procédures de décontamination qui étaient inefficaces vis-à-vis de l'agent infectieux. Après la découverte des premiers cas de MCJ iatrogène, les Etats-Unis et le Royaume-Uni ont arrêté toutes productions d'hormone de croissance d'origine humaine. La France continua sa production mais mit au point une modification de son protocole de décontamination par l'ajout d'urée 8 molaire pour inactiver le prion. Plusieurs années plus tard, elle mit en place une production d'hormone de croissance recombinante par génie génétique, prenant ainsi la place de la production de l'hormone à partir de cadavres. A partir de 1988, seule l'hormone biosynthétique est conçue et utilisée dans l'ensemble du globe.

1.1.3.2 Cas français

En France, le premier cas de MCJ iatrogène lié à l'hormone de croissance humaine a été découvert tardivement, en août 1989. Celui-ci concerne un jeune enfant de 11 ans traité par l'hormone de croissance à l'âge de 18 mois. Il présentait des signes cliniques de diplopie, des vertiges et une ataxie. Il développa une tumeur du tronc cérébral et décéda un mois plus tard, en septembre (Billette de Villemeur T. *et al.*, 1992). Ce premier cas découvert en France fut également le plus jeune cas de MCJ iatrogène lié à l'hormone de croissance.

Les cas français liés à la MCJ iatrogène ont quelques caractéristiques différentes par rapport aux cas étasuniens et aux cas anglais. Les patients français atteints sont pour certains très jeunes et la durée d'incubation est très courte par comparaison : 8 ans contre

17 ans pour les cas américains en moyenne. Jusqu'à lors, aucune justification n'a permis de d'expliquer ces données.

1.2 Prévention des risques

1.2.1 Processus de décontamination

La protéine prion pathologique a une grande capacité de conservation de son pouvoir infectieux. Les procédés conventionnels de décontamination (stérilisation et désinfection) efficaces contre les champignons, virus et bactéries de tous types de dispositifs médicaux (DM) sont inefficaces contre les prions.

Par définition, l'inactivation des prions correspond à une réduction de l'infectiosité sur le DM traité et dans les effluent dans lesquels, ils ont été traités. L'élimination correspond à la réduction par l'utilisation des détergents, du titre infectieux du DM, mais pas des effluents. On parle d'inactivation « totale » lorsque l'infectiosité n'est plus détectable par les analyses réalisées en vigueur selon le Protocole Strand Prion (PSP) énoncé par l'ANSM (référence internet n°2).

L'inactivation totale des prions des DM s'effectue par deux procédés :

- L'**hypochlorite de sodium** en immersion, à la concentration de 2 % de chlore actif pendant 60 minutes à température ambiante. La quantité de chlore actif correspond à 20,4 g/L ;
- La **soude molaire** en immersion, pendant 60 minutes à température ambiante.

L'inactivation des prions peut être réalisée par un processus utilisant un **autoclave à valeur d'eau** à 134° pendant 18 minutes. Ce procédé n'inactive pas totalement le prion puisqu'un titre infectieux est toujours détectable. Ce processus de stérilisation permet néanmoins une inactivation importante du prion (Fichet G. *et al.*, 2004 ; Jackson GS. *et al.*, 2005 ; Yan ZX. *et al.*, 2004).

La soude et l'hypochlorite de sodium sont très intéressants puisqu'ils permettent une inactivation totale des prions mais la plupart des DM sont sensibles à ces agents. En effet, l'hypochlorite de sodium est corrosif et la soude est incompatible avec l'aluminium.

1.2.2 Procédure de décontamination

Le traitement des DM réutilisables qui ont un risque vis-à-vis des ATNC doivent subir une décontamination selon une procédure particulière en plusieurs étapes. Elle combine en premier lieu, une étape de pré-désinfection/nettoyage soigneux puis d'inactivation des prions et une étape de stérilisation ou désinfection le cas échéant. Cette dernière étape permet l'élimination des agents transmissibles (virus, bactéries, champignons). Elle sera réalisée seulement si l'étape de l'inactivation des ATNC ne permet pas leur élimination en même temps que les prions.

La **pré-désinfection** est la première étape de décontamination des prions. Pour les actes avec un risque avéré de transmission du prion, la pré-désinfection a lieu juste après chaque utilisation. Pour les autres actes elle a lieu au moins toutes les 24 heures (à l'exception des endoscopes). Cette étape a pour objectif d'éviter le séchage de la souille sur le DM. Cette étape consiste en un trempage dans un bain de détergent-désinfectant, autre que l'aldéhyde qui fixe les protéines. Pour les patients suspects ou atteint d'EST, les liquides de pré-désinfection doivent subir une élimination spécifique, tout comme les bacs utilisés.

Le **nettoyage** des DM réutilisables permet de réduire le risque de transmission des agents transmissibles conventionnels et non conventionnels. Il doit être réalisé exclusivement par un nettoyage manuel pour les patients suspects ou atteints d'EST. Dans certains cas, un double nettoyage doit être effectué (figure n° 13et n° 14). Celui ci consiste en un lavage et un rinçage à deux reprises.

L'**inactivation** des prions sera réalisée seulement si le détergent utilisé lors du lavage ou lors de la stérilisation ne permet pas une inactivation totale du prion. Les techniques utilisées pour l'inactivation sont la soude molaire ou l'hypochlorite de sodium.

La **stérilisation** des DM s'effectue dans un autoclave à vapeur d'eau pendant 18 minutes à 134°C, selon les recommandations de bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

La **désinfection** s'opère selon le Guide des bonnes pratiques de désinfection des DM émit par le Comité technique national des infections nosocomiales. Dans la plupart des cas, elle est réalisée par immersion du DM dans un bain désinfectant.

1.2.3 Recommandations pratiques

1.2.3.1 Traçabilité

Le système de santé actuel comprend 34 maladies à déclaration obligatoire. Elles comprennent 32 maladies infectieuses et 2 non infectieuses (mésotéliomes¹⁸, et saturnisme chez les enfants mineurs). Les suspicions de maladies de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines font parties de cette obligation. Certaines maladies de cette liste nécessitent seulement une surveillance (VIH, VHB aigue, tétanos, mésotéliomes), alors que les autres dont font partis les maladies à prions nécessitent une action différente. En effet, les suspicions de maladies à prions sont à déclaration obligatoire car elles nécessitent à la fois une intervention urgente locale, nationale ou internationale et une surveillance pour la conduite et l'évaluation des politiques publiques.

¹⁸: Cancer qui touche les membranes entourant et protégeant certains organes internes (plèvre du poumon, péritoine de la cavité abdominale, péricarde du cœur).

La déclaration est effectuée à travers un formulaire complété par les acteurs concernés par cette obligation (annexe 3 et annexe 4). Cette obligation s'applique aux biologistes, responsables de services hospitaliers, de laboratoires d'analyses de biologie médicale publics et privés, ainsi que les médecins libéraux et hospitaliers, face à toute suspicion ou diagnostic des maladies à prions.

1.2.3.2 Accident professionnel

Les professionnels qui manipulent les DM pour leurs inactivations sont sujets à un risque infectieux par les prions et à un risque chimique par la manipulation de produits dangereux.

Un DM ayant été utilisé et n'ayant pas encore subi la procédure de pré-désinfection et d'inactivation des ATNC peut entraîner une contamination infectieuse. Il correspond à un contact du DM avec une peau lésée, une muqueuse ou par une piqûre. Il peut également avoir lieu par projection de gouttelettes lors de l'immersion dans les bacs de pré-désinfection et d'inactivation. La lutte contre ce risque s'effectue par la prévention primaire : port de gants, utilisation d'un masque, et d'une protection oculaire. Pour les accidents impliquant une piqûre, une coupure ou une projection dans les yeux ou sur une muqueuse, ils doivent être traités de façon identique à un accident exposant au sang.

Une plaie cutanée en contact avec un tissu ou un liquide « à risque vis-à-vis des ATNC » doit être immédiatement lavée au savon, rincée à l'eau et immergée ou mise en contact pendant au moins cinq minutes exclusivement avec une solution d'hypochlorite de sodium à une concentration de 2 % de chlore actif (eau de Javel). En cas de projection oculaire ou sur une muqueuse, l'œil ou la muqueuse lésée est à laver avec au moins 250 ml de sérum physiologique ou, à défaut, à l'eau. Il n'y a pas lieu de mettre en place une surveillance

sérologique particulière concernant le risquelié aux ATNC, car il n'existe actuellement pas de test de dépistage des maladies à prions.

Le personnel manipulant les DM pour inactiver les prions présente un risque chimique. Celui-ci est lié à l'utilisation de produits irritants ou corrosifs. Pour minimiser ce risque, il est recommandé de favoriser la centralisation de l'ensemble des activités d'inactivation des ATNC. Des équipements de protection individuelle devront être portés par le personnel. Une ventilation particulière des locaux devra être réalisée : ventilation générale mécanique et locaux classés comme locaux à pollution spécifique (ministère du travail, de l'emploi et de la santé, 2011).

1.2.3.3 Chirurgie

Le risque de transmission des ATNC est présent en milieu chirurgical pour tout le personnel, le chirurgien et les anesthésistes. Des précautions importantes doivent être prises, surtout pour le domaine de la neurochirurgie, de la chirurgie ORL, de l'ophtalmologie et de la stomatologie. Les DM utilisés sont en contact ou à proximité du SN et des yeux, sièges des tissus et organes à risque élevé des ATNC.

Le matériel à usage unique doit être privilégié car il pourra être incinéré par la suite. Pour ce qui est de la protection vestimentaire du personnel, il doit porter deux paires de gants, un tablier protecteur en plastique à usage unique, des bottes et lunettes de protection fermées sur le côté. Tout le matériel qui risque d'être contaminé dans la salle de chirurgie par des projections notamment (meuble, sols...), et les DM réutilisables en contact direct avec le patient doivent être décontaminés et stérilisés.

1.2.3.4 Hospitalisation

L'hospitalisation de patients sujets à une maladie à prions, qu'elle soit suspectée ou avérée doit suivre un protocole précis. L'isolement du patient dans une chambre à part doit être réalisé. Le personnel soignant doit se laver les mains avec un antiseptique après chaque soin. Il doit porter un matériel pour prévenir le risque de transmission : sur-blouse, gants non stériles, lunettes protections pour tout geste avec risque projection de sang ou LCR. Les sols, le mobilier et les sanitaires doivent être désinfectés à l'aide de détergents et de l'eau de javel. Le matériel d'examen (aiguilles, électrodes...) doit être à usage unique et ensuite détruit et incinéré ou *a fortiori* réutilisable et désinfecté (Beauvais P. 2005).

1.2.3.5 Autopsie

En salle d'autopsie, les précautions à respecter sont importantes pour minimiser la contamination possible par des prions lors de l'étude des cadavres.

Le personnel doit porter des gants métalliques sur une paire de gants et doit se munir du même type de protections du personnel qu'en milieu chirurgical. Le matériel de protection et les plans de travail doivent être nettoyés à l'eau de javel à 12° dilué au demi. Les instruments caractérisés comme des DM réutilisables devront être décontaminés selon les procédés efficaces contre les prions.

Lors de l'autopsie, le cerveau devra être manipulé en dernier. Les prélèvements à congeler sont placés dans plusieurs sac plastiques superposés et dans une boîte en plastique étiquetée dans un congélateur à -80°C. Les autres prélèvements doivent être placés dans des récipients fermés dont la surface externe a été décontaminée par de l'eau de javel à 12°. Quant aux prélèvements formolés, ils restent infectieux donc leur manipulation devra rester très précautionneuse (Beauvais P. 2005).

1.2.3.6 Laboratoire

Les laboratoires d'anatomo-pathologie et de neuropathologie sont à risque de transmission des ATNC. Ainsi, comme tous les autres milieux professionnels qui manipulent des DM ou matériaux à risque de prions, le matériel à usage unique devra être le choix de préférence. Le matériel réutilisable sera jeté dans des conteneurs spéciaux pour incinération. Les manipulations doivent être effectuées avec des gants. Les plans de travail pour la préparation des échantillons devront être lavés à l'eau de javel à 12° avec un linge à usage unique puis rincés à l'eau et nettoyés avec un détergent.

Les lames de supports de prélèvements d'organes fixés suspectés d'être infectieux devront être stockées dans des pièces fermées à clefs. Les échantillons après fixation devront être décontaminés dans de l'acide formique pur pendant 1h puis 2h dans du formol à 4% (Beauvais P. 2005).

Chapitre 2

Perspectives thérapeutiques et diagnostic

2.1 Approche thérapeutique

2.1.1 Traitement symptomatique

La seule possibilité thérapeutique des patients atteints d'EST est l'utilisation de traitements symptomatiques pour pallier aux désagréments cliniques de la maladie. Les manifestations cliniques pouvant être traitées sont les troubles moteurs et psychiatriques.

Parmi les troubles moteurs, les mouvements anormaux peuvent être pris en charge par l'haloperidol HALDOL® *per os* à faible dose (1,5 mg). C'est un médicament neuroleptique qui possède des propriétés anti dopaminergiques. En revanche, comme tous les médicaments antipsychotiques de première génération, le syndrome malin des neuroleptiques est à redouter (fièvre, raideurs musculaires).

Les mouvements spastiques liés aux crampes musculaires sont traités par le baclofène LIORESAL® *per os* ou par voie intraveineuse. La posologie du myorelaxant est strictement individuelle.

Les troubles psychiatriques sont pris en charge par les médicaments de la famille des benzodiazepines pour la composante anxieuse (Wall Christopher A. *et al.*, 2005). En revanche, la dépression est résistante aux traitements médicamenteux. Les hallucinations et l'agitation psychotique sont répondeurs aux médicaments antipsychotiques (Lainé H. *et al.*, 2006).

La prise en charge des troubles mnésiques des EST est inexistante. Les molécules utilisées dans la maladie d'Alzheimer ne sont pas recommandées dans les maladies à

prions. L'épilepsie retrouvée dans les maladies à prions est résistante à la quasi-totalité des molécules existantes. Seule l'utilisation seule du diazépam VALIUM® ou de l'association de la phénytoïne DILANTIN® avec la clonazépam RIVOTRIL® (Parry J. *et al.*, 2001) ont montré une probable efficacité. L'association médicamenteuse permet une diminution des clonies alors que le diazépam VALIUM® semble efficace sur le plan électroencephalographique (Rees JH. *et al.*, 1999).

2.1.2 Traitement spécifique

A l'heure actuelle, aucun traitement étiologique n'est efficace vis-à-vis des prions chez l'Homme. Aucun médicament n'a encore obtenu d'AMM pour une quelconque ESST. En revanche, chez l'animal des pistes ont pu être exploitées. Elles permettent une apparition de la maladie plus tardive mais n'empêchent pas leurs déclenchements. La difficulté à développer un traitement adéquat est liée à la variabilité des souches de prions existantes, la rareté de la maladie et le dépistage tardif faute d'absence d'outils diagnostics. Plusieurs composés ont été candidats à l'expérimentation, dont les mécanismes d'action sont les suivants :

- Diminution de la quantité de la PrPs disponible en favorisant son élimination ou par le blocage de sa synthèse ou expression ;
- Inhibition du mécanisme de conversion de la PrPs en forme pathologique;
- Empêcher l'accumulation de la PrPres dans les cellules folliculaires dendritiques ;
- Favoriser la dégradation de la PrPres ;
- Protéger l'hôte des conséquences néfastes des prions sur le SNC.

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des candidats au traitement des EST et leurs cibles d'action.

