

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur

en

Médecine vétérinaire

THEME

Synthèse bibliographique sur les maladies à prions : Aspect clinique, diagnostic et thérapeutique

Présenté par :

Mr TOUATI Kouceila

Soutenu publiquement, le **13 juillet 2021** devant le jury :

| | | |
|------------------|-------------------|---------------|
| Mr BAROUDI.D | MCA (ENSV) | Président |
| Mme DJELLOUT.B | MAA (ENSV) | Examinatrice |
| Mme GUESSOUM.M | MCB (ENSV) | Promotrice |
| Mme DERGUINI.M.S | INSPECTRICE (DSV) | Co-promotrice |

Déclaration sur l'honneur

Je soussigné(e), **TOUATI Kouceila**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Kouceila Touati', written in a cursive style.

Remerciements

Je remercie particulièrement mes deux promotrices, **Dr GUESSOUM Myriam**, Maître de conférences à l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger, et l'**Inspectrice DERGUINI Medina Saleha**, Inspectrice vétérinaire, DSV, MADR, chargée de l'épidémiologie-surveillance, de m'avoir encadré, de votre disponibilité, votre gentillesse, pour la confiance que vous m'avez accordée et le soutien moral que vous m'avez apporté à chaque fois que j'en ai besoin. Je remercie **Dr GUESSOUM** également pour tous ses enseignements scientifiques qui étaient très nécessaires dans ma formation et l'**Inspectrice DERGUINI** pour tout ce que j'ai appris durant ces deux ans de travail.

Mes sincères remerciements s'adressent à Monsieur **BAROUDI.D**, Maître de conférence A à l'ENSV, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider le comité de ce travail.

Merci à Madame **DJELLOUT.B**, Maître de conférence A à l'ENSV qui m'a fait le plaisir de participer à notre jury de ce mémoire, ma profonde gratitude.

Je remercie chaleureusement tous les enseignants de l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger qui grâce à leurs enseignements j'ai pu arriver à cela.

Je remercie encore le personnel de la bibliothèque particulièrement madame **AIT MEZIANE Hafida** et madame **NADJI Nassima**.

J'adresse toute ma gratitude à tous mes amis particulièrement **Inés, Sakina et Zinou** et à toute personne qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Je ne saurais terminer sans remercier tous les membres de ma famille, en particulier mes parents, mon frère et ma sœur pour leur soutien moral qui m'ont permis de mener à bon terme ce travail.



Ce n'est pas parce que les choses nous semblent inaccessibles,
que nous n'osons pas ;
C'est parce que nous n'osons pas, qu'elles nous semblent inaccessibles.

Sénèque.



DÉDICACES

Je dédie ce travail :

À mes très chers parents. Ma mère : aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour qu'elle ne cesse de me donner et aux sacrifices qu'elle a fait et qu'elle continue de faire pour moi. Que dieu la garde et lui procure bonne santé et longue vie

Mon père : c'est grâce à toi que j'ai pu réaliser ce travail. Tu es mon exemple dans la vie, particulièrement dans le travail. Je te remercierai jamais assez pour les longues années de sacrifices et de privations afin de m'aider à avancer dans la vie et devenir la personne que je suis aujourd'hui. Malgré la distance qui nous a toujours séparé, toi et maman vous avez su inculquer en moi les valeurs nobles, l'éducation et l'amour de travail. J'espère que vous serez satisfait de ce que j'ai réalisé.

À mon frère « Mustapha » et à ma sœur « Melissa », avec qui j'ai partagé le bonheur, que notre union grandisse et persiste toute la vie, je vous aime.

À la mémoire de mes très chers grands-parents, « yemma wawa » et « jeddi makhlouf ».

À mes chers tantes et à la mémoire de mon cher oncle « dada gjilali ».

À mes grands-parents « mama khira » et « jeddi azeddine ».

À mes amis de l'ENSV, particulièrement « Karim » qui a toujours été un soutien moral, merci pour tout les bons moments que j'ai pu passer avec toi, merci pour tout.

À tous ceux que ma réussite leur tient à cœur.

Kouceila



Table de matières

REMERCIEMENTS

DEDICACES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---|------|
| Introduction..... | -1- |
| HISTORIQUE..... | -2- |
| Chapitre I : La protéine prion..... | -5- |
| I.1. L'agent infectieux : le prion | -5- |
| I.1.1. La PrPc..... | -5- |
| I.1.2. La PrPsc | -7- |
| I.1.3. Mode d'apparition et l'origine de la PrPsc | -9- |
| I.1.4 Mécanisme de réplication de la PrPsc | -10- |
| I.1.5. Pathogénie de la PrPsc..... | -11- |
| I.1.6. Progression du prion dans l'organisme | -14- |
| I.2. Rôle du système immunitaire | -15- |
| Chapitre II : Les maladies à Prions | -17- |
| II.1. Aspect Epidémiologique | -17- |
| II.1.1. Espèces touchées..... | -17- |
| II.1.2. Modes de transmission | -17- |
| II.1.3. Barrière d'espèce et notion de souche | -19- |
| II.2. Aspect Clinique | -20- |
| II.2.1. Chez l'animal..... | -21- |
| II.2.2. Chez l'Homme | -25- |

| | |
|---|------|
| Chapitre III : Diagnostic et Approche thérapeutique | -28- |
| III.1. Diagnostic | -28- |
| III.1.1. Diagnostic Clinique | -28- |
| III.1.2. Diagnostic Expérimental | -28- |
| III.1.3. Lésions anatomiques observées | -33- |
| III.2. Approche thérapeutique dans les maladies à prions | -35- |
| Conclusion..... | -37- |
| Références bibliographiques..... | -38- |
| Résumé | |

Table des figures

| | |
|---|---|
| Figure 1 : Structure tertiaire du domaine globulaire de la PrPc..... | 8 |
|---|---|

LISTE DES ABREVIATIONS

- ✓ ATNC : Agent Transmissible Non Conventionnel.
- ✓ ESB : Encéphalopathie Spongiforme Bovine.
- ✓ ESST : Encéphalopathie Subaiguë Spongiforme Transmissible.
- ✓ OIE : Office International des Epizooties.
- ✓ PK : Protéinase k.
- ✓ Prion : Proteinaceous infectious particle.
- ✓ Prnp : gène codant la protéine prion.
- ✓ PrPc : Protéine Prion Cellulaire.
- ✓ PrPsc : Protéine prion Scrapie.
- ✓ SAF : Scrapie Associated Fibrils.
- ✓ SNC : Système Nerveux Central
- ✓ UV : Ultra-violets.
- ✓ vMCJ : Variante maladie Creutzfeldt-Jakob.
- ✓ PrP : Protéine prion.
- ✓ CWD : Chronic Wasting Disease.
- ✓ IFF : Insomnie familiale Fatale.
- ✓ MCJ : Maladie de Creutzfeldt Jacob.
- ✓ NvMCJ : Nouvelle Variante de la Maladie de Creutzfeldt Jacob.
- ✓ CPD : Camel Prion Disease.
- ✓ GSS : Gerstmann-Sträussler-Scheinker.
- ✓ MDC : Maladie de Débilitante chronique.
- ✓ PMCA : Protein Misfolding Cyclic Amplification.
- ✓ PCR : Polymerase Chain Reaction.

- ✓ LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.
- ✓ PrP₂₇₋₃₀ : Protéine prion de poids moléculaire de 27 à 30 kda produit de l'hydrolyse de PrP^{sc} par la protéinase K.
- ✓ Kda : kilodaltons.
- ✓ SOD : Super Oxyde Dismutase.
- ✓ PKA : Protéine kinase AMP cyclique dépendante.
- ✓ TNF- α : Tumor Necrosis Factor α .
- ✓ AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.
- ✓ IRM : Imagerie par résonance magnétique.
- ✓ Nor 98 : Norway 1998.
- ✓ ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay.
- ✓ EEG : électroencéphalogramme.
- ✓ PET : Paraffina Embeded Tissue.
- ✓ PECAM : Platelet endothelial cell adhesion molecule.
- ✓ STI-1: Stress Inductible protein-1.

Introduction

Les maladies à prions, appelées aussi les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) représentent un ensemble de maladies neurodégénératives, qui portent une atteinte exclusive au système nerveux et qui sont rencontrées chez l'homme comme chez l'animal (**JARLAUD, 2002**).

Elles se définissent par une longue période d'incubation cliniquement silencieuse, une évolution sans rémission, une absence de réaction inflammatoire et immunitaire détectable, avec des lésions associées à une spongiose du neuropile, perte neuronale et une gliose astrocytaire réactive (**GOUGEROT, 2017**).

L'agent causal de ces maladies neurodégénératives est un agent transmissible non conventionnel « ATNC », sa veut dire que se n'est pas du à un virus, bactérie ou parasite mais une protéine infectieuse nommée prion (**PRUSINER, 1982**).

Ces maladies aux mécanismes nouveaux ont été décrites chez l'animal au Royaume-Uni dès 1732, avec la tremblante du mouton (ou scrapie). Chez l'homme, c'est en 1920, que les premières observations sont faites par Creutzfeldt puis par Jakob, l'année suivante (1921).

L'étude de ces maladies est devenu plus que nécessaire vu le danger qu'elle représente pour la santé humaine et animal. Résoudre le problème du prion serait pas seulement la fin des ESST mais aussi d'autres maladies à ATNC, comme la maladie d'Alzheimer, de Parkinson qui eux aussi sont des maladies à prion.

Nous avons structuré notre travail autour de quatre principaux chapitres :

- ⇒ Le premier chapitre a été consacré à l'étude de l'aspect épidémiologique et l'aspect cliniques des maladies à prion.
- ⇒ Dans le second chapitre on a abordé la protéine prion, les caractéristiques des deux protéines normal et anormal. Ensuite dans troisième chapitre on a cité les méthodes et techniques de diagnostic des maladies à prion et les traitements utilisés contre ces maladies.

HISTORIQUE

La maladie à prion a été décrite pour la première fois en **1732** chez le mouton (**GANIERE, 2020**), il s'agissait de la maladie de la tremblante du mouton. Chez l'homme, elle a été découverte en **1917-1918** et elle a été nommée la maladie de Creutzfeldt-Jacob. Puis en 1936 première description du syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (**STÖPPLER, 2021**).

En **1938**, Cuillé et Chelle ont pour la première fois effectuée une expérience sur les maladies à prions pour démontrer le caractère transmissible de la tremblante et qu'elle était causée par un agent infectieux ; Et cela, après contamination de moutons sains par une injection de solution de tissus cérébrales broyés issus d'animaux morts de la tremblante (**BARRAIRON, 1989**).

En **1957**, Gajdusek et Zigas ont pour la première fois décrit le Kuru ou encore appeler « maladie du rire » chez le peuple Fore de Papouasie-Nouvelle-Guinée, cette maladie entraîne des symptômes tels que les tremblements d'où le nom Kuru qui signifie tremblant et des éclats de rire pathologiques d'où l'appellation de maladie de rire (**SCHULLER, 2021**).

Gajdusek et Zigas suspectent que le kuru est une maladie infectieuse transmise facilement à travers le peuple Fore en raison du cannibalisme rituel qu'ils pratiquaient, dans lequel le défunt est consommé par ces proches. Dans la même année ces rites funéraires très particuliers des Forés sont interdits et en quelques années le nombre de cas atteints de kuru a baissé, ce qui confirme la suspicion de Gajdusek et Zigas (**BERCHE, 2013**).

En **1959**, une étude comparative a été effectuée par Hadlow, et il aperçoit de nombreuses similitudes anatomo-pathologiques entre la tremblante et le Kuru, il suggère que le Kuru comme ils l'ont démontré pour la tremblante pourrait aussi être causé par un agent infectieux (**CHILI et CARTIER-ROVIROSA, 2019**).

En **1967**, Alper et Pattison réalisent une expérience qui permet d'estimer la taille de l'agent infectieux responsable de la tremblante. Les résultats ont montré que l'agent responsable de la Tremblante présente une résistance particulière aux rayons ionisants, différente de celle présentée par les virus, les bactéries et les parasites (**ZABEL et ALREID, 2015**). Dans la même année Griffith propose l'hypothèse de l'unique protéine « PROTEIN ONLY » qui dit que l'agent infectieux de la tremblante est une protéine ayant adopté une conformation anormale (**IGEL-EGALON, 2018**).

HISTORIQUE

En **1968**, des recherches effectuées par Gajdusek ont montré que la maladie de Creutzfeldt-Jacob est également transmissible et cela a permis de regrouper toutes ces maladies sous la terminologie ESST (Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles).

En **1978**, première description de la maladie débilitante chronique (CWD : Chronic Wasting Disease), qui est la première décrite en faune sauvage, elle a été signalée chez un groupe de cervidés captifs dans le Colorado puis dans le Wyoming, des autopsies ont été réalisées sur les sujets atteints et il s'est avéré que tous les cas présentent une encéphalopathie spongiforme très proche de la scrapie ou la tremblante du mouton (**BOLLINGER, 2004**).

Depuis **1980**, des éleveurs du sud-est de l'Algérie disaient avoir remarqué des troubles comportementaux chez les dromadaires comme l'agressivité et l'inappétence et avec le temps une paralysie des membres postérieurs, ils appelaient cette maladie el djhel et d'après eux elle dure de 3 à 8 mois avant que l'animal meure (**BABELHADJ, 2018**).

En **1982**, le groupe Prusiner réalise des expériences sur l'inactivation de l'agent infectieux de la tremblante après transmission sur un hamster syrien. Les expériences montrent que l'agent infectieux ne peut être qu'une protéine et qu'ils nommèrent prion (**BETTAYEB *et al.*, 2021**).

En **1986**, le groupe Prusiner conclut que la PrP n'est pas une protéine codée par le génome de l'agent infectieux mais par le génome de l'hôte en d'autres termes le génome de l'organisme de l'hôte exprime une protéine PrP normale qui est physiologique qu'on appelle PrP^c et qui est convertie en PrP anormale qui est PrP^{sc} chez les individus infectés (**MORVAN, 2021**).

En **1986**, première description de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Grande-Bretagne qui est également appelée maladie de la vache folle, plusieurs études étaient faites sur des bovins atteints et ont démontré une altération avec une allure spongieuse du système nerveux central ressemblant ainsi à la tremblante du mouton.

Durant la même année ; il y a eu la première description par le neurologue *Elio Placeti* de l'Insomnie familiale fatale (IFF) qui touche l'homme, les symptômes observés diffèrent de celle de la Creutzfeldt-Jacob car elle est caractérisée par une insomnie rebelle avec des hallucinations (**TORIBIO-DIAZ et QUINTAS *et al.*, 2020**).

HISTORIQUE

En **1996**, première apparition de la nouvelle variante de Creutzfeld-Jacob (nvMCJ) en Angleterre qui est due à la contamination de l'homme par le prion responsable de l'ESB. L'atteinte de deux individus à très jeune âge avec des symptômes d'une MCG différente de celle qui habituellement connue laisse les scientifiques se poser des questions. Effectivement des recherches ont démontré que les cerveaux de ces jeunes étaient identiques à celui des singes inoculés par le prion de l'ESB de point de vue lésionnel, en parallèle d'autres études confirment la possibilité de passage du prion de l'ESB à l'homme par le biais de consommation des produits carnés (**BERCHE, 2013**).

En **2008**, première apparition de la prionopathie de sensibilité variable aux protéases atteignant l'homme (**GAMBETTI, 2020**).

En **2013**, une autre nouvelle maladie à prion associée à une diarrhée et neuropathie végétative est apparue chez une famille britannique (**GAMBETTI, 2020**).

En **2018**, suite aux déclarations des éleveurs du sud-est d'Algérie depuis 1980 sur l'existence d'une maladie avec des signes nerveux comportementaux et qui ne répondait à aucun traitement, Dr belhadj fait des prélèvements des échantillons de cerveau sur trois dromadaires présentés à l'abattoir d'Ouargla et qui présentent les mêmes signes cliniques que les éleveurs décrivaient (**BABELHADJ, 2018**).

Les analyses de Dr Belhadj ont démontré la présence d'un changement spongiforme du cerveau des trois dromadaires avec la détection d'une PrPsc sur les échantillons prélevés, ce qui confirme l'existence d'une maladie à prion chez cette espèce et qu'ils nommèrent le CPD (Camel Prion Disease) (**BABELHADJ, 2018**).

Chapitre I : La protéine prion

I.1. L'agent infectieux : le prion

Le prion est un agent infectieux transmissible non conventionnel (ATNC), différent des agents infectieux classiques comme le virus et la bactérie qui sont déjà connus, d'après Prusiner c'est une protéine cellulaire qui existe sous deux isoformes, une forme normale physiologique appelé la PrP^c (protéine prion cellulaire) qui existe chez tous les Mammifères, les Poissons, les Oiseaux, les Levures, et une forme pathologique PrP^{sc} (protéine prions scrapie) qui présente l'agent infectieux et que l'on trouve chez tous les organismes atteints d'ESST (D'HALEWYN, 2007).

I.1.1. La PrP^c

C'est une protéine avec une structure assez constante chez les mammifères qui se compose de 253 acides aminés avec un poids moléculaire d'environ 37 Kda, elle se trouve en quantité élevée dans le cerveau, à la surfaces des cellules nerveuses (neurones et cellules gliales), et à la périphérie des cellules immunitaire et certaines organes comme le rein, poumon, muscle cardiaque et rate ; elle est localisé très tôt et répartie d'une façon très large chez les embryons (CORMENIER, 2019).

La fonction de la PrP^c est encore mal connue. Des souris dépourvues du gène codant pour la PrP^c et qui donc ne possèdent plus cette protéine ont été suivis, certaines de ces souris ne présentent rien d'anormal sans aucun phénotype apparent, d'autres montrent une grande sensibilité au stress avec des troubles de sommeil et de l'équilibre (GOUGEROT, 2019).

⇒ Les chercheurs ont classé la fonction de la PrP^c en deux grands domaines qui sont la survie cellulaire et l'adhérence cellulaire.

A. La survie cellulaire

Parmi les rôles les plus connus de la PrP^c c'est la protection contre le stress oxydant, par la capacité de fixer les ions cuivrique (Cu²⁺) ainsi que d'autres ions métalliques comme le zinc (Zn²⁺), le manganèse (Mn²⁺) ; d'une part cette capacité de fixation d'ions permet de lutter contre les concentration toxiques en ions métalliques, d'autre part elle joue un rôle dans l'activation de la super-oxyde dismutase (SOD) qui dépend des ions Cu²⁺ et de Zn²⁺, son activation permet d'éliminer les radicaux libres et donc protéger la cellule du stress oxydant.

La PrPc possède au niveau de sa partie amino-terminale cinq ou six sites de fixation pour le cuivre, il lui faut quatre atomes de cuivres pour que la PrPc change de conformation et s'internalise dans des endosomes dans la cellule où elle change à nouveau de conformation pour libérer le cuivre qui permet l'action des SOD, ensuite la PrPc dans la cellule est soit catalysée ou renvoyée à la surface de la cellule pour un nouveau cycle (PECKEU, 2017).

Un deuxième rôle de la PrPc qui est la protection de la cellule contre l'apoptose, effectivement la liaison de la PrPc par des anticorps spécifiques pour empêcher la PrPc d'exercer ces fonctions induit l'apoptose des neurones du cervelet et de l'hippocampe. La PrPc exerce sa propriété anti-apoptotique en intervenant dans la voie apoptotique dépendante de Bax/Bcl2 qui est la plus utilisée dans les neurones, la Bcl2 est une protéine anti-apoptotique tandis que le Bax est une protéine capable d'induire l'apoptose et c'est là qu'intervient la PrPc en empêchant le changement de conformation de Bax nécessaire à l'activation de l'apoptose. Il a été suggéré aussi que la PrPc exerce un effet anti-apoptotique par l'interaction avec la STI-1 (stress-inducible protein-1) qui induit l'activation de la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) qui à son tour exerce une activité neuroprotectrice. D'autres études démontrent que la PrPc peut avoir un effet positif sur l'apoptose dépendante de la protéine p53 et la caspase3 (protéase à cystéine), donc on conclure que l'implication de la PrPc dans la survie cellulaire dépend de la voie apoptotique impliquée (ORMENIER, 2019).

B. L'adhérence cellulaire

La PrPc est une glycoprotéine attachée à la membrane plasmique par un groupement glycosyl-phosphatidyli-nositol où se trouve un grand nombre de protéines de signalisation intracellulaire et de récepteurs, ce qui laisse suggérer que la PrPc a une fonction de récepteur ou de transmission de signaux intracellulaires. Effectivement il a été démontré que la PrPc se lie directement à la laminine qui est une protéine majeure de la lame basale d'une cellule et que cette liaison est essentielle à la formation de neurites (axones et dendrites). Grâce à sa localisation au niveau des jonctions intercellulaire dans les cellules endothéliales cérébrales (barrière hémato-encéphalique), et l'interaction homophile PrPc/PrPc entre deux cellules endothéliales adjacentes, la PrPc peut assurer un rôle de protéine jonctionnelle.

La PrPc est aussi localisé au niveau des microdomaines membranaires jonctionnels à côté de la PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule), il a été observé qu'une analogie

fonctionnelle existait entre ces deux molécules qui sont le contrôle de migration de monocytes. Donc on peut conclure que la PrPc permet à la fois, d'être une protéine jonctionnelle de l'endothélium cérébrale, l'adhérence des cellules neuronales à la laminine puis formation des neurites et contrôler des fonctions comme la migration transendothéliale des monocytes (GOUGEROT, 2019).

I.1.2. La PrPsc

La protéine prion scrapie (PrPsc) est nommée ainsi car c'est le prion de la tremblante du mouton ou scrapie qui est identifié en premier, elle représente l'isoforme pathogène de la PrPc, elle est le résultat d'un changement de conformation de cette dernière. Avant les scientifiques n'arrivaient pas à comprendre les causes des ESST par se que ils étaient focalisés sur le paradigme médical des trois sortes d'agents infectieux qui sont les virus, les bactéries et les parasites. Se n'est qu'en 1967 que Griffith a proposé l'hypothèse d'une unique protéine qui serait la cause de la maladie, en effet le groupe de Stanley Prusiner a réussi à prouver que l'agent infectieux responsable des ESST, est beaucoup plus petit que le virus, bactérie et parasite, ils ont alors confirmé l'hypothèse de Griffith, en isolant l'agent causal de l'ESST et montré qu'il s'agissait vraiment d'une protéine pathogène, dont son origine est une protéine normal physiologique qui a adapté une conformation anormal pour devenir pathogène (ORMENIER, 2019).

1. comparaison entre les deux protéines

- La structure primaire

Le microséquençage des deux isoformes montre qu'il n'existe pas de différence dans leurs structures primaires, ils présentent 253 acides aminés (aa) avec une légère variation qui existe entre les espèces, 257aa chez le vison, 254aa chez la souris et le hamster, 253aa chez l'homme. La comparaison des séquences montre un degré d'homologie d'environ 80% (MARC, 2008).

- La structure secondaire

L'analyse de la structure secondaire des deux isoformes a mis en évidence la différence entre la PrPc à la PrPsc. la spectroscopie a révélé que la PrPc est composée de 40% d'hélice α

et environ 3% de structure β plissées, inversement pour la PrP^{Sc} qui est majoritairement constituée de feuillets β , elle présente 30% d'hélices α et 45% feuillets β (PECKEU, 2017).

- La structure tertiaire

A cause des propriétés physico-chimiques de la PrP^{Sc} comme l'agrégabilité et l'insolubilité dans les détergents et sa haute résistance aux différents traitements, il était difficile d'obtenir la structure tertiaire de la PrP^{Sc} par différentes techniques, mais par modélisation moléculaire ils ont obtenus des modèles de la PrP^{Sc} qui sont composée de 2 hélices α et 4 feuillets β (GOUGEROT, 2019).

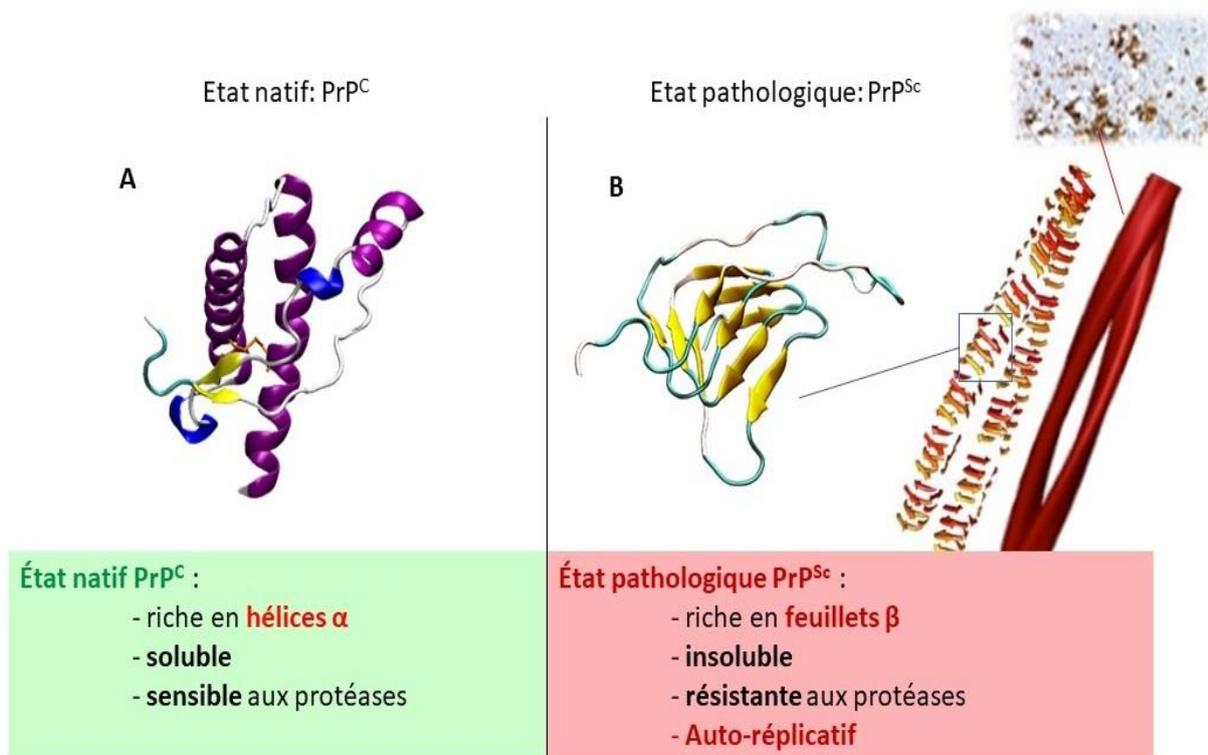


Figure 1 : Structure tertiaire du domaine globulaire de la PrP^C (résidus 125-230).