Mécanisme d'action	Composés thérapeutiques
Diminution de la quantité de la PrPs	Mépacrine Chlorpromazine Amphotéricine B TACE
Inhibition du mécanisme de conversion	Polyanion sulfaté Cycline Anticorps anti-PrPs Rouge congo Peptide PrPs Porphyre tetrapyrrole Filipin ARN interférents Aptamères Peptide PrP synthétique Peptides dominants négatifs Peptide destructeurs feuillet beta
Protège contre la neuropathogénèse	Flupirine
Empêche l'accumulation de la PrPres dans les cellules folliculaires dendritiques	Récepteurs des lymphotoxines β Inhibiteur du complément
Mécanisme inconnu dans les maladies à prions	Curcumin Mémantine Dapsone
Dégradation de la PrPres par induction de l'autophagie	Lithium Tréhalose Rapamycine Astemizol

Tableau n° 7 : Synthèse des perspectives thérapeutiques dans les maladies à prions

2.1.2.1 Mépacrine

La mépacrine est un antipaludéen, dérivé de l'acridine. Il était utilisé auparavant contre le paludisme. Cette molécule a été testée *in vitro* dans les maladies à prions par l'équipe de S. Prusiner avec des résultats concluants (KorthC.*et al.*, 2001). Une inhibition de la conversion de la PrPs en PrPres a été découverte. Ainsi, elle fut testée en France dans le cadre de la procédure exceptionnelle d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominatives par l'ANSM chez l'homme. Seuls les patients à MCJ probable, défini selon les critères du réseau européen de recherche épidémiologique sur la MCJ (EuroCJD) ont fait partie de l'étude (annexe n°5). Le rapport préliminaire de l'ANSM en 2002 n'a pas permis de conclure à une efficacité du schéma thérapeutique initié : « au plan de l'efficacité, cette analyse préliminaire n'apporte aucun élément indiquant une possible efficacité de la mépacrine à la dose d'entretien de 300mg/jour dans le traitement à 2 mois de 20 patients atteints de MCJ cliniquement probable. Les données disponibles ne montrent aucune amélioration, même transitoire, chez aucun des malades. Plus des deux tiers des malades mis sous traitement sont décédés dans un délai de 1 semaine à 3 mois après le début du traitement ».

En 2004, l'étude la molécule sur des brebis atteintes de la tremblante n'a pas permis de conclure à une efficacité de celui-ci. Elle est attribuée à l'impossibilité de maintenir des concentrations anti-prion efficaces avec des doses non toxiques (Picard-Hagen N. *et al.*, 2004). Aux Etats-Unis, une étude incluant 50 patients atteints de la MCJ sporadique traités par la mépacrine aux mêmes doses n'a pas permis de conclure à une survie de ceux-ci (Michael D. *et al.*, 2013).

2.1.2.2 Chlorpromazine

La Chlorpromazine LARGACTIL® est un dérivé de la phénothiazine. Historiquement, c'est le *premier* médicament antipsychotique. Comme la mepacrine, c'est une molécule tricyclique qui semble être un bon candidat thérapeutique car capable de franchir la BHE. Des études *in vitro* et *in vivo* ont permis de notifier une activité anti-prion. Il inhibe l'accumulation de la PrPres dans les modèles d'animaux étudiés. Chez des souris dont le cerveau a été inoculé par des prions, une durée de survie plus longue a été notée après traitement par la chlorpromazine (Roikhel VM. *et al.*, 1984). La molécule s'est avérée efficace sur la diminution de la quantité de tissus nerveux infecté chez des hamsters (Dees C. *et al.*, 1985). Les recherches basées sur la chlorpromazine sont encore à l'étude.

2.1.2.3 Polyamines ramifiées

Les polyamines ramifiées sont les seuls composés découverts dans les maladies à prions, permettant de supprimer les protéines PrPres préexistantes des cellules. Elle semble se lier à la forme pathogène du prion pour la dégrader. La liaison s'effectue par l'augmentation de la densité des charges positives à leur surface car ce sont des dendrimères cationiques¹⁹. Les polymères ainsi liés aux PrPres, s'accumulent dans les lysosomes où ils seront éliminés (Supattapone S. *et al.*, 1999). En revanche, les freins à son utilisation chez l'homme sont multiples. Les polyamines sont hydrophobes donc ne peuvent pas franchir la BHE. Il semblerait que la molécule soit efficace sur seulement certaines souches de prions : l'agent de l'ESB, mais inefficace pour l'agent de la tremblante du mouton (Supattapone S. *et al.*, 2009).

¹⁹**Dendrimères cationiques** : Molécules qui ont une structure similaire à celle des branches d'un arbre, c'est-à-dire ramifiées et chargées positivement.

2.1.2.4 Porphyrine tetrapyrrole

Les porphyrines tetrapyrroles ont été étudiées sur un modèle cellulaire de neuroblastomes. Dans ce modèle, la formation de la PrPres a été inhibée (Caughey WS. *et al.*, 1998) et la durée de survie augmentée (Priola SA. *et al.*, 2000). Son mécanisme d'action est lié à son couplage avec les protéines prions qui engendre ainsi, une modification de leur conformation (Hunter CL. *et al.*, 1997).

2.1.2.5 Etudes pré cliniques

Plusieurs études pré cliniques ont permis de tester divers composés sur des modèles de cultures cellulaires et animaux.

L'**amphotéricine B** est un antifongique de la famille des macrolides. Il a été testé sur des hamsters, montrant une prolongation de la durée de survie (Pocchiari M. *et al.* 1989). L'étude *in vivo* et *in vitro* a permis de mettre en évidence une accumulation de la PrPres moindre (Mangé A. *et al.*, 2000). En revanche, deux patients traités par l'amphotéricine B dans l'étude des maladies à prions n'a pas permis de mettre en évidence l'efficacité du traitement (Masullo C. *et al.* 1992).

Le **rouge congo** est un colorant, particulièrement utilisé en histopathologie pour révéler les protéines amyloïdes dans les coupes du SNC. Dans les cellules infectées testées *in vitro*, le rouge congo inhibe l'accumulation de la PrPres (Caughey B. *et al.*, 1992). Dans les modèles animaux, le composant allonge la survie (chez le hamster) et retarde la période d'incubation (chez la souris) (Caughey B. *et al.*, 1992 ; Rudyk H. *et al.*, 2000).

Les **polyanions** regroupent le dextran sulfate (DS500), le pentosanpolysulfate (PPS) et la suramine. Ce sont des molécules chargées connues pour interférer avec

l'agrégation des protéines. Elles jouent également un rôle dans l'inhibition des processus de pathogénicité des virus lors de l'infection de l'hôte par passage de la membrane cellulaire. Dans les maladies à prions, elles inhibent la réplication de la PrPres (modèles cellulaires) et donc sa synthèse *de novo*. Elles augmentent la durée d'incubation dans les modèles murins (Diringer H. et Ehlers B., 1991 ; Caughey B. et Raymond GJ., 1993 ; Farquhar C. *et al.*, 1999 ; Gilch S. *et al.*, 2001)

La molécule **filipin** de la famille des macrolides a une activité antifongique. Elle a été testée dans les cellules de neuroblastome infectées par les prions. Une inhibition de la formation de la PrPres a été démontrée (Marella M. *et al.*, 2002).

La **curcumine** et l'**ibuprofène** sont des médicaments à activité anti-inflammatoire qui ont été testés sur des souris infectées par des prions. L'efficacité de l'ibuprofène n'a pas pu être évaluée à cause des effets indésirables rencontrés. La curcumine, testée à faible dose (500mg/kg/j) a permis de montrer une survie significativement supérieure aux souris contrôle non traitées (Riemer C. *et al.*, 2008).

La **mémantine** est un médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer. L'étude de cette molécule dans un modèle murin infecté par des prions a été initiée car ces deux pathologies présentent une similitude physiopathologique. En effet, la maladie d'Alzheimer présenterait des protéines à action « prion like » (Bate C. et Williams A., 2011). L'effet de la mémantine dans le modèle étudié murin a permis de conclure à une survie significativement supérieure chez les souris traitées (Riemer C. *et al.*, 2008).

La **dapsone** est un antibactérien et antiparasitaire caractérisé par sa grande liposolubilité lui permettant de franchir la BHE. Cette molécule testée *in vitro* a montré une augmentation du temps de survie des animaux traités (Manuelidis L. *et al.*, 1998).

2.1.2.6 Flupirtine

La flupirtine est un médicament myorelaxant commercialisé en Allemagne pour ses propriétés antalgiques. Il exercerait un rôle anti-apoptotique et neuroprotecteur face à la mort neuronale et à la dégénérescence des ESST liée à la libération de médiateurs neurotoxiques. La flupirtine semble favoriser l'expression d'une molécule anti-apoptotique, la Bcl2. Cet effet cytoprotecteur a été étudié dans des modèles neuronaux exposés à des peptides dotés de propriétés neurotoxiques (Forloni G. *et al.*, 1993 ; Perovic S. *et al.*, 1995). Un essai clinique en double aveugle réalisé sur 28 patients a permis de mettre en évidence un effet positif sur les symptômes de la maladie (amélioration cognitive), mais aucun effet sur la survie des patients (Otto M. *et al.*, 2004).

2.1.2.7 Cyclines

Plusieurs molécules de la famille des cyclines ont été testées : l'iodo-doxorubicine (IDX), la minocycline, la tétracycline et la doxycycline. Ce sont des molécules capables de franchir la BHE.

L'**IDX** est un dérivé de l'antracycline. Il a montré une efficacité anti-prion par une résorption partielle des dépôts amyloïdes (Gianni L. *et al.*, 1995). De plus, lorsque l'inoculât fut administré en même temps que le traitement chez des hamster syriens, la durée de survie est augmentée (Merlini G. *et al.*, 1995 ; Tagliavini F. *et al.*, 1997).

La **minocycline** semble retarder de manière significative l'apparition de la dégénérescence moto-neuronale et, réduire l'activation microgliale dans les modèles murins étudiés. Il a également été noté, une augmentation du temps de survie (Kriz J. *et al.*, 2002).

L'étude de la **tétracycline** a mis en évidence une apparition tardive des symptômes *in vitro*. De plus, un retard d'accumulation de la PrPres dans le SNC lorsque agent infectant a été inoculé au même moment que l'administration de la molécule a été mis en évidence (Forloni G. *et al.* 2002).

Les études expérimentales avec la **doxycycline** ont souligné une action préventive sur l'agrégation de la PrPres *in vitro* (Tagliavini F. *et al.*, 2000). Ainsi, elle put être étudiée dans le cadre d'un essai thérapeutique en Europe de 2009 à 2012. Ce protocole dénommé « doxyprion » inclus 121 patients atteints de la MCJ. Pour cette pathologie précise, elle constitue la plus grande étude multicentrique de phase III randomisée en double aveugle, versus placebo. L'efficacité et la tolérance de la doxycycline à une dose de 100 mg *per os* a été étudiée. La conclusion du protocole a mis en évidence une bonne tolérance au traitement mais aucun effet sur la survie des patients traités. La posologie insuffisante a été mise en cause, tout comme l'administration du traitement trop tardivement par rapport au déclenchement de la maladie. L'efficacité du traitement semble également variable selon les souches (Haïk S. *et al.*, 2014).

2.1.2.8 Acide ribonucléiques interférent et aptamères

De petits fragments d'acide ribonucléiques (ARN) ont été insérés dans les gènes PRNP qui codent pour la PrPres. L'objectif thérapeutique de ces ARN interférents est de rendre silencieux ces gènes pathologiques : on parle de « gene silencing ». L'étude de ces composés a permis de montrer une inhibition significative de l'expression de la protéine prion pathologique (Tilly G.*et al.*, 2003).

Des petits fragments d'ARN dénommés aptamères, ont été isolés. Ces composés ont la capacité de se lier à la PrPs humaine. Leur étude dans un modèle cellulaire de

neuroblastome a permis de limiter la production de la PrPres *de novo*. La liaison de l'aptamère à la PrPs évite la conversion de celle-ci en PrPres (Proske D. *et al.*, 2002).

2.1.2.9 Immunothérapie

Malgré l'absence de réaction immunitaire dans la physiopathologie des maladies à prions, la cible du système immunitaire a permis de développer plusieurs approches thérapeutiques.

Récepteurs des lymphotoxines β

Parmi les sites d'accumulations et d'agrégations des PrPres, les cellules folliculaires dendritiques localisées dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires ont un rôle important dans la physiopathologie des EST. Les lymphotoxines β produites par les lymphocytes B permettent la maturation des cellules folliculaires dendritiques. Ainsi, les récepteurs des lymphotoxines β développés et étudiés dans des modèles murins ont permis d'empêcher la maturation des cellules folliculaires dendritiques, et l'accumulation des protéines pathogènes. Les signes cliniques de la maladie à prions se sont développés tardivement (Mabbott NA. *et al.*, 2000; Prinz M. *et al.* 2002). De plus, dans un modèle murin étudié, l'inhibition des cellules folliculaires dendritiques ont entraîné un retard de la neuroinvasion (Montrasio F. *et al.*, 2000).

Anticorps anti-prion

Des anticorps anti-prion recombinants produits par génie génétique, dirigés contre un fragment antigénique de la protéine prion ont été développés (Müller-Schiffmann A. et Korth C., 2008). *In vitro*, la formation de la PrPres est inhibée par ces anticorps. La neuroinvasion dans les modèles d'animaux est retardée, associée à une période d'incubation plus longue (Peretz D. *et al.*, 2001; White AR. *et al.*, 2003). Il a été découvert, une progression plus lente de la maladie malgré une administration du traitement tardive (SongCH. *et al.*, 2008). L'efficacité thérapeutique serait traduite par le couplage spécifique entre l'anticorps et la protéine prion, empêchant la conversion de la PrPs en PrPres.

Inhibiteurs des compléments C1q ou C3

Le système du complément fait partie de l'immunité innée des mécanismes de défense de l'hôte. Le complément intervient dans la capture des antigènes par les cellules folliculaires dendritiques (Nielsen CH. *et al.*, 2000). Les molécules du complément (protéines C1q et protéines C3) ont été étudiées dans les maladies à prions. Les inhibiteurs du complément développés empêchent l'accumulation de la PrPres dans les cellules folliculaires dendritiques et prolongent la durée de survie des souris étudiées (Mabbott NA. *et al.*, 2001). De plus, des souris dénuées du gène qui code pour la protéine C1q du complément ont développé une symptomatologie des maladies à prions plus tardive (Walmsley AR. *et al.*, 2001).

2.1.2.10 Peptide PrP synthétique

Des peptides synthétiques de la protéine prion ont été synthétisés par analogie avec la partie centrale de la PrP. *In vitro*, ce peptide a pu inhiber la conversion de la PrPs en PrPres (Chabry J. *et al.*, 1998). Son action se définit par une liaison directe avec la PrPs (Kaneko K. *et al.*, 1997)

2.1.2.11 Peptides destructeurs des feuillets β

Les peptides destructeurs des feuillets β sont des peptides recombinants de petite taille composés de 13 résidus. Ils ont une homologie de structure avec la PrPs. Ils désorganisent la structure de la PrPres en s'intercalent entre les feuilles β de celle-ci. Ainsi, la PrPres prend une conformation plus ou moins similaire à la forme non pathogène des prions. La sensibilité des PrPres aux protéases est également augmentée (Soto C. *et al.*, 2000).

2.1.2.12 Peptides dominants négatifs

L'étude génétique des maladies à prions a permis de mettre en évidence plusieurs polymorphismes de gènes. Certains polymorphismes de la PrPs sont résistants à la conversion de cette forme en PrPres et donc au développement des EST. Ce phénomène est lié à l'existence d'épitopes dominants négatifs²⁰ (Kaneko K., *et al.* 1997; Perrier V. *et al.* 2002). Des peptides de la PrP recombinants dominants négatifs dans des modèles cellulaires ont montré une inhibition totale ou une diminution de la formation de la PrPres

²⁰Epitope dominant négatif : déterminant antigénique qui présente une mutation entraînant une perte de sa fonction, non restaurée par la présence d'un autre allèle fonctionnel.

(Crozet C. *et al.*, 2004; Kishida K. *et al.*, 2004). En revanche, *in vivo* l'inhibition de la synthèse de la forme pathologique de la PrP n'est pas totale (Toupet K. *et al.*, 2008).

2.1.3 Nouveaux axes de recherches

2.1.2.3.1 Tumor necrosis factor- α -converting enzyme

Le TACE (*tumor necrosis factor- α -converting enzyme*) est un enzyme physiologique qui intervient dans le clivage de la PrPs au niveau de la membrane cytoplasmique. Ce clivage empêche la transconformation de la PrPs en PrPres. Lorsque l'hôte est atteint d'une maladie à prion, la kinase PDK1 est surexprimée et entraîne l'internalisation de la TACE. Cette dérégulation empêche la TACE de cliver la PrPs qui peut donc subir une transconformation en forme pathogène. Les inhibiteurs de la PDK1 testés ont permis de mettre en évidence une diminution de l'accumulation de la PrPres *in vivo* et *in vitro*. En effet, l'inhibition de la PDK1 favorise la localisation de la TACE dans la membrane plasmique, et le clivage de la protéine PrPs. Les modèles murins étudiés soumis aux inhibiteurs de la PDK1 présentent une neurotoxicité atténuée, des troubles moteurs réduits et une durée de survie prolongée (Pietri M. *et al.*, 2013).

2.1.2.3.2 Autophagie

L'autophagie correspond à une dégradation cellulaire. Dans les maladies à prions, le mécanisme d'autophagocytose est inhibé par les protéasomes (Kristiansen M. *et al.*, 2007). Ainsi, cette cible thérapeutique a été exploitée par divers composés qui permettent l'induction de l'autophagie : le lithium, le tréhalose et la rapamycine. Dans les modèles *in*

vitro étudiés, ces composés ont entraîné une augmentation de la clairance²¹ de la PrPres et, prolongé la durée de survie dans les modèles murins étudiés. (Aguib Y., *et al.* 2009; Heiseke A. *et al.*, 2009; Cortes C. *et al.*, 2012).

L'astemizole est un antihistaminique de deuxième génération qui n'est plus commercialisé de nos jours. Son action sur des cultures de neuroblastome a permis d'inhiber la réplication du prion par induction de l'autophagie (Karapetyan Y. *et al.*, 2013).

2.2 Approche diagnostic

Les EST sont marqués par l'absence de diagnostic du vivant des malades. Il existe cependant des éléments qui permettent d'aider l'orientation du diagnostic. Seule l'étude neuropathologique du SNC infecté post-mortem permet une affirmation certaine des atteintes à maladies à prions. La MCJ constitue la seule EST humaine assez documentée pour aider au diagnostic de ces maladies. Elle peut être classée en « MCJ possible » ou « MCJ probable » en combinant les éléments cliniques, para-cliniques et biologiques pour aboutir à un diagnostic probabiliste. Le diagnostic pré et post mortem exposé ci-dessous ne relève que de la MCJ, car les données diagnostics relatives aux autres maladies à prions sont insuffisantes à l'heure actuelle.

2.2.1 Diagnostic pré mortem chez l'homme

2.2.1.1 Eléments para-cliniques

L'EEG est une technique qui permet de mesurer l'activité électrique du cerveau. Le tracé obtenu varie en fonction du stade de l'évolution de la MCJ. Des ondes lentes caractéristiques sont présentes chez les patients atteints de la MCJ. En revanche cette

²¹Clairance : Volume de solution totalement éliminé à concentration constante, par unité de temps.

caractéristique ne permet pas de différencier cette maladie des autres démences qui présentent ces mêmes ondes (maladie d'Alzheimer et démence à corps de Lewy (Steinhoff BJ. *et al.*, 2004).

L'IRM est un outil diagnostique qui permet de définir les lésions neuropathologiques des patients atteints des EST. Il différencie les formes sporadiques des formes vMCJ (Zeidler M. *et al.*, 2000). Le « signe de pulvinar » est un élément caractéristique de la MCJ détectable à l'IRM. Ce signe correspond à une hyperintensité bilatérale et symétrique visible sur les images IRM, au niveau du thalamus postérieur. Il est très spécifique de la maladie donc constitue un élément important au diagnostic.

2.2.1.2 Marqueurs biologiques

La protéine prion ne peut pas être détectée dans la circulation sanguine ou le LCR. D'autres marqueurs peuvent être dosés dans le LCR pour orienter le diagnostic des EST mais ne sont pas spécifiques de la MCJ. Il s'agit de la protéine 14.3.3, la protéine tau, la protéine NSE et la protéine S100 β .

La protéine 14.3.3 assure un rôle de régulation de l'activité cellulaire car présente dans beaucoup d'organes. Elle a une activité anti-apoptotique. Il existe sept isoformes de la protéine. Parmi elles, l'isoforme γ est le plus spécifique pour la MCJ (Van Everbroeck BR. *et al.*, 2005). Sa détection dans le LCR est retrouvée également dans plusieurs contextes (ischémie cérébrale, lymphome non hodgkinien, encéphalite herpétique). Elle est absente lorsqu'elle est réalisée à des stades trop précoces de la MCJ.

La protéine tau est une protéine neuronale, qui fait partie de la famille des protéines associées aux microtubules. Elle intervient dans l'intégrité de l'axone en évitant sa polymérisation. Dans la MCJ, la protéine tau est retrouvée à des taux très élevés dans le LCR. Elle est majoritairement utile dans la forme sporadique de la MCJ puisqu'elle y est le

plus souvent retrouvée, par rapport aux autres formes de la MCJ (Sanchez-Juan P. *et al.*, 2007).

La protéine NSE et la protéine S100 β sont sécrétées suite à une souffrance neuronale. Ce sont des protéines qui peuvent être détectées dans le LCR dans la MCJ avec une sensibilité et une spécificité variable. Parmi les différents marqueurs, la protéine 14.3.3 reste le plus spécifique et le plus sensible pour le diagnostic de la MCJ du vivant du patient.

2.2.2 Diagnostic post mortem chez l'homme

2.2.2.1 Examen neuropathologique

Le diagnostic post mortem des patients est effectué par analyse des coupes histologiques. Elles révèlent une spongiose, une gliose et une perte neuronale dans les maladies à prions. Les SAF sont également présents dans les coupes de tissus. Ces caractéristiques définissent ainsi l'examen neuropathologique comme meilleur élément de diagnostic des maladies à prions.

L'étude des coupes histologiques peut être couplée à l'immunohistochimie (IHC). Elle correspond à une technique de localisation de protéines cellulaires par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps. Dans la MCJ, elle permet d'analyser la distribution anatomique et cellulaire de la PrPres et le type de dépôts de la protéine : synaptiques, périvacuolaires, périneuronaux, ou en plaques (Kovacs GG. *et al.*, 2005). L'identification de « plaques florides » est caractéristique de la vMCJ (Ironsides JW. *et al.*, 2002).

Aucun anticorps spécifique de la PrPres n'est connu à ce jour. En revanche, des prétraitements spécifiques à l'IHC permettent d'augmenter la réactivité de la PrPres et diminuer celle de la PrPs. Parmi eux, on retrouve l'acide formique, la protéinase K (PK), le thiocyanate de guanidine, un autoclavage en chaleur humide (Kovacs GG. *et al.*, 2002;

Van Everbroeck B. *et al.*, 1999) ou encore, l'oxyde de manganèse (Bencsik AA. *et al.*, 2005). Un traitement intermédiaire supplémentaire par la streptomycine permettrait également d'augmenter l'intensité du signal de la PrPres (Bencsik AA. *et al.*, 2006).

Le PET Blot ou « Paraffin-Embedded Tissue Blot » est une technique qui permet d'étudier la distribution de la PrPres (Schulz-Schaeffer WJ. *et al.*, 2000). Dans un premier temps, les coupes de tissus fixées subissent une étape de digestion par la PK pour éliminer la PrPs. Dans un second temps, la distribution de la PrPres est analysée par immunorévélation. C'est une technique qui semble plus sensible que l'IHC (Ligios C. *et al.*, 2007).

Le diagnostic immuno-biochimique des maladies à prions implique la PK et la microscopie électronique à transmission. La PrPres est insoluble à l'action de la PK qui entraîne des SAF. Ces structures sont ensuite détectées par microscopie électronique à transmission (Merz et al, 1981).

Le Western Blot est une technique électrophorétique après action de la PK sur l'échantillon. Elle permet de différencier les souches de prions selon leurs profils moléculaires. La PrPres est représenté en Western Blot sous forme de trois bandes (mono, di, et non glycosylée). Un ratio des différentes formes de la PrPres et le type de la PrPres non glycosylés (type 1 ou type 2 selon son poids) définissent un typage moléculaire. Ce typage permet de définir des souches de prions différentes et intervient donc dans le diagnostic des maladies à prions.

2.2.3 Démarche diagnostic

Face à une suspicion de MCJ à travers des signes cliniques annonciateurs, des examens complémentaires sont réalisés. Toutes les techniques diagnostiques existantes ne sont pas réalisées systématiquement lors d'une suspicion de la MCJ. Une démarche diagnostic précise doit être menée par étape.

La suspicion d'une MCJ ou d'une autre maladie à prions repose sur le tableau clinique suivant : troubles intellectuels d'évolution rapide et/ou un signe neurologique évocateur (myoclonies, syndrome cérébelleux, trouble visuel). Des examens de pratique courante doivent être réalisés : un EEG, un scanner et une IRM. Lorsque ces examens n'ont pas permis de porter un diagnostic alternatif, une ponction lombaire doit être effectuée. Dans le LCR, il doit être recherché la protéine 14-3-3. Une étude du gène PRNP pourra également être réalisée de manière complémentaire. Celle-ci permettra de rechercher une mutation et de déterminer le polymorphisme du codon 129.

Les troubles psychiatriques et/ou des douleurs ou des paresthésies intenses orientent vers une vMCJ. Suite aux examens cités précédemment, une biopsie d'amygdale pharyngée pourra être possible. Sa positivité est en faveur de la vMCJ.

Les études neuropathologiques du tissu cérébral par Western Blot et IHC seront effectuées post mortem.

2.2.4 Perspectives d'amélioration des l'outil diagnostics

2.2.4.1 Interaction ligand-prion

L'interaction entre les différents ligands et la protéine prion a permis de développer de nouveaux outils diagnostic. Le couplage entre la PrPres et le ligand permet d'extraire de manière sélective la PrPres. Ensuite, les techniques classiques de diagnostic pourront être utilisées sur la PrPres extraite. Les ligands qui peuvent être utilisés sont : le plasminogène, les aptamères d'acides nucléiques, l'apolipoprotéineB, les polymères anioniques (Fischer MB. *et al*, 2000; Lane A. *et al.*, 2003; Safar *et al.*, 2006; Sayer *et al.*, 2004).

La streptomycine améliore la précipitation de la PrPres pour son extraction (Moussa A. *et al.*, 2006). L'interaction se réalise par des liaisons électrostatiques entre la PrPres et la streptomycine. Malgré la plus forte affinité de la streptomycine pour la PrPres, elle n'est

pas spécifique de cette forme. Elle peut cependant, détecter la PrPres à des dilutions beaucoup plus faibles que par les techniques classiques (Leclere E. *et al.*, 2008).

2.2.4.2 Alternative à la Protéinase K (PK)

L'utilisation de la PK pour la digestion de la PrP est délicate. La quantité nécessaire pour la destruction de la PrPs sans atteindre l'intégrité de la PrPres n'est pas confirmée. En effet, la forme pathologique de la protéine prion est résistante à la PK mais seulement de manière partielle. Une partie de la PrPres y est sensible (Gambetti P. *et al.*, 2008). A partir de là, d'autres modes de dégradation de la PrPs ont été étudiés. Le traitement par la **guanidine** et l'extraction par un mélange **phénol / chloroforme**, est une alternative à l'utilisation de la PK (Bastian FO. *et al.*, 2005).

Le traitement par la **thermolysine** est également à l'étude pour remplacer la PK (Owen JP. *et al.*, 2007). Cette protéase thermostable clive au niveau de site qui se situe dans des zones riches en acides aminés hydrophobes de la PrPs. Son action n'est pas possible sur la PrPres car ces acides aminés ne sont pas accessibles, à cause de sa conformation repliée. La PrPres conserve la totalité de sa structure après l'action de la thermolysine. En revanche, l'action de la PK entraîne la perte de la séquence N-terminal (Cronier S. *et al.*, 2008).

2.2.4.3 Amplification de la PrPres

La PMCA pour « Protein Misfolding Cyclic Amplification » (Saborio GP. *et al.*, 2001) est une technique d'amplification de la PrPres. Elle est basée sur l'hypothèse qu'une quantité de PrPres plus conséquente permettrait une plus simple détection de celle-ci. La PMCA repose sur l'amplification cyclique et exponentielle de la PrPres. Dans cette technique, la forme normale de la protéine se transforme en forme pathologique car la quantité de la PrPs est beaucoup plus grande que la PrPs. Les agrégats formés sont ensuite

dissociés par des ultrasons. Les propriétés biochimiques, structurales et infectieuses de la PrPres nouvellement formées sont identiques à la PrPres d'origine. (Castilla J. *et al.*, 2005a).

Une variante de cette technique est la rPrP-PMCA (PrP recombinant-Protein Misfolding Cyclic Amplification). Elle correspond à la PMCA avec une PrPs recombinante (Atarashi R. *et al.*, 2007). D'autres variantes de la PMCA ont été développées, la QUIC – PMCA. Dans ce protocole, la sonication par ultrasons a été remplacée par des agitations constantes du milieu réactionnel et des températures plus élevées (Atarashi R. *et al.*, 2008).

Chapitre 3

Maitrise des risques

3.1 Mesures gouvernementales face au risque iatrogène

La dernière instruction qui relève des recommandations visant à réduire les risques de transmission des ATNC en France, date de 2011. Elle a été élaborée par un groupe de travail du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS). La commission spécialisée « sécurité des patients, infection nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques » (CSSP) du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a également participé à ce projet.

Face au risque iatrogène de transmission des prions, six fiches techniques de recommandations ont été réalisées et publiées par le Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Elles relèvent des thèmes suivants :

- Evaluation des risques ;
- Produits ou procédés efficaces vis-à-vis des agents transmissibles non conventionnels(ATNC) ;
- Sélection des DM et procédures efficaces vis-à-vis des ATNC ;
- Techniques et modalités de traitement des DM ;
- Traitement des effluents liquides et des déchets issus du traitement des DM ;
- Risques professionnels.

3.2 Evaluations du risque

L'évaluation du risque potentiel de transmission des ATNC est indispensable. Selon le principe de précaution, tous produits provenant de sujets à risque sont considérés comme potentiellement vecteurs de prions. Ainsi, plusieurs niveaux de risque ont été définis : pour les sujets, les tissus, et l'acte invasif. Cette hiérarchie est effectuée pour chaque patient nécessitant un acte invasif avec un DM réutilisable.

3.2.1 Niveaux de risque des patients

Le niveau de risque des patients à être pourvoyeurs d'une maladie à prion est énoncé dans l'Instruction DGS/R13 no2011-449 du ministère du travail, de l'emploi et de la santé de 2011. Il identifie deux types de sujet : les patients qui ne sont cliniquement suspects ou atteints d'EST, et les patients suspects ou atteints d'EST.

Le premier groupe de sujets « **patients ni cliniquement suspects ni atteints d'EST** », regroupe :

- Les patients sans caractéristiques particulières ;
- et les patients présentant des facteurs de risque individuel d'EST appartenant à un des groupes suivants :
 - Antécédents de traitement par hormone de croissance d'origine humaine ;
 - Antécédents de greffe de dure-mère d'origine humaine ;
 - Antécédents, dans la famille génétique, d'un cas d'EST liée à une mutation codant la PrP.

Le groupe de **patients suspects ou atteints d'EST**, regroupe les sujets qui auraient après élimination de toutes autres causes, d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission :

- Au moins un signe clinique neurologique : myoclonies, troubles visuels, troubles cérébelleux, troubles pyramidaux, troubles extrapyramidaux, ataxie, chorée, dystonie, symptômes sensitifs douloureux persistants, épilepsie, mutisme akinétique ;
- Associé à des troubles intellectuels : ralentissement psychomoteur, démence ;
- ou des troubles psychiatriques : dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire.