Les hélices α sont représentées en violet et les feuillets antiparallèles en jaune / B. Modèle de la structure tertiaire de la protéine PrP^{Sc} (à gauche) qui présente un tonneau β . En s'agrégeant, les protéines PrP^{Sc} donnent naissance à des structures quaternaires (à droite) : les fibres amyloïdes. Auteur : Dr. Human Rezaei (image de gauche), l'équipe de H. Wille (image de droite).

- La résistance des deux protéines

Les deux molécules ont des résistances différentes aux différents traitements physiques et chimiques, la PrPsc est bien plus résistante que la PrPc car elle peut rester infectieuse pendant plusieurs années au sol. En ce qui concerne les traitements physiques la PrPsc reste insensible devant les rayons UV à 254nm, elle résiste à la chaleur sèche et humide (sèche : 1h à 360°C, humide : perte de 3.5 à 7.5 logs d'infectiosité à 134°C pendant 20mn, variable selon la souche) et aux ultrasons. Pour les traitements chimiques la PrPsc résiste au formol à 20% pendant presque 4mois, à la bétapropriolactone, au peroxyde d'hydrogène, aux acides peracétiques, aux nucléases, à l'oxyde d'éthylène, au permanganate de potassium (DICKINSON et TAYLOR, 1978).

La PrPc est sensible donc elle est détruite par tout ces traitements, elle est complètement détruite par le traitement à la protéinase K d'où le nom de protéine prion sensible (PrPsens) contrairement à son homologue qui subit une hydrolyse partielle suite au traitement par la protéinase K avec une perte de 67aa terminaux (PETERSON *et al.*, 2019).

- Cinétique de la synthèse

Il est important de noter que la PrPc est synthétisé et détruite plus rapidement que la PrPsc, la PrPc est synthétisé en deux heures et sa demi-vie est de cinq heures tandis que la PrPsc est synthétisé en dix à quinze heures et sa demi-vie est de quinze heures (PETERSON *et al.*, 2019)

I.1.3. Mode d'apparition et l'origine de la PrPsc

L'apparition de la PrPsc peut avoir trois origines dans l'organisme soit génétique, infectieux ou sporadique. Pour la forme génétique c'est dû à la mutation du gène PRNP codant pour la PrPc ainsi y'aura formation d'une forme infectieuse de PrPc qui est la PrPsc, le gène PRNP est un gène autosomal unique qui est séquencé et localisé, sa composition est très constante dans le règne animal et il présente un degré d'homologie entre les espèces très élevé qui est de 80 à 90% (LEVY, 2020).

Il se trouve qu'il existe plusieurs mutations de ce gène et que chaque mutation est généralement responsable d'une maladie à prion différente, elle est transmise de façon dominante autosomique vu que le gène n'est pas situé sur un chromosome sexuel et qu'un seul gène de la maladie suffit pour développer la maladie. On cite comme exemple la

l'insomnie fatale familiale qui est une ESST développée chez les humains due à une mutation du gène PRNP situé sur le bras court du chromosome 20 à la position p13. Pour la forme infectieuse, c'est une transmission de l'agent pathogène d'un individu atteint d'ESST à un individu sain qui va à son tour développer une ESST (**GAMBETTI, 2020**).

Autre exemple, le Kuru qui est une maladie à prion acquise qui touchait le peuple Fore de Papouasie-Nouvelle-Guinée qui d'après des études anthropologiques médicales il s'agissait d'un seul individu de ce peuple qui a développé la maladie de Creutzfeld-Jacob et qui s'est facilement transmise à travers tout le peuple à cause du cannibalisme rituel qu'ils pratiquaient, et il se trouve qu'après plusieurs années de l'arrêt de cette pratique la maladie n'est plus apparue (**BERCHE, 2013**).

La forme sporadique de la maladie est la plus fréquente et elle présente 85% des ESST diagnostiquées chaque année, aucun facteur de risque explique les cas touchés par la maladie à prion sporadique car elle survient d'une façon spontanée, aléatoire sans mutation ni exposition à des prions infectieux exogènes, cette forme est connue par son évolution très rapide, 6 mois en moyenne pour la MCG sporadique et elle touche généralement les personnes de plus de 60 ans (**BIET *et al.*, 2021**).

I.1.4 Mécanisme de réplication de la PrP^{sc}

Contrairement aux virus qui se multiplient dans des cellules hôtes grâce à leurs patrimoines génétiques, le prion infectieux ne possède pas de génome et il arrive à se multiplier et se propager dans l'organisme, et ça en transformant les prions normaux (PrP^c) en prion infectieux (PrP^{sc}), effectivement les chercheurs ont réussi à convertir la PrP^c *in vitro* à une protéine avec des caractères physico-chimiques comme celle de la PrP^{sc}.

Le groupe de B. Caughey a réussi à montrer que la PrP^{sc} se multiplie en transformant la PrP^c en protéine pathogène (PrP^{sc}) en utilisant la PrP^{sc} purifiée à partir de cerveaux infectés et la PrP^c marquée en ³⁵S (³⁵S-PrP^c) qui est radioactif. La co-incubation de ces deux protéines conduit à la formation d'une PrP^{sc} radiomarquée (³⁵S-PrP^{sc}). Cette PrP^{sc} radiomarquée provient donc de la conversion de la ³⁵S-PrP^c sous l'action de la PrP^{sc} (**DUBOIS et MICHON, 2005**).

Pour comprendre le mécanisme de conversion de la PrP^c en PrP^{sc} une série d'expériences ont été mises en œuvre. On en détaille quelques-unes :

La PrPc a été fusionnée avec un fragment Fc des immunoglobulines G humaines à fin d'avoir une molécule dimérique soluble (PrP-Fc2) ; après des souris transgéniques qui expriment cette molécule ont été créés. Puis, ces souris ont été croisées avec des souris transgéniques qui n'expriment pas la PrPc et qui ne possèdent pas le gène qui l'exprime, tout sa afin d'avoir des souris qui possèdent que le gène codant pour la PrP-Fc2 et ainsi elle n'exprime que la PrP-Fc2 sans la PrPc. ces souris ont été inoculés avec le prion de la tremblante et le résultat est que ces souris ne développent pas la scrapie. De ce résultat, il a été suggéré que la PrPsc de la scrapie ne pouvait pas convertir la PrP-Fc2 (**GENOUD, 2003**).

Par la suite, ces souris qui n'expriment que la PrP-Fc2 ont été croisées avec des souris sauvages à fin d'avoir de nouvelles souris qui expriment au même temps la PrPc et la PrP-Fc2 ; après avoir inoculé ces dernières par le prion de la tremblante, les souris ont développé la maladie mais avec un retard significatif. Il a été suggéré que la PrP-Fc2 bloque la PrPsc et retarde la cinétique de conversion de la PrPc en PrPsc se qui explique le retard que les souris exprimant au même temps la PrPc et la PrP-Fc2 ont pris pour développer la maladie (**GENOUD, 2003**).

Afin de prouver que la PrPsc entre en contact avec la protéine normale pour pouvoir la transformer en protéine infectieuse et pouvoir se multiplier, la PrPsc était soumise à une ultracentrifugation dans un gradient Nycodenz. La PrPsc était détectée dans les fractions légères, puis avec la même méthode appliquée sur la PrP-Fc2, ils ont trouvé que la PrP-Fc2 est dans les fractions lourdes. Lorsque la même méthode est appliquée sur un homogénat du cerveau d'une souris qui exprime que la PrP-Fc2 et qui est infecté avec des prions infectieux du mouton, la PrP-Fc2 est détectée dans la fraction légère où la PrPsc a été déjà détecté. Il a été conclu que la PrPsc interagissait avec la PrP-Fc2 et pour que la PrPc soit convertis en forme pathogène (PrPsc) il fallait qu'elle interagisse avec la PrPsc (**GENOUD, 2003**).

I.1.5. Pathogénie de la PrPsc

Le premier pouvoir infectieux que tiens la PrPsc est la capacité à convertir la PrPc en une molécule pathogène, c'est comme si la PrPsc servait de moule pour la PrPsc. Le syndrome neurodégénérative observé chez toutes les maladies à prions, peut être expliqué à travers deux hypothèses, la première est liée à la déviation des foctions de PrPc par la PrPsc et donc la perte de fonction protectrice de la protéine prion cellulaire (**BOUDET-DEVAUD, 2018**).

La deuxième est le résultat d'un gain de fonction neurotoxique liée à l'accumulation de la PrP^{sc} et sa capacité à activer les cellules microgliales qui vont déclencher une série d'événement qui va conduire à la mort neuronale (AUDREY, 2014). La PrP^c est décrite par les scientifiques comme étant une protéine qui a un rôle cruciale dans la survie de la cellule nerveuse, bien que son vrai rôle ne soit pas encore complètement élucidé. Le peu qu'on connaît est assez suffisant pour dire que la perte fonctionnelle de cette protéine peut causer des dégâts importants, comme la mort du neurone.

La PrP^c a comme rôle de lutter contre des concentrations toxiques des ions métalliques et contre le stress oxydant et aussi l'apoptose. elle assure l'adhérence cellulaire et la transduction du signal cellulaire, donc il se pourrait que la conversion massive de la PrP^c en PrP^{sc} qui ne va pas assurer toutes ces fonctions, conduit à un dysfonctionnement de la cellule par accumulation des ions métalliques comme le Cu²⁺, altération de l'homéostasie des métaux, l'augmentation accrue du stress oxydant qui participe à la neurodégénérescence, un dysfonctionnement de signal de survie neuronale et le déclenchement de l'apoptose (GOUGEROT, 2019). Une étude montre que l'augmentation du stress oxydant n'est pas juste due à la perte de la fonction de la PrP^c mais aussi à la simple présence d'une protéine à conformation anormale comme la PrP^{sc} (LEVY, 2020).

La seconde hypothèse suggère que la présence de la PrP^{sc} est l'une des causes de la mort neuronale. Cette hypothèse est soutenue par l'observation simultanée de l'accumulation de la PrP^{sc} et des atteintes neuropathologiques dans les cerveaux de la majorité des patients atteints d'ESST ou dans les cerveaux d'animaux naturellement ou expérimentalement infectés.

En effet l'effet apoptotique de la PrP^{sc} sur les neurones a été démontré dans un essai in vitro, montrant l'induction de l'apoptose après exposition à des protéines à conformation anormale (MAUNDRELL et SOTO, 2003).

Le mécanisme à travers lequel la PrP^{sc} exerce sa neurotoxicité et provoque une neurodégénérescence n'est pas encore complètement mis en évidence, néanmoins quelques voies par lesquelles la PrP^{sc} pourrait être en partie responsable de la dégénérescence sont désormais connues. On cite parmi ces voies :

⇒ **La voie du réticulum endoplasmique**

Lors des maladies neurodégénératives un stress du réticulum endoplasmique est observé. Ce stress va se traduire par une diminution de la traduction protéique et une baisse de la concentration des protéines post-synaptiques impliquées dans l'exocytose et l'endocytose tels que les SNAREs, SNAP-25 et VAMP-2, mais aussi une diminution de la sous-unité NR1 du récepteur NMDA et de PSD-95.

Ces baisses de concentration protéique sont associées à un déficit de la transmission synaptique dans l'hippocampe et à une altération du comportement des souris. Selon **(MORENO *et al.*, 2012)** l'inhibition de la PrPc semble n'apporter aucun changement sur ces effets, suggérant ainsi que la PrPc est la cause du stress du réticulum endoplasmique, et donc de la diminution de la traduction protéique et l'altération synaptique en diminuant les protéines essentielles à la neurotransmission **(AUDREY, 2014)**.

Cependant le stress du réticulum endoplasmique peut aussi entraîner une mort neuronale, cela par un relargage excessif du calcium stocké dans le réticulum endoplasmique qui va induire une hyperactivation de la calcineurine, une phosphatase clé dans le cerveau qui va déclencher un dysfonctionnement synaptique et la mort neuronale **(MUKHERJEE et CLAUDIO, 2011)**.