3.2.2 Classement de l'infectiosité des tissus et liquides biologiques

En 2011, l'OMS a émit une classification des risque infectieux à prions de chaque tissus et fluides biologiques. Les éléments du tableau sont issus de données histopathologiques et/ou de la détection de la PrPres dans les tissus et fluides humains. La classification prend en compte les différences entre la vMCJ et les autres formes d'EST. Tous les tissus n'ont cependant pas été étudiés.

Les niveaux de risque sont évalués de la manière suivante :

- H : tissu à haute infectiosité, pour lequel un niveau ou un titre élevé d'infectiosité est observé en phase terminale de l'ensemble des EST humaines ;
- B : tissu à niveau d'infectiosité inférieur aux tissus classés H mais à infectiosité démontrée pour au moins une EST humaine ;
- S : tissu sans infectiosité détectée pour lequel les résultats des tests ont été à ce jour constamment négatifs pour l'ensemble des EST humaines ;
- NT : tissu à infectiosité non testée ;

- +/- : tissu à infectiosité possible, pour lequel des résultats préliminaires positifs sont à confirmer.

Le tableau ci-contre présente le risque potentiel de chaque tissu et fluidebiologique.

Localisation anatomique des tissus	ESST humaines	
	vMCJ	Autres EST humaines
SNC (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière	H	H
LCR	S	B
Œil		
- rétine/nerf optique	H	H
- cornée	NT	B
Ganglion spinal	H	H
Ganglion trijumeau	H	H
Dure mère	H	H
Muqueuse nasale olfactive	NT	H
Muqueuse nasale (hors muqueuse olfactive)	NT	S
Nerf périphérique	B	B
Formation lymphoïde organisée		
- rate	B	B
- ganglion lymphatiques	B	B
- amygdale	B	S
- appendice	B	S
- thymus	B	NT
- jéjunum, iléon, colon, caecum, rectum	B	S
Sang, leucocytes, plaquettes	B	S
Vaisseaux sanguins	B	B
Tissu musculo-squelettique	B	B
Rein	+/-	B
Poumon	S	B

Tableau° 8: Classification des tissus selon le risque de transmission du prion

(Données issues de WHO, 2010)

3.2.3 Actes invasifs à risques

Le niveau de risque à prion des actes invasifs se base sur le caractère infectieux des tissus concernés. Il est considéré comme acte invasif à risque face aux ATNC, les patients pour lesquels l'acte est réalisé dans les spécialités suivantes :

- Neurochirurgie (rachis non compris) ;
- Ophtalmologie chirurgicale touchant la rétine ou le nerf optique ;
- Chirurgie ou endoscopie ORL touchant la muqueuse olfactive.

Il est possible d'ajouter à cela, quelques autres actes invasifs chirurgicaux avec contact : biopsie d'une formation lymphoïde organisée, biopsie ou curage d'un ganglion. Les intubations, endoscopies, échographies aérodigestives et les endoscopies par voie rectale, sont également considérés comme des actes invasifs à risque face aux prions.

Le contact entre l'élément probablement contaminé et l'homme ne nécessite pas un temps minimal de contact pour permettre une transmission du prion. Un contact bref est suffisant pour permettre la transmission du prion (Weissmann C. *et al.*, 2002).

Les actes invasifs à risque vis-à-vis des ATNC sont également considérés comme tel, lorsqu'ils sont pratiqués chez des patients atteint ou suspect de la vMCJ.

3.3 Prévention du risque

3.3.1 Choix des dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux sont choisis en fonction de l'acte invasif qui sera réalisé. Lorsque l'acte est à risque vis-à-vis des ATNC, il est recommandé d'utiliser un DM à usage unique. A défaut, un DM réutilisable et qui supporte un processus d'inactivation totale des prions associé à une stérilisation à la vapeur devra être choisi. En dernier recours, il sera possible d'utiliser un DM réutilisable et thermosensible qui peut subir un processus d'inactivation totale.

3.3.2 Choix de la procédure

Les DM réutilisables sont décontaminés pour permettre une utilisation nouvelle. Le processus de décontamination devra être choisi en fonction de l'aptitude du DM à supporter ou non une stérilisation à la vapeur d'eau et, du niveau de risque du patient vis-à-vis des ATNC. Dans tous les cas, si le DM ne supporte pas un procédé d'inactivation totale, il devra être détruit après une mise en quarantaine.

Les tableaux ci-dessous illustrent la procédure de décontamination des DM selon l'acte invasif avec risque à prion ou non et, le niveau de risque du patient.

NIVEAU DE RISQUE DE L'ACTE	ACTE INVASIF A RISQUE	AUTRE ACTE INVASIF
Niveau de risque du patient	vis-à-vis des ATNS	
Patient ni suspect ni atteint d'EST	Nettoyage + Inactivation totale + Stérilisation 134°C 18 min	Nettoyage + Stérilisation 134°C 18 min
Patient suspect ou atteint d'EST	Double nettoyage manuel + Inactivation totale + Séquestration	Nettoyage manuel + Inactivation totale + Stérilisation 134°C 18 min

Tableau n° 9: Choix de la procédure de décontamination pour les DM stérilisables à la vapeur d'eau

(Données issues de Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2011)

NIVEAU DE RISQUE DE L'ACTE	ACTE INVASIF A RISQUE	AUTRE ACTE INVASIF
Niveau de risque du patient	vis-à-vis des ATNS	
Patient ni suspect ni atteint d'EST	Double nettoyage + Inactivation totale + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température ou à défaut Désinfection	Double nettoyage + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température ou à défaut Désinfection
Patient suspect ou atteint d'EST	Double nettoyage manuel + Inactivation totale + Séquestration	Double nettoyage manuel + Inactivation totale + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température ou à défaut Désinfection

Tableau n° 10: Choix de la procédure de décontamination pour les DM non stérilisables à la vapeur d'eau

(Données issues de Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2011)

3.4 Réseau d'épidémiosurveillance

3.4.1 Surveillance en France

Le Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées (RNS-MCJ) a pour mission de dépister tous types d'ESST et plus particulièrement, la vMCJ liée à l'ESB. Il met en place un tableau des ESST par étiologie (sporadique, génétique, iatrogène variante). Les caractéristiques épidémiologiques, leurs évolutions dans le temps et l'espace de ces maladies sont étudiées par ce réseau. Elle permet également de détecter d'éventuels facteurs de risques. Le RNS-MCJ a été initié en 1992 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et coordonnée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) depuis 2000.

Le RNS-MCJ regroupe les unités suivantes :

- Le département des maladies infectieuses de l'InVS ;
- L'Unité 1127 de l'INSERM ;
- Les services de biologie de Lariboisière, de l'hôpital neurologique de Lyon et des CHU de Bordeaux, Montpellier et Reims ;
- Le Centre National de Référence des Agents Transmissibles Non Conventionnels de la Salpêtrière ;
- La Cellule Nationale de Référence des MCJ ;
- Le Réseau de Neuropathologie.

Les partenaires du réseau transmettent à l'Unité 1127 de l'INSERM tous les éléments disponibles sur les cas ou suspicions de MCJ dont ils ont eu connaissance. L'U1127 valide et complète les informations puis classe les cas en fonction des critères cliniques, biologiques, anatomopathologiques et génétiques. C'est cette unité qui met à jour mensuellement le nombre de décès par type de MCJ et transmet ces informations à

l'InVS qui les rend par la suite publiques et disponibles sur le site internet dédié à ces informations (référence internet n°3).

3.4.2 Surveillance en Europe

Le premier réseau européen de recherche épidémiologique sur la MCJ (EuroCJD) a été créé en 1993. Il est coordonné au Royaume uni, à Edimbourg. Le réseau s'est étendu à d'autres pays européens et non européens depuis la « crise de la vache folle » en 1996. Il regroupe les pays suivants : Espagne, Suisse, Allemagne, Autriche, France, Italie, Pays-Bas, et Royaume-Uni. Un an plus tard, un réseau de surveillance épidémiologique (NeuroCJD) associant tous les pays européens ne faisant pas partie de l'EuroCJD a été mis en place. En 2007, l'éponyme EuroCJD fusionne finalement les deux réseaux de surveillance épidémiologique (NeuroCJD et l'ancien EuroCJD). Ce réseau s'intéresse particulièrement à la vMCJ.

3.4.3 Filière animale

3.4.3.1 Surveillance des cas cliniques et des bovins à risque

La surveillance des cas cliniques d'ESB s'appuie sur un réseau national d'épidémiosurveillance qui permet de repérer tous bovins présentant des troubles neurologiques suspects et évocateurs de la maladie à prions. Il fait intervenir les éleveurs, les vétérinaires sanitaires, les laboratoires d'analyses et le laboratoire national de référence (AFSSA à Lyon). Ce réseau collecte l'encéphale post-mortem de ces bovins suspects pour rechercher une éventuelle ESB, par examen histologique des tissus issus du SNC et par Western Blot.

En pratique, après détection d'un cas suspect il y a systématiquement euthanasie et prélèvement de l'encéphale du bovin. Le cheptel de l'exploitation est recensé et séquestré. Une enquête épidémiologique est ensuite réalisée pour trouver l'origine de la contamination. La confirmation du cas d'ESB entraîne un abattage de la totalité des bovins du troupeau nés une année avant et après l'animal, ainsi que leur descendance. Les cadavres des animaux doivent être détruits par incinération. Les éleveurs perçoivent une indemnisation.

Les bovins âgés de plus de 48 mois morts ou euthanasiés pour cause de maladie ou d'accident doivent subir un prélèvement du tronc cérébral (obex) pour analyses. L'ESB est recherchée à travers un test de dépistage rapide. Cette pratique est obligatoire pour autoriser les bovins à la consommation humaine, sous réserve que le test soit négatif (référence internet n°1).

3.4.3.2 Surveillance et police sanitaire de la tremblante

La surveillance de la tremblante classique et atypique des petits ruminants permet de dresser un tableau épidémiologique de la maladie. Elle permet également de détecter l'éventualité de l'ESB chez les petits ruminants. Ce sont tous les ovins et caprins vivants, équarris ou destinés à la consommation humaine en France métropolitaine qui sont concernés par la surveillance programmée. De manière événementielle, toutes les populations ovines et caprines sont concernées.

La surveillance programmée active est effectuée de façon aléatoire sur les ovins adultes équarris, sur les ovins et caprins adultes abattus pour la consommation humaine. Elle concerne cependant, la totalité des caprins adultes équarris. Elle est effectuée par un test de dépistage rapide. La surveillance événementielle ne s'intéresse qu'aux signes

cliniques de l'animal en élevage. Toute suspicion de la tremblante des petits ruminants doit être déclarée.

Certains cheptels sont soumis à un arrêté préfectoral de mise sous surveillance. Ils concernent ceux où l'animal suspect (testé positif ou présentant une suspicion clinique) a vécu. La commercialisation des petits ruminants concernés est interdite, tout comme le lait et les produits lactés qui y sont issus. La confirmation des cas entraîne des sanctions de police sanitaire variable selon l'animal incriminé : surveillance renforcée ou élimination des cheptels.

3.5 Emergence des risques

Les nombreuses interrogations sur la physiopathologie et les modes de contaminations des prions inconnus, font redouter de nouveau un risque pour la santé publique. Malgré les différents moyens mis en place pour lutter et prévenir les maladies à prions, l'humanité n'est pas à l'abri de devoir faire face à nouveau à une épidémie. Les risques à venir constituent un réel enjeu, d'autant plus qu'aucun diagnostic pré mortem de certitude et solutions thérapeutiques n'ont été développés à ce jour.

3.5.1 Nouveaux modes de transmissions

La transmission du prion à l'homme et l'animal s'effectue essentiellement à travers une alimentation contaminée (ESB du bovin) et par contamination iatrogène (DM). De nouveaux modes de transmission des prions ont été suggérés très récemment.

La transmission aérienne du prion a été incriminée après une étude concluante sur un modèle de souris immunodéficientes et immunocompétentes. Il a été découvert qu'un

temps très court d'exposition à des prions aéroportés suffisait à déclencher la maladie chez tous les animaux étudiés. L'infection aérogène des prions n'a pas obligatoirement nécessité un déficit de l'immunité chez les sujets (Haybaeck J. *et al.*, 2011). Ces données suggèrent l'émergence d'un nouveau mode de contamination auquel les mesures de précautions sanitaires actuelles ne couvrent pas.

La transmission de l'infectiosité des prions par l'urine a été étudiée. Son caractère transmissible a été validé par le déclenchement de l'infection chez des hamsters par une souche de tremblante par de l'urine infectée. Il a également été découvert la présence de prions dans les reins et la vessie des animaux étudiés (Rohwer G. et Gregori L., 2006). Cette découverte suggère un potentiel risque de transmission du prion par les médicaments d'extraction urinaire. Le risque est d'autant plus élevé que la sélection de ces types de dons ne sont pas très strictes (absence de sélection clinique) compte tenu de la fréquence élevées des dons.

Les végétaux ont récemment été découverts comme vecteurs des ATNC. Ils captent les prions présents sous terre à partir de cadavres en décompositions enterrés et infectés. Des hamsters nourris avec des plantes issues d'un lieu où un MDC infecté était enterré, ont déclenchés la maladie. Cela évoque la migration de l'agent, du sol vers les tiges et feuilles de la plante après avoir été absorbés par les racines (Pritzkow S. *et al.*, 2015). Le dépôt des prions à travers des excréta sur les parties aériennes des végétaux peut être un autre moyen de transmission de la maladie (Pritzkow S. *et al.*, 2015).

3.5.2 Infectiosité des tissus

Le risque de transmission des prions dans le domaine chirurgical ne concerne que les actes qui impliquent la proximité du SNC et du système lymphoïde. En revanche, une

étude a permis de démontrer l'infectiosité du tissu cutané chez des patients atteints de MCJ. L'inoculation de ce matériel à des souris par voie intracérébrale, a permis le développement d'une ESST. Ainsi, le tissu cutané semble être doté de la capacité de stockage et de transmission des prions. Cette information ne permet pas d'affirmer que le seul contact cutané entre un patient atteint d'une ESST avec un sujet sain permettrait de déclencher la maladie, néanmoins celui-ci implique la prise en compte d'un risque de nature semblable. De plus, la peau pourrait constituer un nouveau mode de dépistage de la maladie (Orrú CD. *et al.*, 2017).

Les prions ont été découverts dans les tissus intestinaux. Il a également été noté que celui-ci pouvait être excrété dans les fèces de plusieurs espèces animales (Van Keulen LJ. *et al.*, 1999). Outre le risque de transmission par l'environnement et les végétaux que cela implique, un risque de transmission par greffe fécale ne peut être exclu. Cette pratique est de plus en plus développée, pour reconstituer le microbiote intestinal de patients présentant un déséquilibre de leurs flores. Alors que le risque de transmission lors des endoscopies digestives pour l'exploration invasive est pris en compte par des mesures de précautions adéquates, le risque lors des greffes fécales ne prend pas en compte le risque de transmission des prions (Ponchon T., 1997)

Conclusion

Les prions sont des agents à part entière. Leur nature protéique explique leurs résistances face aux protocoles de désinfections habituelles. A cela s'ajoute leur remarquable capacité à franchir la barrière d'espèce avec l'émergence de la vMCJ chez l'homme. La découverte de diverses souches à prions, la découverte de la tremblante atypique et celle, de mécanisme « prion like » dans diverses pathologies qu'elles soient démentielles ou non (maladie d'Alzheimer, cancer...) est témoin de la complexité de ces ATNC.