⇒ La voie mitochondriale

Selon **(LIN *et al.*, 2008)** la PrPc cause des altérations au niveau de la membrane mitochondriale, provoquant ainsi un stress mitochondriale qui se manifeste par un relargage du cytochrome c, une petite hémoprotéine qui induit l'activation de caspases, enzymes protéolytiques directement responsable du phénomène d'apoptose et de la mort neuronale **(GOUGEROT, 2019)**. Selon **(SHAH *et al.*, 2018)** la PrPc comporte comme un antioxydant, tandis que le peptide prion neurotoxique PrPc augmente la toxicité du peroxyde d'hydrogène dans les cultures neuronales, entraînant un dysfonctionnement mitochondrial et la mort cellulaire.

⇒ La voie de déstabilisation de la membrane plasmique

Selon **(SOLOMON *et al.*, 2012)** la PrPc interagit avec les membranes cellulaires en formant des pores membranaires qui induit une différence de potentiel entre les compartiments intra et extra-cellulaire, cela provoque une perturbation de l'homéostasie neuronale à cause d'une

perméabilité accrue des ions extracellulaire et donc une neurodégénérescence qu'on peut qualifier de non apoptotique.

I.1.6. Progression du prion dans l'organisme

La façon dont le prion infectieux se propage dans l'organisme n'est pas encore totalement mise en évidence. Néanmoins, quelques expériences ont été réalisées pour voir comment la PrP^{sc} se propage à travers l'organisme et il s'est avéré que la distribution de l'infectiosité dans l'organisme dépendent du site d'inoculation.

Lors d'une infection par voie périphérique (intrapéritonéale), l'infectiosité apparaît d'abord dans les constituants du système réticuloendothélial. Après un stade de réplication très précoce dans la rate qui est détectée 5 j après l'inoculation, l'infectiosité se propage dans les différents composants du système lymphoïde (ganglions lymphatiques, mésentériques) puis rejoint, via travers les terminaisons nerveuses, la moelle thoracique et envahis ensuite le reste du système nerveux central (SNC). L'infection est généralement détectée dans le cerveau au début de la seconde moitié de la période d'incubation. Lors de transmission par voie orale, l'agent infectieux semble avoir un tropisme primaire pour le système lymphoïde du tractus digestif (plaques de Peyer et ganglions lymphatiques), puis se propage vers les fibres nerveuses autonomes pour enfin coloniser le SNC après avoir contaminé de façon secondaire la rate et les autres formations lymphoïdes. Quelle que soit la voie périphérique d'inoculation, l'agent infectieux est généralement retrouvé dans la rate, les amygdales, le thymus et les ganglions lymphatiques. Il y persiste tout au long de la maladie expérimentale (**BRANDEL et HAÏK, 2016**).

Lors d'introduction par voie intracérébrale, quelle que soit la zone d'introduction, l'agent infectieux aura toujours le même tropisme caractéristique et La rate est très souvent le siège d'une réplication. Cependant, la diffusion de l'agent infectieux aux tissus lymphoïdes dans le cas d'inoculation par voie intracérébrale reste discutée. En effet, elle peut être due à un résidu d'inoculum passé dans la circulation générale lors de l'inoculation. L'expression de la PrP cellulaire par l'ensemble des cellules conditionne la propagation de l'agent dans le système nerveux central (SNC) et l'apparition des désordres neuropathologiques. De plus, la nature neuronale ou gliale des cellules exprimant la PrP influence la physiopathologie de la maladie (**BRANDEL et HAÏK, 2016**).

Une nouvelle façon de progression du prion a été mise en évidence récemment par les chercheurs SEPIA appelé la « strict neurotransmission ». Après utilisation d'un primate non humain inoculé au niveau d'une zone très innervée comme le doigt par une souche de prion ESB, Les chercheurs ont constatés que le prion peut progresser dans l'organisme qu'à travers les nerfs, jusqu'au relai ganglionnaire rachidien puis tout le système nerveux central, sans aucune trace au niveau des organes lymphoïdes contrairement aux individus exposés par voie intra péritonéale à part les zones très innervée (MIKOL *et al.*, 2020).

I.2. Rôle du système immunitaire

Comme il est indiqué dans la partie précédente, le prion se réplique d'abord dans le nœud lymphatique le plus proche de la zone d'inoculation et la rate avant qu'il atteigne le cerveau et provoque une ESST, dans ce cas le système immunitaire joue un rôle prépondérant dans le développement initial de l'agent pathogène et son transfert vers le SNC (PrP^{Sc}).

Il paraît que La splénectomie est suivie d'une forte augmentation du temps d'incubation de la maladie après inoculation intra péritonéale, l'infection des souris immunodéficientes aboutit à un faible nombre d'animaux malades. L'infection par voie périphérique de souris dont le fonctionnement du système lymphoïde est perturbé montre que le transfert d'infectiosité du système périphérique vers le SNC pourrait mettre en jeu les lymphocytes B et les cellules folliculaires dendritiques (FDC). En effet, les souris dépourvues de lymphocytes B fonctionnels sont partiellement résistantes à l'inoculation par voie périphérique, tout en notant que la présence de FDC matures et fonctionnelles dépend de la sécrétion de TNF- α par les lymphocytes B. Les souris TNF- α –/– ou les souris dont le récepteur au TNF- α a été neutralisé sont déficientes en FDC matures et partiellement résistantes à l'inoculation par voie périphérique alors qu'elles sont normalement pourvues en lymphocytes B fonctionnels. Ces résultats suggèrent que les FDC sont bien les cellules cibles de la réplication périphérique. Cependant, des études récentes montrent que la réplication périphérique et la neuro-invasion restent possibles en l'absence de FDC fonctionnelles, ce qui suggère l'intervention d'autres types cellulaires comme les macrophages. Les cellules dendritiques circulantes peuvent également servir de transporteur de la protéine infectieuse vers le SNC selon des modalités qui n'ont pas encore été mise en évidence.

À partir des sites primaires de réplication, l'agent transmissible non conventionnel passe par les neurones périphériques du système nerveux autonome pour gagner la moelle épinière

dorsale et gagner ensuite le cervelet et le tronc cérébral, le cerveau et la moelle lombaire et sacrée. Le transfert de l'infectiosité de la périphérie vers le SNC n'est possible que si les cellules du SNC et du système nerveux périphérique expriment la PrP cellulaire. Dans le cas de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la dissémination de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine passe par les ganglions coeliaques, mésentériques et stellaires du système nerveux sympathique après une phase de réplication dans les structures lymphoïdes du tractus digestif (**BRANDEL et HAÏK, 2016**).

Pour la synthèse d'anticorps anti-PrPsc, elle n'est pas observé sans doute par se que le système immunitaire ne fait pas la différence entre la PrPc qui est existe physiologiquement dans l'organisme et la PrPsc, mais on peut avoir un développement d'anticorps anti-PrPsc après inoculation de grande quantité du prion d'une certaine espèce à une autre espèce différente (**PERRIER, 2015**).

Chapitre II : Les maladies à Prions

II.1. Aspect Epidémiologique

II.1.1. Espèces touchées

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles sont connues depuis longtemps chez l'homme mais aussi chez l'animal.

Chez l'homme les maladies à prions existe sous plusieurs formes, on cite la Creutzfeld Jacob (MCJ), l'Insomnie familiale fatale (IFF), la Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), maladie du Kuru et la Prionopathie de sensibilité variable à la protéase...

Chez les animaux plusieurs maladies à prions ont été mises en évidence chez différentes espèces. La première maladie à prions qui a été signalé est la tremblante chez les ovins, appelé aussi gratte ou scrapie, puis il s'est avéré que plusieurs autres espèces animales pouvaient développer la maladie, le Camel Prion Disease (CPD) chez le dromadaire, l'Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) chez les bovins, l'Encéphalopathie transmissible du vison chez les visons, la maladie de dépérissement chronique (CWD) chez les Elans, cerfs, orignaux, wapitis, caribous, l'Encéphalopathie spongiforme des félidés qui est détecté chez un chat domestique à l'Angleterre.

Cependant il existe d'autres espèces dont la maladie a été développée dans des conditions expérimentales, comme chez les cobayes, souris, hamsters, chimpanzés, singe-écureuil, ouistiti, macaque rhésus, gibbon et le mangabey (JARLAUD, 2002).

II.1.2. Modes de transmission

Les maladies à prions sont arrivées à un point où il est nécessaire de comprendre comment elles se transmettent. Et cela au vu de leurs incurabilités et complexités et pour éviter une éventuelle crise sanitaire.

En effet plusieurs études ont été menée dans ce sens pour comprendre comment le prion passe-t-il d'un organisme à un autre.

La transmission se fait essentiellement par le contact avec ce qu'on appelle les matières à risques spécifiées qui sont les organes et tissus d'un organisme atteint où le prion est très

abondant. Elles sont présente l'encéphale, les yeux, la moelle épinière, le crane, la colonne vertébrale, les amygdales et l'iléon distal (**OIE, 2018**).

Les aliments contenant des produits provenant des ruminants comme les produits carnés destinés aux animaux (chats, chiens...) et aux humains, les farines de viandes et d'os obtenus par la réduction en poudre de carcasses d'animaux comestibles ou des restes d'os et de viandes issus des animaux d'élevage peuvent être une grande source de propagation du prion vu que le prion infectieux (PrP^{sc}) résiste aux procédés d'inactivation industriels comme la chaleur.

Ce n'est qu'en 1990, que les farines d'origine animale ont été interdite chez les bovins et en 1994 pour le restes des ruminants (**INTERBEV, 2021**).

D'autres recherches suggèrent que les plantes ainsi que leurs champignons symbiotes pourraient jouer un rôle dans la transmission du prion infectieux et cela par leurs capacités à absorber de grandes particules organiques. Cela émet la possibilité que les plantes peuvent être vectrices du prion infectieux par absorption de la PrP^{sc}.

- ❖ En 2014, une expérience a été menée par des universitaires, ils ont pu démontrer que le prion de la MDC (maladie débilante chronique) pouvait se lier au système racinaire d'une graminée tel que le blé, après 24h d'exposition. Cela ne prouve en aucun cas que cette plante peut transmettre a son tour la PrP^{sc}, vu qu'elle n'a pas été détecté dans la tige ni sur les feuilles par les méthodes employées. cela laisse supposer que si le prion infectieux avait été transporté des racines aux tiges et feuilles, il est à des niveaux très bas qui sont indétectables par la méthode de Western blot et les kits de diagnostic IDEXX ou Bio-Rad (**ORTEGA, 2016**).

Cette avancée scientifique était le point de départ de deux expériences effectuées par le centre des sciences de la santé de l'université du Texas qui ont permet de conclure que la plante peut transmettre le prions infectieux par deux manières, à savoir:

- ❖ La première est que la plantes peut être souillé par des excréta comme l'urine, salive et les excréments issus d'un animal infecté contenant la PrP^{sc}, la plante fixe sur sa partie aérienne le prion infectieux et contamine d'autres sujets en l'ingérant. Cela a été prouvé, en pulvérisant dans un laboratoire des feuilles de plantes par une solution contenant le prion pathogène et après plusieurs semaines des animaux consomment ces plantes ont pu

contracter la maladie ; en 2016 la technique PMCA (Protein misfolding cyclic amplification) est mise comme moyen de détecter la PrPsc dans les plantes naturellement exposées aux prions. Effectivement, la PrPsc avait été détecté sur les surfaces des plantes du Parc national de Rocky Mountain, une région où la CWD était endémique (**ORTEGA, 2016**).

- ❖ La deuxième est que la plante a la capacité d'absorber le prion pathogène et le transporté des racines aux tiges et aux feuilles, cela a été confirmé après que des hamsters alimentés par des feuilles de plantes qui ont poussés dans un sol où a été enterré un cerf mort de CWD ont pu contracter la maladie (**BEECHER, 2015**).

Par ailleurs, les oiseaux nécrophages qui se nourrissent des cadavres d'animaux peuvent être porteurs du prion infectieux. Ils ont été incriminé de contribuer à la propagation du prion pathogène dans des zones non infectées, il a été montré que le corbeau américain (*Corvus brachyrhynchos*) est un agent de transmission du prion infectieux via ses fientes, cela laisse supposé que d'autres mammifères nécrophages peuvent aussi jouer le même rôle (**VERCAUTEREN *et al.*, 2012**).

II.3.3. Barrière d'espèce et notion de souche

L'étude de la notion de barrière d'espèce est très importante pour estimer les risques de transmission des différentes ESST vers l'homme et savoir comment contrer la propagation du prion infectieux.

Pour les maladies à prion la barrière d'espèce est un concept assez complexe ; la transmission de l'ESST d'une espèce à une autre peut être soit une réussite, un échec ou une réussite avec allongement de la période d'incubation avec un profil lésionnel caractéristique, cela laisse dire qu'il n'existe pas de barrière d'espèce absolue pour les ESST.

Certaines transmissions sont impossibles comme la transmission de l'ESB au hamster, d'autres restes impossibles jusqu'à passage une ou plusieurs fois par une espèce proche génétiquement de celle qui reçoit, par exemple la transmission de la tremblante au hamster nécessite d'abord la transmission de l'agent de la tremblante à des souris qui sont génétiquement proches du hamster puis transmettre l'agent infectieux de ces souris infectées vers le hamster, d'autres transmissions sont possibles mais ils expriment une période d'incubation plus longue , comme la transmission de l'ESB au vison par voie intracérébral ou

on note une durée d'incubation de 12mois tandis que lors d'atteinte naturel du vison par l'ESST, on note une période d'incubation de 6mois. (**JARLAUD, 2002 ; BRANDEL et HAÏK, 2016**).