Les découvertes sur les prions sont toujours aussi surprenantes. L'environnement a été impliqué dans la transmission des maladies à prions, à travers les végétaux. Les mesures dans le domaine agricole pour lutter contre les prions étant à l'heure actuelle inexistante, une réflexion autour du risque épidémique par les végétaux ne peut être exclue. L'inquiétude et le champ de recherche est d'autant plus intéressant qu'à l'heure actuelle, le véganisme est à la tendance des mœurs.

La découverte de l'infectiosité de nouveaux tissus fait naître de nouvelles inquiétudes. L'infectiosité des excréta implique une probable transmission iatrogène par greffe fécale et des médicaments d'extraction urinaire, à l'instar de « l'affaire de l'hormone de croissance contaminée ».

Chaque étude réalisée sur les prions confirme un peu plus l'existence de mécanismes ou modes de transmissions nouveaux. Ces découvertes au fil du temps, progressives et partielles expliquent pourquoi des accidents sanitaires de grande ampleur et à multiples reprises ont eu lieu dans l'Histoire de l'humanité. Ainsi, la prévention de drames semblables ont nécessité la mise en place de diverses mesures gouvernementales et de recommandations dans le domaine de la filière de la production animale, sanitaire et médicale. Ces mesures ont été prises par rapport aux événements postérieurs et sur les

connaissances de la physiopathologie des prions actuelles qui sont encore à l'étude car partielles. Les différentes mesures présentes jusqu'à lors nous amènent à nous demander : les moyens mis en place sont ils suffisants pour prévenir une nouvelle épidémie?

Table des Annexes

Annexe n°1 : Liste des matériaux à risques spécifique chez les bovins

Annexe n°2 : Liste des matériaux à risques spécifique chez les caprins

Annexe n°3 : Centre d'enregistrement et de révision des formulaires administratifs en cas de suspicion de MCJ et maladie à prions apparentée

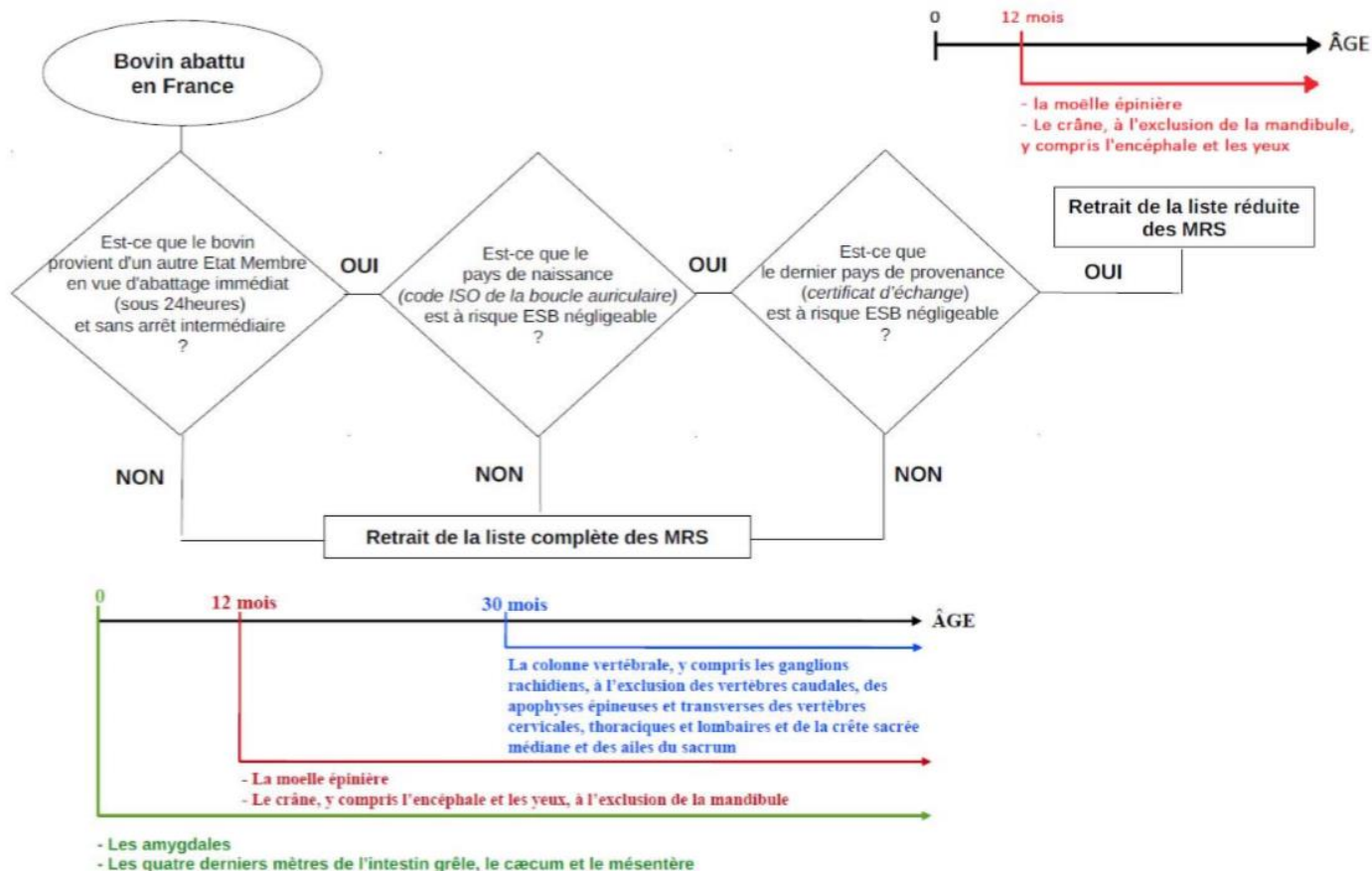
Annexe n°4 : Notification d'une suspicion de la MCJ ou apparentée

Annexe n°5 : Critère de classement et de diagnostic des différentes formes d'encéphalopathies subaigües spongiformes transmissibles (ESST) établis par l'EuroCJD.

Annexe n°1

Liste des matériaux à risques spécifique chez les bovins

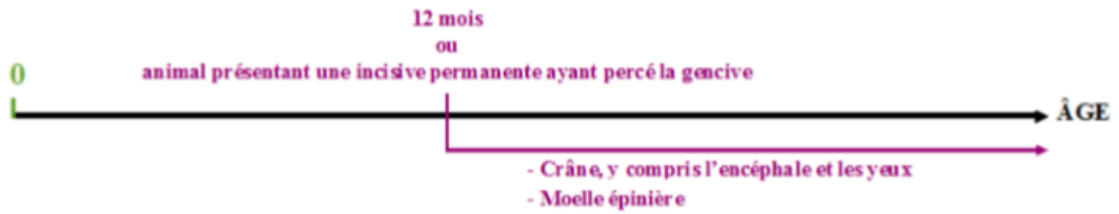
(D'après Direction générale de l'alimentation, 2016)



Annexe n°2

Liste des matériaux à risques spécifique chez les caprins

(D'après Direction générale de l'alimentation, 2016)



Annexe n°3

Centre d'enregistrement et de révision des formulaires administratifs en cas de suspicion de MCJ et maladie à prions apparentée

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie : Signature :	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie :	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="font-size: small;">Maladie à déclaration obligatoire</p> <p style="text-align: center;">Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob N° 12209*02</p> <p style="font-size: x-small;">Syndrome de Gertsman Straussler-Scheinker insomnie fatale familiale</p> <p style="font-size: small;">Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation du cas ou envoi de cette fiche.</p> </div>
---	--	---

Initiale du nom : Prénom : Sexe : M F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : M F Année de naissance : _____ Département du domicile du patient : _____

Suspicion reposant sur :

L'apparition récente et l'évolution progressive sans rémission : oui non

D'au moins un signe neurologique : oui non

Avec des troubles intellectuels ou psychiatriques : oui non

Après élimination de toute autre cause (ou en cours) : oui non

S'agit-il d'une suspicion de :

MCJ sporadique : oui non ne sait pas

vMCJ : oui non ne sait pas

MCJ génétique : oui non ne sait pas

MCJ iatrogène : oui non ne sait pas

Si traitement par hormone de croissance extractive entre 1983 et 1988 : année de début : _____ année de fin : _____

Date d'apparition des premiers symptômes de la maladie (mois et année) : _____

Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob

Syndrome de Gertsman Straussler-Scheinker
insomnie fatale familiale

Critères de notification : le diagnostic doit être suspecté en présence d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission d'au moins un signe neurologique associé à des troubles intellectuels ou psychiatriques après élimination de toute autre cause.

Hospitalisation :

Le patient est-il ou a-t-il été hospitalisé : oui non

Si oui, date de première hospitalisation : _____

Lieu (nom de l'hôpital et commune) :

Don de sang, de cellules, tissus ou organes (quelle que soit la période de sa vie) : d'après le patient ou ses proches

Le patient a-t-il été donneur de sang : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, date du dernier don : _____ Lieu du dernier don (code postal et nom de la commune) : Code postal : _____ Commune :	Le patient a-t-il été donneur de cellules, tissus ou organes : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui, date du dernier don : _____ Lieu du prélèvement (établissement, code postal et nom de la commune) : Établissement : Code postal : _____ Commune :
--	---

Interventions chirurgicales ou explorations invasives dans les 6 mois précédant la date du début des symptômes :

Le patient a-t-il subi une ou des intervention(s) chirurgicale(s), ou une ou des exploration(s) invasive(s) dans les 6 mois précédant le début des symptômes :
 oui non *Si oui, compléter le tableau suivant :*

Type d'intervention ou d'exploration	Date de l'intervention ou de l'exploration	Lieu de l'intervention ou de l'exploration (nom de l'établissement, commune)	Établissement prévenu (oui/non)
1			
2			
3			
4			
5			

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie : Signature :	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : Hôpital/service : Adresse : Téléphone : Télécopie :	ARS (signature et tampon)
---	--	----------------------------------

Annexe n°4

Notification d'une suspicion de la MCJ ou apparentée

(référence internet n° 7)

RESEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE DES MALADIES DE CREUTZFELDT-JAKOB
ET MALADIES APPARENTEES

NOTIFICATION D'UNE SUSPICION DE MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB OU MALADIE APPARENTEE

DATE : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_| | N° Identification |_|_|_|_|_|_|

J

M

A

MALADE

Nom : Prénom :

Adresse :

Ville/Commune : Code Postal : |_|_|_|_|_|

Sexe : M |_| F |_| Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_|

J

M

A

Dernière profession exercée :

COORDONNEES DES MEDECINS TRAITANTS

1 – HOPITAL

Docteur (nom, prénom) :

Hôpital :

Service :

Adresse :

Code Postal : |_|_|_|_|_| Ville :

Tel |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| Fax |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

2 – MEDECIN GENERALISTE

Docteur (nom, prénom) :

Adresse :

Code Postal : |_|_|_|_|_| Ville :

Tel |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| Fax |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

➔ *Le patient est-il ou était-il donneur de sang : Non Oui*
Si oui dans quelle ville ? _____

SIGNES PRESENTS AU MOMENT DE LA NOTIFICATION

Date des premiers signes	_ _ M	_ _ _ A		
1 – Troubles intellectuels	Oui	Non		
2 – Myoclonies	Oui	Non		
3 – Syndrome cérébelleux	Oui	Non		
4 – Troubles visuels	Oui	Non		
5 – Syndrome pyramidal	Oui	Non		
6 – Syndrome extra-pyramidal	Oui	Non		
7 – Mutisme akinétique	Oui	Non		
8 – Crises d'épilepsie	Oui	Non		
9 – Troubles du sommeil	Oui	Non		
10 – Troubles d'allure psychiatrique	Oui	Non		
11 – Douleurs diffuses	Oui	Non		
EEG Normal	Ralenti	Pseudo-périodique	Périodique	non fait
LCR : protéine 14.3.3		Positive	Négative	non fait
IRM : hypersignaux		Non	Oui	non fait

Si oui, localisation(s) A) Noyau caudé Putamen B) Cortex C) Thalamus

Pouvez-vous nous renvoyer cette fiche à l'adresse ci-dessous. [Merci de votre collaboration.](#)

Réseau National de Surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
Dr Jean-Philippe Brandel
Groupe Hospitalier de la Pitié – Salpêtrière
47 – 83 Bd de l'Hôpital
75651 – PARIS CEDEX 13

Annexe n° 5

Critère de classement et de diagnostic des différentes formes d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) établis par l'European CJD

Surveillance Network

(Peckeu L. et al., 2014)

Formes sporadiques									
I	Démence rapidement progressive								
II	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">A</td> <td>Myoclonies</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">B</td> <td>Anomalies visuelles ou cérébelleuses</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C</td> <td>Syndrome pyramidal ou extrapyramidal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">D</td> <td>Mutisme akinétique</td> </tr> </table>	A	Myoclonies	B	Anomalies visuelles ou cérébelleuses	C	Syndrome pyramidal ou extrapyramidal	D	Mutisme akinétique
A	Myoclonies								
B	Anomalies visuelles ou cérébelleuses								
C	Syndrome pyramidal ou extrapyramidal								
D	Mutisme akinétique								
III	EEG typique								
IV	Hypersignaux du noyau caudé ou du putamen à l'IRM cérébrale*								
<p>– Définies Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique</p> <p>– Probables I + 2 des critères II + III ou I + 2 des critères de II + IV* ou MCJ possible + protéine 14-3-3 positive</p> <p>– Possibles I + 2 des critères de II + durée inférieure à 2 ans</p>									

* À partir du 1^{er} janvier 2010.

Formes génétiques (MCJ génétiques, SGSS, IFF)
<p>– Définies ESST définie + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1^{er} degré ESST définie avec une mutation pathogène du gène PRNP</p> <p>– Probables Trouble neuropsychiatrique progressif + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1^{er} degré Trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène du gène PRNP</p>

Formes acquises iatrogènes
<p>– Définies ESST définie avec un facteur de risque* iatrogène reconnu</p> <p>– Probables Syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire ou ESST probable avec un facteur de risque* iatrogène reconnu</p>

* La pertinence de l'exposition à un facteur de risque doit tenir compte du délai entre l'exposition et le début de la maladie :

- traitement par hormone de croissance hypophysaire humaine, hormone gonadotrope hypophysaire humaine ou greffe de mère humaine ;
- greffe de cornée si le donneur de la cornée était atteint d'une maladie à prion définie ou probable ;
- exposition à des instruments de neurochirurgie utilisés au préalable chez un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable.

Note : cette liste est provisoire car une voie de transmission inconnue peut toujours apparaître.

vMCJ		
I	A B C D E	<p>Trouble neuropsychiatrique progressif</p> <p>Durée de la maladie >6 mois</p> <p>Les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic</p> <p>Pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle</p> <p>Pas d'argument pour une forme familiale d'ESST</p>
II	A B C D E	<p>Symptômes psychiatriques précoces^a</p> <p>Symptômes sensitifs douloureux persistants^b</p> <p>Ataxie</p> <p>Myoclonies ou chorée ou dystonie</p> <p>Démence</p>
III	A B	<p>Pas d'EEG typique de MCJ sporadique^c (ou pas d'EEG disponible)</p> <p>« Signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM</p>
IV	A	Biopsie d'amygdale positive ^d
<p>– Définie IA et preuve neuropathologique de vMCJ^e</p> <p>– Probable I +4 ou 5 critères II + IIIA + IIIB ou I+IVA</p> <p>– Possible I +4 ou 5 critères II + IIIA</p>		

^a Dépression, anxiété, apathie, retrait, illusions ; ^b incluant des douleurs franches ou des dysesthésies ; ^c complexes triphasiques périodiques généralisés à environ 1 cycle/seconde ; ^d la biopsie d'amygdale n'est pas recommandée en routine, ni en cas d'anomalies typiques de MCJ sporadique, mais peut être utile dans les cas où les symptômes cliniques sont compatibles avec une vMCJ sans « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM ; ^e spongieuse et dépôts de PrP étendus avec des plaques florides dans le cortex cérébral et le cervelet.