❖ La notion de souche

La notion de souche est se qui détermine la transmission du prion infectieux entre les espèces, une équipe de chercheurs de l'hôpital Universitaire de Zurich ont identifié les séquences qui forme la protéine PrPc, il s'est avéré que ces séquences sont les même chez l'ensemble des mammifère à l'exception d'un fragment qu'ils ont nommé la boucle $\beta 2-\alpha 2$ qui est variable selon le fond génétique de l'espèce, se qui les a laissé pensé que c'est dans cette boucle que se détermine la barrière de l'espèce.

Les recherches ne se sont pas arrêtées ici, deux types de souris ont été développés en laboratoire, l'un c'est des souris sur-exprimant la PrPc avec une boucle $\beta 2-\alpha 2$ normal et l'autre avec une boucle $\beta 2-\alpha 2$ modifiée, ils ont été inoculés par des solutions infectées par des prions infectieux de cerf, de vache, de mouton et de hamster.

Les résultats ont montré que la modification de la boucle $\beta 2-\alpha 2$ entraine une perte de contamination des souris par les prions infectieux de la vache, mouton et cerf, et une augmentation l'efficacité de la contamination des souris par les prions de hamster, se qui laisse dire que l'efficacité de la transmission inter-espèce des ESST est indiqué par une petite partie de la protéine PrPc qui est la boucle $\beta 2-\alpha 2$ (**GOUGEROT, 2019 ; JARLAUD, 2002 ; BRANDEL et HAÏK, 2016**).

II.2. Aspect Clinique

Les maladies à prions, appelées aussi les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) représentent un ensemble de maladies neurodégénératives, qui portent une atteinte exclusive au système nerveux et qui sont rencontrées chez l'homme comme chez l'animal (**JARLAUD, 2002 ; RONTARD, 2018**).

L'agent causal de ces maladies neurodégénératives est un agent transmissible non conventionnel « ATNC », sa veut dire que se n'est pas du à un virus, bactérie ou parasite mais à une protéine infectieuse nommée prion (**PRUSINER, 1982**).

Quelle que soit l'espèce touchée, ces pathologies présentent de nombreuses caractéristiques communes, à savoir (**RONTARD, 2018**):

- Leur **caractère transmissible** suite à l'exposition naturelle ou expérimentale à un organe infecté ;

- Une **longue phase d'incubation silencieuse** (asymptomatique) pouvant durer plusieurs années chez l'Homme suivie d'une détérioration rapide et irréversible de l'état de santé du patient une fois le déclenchement des symptômes (**GOUGEROT, 2017**) ;

- Une encéphalopathie c'est-à-dire une atteinte de l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) et de la moelle épinière, associée à une absence de réaction immunitaire détectable contrairement aux encéphalites ;

- Une triade lésionnelle du système nerveux central (SNC) : spongieuse, gliose et perte neuronale ;

- Une accumulation de la protéine prion (PrP) de l'hôte dans une conformation anormale ;

- Une issue systématiquement fatale de l'individu quel que soit le traitement mis en œuvre.

II.2.1. Chez l'animal

II.2.1.1. La tremblante des petits ruminants

La tremblante des petits ruminants (caprins et ovins) est décrite sous une forme dite « classique » en opposition à la tremblante atypique mise en évidence plus tardivement grâce à l'utilisation des tests rapides de dépistage.

II.2.1.1.1. La forme classique

La tremblante touche des individus généralement âgés de deux à cinq ans. Elle est caractérisée par des tremblements de la tête et des troubles sensitifs associés à d'importantes lésions de grattage avec prurit d'où son appellation commune de Scrapie en anglais.

Des troubles moteurs et visuels, une perte de poids ainsi que des difficultés respiratoires (dyspnée) sont également retrouvés. La durée d'évolution clinique est rapide et le décès de l'animal est observé en moyenne deux mois après le déclenchement des signes cliniques.

La tremblante a des allures endémiques (**DETWILER et BAYLIS, 2003**) et l'ensemble des pays ont rapporté la présence d'animaux infectés à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande (**KITTELBERGER et al., 2010**).

L'agent causal de la tremblante présente la particularité d'être disséminé, en plus du SN, dans l'ensemble de l'organisme : la rate, l'intestin, les ganglions, le placenta, le sang ainsi que le lait et le colostrum (**ANDREOLETTI *et al.*, 2012**).

Cette large dissémination explique la diversité des modes de transmission. La contamination peut être intra- et inter-espèce au sein des petits ruminants et semble se faire principalement de la mère à sa progéniture (**ANDREOLETTI *et al.*, 2012**) : de façon verticale lors de la mise-bas, ou horizontale via la consommation des annexes fœtales particulièrement infectieuses (placentophagie).

La fréquence de transmission de la tremblante entre sujets adultes est plus faible mais connue (**RONTARD, 2018**).

Il a été montré que l'agent est extrêmement résistant dans l'environnement. Ainsi, des champs dits « maudits » contaminés par des fèces d'animaux eux-mêmes infectés peuvent être laissés en jachère pendant plusieurs années, et contaminer un nouveau cheptel (**DEXTER *et al.*, 2009**). Le risque zoonotique de la tremblante à l'Homme a été évalué *in vivo*. Par voie intracérébrale, la transmissibilité de l'agent est efficace chez le singe marmouset; chez le macaque cynomolgus c'est après une plus longue période d'incubation (**COMOY *et al.*, 2015**).

Jusqu'alors, aucun cas de transmission à l'Homme n'a été rapporté et la tremblante n'est donc pas considérée comme une zoonose.

II.2.1.1.2. La tremblante atypique ou Nor98

La tremblante atypique a été décrite pour la première fois en 1998 en Norvège, d'où la dénomination Nor98. Elle diffère de la forme classique d'un point de vue clinique, pathologique, biochimique et épidémiologique (**FEDIAVSKY, 2012**).

II.2.1.2. L'Encéphalopathie Spongiforme Bovine

Tout comme la tremblante des petits ruminants, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) est présente sous une forme dite « classique » et une autre atypique dont deux souches distinctes ont été décrites.

II.2.1.2.1. La forme classique L'ESB

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) est connue par une longue période d'incubation d'une moyenne de 4 à 5 ans. Etant donné le délai d'apparition des symptômes relativement long, les signes cliniques de cette maladie ne s'observent que chez les bovins adultes (3 à 6 ans) et l'évolution des symptômes peuvent durer d'une semaine à un an (**SALA *et al.*, 2012**).

L'ESB débute par des troubles du comportement, d'abord discrets puis s'amplifiant progressivement : l'animal reste à l'écart du troupeau, refuse d'entrer en salle de traite, exécute des mouvements sans but répétés, grince des dents...

Des troubles sensitifs se développent peu à peu : l'animal présente de l'hyperesthésie, réagissant de manière exagérée à certains stimuli tels que toucher, bruits de la salle de traite et lumière par des tremblements, des mouvements de peur tels que des écarts brusques pouvant s'accompagner de chute, des ruades, des mouvements de tête, des mouvements excessifs des oreilles. Il peut présenter du prurit et/ou lèchement excessif (mufle et flanc), frottements de la tête.

Puis des troubles locomoteurs et de posture s'ajoutent aux précédents : ataxie, boiteries, allures anormales, port anormal de la tête, marche en cercle, l'animal trébuche et tombe de plus en plus souvent. Il finit par ne plus pouvoir se relever. L'état général est progressivement altéré, et certains sujets présentent un amaigrissement net et/ou une diminution de la production lactée avec une température qui reste normale.

La maladie aboutit systématiquement à la mort en 15 jours à 6 mois (voire 10 à 14 mois), après évolution graduelle des signes cliniques, sans phase de rémission (**PEROZ et GANIERE, 2020**).

II.2.1.2.2. Les formes atypiques

De façon comparable à la découverte de la tremblante atypique, les tests de dépistage des ruminants ont permis la mise en évidence de formes atypiques d'ESB jusqu'alors ignorées. Elles sont rares et affectent des bovins âgés en moyenne de 12 ans (**SALA *et al.*, 2012**).

II.2.1.3. Chez le dromadaire

Les maladies à prion ont été détectées récemment chez le dromadaire. La pathologie présente comme chez l'ensemble des espèces une période d'incubation longue et n'apparaît en général qu'à un âge avancé supérieur à 8ans. Les dromadaires étant abattus avant cet âge la maladie n'est pas souvent observée ; et donc les animaux n'arrivent pas au stade de l'expression clinique. La théorie est que les animaux sont atteints mais sont en période d'incubation.

Cependant, un certain nombre de dromadaire développent des atteintes cliniques qui se traduisent par des symptômes comportementaux en première phase de la pathologie, qui sont décrits comme suit :

- Perte d'appétit ;
- Séparation du troupeau dans les pâturages ;
- Agressivité ;
- Tendance à donner des coups de pied ;
- Morsures.
- Puis la seconde phase de la maladie se traduit par des signes nerveux, à savoir :
 - Des tremblements ;
 - De l'agressivité ;
 - Des mouvements typiques de la tête vers le haut et vers le bas ;
 - Une démarche hésitante et incertaine ;
 - Des chutes ;
 - Des difficultés à se lever ;

La dernière étape de l'évolution de la maladie est l'ataxie qui devient de plus en plus présente et qui conduit à la position allongée et à la mort de l'animal (**BABELHADJ, 2018**).

II.2.2. Chez l'Homme

Les ESTs humaines sont rares. Les maladies à prions humaines sont à déclaration obligatoire en Algérie. Elles incluent l'insomnie fatale, le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (GSS), le Kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), La prionopathie de sensibilité variable aux protéases, maladie à prion associée à une diarrhée et neuropathie végétative.

- La maladie de Creutzfeldt-Jakob débute souvent par des troubles non spécifiques, comme des symptômes dépressifs ou anxieux. Ensuite, des troubles de la mémoire, de l'orientation ou du langage s'installent. Puis y'aura une apparition progressive des myoclonies (spasmes musculaires), des troubles de l'équilibre ou de la vue, des tremblements, des crises épileptiques... La MCJ est la seule maladie humaine qui peut être liée à **(ROUSSEL, 2020)** :

- Une origine sporadique la plus fréquente (85%) : de survenue aléatoire, sans mutation ni exposition à un prion exogène retrouvée ;
- une cause génétique (10%) : une mutation du gène de la protéine prion, la mutation E200K étant la plus fréquente ;
- une cause infectieuse (5%) : MCJ secondaire à une contamination.

La forme sporadique est toutefois la plus fréquente, apparaît généralement après 60 ans et évolue sur une période d'environ 6 mois. Lorsque la maladie est d'origine génétique ou infectieuse, les symptômes sont souvent plus précoces et d'évolution plus lente. Dans les formes infectieuses, la période d'incubation peut être extrêmement longue et dépasser 50 ans **(BIET *et al.*, 2021)**.

- L'insomnie fatale est une maladie à prions rare qui perturbe le sommeil et qui aboutit à la détérioration des fonctions cognitives et à une perte de la coordination. Le décès survient en quelques mois à quelques années **(GAMBETTI, 2020)**. L'insomnie fatale se présente sous deux formes **(GAMBETTI, 2020)** :

- forme génétique (l'insomnie fatale familiale), les symptômes précoces incluent des difficultés mineures à s'endormir et à rester éveillé, et parfois des contractions, des spasmes et une rigidité musculaires. Pendant le sommeil, les personnes peuvent beaucoup bouger et donner des coups de pied. Finalement, le sommeil est impossible. Plus tard, les fonctions cognitives se détériorent et la coordination est perdue, ataxie. Le rythme cardiaque peut accélérer, la tension artérielle peut augmenter et la transpiration devenir abondante.
- forme sporadique (l'insomnie fatale sporadique), les symptômes précoces incluent un déclin rapide de la fonction mentale et une perte de la coordination. Les personnes atteintes de cette forme ne rapportent pas forcément des problèmes de sommeil, mais des études du sommeil peuvent détecter des anomalies.

- maladie à prion associée à une diarrhée et neuropathie végétative, se manifeste par des symptômes périphériques plutôt que par des symptômes du système nerveux central. Les symptômes commencent à l'âge adulte par des diarrhées chroniques aqueuses, une polynévrite périphérique principalement sensorielle et une dysautonomie comme la rétention urinaire, l'incontinence urinaire, l'hypotension orthostatique. La détérioration des fonctions cognitives et les convulsions se produisent entre 40 et 50 ans. La maladie évolue au fil des décennies et les patients peuvent vivre jusqu'à 30 ans après le développement des symptômes **(PGAMBETTI, 2020)**.

- Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker est également provoqué par une mutation spécifique du gène codant pour la protéine prion. De nombreuses mutations, différentes de celles impliquées dans la MCJ d'origine génétique ou l'IFF, ont été identifiées (P102L, A117V, E211Q, Ins144, Ins192...). Dans sa forme la plus fréquente, la maladie débute souvent vers 40 ans, avec des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements. Elle évolue ensuite sur plusieurs années vers une démence, avec une aggravation des troubles neurologiques **(BIET *et al.*, 2021)**.

- La prionopathie de sensibilité variable aux protéases représente environ 3 % des maladies à prions chez l'homme et touche environ 1 à 2 personnes sur 100 millions. Elle atteint habituellement les personnes de 70 ans avec un issu toujours fatal environ 24 mois après l'apparition des symptômes. Au départ, les personnes atteintes présentent des changements de l'humeur et du comportement. Elles peuvent perdre leurs inhibitions, éprouver des sentiments intenses de bien-être (euphorie), perdre tout intérêt pour leurs activités habituelles ou devenir apathiques. Elles peuvent avoir des difficultés à parler et un manque de coordination. Les fonctions cognitives sont altérées. La marche devient éventuellement difficile. Cette maladie est particulièrement difficile à diagnostiquer car on la confond souvent avec d'autres démences **(GAMBETTI, 2020)**.

Chapitre III : Diagnostic et Approche thérapeutique

III.1. Diagnostic

III.1.1. Diagnostic Clinique

Les Encéphalopathies Spongiformes Subaigües Transmissibles se définissent par une longue période d'incubation, qui peut aller de quelques mois jusqu'à plusieurs années.

La phase clinique de la maladie est caractérisée par une évolution apyrétique, sans réaction inflammatoire ou immunitaire détectable, avec des symptômes qui évoluent rapidement et a une issue toujours mortelle.

Les symptômes des différentes maladies à prions sont très semblable, elles s'expriment par des :

- Troubles de locomotion ;
- Troubles de sensibilité ;
- Troubles de comportement.

III.1.2. Diagnostic Expérimental

Les maladies à prions sont devenues l'objet d'une surveillance efficace vu les risques qu'elles présentent pour la santé publique et pour les espèces animales touchées par cette maladie.

Pour cela le développement des tests de dépistage des ESST à fin de diagnostiquer avec certitude les sujets atteints et aussi accompagné l'examen clinique est devenu nécessaire. En premier lieu on va décrire les principales méthodes d'orientations de l'examen clinique qui aident à diagnostiquer les ESST, comme l'imagerie médicale, l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) et l'examen du liquide céphalo-rachidien.

En deuxième lieu on va présenter les tests de confirmation des ESST en post mortem, comme la technique d'inoculation à l'animal de laboratoire, l'examen histologique et immunohistochimique et les différentes méthodes biochimiques de recherche de la PrPsc. Dernièrement on va décrire les tests de dépistage dit rapides (Bio-rad, Prionics, Enfer).

III.1.2. 1. Les tests d'orientations de l'examen clinique

C'est des tests qui permettent d'accompagner et d'orienter le diagnostic clinique en ante mortem à fin de confirmer ou infirmer la maladie, actuellement ces tests sont utilisés que pour le diagnostic des ESST humaine. Ils sont présentés comme suite :

➤ **L'électroencéphalogramme (EEG)**

C'est un test utilisé seulement chez l'homme, il s'agit d'ondes triphasiques d'aspect pseudo-périodique, qui est retrouvées uniquement au cours d'une MCG sporadique, et il est observé dans 70% des sujets atteints de la MCG sporadique. L'électroencéphalogramme reste un utile indispensable pour un diagnostic ante mortem, uniquement dans les cas d'une MCG sporadique chez l'humain (**ADJOU *et al.*, 2005**).

➤ **L'imagerie médicale cérébrale**

C'est un test qui permet d'écartier d'autres maladies du système nerveux central, qui peuvent être confondues à une ESST dans l'examen clinique. On utilise généralement l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui montre une atteinte sévère des ganglions de la base, qui est spécifique à la MCJ (**BRANDEL et HAÏK, 2016**).

➤ **La recherche de marqueurs spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)**

C'est un examen réalisé chez l'homme dans le but d'analyser certaines protéines dans le LCR qui peuvent confirmer le diagnostic d'une MCG sporadique, les protéines recherchées sont la S100, l'énolase spécifique des neurones et la protéine 14.3.3. Ces trois protéines recherchées sont des protéines physiologiquement synthétisées dans le cerveau et libérées dans le LCR, mais d'une manière très importante lors d'une MCG sporadique (**BRANDEL *et al.*, 2018**).

➤ **Biopsie d'amygdale pharyngée**

La réalisation d'une biopsie d'amygdale pharyngée est importante pour le diagnostic positif de la nouvelle variante de MCG (vMCG), car elle permet la mise en évidence de la PrP^{sc}. Ceci est dû au tropisme particulier de l'agent bovin pour les organes lymphoïdes périphériques dans l'espèce humaine. En effet, c'est qu'en cas de vMCJ que l'on peut observer la protéine prion anormale au niveau des amygdales pharyngées. La biopsie d'amygdale est un acte qui peut être douloureux et entraîner un saignement, elle n'est donc

pas systématique et son indication doit être posée que lorsqu'il y a une forte suspicion diagnostique et que les autres examens (ponction lombaire, IRM, EEG) ont été réalisés. Le prélèvement doit être suffisamment large pour être certain qu'il ramène suffisamment de follicules lymphoïdes. Une accumulation de PrPres est mise en évidence par immunohistochimie dans les centres germinatifs (BRANDEL *et al.*, 2018).

III.1.2. 2. Les méthodes de confirmation du diagnostic post mortem

➤ L'inoculation à l'animal de laboratoire

Cette examens à pour but de confirmer l'infectiosité d'un tissu (SNC) d'un animal suspecté en inoculant l'homogénat de se tissu par voie intracérébrale à un animal de laboratoire, voir après si l'animal développe la maladie ou non. Cette technique est peu utilisée, car elle est longue vu les durées d'incubation des ESST qui peut prendre plusieurs mois, elle très couteuse et n'est pas fiable à 100% à cause du phénomène de barrière d'espèce qui peut fausser le résultat et peut ne pas induire la maladie même si l'homogénat inoculé contient le prion infectieux (ADJOU *et al.*, 2005).

➤ Le diagnostic histologique et immunohistochimique

Avec des coupes histologiques cérébrales, on exerce un examen anatomo-pathologique sous microscope optique pour confirmer en post mortem la suspicion d'ESST. Les signes pathognomoniques d'une ESST sont la vacuolisation neuronal qui est observée sous forme d'une spongiose, la perte neuronale, l'astroglie réactionnelle et parfois la présence de plaques amyloïdes. Il faut noter que cette technique n'est pas fiable à 100%, par exemple chez l'homme certains cas de maladie d'Alzheimer peuvent être confondu à une ESST, vu qu'elles présentent les mêmes signes neuropathologiques sur les coupes histologiques, c'est pour cela il est recommandé d'associer à chaque fois l'examen histologique à l'examen immunohistochimique, qui permet d'identifier la présence de la PrPsc par immunomarquage, qu'on exerce sur des coupes histologiques cérébrales grâce à des anticorps anti-PrPsc marqués de manière à être visible en lumière naturelle en microscope optique. L'himmunohistochimie reste une technique très fiable et très utile, car elle a permis de détecter la PrPsc dans les amygdales de 98% des moutons atteints de tremblante et cela un an et demi avant l'apparition des premiers symptômes (VAN KEULEN *et al.*, 1996).

➤ Recherche des protéines fibrillaires en microscope électronique

Elle aussi nommées SAF (Scrapie Associated Fibrils), cette technique est pour la première fois utilisée par MERZ en 1981 pour l'observation des agrégats de filament dans SNC d'un mouton atteint de tremblante grâce à un microscope électronique.

Les filaments correspondent à l'accumulation du prion infectieux dans l'espace intercellulaire. Cette technique est difficile à mettre en place car elle se fait sur du matériel frais non fixé et non congelé, mais d'un autre côté elle est utile vu qu'on peut l'utiliser sur un cerveau lésé, en plus elle est rapide à réaliser car elle ne demande que 48h (**ADJOU *et al.*, 2005**).

➤ La recherche de la PrP^{sc} par la technique de Western blot

La protéine prion pathogène possède son homologue physiologique cellulaire qui est la PrP^c, cette dernière à l'inverse de la PrP^{sc} est sensible à la protéinase K, hydrophobe et insoluble dans les détergents, c'est deux propriétés nous serons très utile pour purifier la PrP^{sc} et dégrader la PrP^c.

La PrP^{sc} n'est pas totalement résistante à la protéinase K mais subit une dégradation partielle pour avoir des produits de faible poids moléculaire (27 à 30 Daltons) alors que la PrP^{sc} a un poids moléculaire entre 33 à 35 kilo Daltons, les protéines obtenues après dégradation partielle de la PrP^{sc} sont nommées PrP₂₇₋₃₀.

La technique de Western blot consiste à prendre un homogénat du SNC d'un animal suspecté d'atteinte d'ESST, puis le soumettre à un traitement par protéinase K pour dégrader complètement la PrP^c et partiellement la PrP^{sc} pour avoir une solution qui contient la PrP₂₇₋₃₀ qu'on va marquer avec des anticorps anti-PrP₂₇₋₃₀, on passe après à l'étape de l'immuno-transfert qui consiste à séparées par électrophorèse les protéines que contient notre solution, qui vont migrer en fonction de leur poids moléculaire, et vu que le poids moléculaire de la PrP₂₇₋₃₀ est connu on peut déduire selon le résultat du transfert si oui ou non la PrP^{sc} est présente dans notre homogénat (**JARLAUD, 2002**).

➤ **Le Paraffina-Embedded Tissue (PET Blot)**

C'est une technique qui a été suggérée par Schulz-Schaeffer et Al en 2001, sa consiste à la détection de la PrP^{sc} par une méthode intermédiaire entre le Western Blot et l'immunohistochimie.

Cette méthode est réalisée sur des coupes de tissus du SNC inclus dans la paraffine, puis transférées sur des membranes de nitrocellulose. Une fois le tissu est fixé, les membranes sont déparaffinées et après réhydratées, puis soumis à une digestion par les protéases K, seul la PrP^{sc} persiste sur la membrane de nitrocellulose car elle est partiellement digérée par l'enzyme. La mise en évidence de la PrP^{sc} se fait avec des anticorps anti-PrP (**SCHAEFFER et al., 2000**).

III.1.2.3. Les tests de dépistage dits rapides

III.2.3.1. Les tests rapides sur animal mort

Toutes les méthodes que nous avons décrites ne sont pas suffisantes pour un diagnostic et un dépistage rapide, efficace et sur, surtout lors d'une crise d'ESST comme celle de l'ESB dans les années 1990. En 1998, la Direction Générale XXIV de la Communauté Européenne qui est chargée de la sécurité du consommateur, a lancé un appel d'offre visant à évaluer les tests de dépistage de l'ESB disponible sur le marché et 4 tests ont été retenus pour validation (**ADJOU et al., 2005**).

➤ **Test PRIONICS AG**

C'est un test suisse de Western blotting rapide pour la détection de la protéine prion anormal. Un échantillon de tissu nerveux est homogénéisé, puis cette homogénat obtenu est digéré par la protéinase K, bouilli en présence de Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) et soumis à une électrophorèse en gel poly-acrylamide.

Après la séparation les protéines sont transférées sur membrane et la PrP^{sc} (PrP₂₇₋₃₀) est détectée grâce à des anticorps anti-PrP. Le temps minimum requis pour cette méthode est de 7 à 8h se qui est rapide par rapport au techniques précédente (**SAEGERMAN et al., 2001**).

➤ Le Test ENFER Ltd et le test BIO-RAD

C'est des tests ELISA, le premier (ENFER) est irlandais, l'autre (BIO-RAD) est français. Après broyage et puis traitement des prélèvements cérébraux par la protéinase K, la PrPsc est capturée par des anticorps spécifiques polyclonaux pour le test ENFER et monoclonaux pour le test BIO-RAD, puis couplés avec une enzyme (technique ELISA) qui permet une détection luminescente (test ENFER) ou colorimétrique (test BIO-RAD) du prion infectieux. C'est deux méthodes permettent une quantification extrêmement précise de la PrPsc, le test ENFER reste plus rapide à exécuté que le BIO-RAD mais le choix de test porte sur le test BIO-RAD qui nécessite des anticorps monoclonaux, contrairement au test ENFER qui appel à des anticorps polyclonaux qui est un désavantage en raison de disponibilité (SAEGERMAN *et al.*, 2001).

III.2.3.2. Les tests rapides des ESST sur des animaux vivants

Faire un dépistage d'ESST rapide et efficace sur des animaux vivant reste encore une étape difficile. Cette difficulté réside dans la détection de la PrPsc dans le sang du sujet atteint vu que la PrPsc est présente à des concentrations très faible qui sont de 1 à 10 unités infectieuses par millilitre (ADJOU *et al.*, 2005). D'autres travaux ont démontré la présence d'une PrP apparentant à la PrPsc dans l'urine des animaux atteints, se qui laisse penser à un test sur des animaux vivant (SHAKED *et al.*, 2001) en cherchant cette PrP dans leurs urines qui confirmera l'atteinte ou non de l'animal d'ESST.

III.1.3. Lésions anatomiques observées

Les lésions causées par les ESST sont exclusivement retrouvées au niveau du SNC, se qui explique la prédominance des troubles nerveux et comportementaux dans les symptômes cliniques.