Bibliographie

AFSSAPS. (2007) « Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et de la forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé d'origine humaine. Rapport de novembre 2007 ». https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a2c27cf0f2791315d7f50bd bcc04d82c.pdf

Aguib Y., Heiseke A., Gilch S., Riemer C., Baier M., Ertmer A., et al. (2009) Schätzl M. Autophagy induction by trehalose counter-acts cellular prion-infection. *Autophagy*. 5 : 361-69.

Aguzzi A. (2001) Recent developments in the pathogenesis, diagnosis, and therapy of prion diseases. *Dialogues Clin Neurosci*. 3(1) : 25–36.

Alaoui A., Alami B., Habibi H., Haloua M., Alaoui Lamrani Y., Boubbou M., et al. (2019) Apport de l'IRM dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*. 32: 95.

Atarashi R., Moore RA., Sim VL., Hughson AG., Dorward DW., Onwubiko HA. (2007) Ultrasensitive detection of scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. *Nat Methods*. 4(8): 645-650.

Atarashi R., Wilham JM., Christensen L., Hughson AG., Moore RA., Johnson LM. et al. (2008) Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. *Nat Methods*. 5(3): 211-212

Babelhadj B., Di Bari M A., Pirisinu L., Chiappini B., Bechir Suheil Gaouar S., Riccardi G., et al. (2018) Prion Disease in Dromedary Camels. *EID Journal Metrics*.

Barbanti P., Fabbrini G., Salvatore M., Petraroli R., Cardone F., Maras B., et al. (1996) Equestre M, Macchi G, Lenzi GL, Pocchiari M. Polymorphism at codon 129 or codon 219 of PRNP and clinical heterogeneity in a previously unreported family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP-P102L mutation). *Neurology*. 47(3) : 734-41.

Bastian FO., McDermott ME., Perry AS., Carver LA., Dash S., Garry RF(2005). Safe method for isolation of prion protein and diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol Methods*. 130(1-2): 133-139

Bate C. Williams A. (2011) Amyloid-beta-induced synapse damage is mediated via cross-linkage of cellular prion proteins. *J Biol Chem*. 286 : 37955-37963.

Beck KE., Vickery CM., Lockey R., Holder T., Thorne L., Terry LA., et al. (2012) The interpretation of disease phenotypes to identify TSE strains following murine bioassay: characterisation of classical scrapie. *Vet Res*.

Beekes M., McBride PA., Baldauf E. (1998) Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *GenVirol*. 79 (Pt 3) : 601-7.

Begue C., Martinetto H., Schultz M., Rojas E., Romero C., D'Giano C., et al. (2011) Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina, 1997-2008. *Neuroepidemiology*37:193-202.

Bernoulli C., Siegfried J., Baumgartner G., Regli F., Rabinowicz T., Gajdusek DC., et al. (1977) Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*. 1(8009) : 478-9.

Belay ED., Gambetti P., Schonberger LB., Parchi P., Lyon DR., Capellari S., et al. (2001) Creutzfeldt-Jakob disease in unusually young patients who consumed venison. *Arch Neurol*.58 (10):1673-8.

- Bencsik AA., Coleman AW., Debeer SO., Perron H., Moussa A. (2006) Amplified immunohistochemical detection of PrPsc in animal transmissible spongiform encephalopathies using streptomycin. *J Histochem Cytochem.* 54(8) : 849-853.
- Bencsik AA., Debeer SO., Baron TG. (2005) An alternative pretreatment procedure in animal transmissible spongiform encephalopathies diagnosis using PrPsc immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem.* 53(10): 1199-1202.
- Benestad SL., Arzac JN., Goldmann W., Nøremark M. (2008) Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology. *Vet. Res.* 39:19
- Benestad SL., Benestad PS., Jürgen Schönheit B., Tranulis MA., Bjørn Bratberg (2003). "Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Veterinary Record* 153(7): 202-8.
- Beringue V., Vilotte JL., Laude H. (2012) Tissue-specific cross-species transmission of prions. *Med Sci (Paris)* 28:565-568.
- Billette de Villemeur T., Gourmelen M., Beauvais P., Rodriguez D., Vaudour G., Deslys JP., et al. (1992) Creutzfeldt-Jakob disease in 4 children treated with growth hormone. *Rev Neurol (Paris)*. 148(5) : 328-34.
- Blanc C., Brenière C., Giroud M., Casulli C., Abadie V., Minier D., et al. (2016) Présentations pseudo-vasculaires de maladie de Creutzfeldt-Jakob : à propos de cinq cas issus d'une cohorte bourguignonne. *Revue Neurologique.* 172 (1)
- Bodrikov V., Solis GP., Stuermer CA. (2011) Prion protein promotes growth cone development through Reggie/Flotillin-dependent N-cadherin trafficking. *J Neurosci* 31:18013-18025.
- Bradley R., Wilesmith JW. (1993) Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Br Med Bull.* 49(4):932-59.

Brandel JP., Salomon D., Hauw JJ., Haik S., Alperovitch A. (2008) Maladie de Creutzfeldt-Jakob chez les patients âgés de moins ou de plus de 80 ans. *PsycholNeuroPsychiatr Vieil.* 6 : 219-24

Brown K., Mastrianni JA. (2010) The prion diseases. *J GeriatrPsychiatryNeurol* 23:277-298.

Brown KL., Stewart K., Ritchie DL., Mabbott NA., Williams A., Fraser H., et al. (1999) Scrapie replication in lymphoid tissues depends on prion protein-expressing follicular dendritic cells. *Nat Med.* 5(11):1308-12.

Brown P., Cathala F., Sadowsky D. (1979) Creutzfeldt-Jakob disease in France II. Clinical characteristics of 124 consecutive verified cases during the decade 1968-1977. *Ann Neurol.* 6 : 430-37

Brown P., Cervenáková L., McShane L., Goldfarb LG., Bishop K., Bastian F., et al. (1998) Creutzfeldt-Jakob disease in a husband and wife. *Neurology.* 50(3):684-8.

Brown P., Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P., Asher DM., Sulima MP., Bacote A., et al. (1994) Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann, Neurol.* 35 : 513-529

Brown P., Goldfarb LG.,Kovanen MD., Haltia MD., Cathala MD., SulimaCJ., et al. (1992) Gibbs D, Carleton Gajdusek MD. Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178^{Asn}PRNP mutation. *Ann Neurol.* 31 : 282-285

Brown P., Preece M., Brandel JP., Sato T., McShane L., Zerr I., et al. (2000) Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology.* 24;55(8):1075-81.

Brugère-Picoux J. et Brugère H. (1999) Bulletin de l'académie vétérinaire de France. Bull. Acad. Vet. De France. 72, 169-178

Buschmann A., Biacabe AG., Ziegler U., Bencsik A., Madec J.Y., Erhardt G. (2004) Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J Virol Methods*. 117: 27-36.

Castilla J., Saa P., Hetz C., Soto C. (2005) In vitro generation of infectious scrapie prions. *Cell*. 121(2): 195-206.

Caughey B., Race RE. (1992) Potent inhibition of scrapie-associated PrP accumulation by congo red. *J Neurochem*.59(2) : 768-71.

Caughey B., Raymond GJ. (1993) Sulfated polyanioninhibition of scrapie-associated PrP accumulation in cultu-red cells. *Journal of Virology*. 67, 643-650

Caughey WS., Raymond LD., Horiuchi M., Caughey B. (1998) Inhibition of proteaseresistant prion protein formation by porphyrins and phthalocyanines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95: 12117-22

Cazaubon S., Viegas P., Couraud PO. (2007) Fonctions de la protéine prion PrPc. *Medecine/sciences*. 23 : 741-5

Chabry J., Caughey B., Chesebro B. (1998) Specific inhi-bition of in vitro formation of protease-resistant prion pro-teïn by synthetic peptides. *Journal of Biological Chemistry*. 273, 13203-13207.

Chapman J., Arlazoroff A., Goldfarb L. G., Cervenakova L., Neufeld M. Y., Werber E., et al. (1996) Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200^{Lys} mutation. *Neurology*. 46 : 758-761.

Cloucard C., Beaudry P., Elsen JM., Milan D., Dussaucy M., Bounneau C., et al. (1995) Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *J Gen Virol.* 76 (8):2097-101.

Cortes C., Qin K., Cook J., Solanki A., Mastrianni JA. (2012) Rapamycin delays disease onset and prevents PrP plaque deposition in a mouse model of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *J Neurosci.* 32 : 12396-405.

Court L, Bert J. (1995) Electrophysiologie des encéphalopathies transmissibles. *Path Bio.* 43 : 25-42

CousensSN., ZeidlerM., . EsmondeTF, De SilvaR., WilesmithJW., SmithPG., et al. (1997) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96.*Br Med J.* 315 : 389-395

Créange A., Gray F., Cesaro P., Adle-Biassette H., Duvoux ., Cherqui D., et al. (1995) Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol.* 38(2):269-72.

Cronier S., Gros N., Tattum MH., Jackson GS., Clarke AR., Collinge J. et al. (2008) Detection and characterization of proteinase K-sensitive disease-related prion protein with thermolysin. *Biochem J.*

Crozet C., Lin YL., Metting C., Mourton-Gilles C., Corbeau P., Lehmann S., et al. (2004) Inhibition of PrPSc formation by lentiviral gene transfer of PrP containing dominant negative mutations. *J CellSci.* 117: 5591-97.

Cuervo NS. (2001) Sensibilité augmentée au kuru chez les porteurs du génotype méthionine/méthionine du codon 129 du gène PRNP. *John Libbey Eurotext.* 5 (3)

Dees C., Wade WF., German TL., Marsh RF. (1985) Inactivation of the scrapie agent by ultraviolet irradiation in the presence of chlorpromazine. *J GenVirol.* 66: 845-9.

De Seze J., Hache JC., Vermersch P., Arndt CF., Maurage CA., Pasquier F., et al. (1998) Creutzfeldt-Jakob disease: neurophysiologic visual impairments. *Neurology*. 51(4):962-7.

Detwiler LA., Baylis M. (2003) The epidemiology of scrapie. *RevSci Tech*. 22(1):121-43.

Direction générale de l'alimentation. (2016) « Instruction technique DGAL/SDSSA/2016-246 du 24/03/2016 : Liste des Matériels à Risque Spécifiés (MRS) ». <https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-2016-246>.

Diringer H., Ehlers B. (1991) Chemoprophylaxis of scrapie in mice. *Journal of General Virology*. 72, 457-460

Dubois B., Michon A. Démences. Doin, 2015.

Duffy P., Wolf J., Collins G., DeVoe AG., Streeten B., Cowen D. (1974) Letter: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 290(12):692-3.

Eigen M. (1996) Prionics or the kinetic basis of prion diseases. *Biophys Chem*. 63(1) : A1-18.

Esmonde T., Lueck CJ., Symon L., Duchon LW., Will RG. (1993) Creutzfeldt-Jakob disease and lyophilised dura mater grafts: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 6(9):999-1000.

Farquhar C., Dickinson A., Bruce M. (1999) Prophylactic potential of pentosan polysulfate in transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet*. 353, 117.

Fichet G., Comoy E., Duval C., Antloga K., Dehen C., Charbonnier A., et al. (2004) Novel Methods for Disinfection of Prion-Contaminated Medical Devices. *The Lancet*. 364 : 521-6.

Fischer MB., Roeckl C., Parizek P., Schwarz HP., Aguzzi A. (2000) Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature*. 408(6811) : 479-483

- Foncin JF., Gaches J., Cathala F., El Sherif E., Le Beau, J. (1980) Transmission iatrogène interhumaine possible de maladie de Creutzfeldt-Jakob avec atteinte des grains du cervelet. *Revue Neurologique*. 136: 280
- Forloni G., Angeretti N., Chiesa R., Monzani E., Salmona M., Bugiani O., et al. (1993) Neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature*. 362 : 543-6
- Forloni G., Iussich S., Awan, T., Colombo L., Angeretti N., Girola L., et al. (2002) Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc Natl. Acad Sci U S A*. 99 10849–10854
- Foster JD., Hope J., Fraser H. (1993) Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet Rec*. 133(14):339-41.
- Fraser H. (1993) Diversity in the neuropathology of scrapie-like diseases in animals. *Br Med Bull*. 49(4):792-809.
- Gambetti P., Dong Z., Yuan J., Xiao X., Zheng M., Alshekhlee A., et al. (2008) A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol*. 63(6):697-708.
- Gambetti P, Petersen R, Monari L, Tabaton M, Autilio-Gambetti L, Cortelli P, Montagna P, Lugaresi E. (1993) Fatal familial insomnia and the widening spectrum of prion diseases. *Br Med Bull*. 43 : 980-994.
- Garcin R., Brion S., Knochneviss A. (1963) Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-striés du présenium. *Revue Neurologique*. 109 : 419-441.
- Georgsson G., Sigurdarson S., Brown P. (2006) Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years. *J Gen Virol* 87: 3737–3740.

Geschwind MD., Kuo AL., Wong KS., Haman A., Devereux G., Raudabaugh BJ., et al. (2013) Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 81(23): 2015–2023.

Ghetti B., Piccardo P., Frangione B., Bugiani O., Giaccone G., Young K., et al (1996) Prion protein amyloidosis. *Brain Pathol.*6(2):127-45.

Gianni L., Bellotti V., Gianni AM., Merlini G. (1995) New drug therapy of amyloidoses: resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin. *Blood*. 86: 855-61.

Gibbs CJ., Amyx HL., Bacote A., Masters CL., Gajdusek DC. (1980) Oral transmission of kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and scrapie to nonhuman primates. *J Infect Dis*. 142(2):205-8.

Gibbs CJ., Asher D.M., Brown P.W., Fradkin J.E., Gajdusek C. (1993) Creutzfeldt-Jakob disease infectivity of growth hormone derived from human pituitary glands. *N Engl J Med*. 328(5): 358-359.

Gibbs CJ., Asher DM., Koblitz A., Amyx HL., Sulima MP., Gajdusek DC. (1994) Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57(6):757-8.

Gilch S., Winklhofer KF., Groschup MH., Nunziante M., Lucassen R., Spielhauer C., et al. (2001) Intracellular re-routing of prion protein prevents propagation of PrP(Sc) and delays onset of prion disease. *Embo J*. 20: 3957-66

Goldfarb LG., Brown P., Mitrovà E., Cervenáková L., Goldin L., Korczyn AD., et al. (1991) Chapman J, Gálvez S, Cartier L, Rubenstein R, et al. Creutzfeldt-Jacob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol*. 7 : 477-486.

- Goldfarb LG., Petersen RB., Tabaton M., Brown P., LeBlanc AC., Montagna P., et al. (1992) Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 258:806-808.
- Goldmann W. (1993) PrP gene and its association with spongiform encephalopathies. *Br Med Bull.* 49(4):839-59.
- Graner E., Mercadante AF., Zanata SM. (2000) Cellular prion protein binds laminin and mediates neuritogenesis. *Brain Res Mol.* 76 : 85-92.
- Gregori L., McCombie N., Palmer D., Birch P., Sowemimo-Coker SO., Giulivi A., et al. (2004) Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet.* 7-13;364(9433) : 529-31.
- Griffith JS. (1967) Self-replication and scrapie. *Nature.* 215(5105):1043-4.
- Hadlow WJ., Kennedy RC., Race RE. (1982) Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J Infect Dis.* 146(5):657-64.
- Haik S., Marcon G., Mallet A., Tettamanti M., Welaratne A., Giaccone G., et al. (2014) Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 13 (2) 130 – 132.
- Harries-Jones R., Knight R., Will RG., Cousens S., Smith PG., Matthews WB. (1988) Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J NeurolNeurosurgPsychiatry.* (9):1113-9.
- Haus JJ., Faucheux B. (2001) Neuropathologie des maladies à prions. *Neurologies.* 4 : 327-329.

Hauw JJ., Sazdovitch V., Laplanche JL. (2000) Neuropathologic variants of sporadic CJD and codon 129 of PrP gene. *Neurology*. 54 : 1641-1646

Haybaeck J., Heikenwalder M., Klevenz B., Schwarz P., Margalith I., Bridel C., et al. (2011) Aerosols Transmit Prions to Immunocompetent and Immunodeficient Mice. *PLOS Pathogens*. 12(2).

Head MW., Bunn TJ., Bishop MT., McLoughlin V., Lowrie S., McKimmie CS., et al. (2004) Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002. *Ann Neurol*. 55: 851-859.

Heidenhain A. (1929) Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems in Praesentium. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*; 118 : 49-114.

Heiseke A., Aguib Y., Riemer C., Baier M., Schatzl HM. (2009) Lithium induces clearance of protease resistant prion protein in prion-infected cells by induction of autophagy. *J Neurochem*. 109 : 25-34.

Herzog C., Salès N., Etchegaray N., Charbonnier A., Freire S., Dormont D., et al. (2004) Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet*. 63(9407):422-8.

Hogan RN., Cavanagh HD., Brown P. (2003) Qualifications to the report of a new case of Creutzfeldt-Jakob disease in the recipient of a corneal transplant. *Arch Neurol*. 60(2):293-4; authorreply 294.

Hopp P., Omer MK., Heier BT. (2006) A case-control study of scrapie Nor98 in Norwegian sheep flocks. *Journal of general virolog*. 87 (12) : 3729-36.

Hsich G., Kenney K., Gibbs CJ., Lee KH., Harrington MG. (1996) The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *The New England Journal of Medicine*. 335 : 924-30.

Huillard d'Aignaux JN., Cousens SN., Maccario J., Costagliola D., Alpers MP., Smith PG., et al. (2002) The incubation period of kuru. *Epidemiology*. 13(4):402-8.

Hunter CL., Loyd E., Eltis LD., Rafferty SP., Lee H., Smith M., et al. (1997) Role of the heme propionates in the interaction of heme with apomyoglobin and apocytochrome b5. *Biochemistry*. 36: 1010 -7.

Ironside JW., Ritchie DL., Head MW. (2005) Phenotypic variability in human prion diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 31(6) : 565-579.

Jackson GS., McKintosh E., Flechsig E., Prodromidou K., Hirsch P., Linehan J., et al. (2005) An Enzyme– Detergent Method for Effective Prion Decontamination of Surgical Steel. *Journal of General Virology*. 86 : 869-78.

Jarrett JT., Lansbury PT. (1993) Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell*.73(6):1055-8.

Jeffrey M., Ryder S. Martin S., Hawkins SA., Terry L, Berthelin-Baker C., et al. (1968) Bellworthy SJ. Dickinson AG, Meikle VM, Fraser H. Identification of a gene which controls the incubation period of some strains of scrapie agent in mice. *J CompPathol*. 78(3):293-9.

Jeffrey M., Ryder S., Martin S., Hawkins SA., Terry L., Berthelin-Baker C., et al. (2001) Oral inoculation of sheep with the agent of bovine spongiform encephalopathy (BSE). Onset and distribution of disease-specific PrP accumulation in brain and viscera. *J CompPathol*. 124(4):280-9.

Jeffries CL., Mansfield KL., Phipps LP., Wakeley PR., Mearns R., Schock A., et al. (2014) Louping ill virus: an endemic tick-borne disease of Great Britain. *J Gen Virol.* 95(5): 1005–1014.

Kaneko K., Wille H., Mehlhorn I., Zhang H., Ball H., Cohen FE., et al. (1997) Baldwin MA, Prusiner SB. Molecular properties of complexes formed between the prion protein and synthetic peptides. *J Mol Biol.* 270: 574-86.

Karapetyan Y., Sferazza GF., Zhou M., Ottenberg G., Spicer T., Chase P., et al. (2013) Unique drug screening approach for prion diseases identifies tacrolimus and astemizole as anti-prion agents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110 : 7044-49.

Kimberlin RH., Walker CA. (1988) Incubation periods in six models of intraperitoneally injected scrapie depend mainly on the dynamics of agent replication within the nervous system and not the lymphoreticular system. *J Gen Virol.* 69 (Pt 12):2953-60.

Kishida H., Sakasegawa Y., Watanabe K., Yamakawa Y., Nishijima M., Kuroiwa Y., et al. (2004) Non-glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored recombinant prion protein with dominant-negative mutation inhibits PrP^{Sc} replication in vitro. *Amyloid.* 11: 14-20

Klatzo I., Gajdusek D., Zigas V. (1959) Pathology of Kuru. *Lab Invest.* 8(4):799-847.

Klein MA., Frigg R., Flechsig E., Raeber AJ., Kalinke U., Bluethmann H., et al. (1997) Bootz F, Suter M, Zinkernagel RM, Aguzzi A. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature.* 18-25;390(6661):687-90.

Korth C., May B., Cohen FE., Prusiner SB. (2001) Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98(17): 9836–9841.

Kovacs GG., Head MW., Hegyi I., Bunn TJ., Flicker H., Hainfellner JA. (2002) Immunohistochemistry for the prion protein: comparison of different monoclonal antibodies in human prion disease subtypes. *Brain Pathol.* 12(1): 1-11.

- Kirkwood JK., Wells GA., Wilesmith JW., Cunningham AA., Jackson SI. (1990) Spongiform encephalopathy in an arabian oryx (*Oryx leucoryx*) and a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Vet Rec.* 127(17):418-20.
- Kittelberger R. McIntyre L. (2009) A case of atypical scrapie/Nor 98 in a sheep from New Zealand. *Surveillance.* 36 (4), 6-10.
- Krakauer DC., Pagel M., Southwood TR., Zanotto PM. (1996) Phylogenesis of prion protein. *Nature.* 380(6576):675.
- Kristiansen M., Deriziotis P., Dimcheff DE., Jackson GS., Ovaa H., Naumann H., et al. (2007) Disease-associated prion protein oligomers inhibit the 26S proteasome. *Mol Cell.* 26 : 175-88.
- Kriz J., Nguyen MD., Julien J.P. (2002) Minocycline slows disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol.* 268–278.
- Ladogana A., Puopolo M., Croes EA., Budka H., Jarius C., Collins S., et al. (2005) Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64:1586-1591.
- Lainé H., Dervaux A., Brion S., Czermak M., Massé G. (2006) Troubles psychotiques révélateurs de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. *Annales Médico-Psychologiques.* 164 : 145-147.
- Lane A., Stanley CJ., Dealler S., Wilson SM. (2003) Polymeric Ligands with Specificity for Aggregated Prion Proteins. *Clin Chem.* 49(10) : 1774-1777.
- Lang CJ., Heckmann JG., Neundörfer B. (1998) Creutzfeldt-Jakob disease via dural and corneal transplants. *J NeurolSci.* 160(2):128-39.

Laplanche JL. (1996) Génétique moléculaire des formes familiales et sporadiques des maladies à prions humaines. *Mal Infect.* 25 : 259-263.

Lasmézas CI., Deslys JP., Demaimay R., Adjou KT., Lamoury F., Dormont D., et al. (1996) BSE transmission to macaques. *Nature.* 381(6585):743-4.

Leclere E., Moussa A., Chouaf-Lakhdar L., Coleman AW., Seigneurin JM., Perron H. (2008) Prion early kinetics revisited using a streptomycin-based PrP(res) extraction method. *BiochemBiophysRes Commun.* 372(3) : 429-433.

Lehmann S. (1996) Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. *MS : médecine/sciences* 12 : 949-58.

Liang J., Pan YL., Ning XX., Sun LJ., Lan M., Hong L., et al. (2006) Overexpression of PrPC and its antiapoptosis function in gastric cancer. *Tumour Biol* 27:8491.

Ligios C., Cancedda GM., Margalith I., Santucci C., Madau L., Maestrone C. et al. (2007) Intraepithelial and interstitial deposition of pathological prion protein in kidneys of scrapie-affected sheep. *PLoS ONE.* 2(9) : 859.

Lühken, G., Buschmann A., Brandt H., Eiden M., Groschup MH., Erhardt G. (2007) Epidemiological and genetical differences between classical and atypical scrapie cases. *Veterinary Research.* 38(1): 65-80.

Mabbott NA., Bruce ME., Botto M., Walport MJ., Pepys MB. (2001) Temporary depletion of complement component C3 or genetic deficiency of C1q significantly delays onset of scrapie. *Nat Med.* 7 : 485-7.

Mabbott NA., Mac Kay P., Minns F., Bruce ME. (2000) Temporary inactivation of fdc delays neuroinvasion of scrapie. *Nat Med.* 6 : 719-720.

- Málaga-Trillo E., Solis GP., Schrock Y., Geiss C., Luncz L., Thomanetz V., et al. (2009) Regulation of Embryonic Cell Adhesion by the Prion Protein. *PLoS Biol.* 7(3), e55
Mar
- Malinowski B. (1975) Trois essais sur la vie sociale des primitifs. *Paris, Petite bibliothèque Payot.* 184.
- Mangé A., Lehmann S. (2002) New insights into the biology of the prion protein. *M/S : médecine sciences.* 18 (12) 1267-175.
- Mangé A. Lehmann S. (2003) Scrapie, proteasome and endoplasmic reticulum. *M/S : Medecine sciences.* 19(8-9):778-80.
- Mangé A., Nishida N., Milhavet O., Hilary E. McMahon M., Casanova D., et al. (2000) Amphotericin B Inhibits the Generation of the Scrapie Isoform of the Prion Protein in Infected Cultures. *J Virol.* 74(7): 3135–3140.
- Manuelidis L., Fritch W., Zaitsev I. (1998) Dapsone to delay symptoms in CreutzfeldtJakob disease. *Lancet.* 352: 456.
- Marella M., Lehmann S., Grassi J., Chabry J. (2002) Filipin prevents pathological prion protein accumulation by reducing endocytosis and inducing cellular PrP release. *J Biol Chem.* 277(28) : 25457-64.
- Marsh RF. (1990) Bovine spongiform encephalopathy in the United States. *J Am Vet Med Assoc.* 196(10):1677.
- Master CL, Gadjusek DC. (1982) The pectrum of CJD and the virus-induced spongiform encephalopathies. *Recent advances in neuropathology.* 2, 139-163.

- Masters CL., Harris J., Gajdusek DC. (1979) Creutzfeldt-Jakob disease : patterns of a worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol.* 5 : 177-88
- Mastrianni JA., Nixon R., Layzer R., Telling GC., Han D., DeArmond SJ., et al. (1999) Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med.* 340 : 1630-1638.
- Masullo C., Macchi G., Xi YG., (1992) Pocchiari M. Failure to ameliorate Creutzfeldt-Jakob disease with amphotericin B therapy. *J Infect Dis.* 165 : 784-85.
- McIntyre KM., del Rio Vilas VJ., Gubbins S. (2008) No temporal trends in the prevalence of atypical scrapie in British sheep. *BMC Veterinary Research.* 4 : 13.
- McIntyre L. (2007) New Zealand's contribution to explaining the pathogenesis of atypical scrapie. *Surveillance.* 34 (4), 9-11
- Medori R., Montagna P., Tritschler HJ., LeBlanc A., Cortelli P., Tinuper P., et al. (1992) Lugaresi E, Gambetti P. 1992. Fatal familial insomnia: a second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology.* 42 : 669-670.
- Meiner Z., Gabizon R., Prusiner SB. (1997) Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan Jews. *Medicine (Baltimore).* 76(4) : 227-37.
- Merlini G., Ascari E., Amboldi N., Bellotti V., Arbustini E., Perfetti V., et al. (1995) Interaction of the anthracycline 4'iodo-4'-deoxydoxorubicin with amyloid fibrils: inhibition of amyloidogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 92: 2959-6.
- Miller MW., Williams ES. (2003) Prion disease: horizontal prion transmission in mule deer. *Nature.* 425(6953) : 35-6.

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. (2011) « Instruction DGS/R13 no2011-449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs ». https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-01/ste_20120001_0100_0098.pdf

Montagna P. (2005) Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiology. *Sleep Med Rev.* 9, 339-353

Montagna P., Gambetti P., Cortelli P., Lugaresi E. (2003) Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2 : 167-176.

Montrasio F., Frigg R., Glatzel M., Klein MA., Mackay F., Aguzzi A., Weissmann C. (2000) Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science.* 288(5469) : 1257-9.

Morgan KL., Nicholas K., Glover MJ., Hall AP. (1990) A questionnaire survey of the prevalence of scrapie in sheep in Britain. *Vet Rec.* 127(15) : 373-6.

Morignat E., Biacabe AG., Ducrot C., Baron T., Calavas D. (2006) Typologie des phenotypes biochimiques de l'ESB par analyse discriminante. *Epidémiol. et santé anim.* 49, 29-35

Moussa A., Coleman AW., Bencsik A., Leclere E., Perret F., Martin A. et al. (2006) Use of streptomycin for precipitation and detection of proteinase K resistant prion protein (PrP^{Sc}) in biological samples. *Chem Commun (Camb).* (9) : 973-975.

Müller-Schiffmann A., Korth C. (2008) Vaccine Approaches to Prevent and Treat Prion Infection. *BioDrugs.* 22: 45.

- Nichols, TA., Pulford B., Wyckoff AC., Meyerett C., Michel B., Gertig K. et al. (2009) Detection of protease-resistant cervid prion protein in water from a CWD-endemic area. *Prion*. 3(3), 171-183.
- Nielsen CH., Fischer EM., Leslie RG. (2000) The role of complement in the acquired immune response. *Immunology*. 100 : 4-12
- O'Connor T., Aguzzi A. (2013) Prions and lymphoid organs. *Prion*. 7(2) : 157–163.
- Organisation mondiale de la santé animale. (2007) Report of the Ad hoc Group on Atypical Scrapie and Atypical Bovine Spongiform Encephalopathy.
- Orrú CD., Yuan J., Appleby BS., Li B., Li Y., Winner D., et al. (2017) Prion seeding activity and infectivity in the skin of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Science Translational Medicine*. 22;9(417).
- Otto M., Cepek L., Ratzka P., Doehlinger S., Boekhoff I., Wiltfang J., et al. (2004) Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology*. 62(5):714-8.
- Owen F., Poulter M., Shah T. (1990) An in-frame insertion in the prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Brain Res*. 7 : 273-276.
- Owen JP., Maddison BC., Whitlam GC., Gough KC. (2007) Use of thermolysin in the diagnosis of prion diseases. *Mol Biotechnol*. 35(2): 161-170.
- Paitel E., Sunyach C., Alves da Costa C., (2004) Primary cultured neurons devoid of cellular prion display lower responsiveness to staurosporine through the control of p53 at both transcriptional and post-transcriptional levels. *J Biol Chem*. 279 : 612-8.
- Palmer MS., Dryden AJ., Hughes JT., Collinge J. (1991) Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352 : 340-342.

- Parchi P., Capellari S., Chin S., Schwarz HB., Schecter NP., Butts JD., et al. (1999) Hudkins P, Burns DK, Powers JM, Gambetti P. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology*. 52 : 1757-1763.
- Parchi P., Castellani R., Capellari S., Ghetti B., Young K., Chen SG., et al. (1996) Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 39: 767-778.
- Parchi P., Giese A., Capellari S., Brown P., Schulz-Schaeffer W., Windl O., et al. (1999) Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 46 : 224-233.
- Parry J., Tuch P., Knezevic W., Fabian V. (2001) Creutzfeldt-Jakob syndrome presenting as epilepsia partialis continua. *Journal of Clinical Neuroscience*. 8(3) : 266-268.
- Pattison IH., Gordon WS., Millson GC. (1959) Experimental production of scrapie in goats. *J CompPathol*. 69 : 300-12.
- Pattison IH., Millson GC. (1961) Scrapie produced experimentally in goats with special reference to the clinical syndrome. *J CompPathol*. 71 : 101-9.
- Pearson GR., Gruffydd-Jones TJ., Wyatt JM., Hope J., Chong A., Scott AC., et al. (1991) Felinespongiformencephalopathy. *Vet Rec*. 128(22) : 532.
- Pearson GR., Wyatt JM., Gruffydd-Jones TJ., Hope J., Chong A., Higgins RJ., et al. (1992) Felinespongiformencephalopathy: fibril and PrP studies. *Vet Rec*. 131(14) : 307-10.
- Rees JH., Smith SJ., Kullmann DM., Hirsch N P., Howard RS. (1999) Creutzfeldt-Jakob disease presenting as complex partial status epilepticus: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 66 : 406-407.