Chez les sujets atteints d'ESST aucune lésion macroscopique n'a été observée, les lésions sont toutes au niveau microscopiques. Grace à un examen histologique sur des cerveaux atteints d'ESST, on peut observer une série de lésions neuropathologiques qui sont caractéristiques des maladies à prion avec une absence totale d'un syndrome inflammatoire. Ces lésions sont décrites comme suite :

- Spongiose du neuropile

- Activation microgliale
- Perte neuronale
- Présence de plaques amyloïdes

1- La spongiose du neuropile

Elle est la lésion la plus fréquente chez les sujets atteints d'ESST, cette spongiose est due à une vacuolisation intra neuronal au dépend du corps cellulaire et des prolongements nerveux (**BRANDEL *et al.*, 2009**). Le mécanisme responsable de l'apparition de ces vacuoles est encore mal connu, mais cette vacuolation pourrait être une réponse cellulaire adaptative pour compartimenter l'augmentation des isoformes de prions pathogènes (PrP^{sc}), tandis qu'une accumulation excessive d'isoformes de prions pathogène représente l'incapacité de la cellule à continuer de compartimenter la PrP^{sc} dans les vacuoles, en d'autres termes c'est la saturation des vacuoles et du compartiment intra cellulaire (**BRANDEL et HAÏK, 2016**).

2- Activation microgliale

Les cellules microgliales ont un rôle d'effectrice immunitaire primaires, de phagocytes professionnels au niveau du SNC et interagit avec les neurones et exerce une grande variété de fonctions physiologiques (**PAOLICELLI *et al.*, 2011**).

Cependant, les microgliales peuvent être activées par plusieurs facteurs comme une infection ou une neurodégénérescence, c'est pour cela qu'une réaction d'activation des microgliales est toujours présente lors d'ESST bien qu'aucune réaction immunitaire n'est détectée, elle est observée dans le neuropile, dans les zones de vacuolisation et aux abords de plaques amyloïde.

A fin de comprendre le rôle de l'activation et la prolifération des microgliales lors d'atteinte par l'ESST, une ablation de la microglie a été effectuée sur des souris atteintes d'ESST pour évalué l'effet de la déficience microgliales sur la pathogénèse des prions. Le résultat était que cette ablation de la microglie a fortement aggravé la neurotoxicité des prions, se qui laisse déduire que la microglie joue un rôle important dans la protection générale contre la pathogénie des prions infectieux (**ZHU *et al.*, 2016**).

3- Présence de plaques amyloïdes

L'apparition des plaques amyloïdes n'est pas une signature spécifique des maladies à prion car elles peuvent être retrouvées dans d'autres protéinopathies telle que l'Alzheimer, et elles ne sont pas systématiquement retrouvées dans toutes les formes d'ESST. L'apparition de ces plaques est due à une accumulation et agrégation des filaments de PrP^{sc} organisés en hélices qui forment des fibrilles amyloïdes, et qui s'associent pour former des plaques que l'on peut colorer avec de l'iode, et cette coloration obtenue est similaire à celle de l'amidon coloré par l'iode d'où le nom de plaques amyloïdes (**GOUGEROT, 2017**).

4- Perte neuronal

C'est une lésion qui est observée dans toutes les formes d'ESST, mais l'intensité et la localisation de ces pertes neuronales sont variables selon la quantité et le type de PrP^{sc}. Cependant la relation entre l'accumulation de la PrP^{sc} et la perte neuronale, ainsi que le mécanisme de cette perte neuronale induite par l'accumulation de la PrP^{sc} n'est pas complètement établie (**FAUCHEUX *et al.*, 2011**).

III.2. Approche thérapeutique dans les maladies à prions

Jusqu'à aujourd'hui, aucun traitement de référence n'existe pour les maladies à prions. Trouver un traitement thérapeutique des ESST est complexe car plusieurs facteurs entrent en jeu, la molécule sélectionnée doit d'abord être capable de franchir la barrière hémato-encéphalique chose que toutes les molécules ne peuvent pas faire, ensuite le traitement d'une maladie à prion est long ce qui nous impose une molécule bien tolérée avec une toxicité intrinsèque la plus faible possible, et encore les maladies à prions sont pas détectées jusqu'à l'apparition des symptômes cliniques ce qui rend difficile de trouver un traitement efficace alors que la maladie est déjà déclarée (**GOUGEROT, 2017**).

Alors plusieurs molécules déjà connues ont été testées, avec plus ou moins d'efficacité. Plusieurs stratégies sont possibles :

Intervenir dans la conversion de la PrP^c en PrP^{sc}, en interagissant avec une des deux formes ou bien avec un des cofacteurs de la conversion. Un exemple de stratégie pour inhiber la conversion de la PrP^c en PrP^{sc} qui a été essayée, est l'utilisation d'anticorps anti-PrP^c.

Effectivement L'utilisation in vitro d'anticorps sur des cultures de cellules infectées par la tremblante entraîne une réduction significative de PrPsc (**BUCHHOLZ *et al.*, 2006**). Les anticorps (AC) utilisés sont des AC modifiés pour qu'ils puissent passer la barrière hémato-encéphalique et éviter une administration invasive.

D'après une étude l'administration interventriculaire d'anticorps anti-PrPsc montre un retard de l'apparition de la maladie, une augmentation de la survie et une diminution des lésions neuropathologiques, de plus la progression de la maladie peut être ralentie même lorsque le traitement est initié tardivement (120 jours après l'inoculation) (**GOUGEROT, 2017**).

⇒ Diminuer la quantité de PrPc disponible à la conversion afin de limiter la propagation de la maladie, par diminution de son expression ou sa présentation à la membrane cellulaire ou bien en augmentant sa dégradation. Un exemple de molécule utilisé dans cet objectif est l'amphotéricine B, qui est un antifongique avec la capacité d'interagir avec le cholestérol pour rompre les membranes cellulaires, ce qui permet la diminution de la présentation de la PrPc à la membrane cellulaire. Le traitement par cette molécule a permis d'allonger la période d'incubation en diminuant l'accumulation de PrPsc au niveau du SNC, de retarder l'apparition des symptômes lors de son évaluation sur des souches ovines et bovines (**ADJOU *et al.*, 2000**). Une seule évaluation clinique de l'amphotéricine B a été faite sur deux patients humains, et aucune efficacité n'a été apportée (**MASULLO *et al.*, 1992**).

⇒ Une autre molécule qui s'est avérée efficace, c'est la quinacrine qui est utilisée pour le traitement de la Malaria, ses propriétés lysosomotropiques ont attiré l'attention car les lysosomes seraient un des sites de conversion de la PrPc en PrPsc. Une autre étude a montré que la quinacrine était aussi capable de lier de façon non spécifique à la PrPc. In vitro cette molécule est effectivement capable de diminuer l'accumulation de PrPsc en inhibant sa formation (**BARRET *et al.*, 2003**). Bien que la quinacrine puisse passer la BHE, ses effets in vivo sont très limités voire inexistantes, et que cette molécule était déjà sur le marché pour une autre pathologie, elle a été rapidement utilisée chez l'Homme, mais cette fois encore les résultats obtenus ne montrent pas d'effets bénéfiques au niveau de la clinique et du temps de survie (**BARRET *et al.*, 2003**).

⇒ Augmenter la dégradation de la PrPsc, et cela par des molécules qui ont la capacité de stimuler l'autophagie dans la cellule. Un exemple de ces molécules c'est le tréhalose, lithium ou rapamycine, qui sur des cultures infectées permettent l'élimination de la PrPsc par activation de l'autophagie, elles permettent la clairance de la PrPsc et augmentent le temps de survie des murins infectés (**GOUGEROT, 2017**).

Il y a le resvératrol qui est connu pour ses propriétés antioxydantes, il permet aussi l'induction de l'autophagie. En effet il a une action positive sur l'activation et la régulation de l'autophagie. Cette action permet de diminuer la mort neuronale engendrée par l'infection et une inhibition de la toxicité provoquée par la PrPsc (**WANG *et al.*, 2016**).

Conclusion

Les maladies à prions sont actuellement une source de préoccupation mondiale. Il est important de savoir que les maladies à prions sont catégorisées parmi les maladies à agents transmissibles non conventionnels. Dans cette catégorie, on compte d'autres maladies comme celle d'Alzheimer et de Parkinson, qui touchent l'homme et qui sont similaires aux maladies à prions, ça veut dire qu'elles aussi surviennent à partir d'une protéine mal conformée se comportant comme une protéine pathogène qui transmet sa forme anormale à d'autres protéines saines.

De ce fait, développer une thérapie pour les maladies à prions pourrait mettre fin à toutes les autres maladies à agents transmissibles non conventionnels.

En plus de la prévalence de ces maladies qui est en continuelle augmentation en l'absence d'un traitement curatif, des maladies à prions ont été identifiées chez d'autres espèces animales comme celle du dromadaire en Algérie.

D'autres maladies à prions avec des spécificités nouvelles ont également été mises en évidence, comme celle déclarée en 2013 associée à une diarrhée, une neuropathie végétative et qui est caractérisée plutôt par des symptômes périphériques que par des symptômes nerveux centraux comme c'est le cas des maladies à prions précédemment découvertes.

En Algérie les maladies à prions sont mal connues et peu de travaux sont réalisés dans ce sens. À part l'étude que Dr BABELHADJ réalisé sur « Camel prion disease », aucune autre étude, ni enquête n'a été faite sur ce sujet.

En vue du danger que cette maladie peut présenter pour la santé animale ainsi que celle de l'homme et les questions qui restent encore soulever sur l'origine, la transmissibilité et les risques présentés vis-à-vis de l'homme, la réalisation de travaux de recherche et d'enquêtes sur cette pathologie est devenue plus que nécessaire.

Références bibliographique

1. **ADJOU, Karim Tarik, COMOY, Emmanuel, DESLYS, Jean-Philippe, et al.** Méthodes de diagnostic des «maladies à prions» chez l'homme et chez l'animal. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France, 2005.
2. **ADJOU, KT, PRIVAT, N., DEMART, S., et al.** MS-8209, un analogue de l'amphotéricine B, retarde l'apparition de la spongiose, de l'astrogliose et de l'accumulation de PrPres dans le cerveau des hamsters infectés par la tremblante. Journal de pathologie comparée , 2000, vol. 122, n° 1, p. 3-8.
3. **Alison Peterson , Catherine Borisova , Priscilla Bunday , Meili Gong , Daniela Hernandez Merlin , Nicholas Kachkovsky , Eli Quist , Ming Ying Yeoh,** The FASEB Journal, 2019.
4. **ANDRÉOLETTI, Olivier, LITAISE, Claire, SIMMONS, Hugh, et al.** Transmission très efficace des prions par transfusion sanguine. PLoS Pathog , 2012, vol. 8, n° 6, p. e1002782.
5. **BABELHADJ Baaisa, DI BARI, Michele Angelo, PIRISINU, Laura, et al.** Prion disease in dromedary camels, Algeria. Emerging infectious diseases, 2018, vol. 24, no 6, p. 1029.
6. **BARRAIRON, Emile.** La découverte par Cuillé et Chelle des «Maladies virales lentes» à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse dans les années 30: un témoignage à l'ombre des «inventeurs»!. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 1989.
7. **BERCHE, Patrick.** Histoire des prions. Biologie et histoire, 2013, vol. 54, no 315, p. 53-62.
8. **BOLLINGER, Trent, CALEY, Peter, MERRILL, Evelyn, et al.** Maladie débilitante chronique chez les animaux de la faune au Canada: L'opinion d'experts sur l'épidémiologie et les risques pour les cerfs sauvages. 2004.
9. **BOUDET-DEVAUD, François.** La protéine prion cellulaire: un relai de neurotoxicité commun aux protéines amyloïdes et aux nanoparticules. 2018. Thèse de doctorat. Sorbonne Paris Cité.
10. **BRANDEL, J.-P. et HAÏK, S.** Malattia da prioni o encefalopatia spongiformi trasmissibili. EMC-Neurologia, 2016, vol. 16, no 2, p. 1-21.