- Riek R., Hornemann S., Wider G., Billeter M., Glockshuber R., Wüthrich K. (1996) NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-231). *Nature*. 11;382(6587):180-2.
- Riemer C., Burwink M., Schwarz A., Sandra G., Mok S., Heise I., et al. (2008) Evaluation of drugs for treatment of prion infections of the central nervous system. *Journal of General Virology*. 89,594-597.
- Rohwer G., Gregori L. (2006) Development of an Assay for the Detection of PrPres in Blood and Urine Based on PMCA Assay and ELISA Methods. *Baltimore Research and Education Foundation*.
- Roikhel VM. , Fokina G.I., Pogodina VV. (1984) Influence of aminasine on experimental scrapie in mice. *Acta Virol*. 28 : 321-4.
- Rossi G., Giaccone G., Giampaolo L., Iussich S., Puoti G., Frigo M., et al. (2000) Creutzfeldt-Jakob disease with a novel four extra-repeat insertional mutation in the PrP gene. *Neurology*. 8;55(3):405-10.
- Rudyk H., Vasiljevic S., Hennion RM., Birkett CR., Hope J., Gilbert I.H. (2000) Screening congo red and its analogues for their ability to prevent the formation of PrP-res in scrapie-infected cells. *Journal of General Virology*. 81 (4), 1155-1164.
- Saborio GP., Permanne B., Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature*. 2001411(6839) : 810-81.
- Sadatashi T., Yoshogoro K. (1983) Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Neurology* 33 : 1503-6.
- Sanchez-Juan P., Sanchez-Valle R., Green A., Ladogana A., Cuadrado-Corrales N., Mitrova E. et al (2007) Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *J Neurol*. 254(7): 901-906

Scaravilli F., Cordery RJ., Kretzschmar H., Gambetti P., Brink B., Fritz V., et al. (2000) Temlett J, Kaplan C, Fish D, An SF, Schulz-Schaeffer WJ, Rossor MN. Sporadic fatal insomnia: a case study. *Ann Neuro.* 48 : 665-668.

Schneider K., Fangerau H., Michaelsen B., Raab WH. (2008) The early history of the transmissible spongiform encephalopathies exemplified by scrapie. *Brain Res Bull.* 16;77(6):343-55.

Schulz-Schaeffer WJ., Tschoke S., Kranefuss N., Drose W., Hause-Reitner D., Giese A. et al (2000) The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol.* 156(1) : 51-56.

Shannon L. Bartelt-Hunt, Jason C. (2013) Bartz Behavior of Prions in the Environment: Implications for Prion. *Biology PLoS Pathog.* 9(2).

Shibuya S., Higuchi J., Shin RW., Tateishi J., Kitamoto T. (1998) Codon 219 Lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 43(6):826-8.

Simmons Hugh A., Simmons Marion M., Spencer YI., Chaplin MJ., Povey G., Davis A., Ortiz-Pelaez A., et al. (2009) Wrathall Atypical scrapie in sheep from a UK research flock which is free from classical scrapie. *BMC veterinary research.* 5 (1) : 8.

Singh N., Gu Y., Bose S., Kalepu S., Mishra RS., Verghese S. (2002) Prion peptide 106-126 as a model for prion replication and neurotoxicity. *Front Biosci.* 7:a60-71.

Song CH., Furuoka H., Kim CL., Ogino M., Suzuki A., Hasebe R., et al. (2008) Horiuchi M. Effect of intraventricular infusion of anti-prion protein monoclonal antibodies on disease progression in prion-infected mice, *J Gen Virol.* 89: 1533-44.

Soto C., Kacsak R.J., Saborio G.P., Aucouturier P., Wisniewski T., Prelli F., et al. (2000) Reversion of prion protein conformational changes by syn-thetic b-sheet breaker peptides. *Lance.*, 355, 192-197.

- Steinhoff BJ., Zerr I., Glatting M., Schulz-Schaeffer W., Poser S., Kretzschmar HA. (2004) Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.*56(5): 702-708.
- Stella R., Massimino ML., Sandri M., Sorgato MC., Bertoli A. (2010) Cellular prion protein promotes regeneration of adult muscle tissue. *Mol Cell Biol.* 30 : 4864-4876.
- Supattapone S., Nguyen HB., Cohen FE., Prusiner SB., Scott MR. (1999) Elimination of prions by branched polyamines and implications for therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96(25) : 14529–14534.
- Supattapone S., Piro JR., Rees JR. (2009) Complex Polyamines: Unique Prion Disaggregating Compounds. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 8(5): 323–328.
- Tagliavini F., Forloni G., Colombo L., Rossi G., Girola L., Canciani B., et al. (2000) Tetracycline affects abnormal properties of synthetic PrPpeptides and PrPSc in vitro. *J Mol Biol.* 300(5) : 1309-22.
- Tagliavini F, McArthur RA., Canciani B., Giaccone G., Porro M., Bugiani M., et al. (1997) Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science.* 276(5315):1119-22.
- Taniwaki Y., Hara H., Doh-Ura K., Murakami I., Tashiro H., Yamasaki T., et al (2000) Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of PRNP presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000, 68 : 388.
- Tange RA., Troost D. (1990) Limburg M. Progressive fatal dementia (Creutzfeldt-Jakob disease) in a patient who received homograft tissue for tympanic membrane closure. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 247(4) : 199-201.

- Taratuto AL., Piccardo P., Reich EG., Chen SG., Sevlever G., Schultz M., et al. (2002) Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 58(3):362-7.
- Taylor DM., McConnell I. Fraser H. (1996) Scrapie infection can be established readily through skin scarification in immunocompetent but not immunodeficient mice. *J Gen Virol*. 77 (7) : 1595-9.
- Telling GC., Parchi P., DeArmond SJ., Cortelli P., Montagna P., Gabizon R., et al. (1996) Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity. *Science*. 274(5295) : 2079-82.
- Tilly G., Chapuis J., Vilette D., Laude H., Vilotte JL. (2003) Efficient and specific downregulation of prion protein expression by RNAi. *BiochemBiophysRes Commun*. 305: 548-51
- Toupet K., Compan V., Crozet C., Mourton-Gilles C., Mestre-Frances N., Ibos F., et al. (2008) (2008) Effective gene therapy in a mouse model of prion diseases. *PLoS One* 3: 2773.
- Tranchant C., Doh-ura K., Steinmetz G. (1991) Mutation du codon 117 du gène du prion dans une maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker. *Rev Neurol* 147 : 274-278.
- Tranchant C., Geranton L., Guiraud-Chaumeil C., Mohr M., Warter JM. (1999) Basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 12;52(6) : 1244-9.
- Van Everbroeck B., Boons J., Cras P. (2005) 14-3-3 γ -isoform detection distinguishes sporadic Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76(1): 100-102

- Van Everbroeck B., Pals P., Martin JJ., Cras P. (1999) Antigen retrieval in prion protein immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem.* 47(11): 1465-1470.
- Van Keulen LJ., Schreuder BE., Vromans ME., Langeveld JP, Smits MA. (1999) Scrapie-associated prion protein in the gastro-intestinal tract of sheep with natural scrapie. *J Comp Pathol.* 121:55-63.
- Viegas P., Chaverot N., Enslin H. (2006) Junctional expression of the prion protein PrP^C by brain endothelial cells : a role in trans-endothelial migration of human monocytes. *J Cell Sci* 119 : 4634-43.
- Vincent B., Paitel E., Saftig P. (2001) The disintegrins ADAM10 and TACE contribute to the constitutive and phorbol ester-regulated normal cleavage of the cellular prion protein. *J Biol Chem.* 276: 37743-6.
- Voet D., Voet JG. Biochimie. Boeck Supérieur, 2ème éd. 2016.
- Wall CA., Rummans TA., Aksamit AJ., Krahn LE., Pankratz V. (2005) Psychiatric Manifestations of Creutzfeldt-Jakob Disease: A 25-Year Analysis. *Journal of Neuropsychiatry.* 17(4) : 489-95
- Walmsley AR., Zeng F., Hooper NM. (2001) Membrane topology influences N-glycosylation of the prion protein. *Embo J.* 20 : 703-12
- Ward HJ., Everington D, Croes EA., Alperovitch A., Delasnerie-Lauprêtre N., Zerr I., et al. (2002) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology.* 59(4):543-8.
- Webb PR, Powell L., Denyer M., Marsh S., Weaver C., Simmons M.M., et al. (2009) A retrospective immunohistochemical study reveals atypical scrapie has existed in the United Kingdom since at least 1987. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 21,826-829.

Weissmann C., Enari M., Klöhn PC., Rossi D., Flechsig E. (2002) Transmission of Prions. *PNAS*. 99:16378-83.

Wells GA., Wilesmith JW. (1995) The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathol.* 5(1):91-103.

White AR., Enever P., Tayebi M., Mushens R., Linehan J., Brandner S., et al. (2003) Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Natur.* 422, 80-83.

WHO World health organization. (2010) « Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies ».

<https://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>

Wientjens DP., Davanipour Z., Hofman A., Kondo K., Matthews WB., Will RG., et al. (1996) Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology.* 6(5):1287-91.

Wille H. et JR. Requena. (2018) The Structure of PrP^{Sc} Prions. *Pathogens.* 7(1): 20.

Will RG. Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M., Hofman A., Mitrova E., et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. (1998) *Ann Neurol.* 43 : 763-767

Will RG., Matthews WB. (1982) Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 45(3):235-8.

Wille H., Bian W., McDonald M., Kendall A., Colby DW., Bloch L., et al. (2009) Natural and synthetic prion structure from X-ray fiber diffraction. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA.* 106, 16990–16999

Williams ES., Young S. (1933) Neuropathology of chronic wasting disease of mule deer (*Odocoileus hemionus*) and elk (*Cervus elaphus nelsoni*). *Vet Pathol.* 30(1):36-45.

Wisniewski HM., Sigurdarso S., Rubznstein R.. (1996) Mites and vectors for scrapie. *Lancet*. 347 : 1114.

Wood JL., Lund LJ., Done SH. (1992) The natural occurrence of scrapie in moufflon. *Vet Rec*. 130(2):25-7.

Wyatt JM., Pearson GR., Smerdon TN., Gruffydd-Jones TJ., Wells GA., Wilesmith JW. (1991) Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Vet Rec*. 129(11):233-6.

Yamada M., Itoh Y., Inaba A, Wada Y., Takashima M., Satoh S., et al. (1999) An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology*. 13;53(1):181-8.

Yan ZX., Stitz L., Heeg P., Pfaff E., Roth K. (2004) Infectivity of Prion Protein Bound to Stainless Steel Wires : a Model for Testing Decontamination Procedures for Transmissible Spongiform Encephalopathies . *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25:280-3.

Yap YH, Say YH. (2012) Resistance against tumour necrosis factor alpha apoptosis by the cellular prion protein is cell-specific for oral, colon and kidney cancer cell lines. *Cell Biol Int* 36:273277.

Zanusso G., Nardelli E., Rosati A., Fabrizi G., Ferrari S., Carteri A., et al. (1998) Simultaneous occurrence of spongiform encephalopathy in a man and his cat in Italy. *Lancet*. 352(9134):1116-7.

Zeidler M., Sellar R.J, Collie DA., Knight R., Stewart G., Macleod MA., et al. (2000) The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 355(9213): 1412-1418.

Zerr I., Pocchiari MD., Collins S. (2000) Analysis of EG and CSF 14.3.3 proteins as aids to the diagnosis of CJD. *Neurology*. 55 : 811-815.

Zhang CC., Steele AD., Lindquist S., Lodish HF. (2006). Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:2184-2189.

Sitographie

1.Direction générale de l'Alimentation

<https://agriculture.gouv.fr/mots-cles/dgal>

<https://agriculture.gouv.fr/maladies-animales-lencephalopathie-spongiforme-bovine-esb>

Consulté en octobre 2019.

2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

<https://www.anism.sante.fr/>

[https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Creutzfeldt-Jakob-et-produits-de-sante/Protocole-Standard-Prion-Liste-des-produits-inactivants-Format-de-dossier-pour-la-revendication-de-performances-d-inactivation/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Creutzfeldt-Jakob-et-produits-de-sante/Protocole-Standard-Prion-Liste-des-produits-inactivants-Format-de-dossier-pour-la-revendication-de-performances-d-inactivation/(offset)/1)

Consulté en octobre 2019.

3. Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix

<http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/index.htm>

Consulté en septembre 2018.

4. Fineart

<https://fineartamerica.com>

<https://fineartamerica.com/profiles/garett-gabriel>

Consulté en novembre 2019.

5. Novethic

<https://www.novethic.fr/>

<https://www.novethic.fr/actualite/environnement/biodiversite/isr-rse/vison-lapin-phoque-une-espece-de-mammifere-sur-trois-menacee-en-france-145115.html>

Consulté en novembre 2019.

6. Plateforme Epidémiosurveillance santé animale

<https://www.plateforme-esa.fr/>

<https://www.plateforme-esa.fr/mots-cles/esb>

Consulté en octobre 2019.

7. Santé publique de France

<https://www.santepubliquefrance.fr/>

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/donnees/#tabs>

Consulté en octobre 2019.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



SANKARI Inasse

Les maladies à prion : nouvelles données en physiopathologie et perspectives.

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 194p

RESUME

Les maladies à prions sont des démences neurodégénératives causées par un agent pathogène infectieux. Les maladies à prions, rares mais d'évolution rapide et fatale, touchent aussi bien l'homme que l'animal. Ces ESST sont liées à l'accumulation de l'agent responsable dans le système nerveux central, responsable de la démence du tableau clinique. L'agent responsable est le prion, c'est un agent à part entière et atypique. De nature entièrement protéique et dénué d'acide nucléique, cela lui confère une grande résistance et capacité de conservation de son pouvoir infectieux face aux protocoles habituels de désinfections, qui lui ont notamment valu l'appellation d'agent transmissible non conventionnels.

Les maladies à prions constituent un réel enjeu de santé publique. L'humanité a du faire face à « la crise de la vache folle », épidémie meurtrière sans précédent de bovins touchés par les prions. Suite à cela, une nouvelle forme de maladie à prion humaine liée au franchissement du prion de la barrière d'espèce du bovin à l'homme est née. C'est la variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob. Ces drames ont nécessité la mise en place de nombreuses mesures gouvernementales et recommandations pratiques.

La physiopathologie, les outils thérapeutiques et diagnostic des maladies à prion sont encore à l'étude, bien que les recherches soient nombreuses. Il sera sujet dans cette étude, de retracer les connaissances actuelles sur les prions et s'attarder aux nouvelles découvertes. La confrontation de ces éléments permettra de s'intéresser aux mesures de précaution actuelles mises en place pour prévenir du risque de transmission des prions ou au contraire, prédire un risque à venir dans la crainte d'une nouvelle épidémie. Ainsi, le rôle du pharmacien est primordial, pour transmettre l'information des maladies à prions auprès des patients.

MOTS CLES

Agents Transmissibles Non conventionnels - Démence - Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles - Enjeux sociétal - Maladie à prion - Maladie de Creutzfeld-Jacob - Prion - Risque sanitaire

JURY

Président : Mme Isabelle DUBUS, Professeur de Biochimie
Membres : Mr Gilles GARGALA, Maître de conférences en Parasitologie
Mr Frédéric LAFAYE, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Le 15 décembre 2020