11. **BRANDEL, J. P., GRZNAROVA, K., CULEUX, A., et al.** Les marqueurs du liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic des maladies à prions. *Pratique Neurologique-FMC*, 2018, vol. 9, no 3, p. 186-191.
12. **BUCHHOLZ, Christian J., BACH, Patricia, NIKLES, Daphne, et al.** Anticorps spécifiques de la protéine prion pour l'intervention thérapeutique des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Avis d'expert sur la thérapie biologique* , 2006, vol. 6, n° 3, p. 293-300.
13. **CAZAUBON, Sylvie, VIEGAS, Pedro, et COURAUD, Pierre-Olivier.** Fonctions de la protéine prion PrPc. *médecine/sciences* , 2007, vol. 23, n° 8-9, p. 741-745.
14. code sanitaire pour les animaux terrestre (OIE), 08/2018, disponible sur le site <https://www.oie.int/fr/maladie/encephalopathie-spongiforme-bovine/>
15. **COMOY, Emmanuel E., MIKOL, Jacqueline, LUCCANTONI-FREIRE, Sophie, et al.** Transmission des prions de la tremblante au primate après une longue période d'incubation silencieuse. *Rapports scientifiques* , 2015, vol. 5, n° 1, p. 1-11.
16. **COOKSON Beecher.**Découverte « surprenante » faite sur la maladie débilitante chronique. 2015. Disponible sur le site <https://www.foodsafetynews.com/2015/06/researchers-make-surprising-discovery-about-spread-of-chronic-wasting-disease/#.VwcDGfkrLIV>
17. **CONRAD STÖPPLER Mellissa. DÉFINITION DU SYNDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER.** 2021. Disponible sur le site https://www.rxlist.com/gerstmann-straussler-scheinker_syndrome/definition.htm
18. **CORMENIER, Johanna.** La protéine Prion cellulaire (PrPC) dans la mucoviscidose: Rôle dans le maintien de la barrière épithéliale bronchique. 2019. Thèse de doctorat. Université Grenoble Alpes.
19. **DETWILER, L. A., BAYLIS, M., et al.** The epidemiology of scrapie. *Revue Scientifique Et Technique-Office International Des Epizooties*, 2003, vol. 22, no 1, p. 121-144.
20. **DICKINSON, AG, TAYLOR, DM, et al.** Résistance de l'agent de la tremblante à la décontamination. *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre* , 1978, vol. 299, n° 25, p. 1413-1414.
21. **DUBOIS, Bruno et MICHON, Agnès.** Démences. Doin-John Libbey Eurotext, 2015.

22. **D.Mark.** structure primaire et secondaire de la PrP. 2008. Disponible sur le site <https://www.yumpu.com/fr/document/read/44476079/structure-primaire-et-secondaire-de-la-prp>.
23. **D’HALEWYN Marie-Alix.** 2007. Le prion : un agent pathogène peu connu. Institut national de santé publique du Québec. Disponible sur le site <https://www.inspq.qc.ca/bise/le-prion-un-agent-pathogene-peu-connu>.
24. **Élodie Biet, Kheira Bettayeb, Alice Bomboy, Simon Bourdin, Jean-Philippe Braly, Françoise Breton, Sophie Dupuis, Françoise Dupuy Maury, Marie-Charlotte Ferran, Alexandra Foissac, Guillaume Gallais, Caroline Guignot, Noëlle Guillon, Annie Metais, et al.** 2021. Maladies à prions / Maladie de Creutzfeldt-Jakob. paris : site d’inserm, 2021, disponible sur le site <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-prions-maladie-creutzfeldt-jakob>.
25. **E.Schuller.** Kuru. 2021. Disponible sur le site <https://www.universalis.fr/encyclopedie/>
26. **FEDIAVSKY, Alexandre.** Etudes épidémiologiques de la tremblante atypique ovine. 2009. Thèse de doctorat. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II.
27. **GENOUD, Nicolas.** Maladies à prion: la protéine saine se lie à la forme pathogène. M/S: médecine sciences, 2003, vol. 19, no 12, p. 1195-1196.
28. **GOUGEROT, Alexianne.** Physiopathologie et thérapeutique des prions humains: une approche cellulaire. 2017. Thèse de doctorat. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
29. **HETZ, Claudio, MAUNDRELL, Kinsey, et SOTO, Claudio.** La perte de fonction de la protéine prion est-elle la cause des troubles à prions ?. Tendances de la médecine moléculaire , 2003, vol. 9, n° 6, p. 237-243.
30. **IGEL-EGALON Angelique.** 2018. L’histoire du prion infetieux. Paris. Disponible sur le site <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/le-prion-l-histoire-d-une-proteine-infectieuse>.
31. **INTERBEV** (Association Nationale Interprofessionnelle du Bétail et des Viandes). 2021. Disponble sur le site <https://www.la-viande.fr/animal-elevage/boeuf/alimentation-bovins>.
32. **JACQUES morvan.** 2021, Cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) chez un bovin en Espagne, disponible sur le site <https://www.mesvaccins.net/web/news/17317-cas-d-encephalopathie-spongiforme-bovine-esb-chez-un-bovin-en-espagne>.
33. **Jane Roussel.** Qu'est-ce que la maladie de Creutzfeldt–Jakob ?. 2020. Disponible sur le site <https://www.topsante.com/medecine/troubles-neurologiques/maladie-creutzfeldt-jakob-cest-quoi-symptomes-637736>.

34. **JARLAUD, Frédérique.** Les Encéphalopathies spongiformes transmissibles: étude de la maladie des espèces autres que ruminants, de la transmission et de la notion de barrière d'espèce. 2002. Thèse de doctorat.
35. **KITTELBERGER, Reinhold, CHAPLIN, Melanie J., SIMMONS, Marion M., et al.** tremblante atypique/Nor98 chez un mouton de Nouvelle-Zélande. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* , 2010, vol. 22, n° 6, p. 863-875.
36. **LÉVY, Elise.** Maladies neurodégénératives et stress oxydant. 2020. Thèse de doctorat. Université Paris-Saclay.
37. **MASULLO, Carlo, MACCHI, Giorgio, XI, You Geng, et al.** Échec de l'amélioration de la maladie de Creutzfeldt-Jakob avec le traitement par l'amphotéricine B. *Journal des maladies infectieuses* , 1992, vol. 165, n° 4, p. 784-785.
38. **MIKOL, Jacqueline, DELMOTTE, Jérôme, JOUY, Dolorès, et al.** Direct neural transmission of vCJD/BSE in macaque after finger incision. *Acta Neuropathologica*, 2021, vol. 141, no 1, p. 119-122.
39. **MORENO, Julie A., RADFORD, Helois, PERETTI, Diego, et al.** La répression traductionnelle soutenue par eIF2 α -P médie la neurodégénérescence des prions. *Nature* , 2012, vol. 485, n° 7399, p. 507-511.
40. **MUKHERJEE, Abhiseket SOTO, Claudio.** Role of calcineurin in neurodegeneration produced by misfolded proteins and endoplasmic reticulum stress. *Current opinion in cell biology*, 2011, vol. 23, no 2, p. 223-230.
41. **ORTEGA, Aimee Elise.** Role of plants as an environmental reservoir of chronic wasting disease prions, The. 2016. Thèse de doctorat. Colorado State University.
42. **PASTORET, Paul-Pierre, GOUFFAUX, M., SAEGERMAN, Claude, et al.** Le diagnostic immunologique rapide des encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Ann. Med. Vet.*, 2001, vol. 145, p. 164-173.
43. **PECKEU, Laurène.** Physiopathologie des formes infectieuses de maladies à prions humaines: étude des formes iatrogènes secondaires à un traitement par l'hormone de croissance. 2017. Thèse de doctorat. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
44. **PEROZ Carole, GANIERE Jean-Pierre.** Dangers sanitaires de 1ère et 2ème catégories chez les ruminants. 2020. Disponible sur le site https://eve.vet-alfort.fr/pluginfile.php/76225/mod_resource/content/0/Poly%20Dangers%20sanitaires%20Orum%2030-11-2020_2.pdf
45. **PERRIER Veronique.** Prions et immunité. 2015. Laboratoire INSERM U1198, Mécanisme Moléculaires des Démences Neurodégénératives, Université Montpellier, vol

30. Disponible sur le site
http://cochlea.iurc.montp.inserm.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Immunopathologie/Immunopathologie_des_maladies_a_prions.pdf.
46. **PIERLUIGI Gambetti**. Insomnie fatale. 2020. Disponible sur le site
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/maladies-%C3%A0-prions/insomnie-fatale>.
47. **PRUSINER, Stanley B.** De nouvelles particules infectieuses protéiniques provoquent la tremblante. *Sciences*, 1982, vol. 216, n° 4542, p. 136-144.
48. **RAGAGNIN, Audrey**. Mort neuronale et maladies à prions. 2014. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg.
49. **RONTARD, Jessica**. Evaluation expérimentale du risque prion lié aux porteurs asymptomatiques chez l'Homme et le macaque. 2018. Thèse de doctorat. Paris Sciences et Lettres.
50. **SCHULZ-SCHAEFFER, Walter J., TSCHÖKE, Stefan, KRANEFUSS, Nina, et al.** The paraffin-embedded tissue blot detects PrPSc early in the incubation time in prion diseases. *The American journal of pathology*, 2000, vol. 156, no 1, p. 51-56.
51. **SHAH, Syed Zahid Ali, ZHAO, Deming, HUSSAIN, Tariq, et al.** Voie p62-Keap1-NRF2-ARE : un acteur controversé pour le ciblage sélectif de l'autophagie, du stress oxydatif et du dysfonctionnement mitochondrial dans les maladies à prions. *Frontières en neurosciences moléculaires*, 2018, vol. 11, p. 310.
52. **SOLOMON, Isaac H., BIASINI, Emiliano, et HARRIS, David A.** Ion channels induced by the prion protein: mediators of neurotoxicity. *Prion*, 2012, vol. 6, no 1, p. 40-45.
53. **TORIBIO-DÍAZ, E., QUINTAS, Sonia, PELÁEZ-HIDALGO, Alejandra, et al.** Fatal familial insomnia: A new case description with early response to immunotherapy. *Journal of neuroimmunology*, 2020, vol. 346, p. 577321.
54. **VERCAUTEREN, Kurt C., PILON, John L., NASH, Paul B., et al.** Le prion reste infectieux après passage dans le système digestif des corbeaux d'Amérique (*Corvus brachyrhynchos*). *PLoS One*, 2012, vol. 7, n° 10, p. e45774.
55. **WANG, Dong, LI, Shi-Ping, FU, Jin-Sheng et al.** Le resvératrol défend l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique chez les souris expérimentales d'encéphalomyélite auto-immune. *Journal de neurophysiologie*, 2016, vol. 116, n° 5, p. 2173-2179.

56. **WILESMITH, JOHN W., RYAN, JB, et ATKINSON, MJ** Encéphalopathie spongiforme bovine : études épidémiologiques sur l'origine. *Le dossier vétérinaire* , 1991, vol. 128, n° 9, p. 199-203.
57. **ZABEL, Mark D. et REID, Cristal.** Une brève histoire des prions. *Pathogènes et maladies* , 2015, vol. 73, n° 9.
58. **ZHU, Caihong, HERRMANN, Uli S., FALSIG, Jeppe, et al.** A neuroprotective role for microglia in prion diseases. *Journal of Experimental Medicine*, 2016, vol. 213, no 6, p. 1047-1059.

Résumé

Les maladies à prions sont des pathologies neurodégénératives d'évolution fatale, transmissibles, pour lesquelles aucun traitement efficace n'existe, et qui associent sur le plan neuropathologique une spongiose, une gliose astrocytaire et microgliale, une perte neuronale, et une accumulation de la forme qui est anormalement repliée (PrP^{sc}) de la protéine prion cellulaire physiologique (PrP^c). Cette maladie touche plusieurs espèces animales et aussi l'homme, elle présente un danger pour la santé publique. Dans ce travail on va essayer d'expliquer c'est quoi les maladies à prions et quelles sont les espèces touchées. Ensuite nous allons définir l'agent infectieux et son mode de réplication et propagation, on va aborder le diagnostic clinique puis et expérimental de cette maladie et ces lésions spécifiques. Enfin on va voir le côté thérapeutique de la maladie.

Mots clés : prion, neurodégénération, Agents infectieux Transmissibles Non conventionnels.

Abstract :

Prion diseases are fatal, transmissible neurodegenerative pathologies for which no effective treatment exists, and which neuropathologically associate spongiosis, astrocytic and microglial gliosis, neuronal loss, and accumulation of which is abnormally folded (PrP^{sc}) from the physiological cellular prion protein (PrP^c). This disease affects several animal species and also humans, it presents a danger to public health. In this work we will try to explain what prion diseases are and what species are affected. Then we will define the infectious agent and its mode of replication and propagation, we will approach the clinical and then experimental diagnosis of this disease and these specific lesions. Finally we will see the therapeutic side of the disease.

Keywords : prion, neurodegeneration, Unconventional transmissible infectious agents.

ملخص

أمراض البريون هي أمراض قاتلة لا يوجد علاج فعال لها، تسبب التآكل العصبي، و التي تربط على المستوى العصبي المرضي بين المرض الإسفنجي ، الدبق الخلوي ، فقدان الخلايا العصبية و تراكم بروتين البريون في شكله المرضي هذا المرض قادر على إصابة عدّة أنواع من الحيوانات و كذلك الإنسان، لذا فهو يُشكّل خطرًا على صِحّة العام خلال هذا العمل، سنُحاول إيجاد تفسير الأمراض المتعلّقة بالبريون و تعريف الأنواع الحيوانية التي تُصاب بهذا المرض، حيث سنبدأ بتعريف العامل المعدي المسؤول عن هذا المرض، طريقة تكاثره و إنتشاره، ثم سنلجأ إلى تشخيصه حسب الأعراض ، ثم إلى التشخيص التجريبي، و حسب الآفات المحددة التي يُخلّفها، و في الأخير، سنتطرّق إلى الجانب العلاجي لهذا المرض

كلمات مفتاحية :

بريون ، تنكس عصبي ، عوامل معدية غير تقليدية