

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE**

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

**ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE - ALGER**

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة – الجزائر

**PROJET DE FIN D'ETUDES  
EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

**THEME**

**LE PRION ET L'ENCEPHALOPATHIE  
SPONGIFORME BOVINE**

Présenté par : **BOUKEBAL Nabil**  
**BOUARROUDJ Farid**

Soutenu le : **20 juin 2009**

Devant le jury :

Président:	Mr GUEZLANE L.	Professeur
Promotrice :	Melle AIT OUDHIA K.	Maitre assistante classe A
Examineur :	Mr KHELEF D.	Maitre de conférences
Examinatrice :	Mme TEMIM-KESSACI S.	Maitre de conférences

Année universitaire : 2008/2009



# *Remerciements*

*Nous remercions particulièrement, Melle : AIT-LOUDHIA K maitre assistante classe A à l'ENSV de m'avoir si bien encadré, de sa disponibilité, sa gentillesse et de la confiance qu'elle nous a accordée. Nous la remercions également pour tous ses enseignements scientifiques qui nous étaient très nécessaires dans notre formation.*

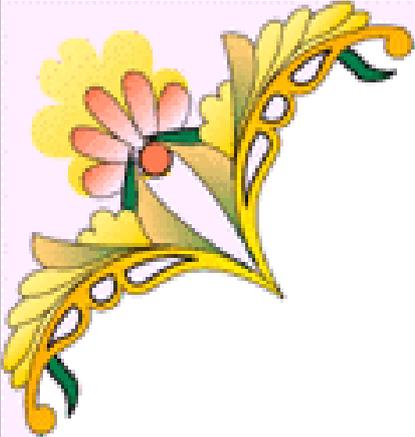
*Nous remercions professeur, GUEZLANE L directeur à l'ENSV d'avoir accepté de présider notre soutenance.*

*Nous remercions docteur TEMIM-KESSACI S maitre de conférence à l'ENSV, docteur KHELEF D maitre assistant à l'ENSV d'avoir pris de leurs temps précieux pour examiner ce travail et d'apporter leurs jugements.*

*Ainsi, nous remercions tous le personnel de la bibliothèque, surtout MERYAM et HAMID, pour son aide à la réalisation de ce travail.*

*Et tous les autres que nous n'avons pas retenus leurs prénoms .*

*Nous remercions tous les membres de nos familles pour leur soutien ainsi que toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation ce travail.*



# Dédicace

*A vous mes très chères parents : SEBTI, FATIMA je ne pourrais jamais assez exprimer mon éternel amour, respect et gratitude. Pour votre amour, vos sacrifices, patience et tendresse, je vous dédie ce modeste travail qui n'est que le fruit de votre aide, conseils et encouragements.*

*A mes chers frères : MOSTAPHA, YUCEF.*

*A mes chères SŒURS, mes NEVEUX (surtout ANOUAR) et ma NIECE.*

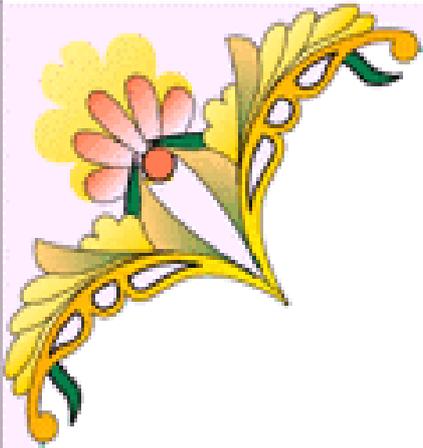
*A ma grande mère.*

*A tous mes oncles : surtout CHERIF, sa femme SOURAYA*

*A tous mes amis, pour les moments inoubliables passés ensemble et ceux à venir.*



*-NABIL-*



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes très chers grands parents*

*A mes parents, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir permis de réaliser ces longues études pour exercer le métier que j'avais choisi. Je ne vous le dirai jamais assez : merci pour tout !*

*A mes frères et mes sœurs*

*À mes oncles, mes tantes et leurs familles*

*A tous mes proches et à tous mes amis*

*A tous mes frères et mes sœurs de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire sans exception.*



*-farid-*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	01
<b>I-CHAPITRE 1 : généralités sur le prion</b>	
I-1. Hypothèses concernant la nature de l'agent pathogène (ATNC).....	03
I-1.1 Théorie de l'ATNC contenant un génome indépendant.....	03
I-1.2. Théorie de l'ATNC dépourvu de génome.....	03
I-1.2.1. Théorie de la protéine seule.....	03
I-1.2.1.1. La transformation de la PrPc A LA PrP <sup>res</sup> .....	04
I-1.2.2. Théorie des molécules chaperonnes .....	05
I-1.2.3 Théorie de l'antiprion .....	05
I-1.2.4. Théorie de l'holoprion .....	05
I-2. Les principaux caractéristiques communs des ESST .....	06
I-3. Importance du génome de l'hôte dans le développement de l'ATNC.....	07
I-4 Le protéine prion normale et anormale .....	08
I-4.1. Protéine prion normale (PrPc).....	08
I-4.2. Protéine prion anormale (PrP <sup>res</sup> ) .....	10
<b>II- CHAPITRE 2 : l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB)</b>	
II-1. Historique .....	13
II-2. La Maladie .....	14
II-3. Epidémiologie .....	16
II-4. La transmissibilité de l'ESB .....	18
II-5. L'ESB et l'homme .....	19
II-6. Méthodes de diagnostique de l'ESB .....	21
II-7. ESB et santé publique .....	23
<b>CONCLUSION</b> .....	26
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AA : Acide Aminée.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ARN : Acide Ribonucléique.

ATNC : Agent Transmissible Non Conventionnel.

ESB : Encéphalopathie Spongiforme Bovine.

ESST : Encéphalopathie Subaiguë Spongiforme Transmissible.

GB : Grande-Bretagne.

NOE : Effet overhauser nucléaire.

OIE : Office International des Epizooties.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PK : Protéinase k

Prion : **P**roteinaceous **i**nfectious particle.

Prnp : gène codant la protéine prion.

PrPc : Protéine Prion Cellulaire.

PrP<sup>res</sup> : Protéine Prion résistant.

PrP<sup>Sc</sup> : Protéine prion Scrapie.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

SAF : Scrapie Associated Fibrils.

SNC : Système Nerveux Central.

UPrP<sup>res</sup> : Proteine Prion résistant dans les Urines.

UV : Ultra-violets.

vMCJ : Variante maladie Creutzfeldt-Jakob.

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

### Liste des figures

**Figure 1** : Représentation tridimensionnelle des protéines.....10

### Liste des tableaux

**Tableau I.** Niveaux d'infectiosité détectés selon les différentes catégories de tissus vis-à-vis de l'ESB.....24

# ***INTRODUCTION***

## **INTRODUCTION**

L'encéphalopathie spongiforme bovine (**ESB**) (largement connue sous la dénomination de « maladie de la vache folle ») est une maladie des bovins appartenant au groupe des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (**ESST**), maladies dégénératives du système nerveux central dues à des agents infectieux appelés « **Agents Transmissibles Non Conventionnels** » (**ATNC**) ou encore « **Prions** ». (Chesebro , 1997 ; Chesebro, 1998).

A l'issue d'une incubation longue (2 à 5 ans ou plus), elle provoque chez les bovins adultes (3 à 6 ans ou plus) des troubles nerveux sensitifs et moteurs évoluant lentement, de façon apyrétique, vers la mort. ( Ganière, 2004).

L'agent de l'ESB possède les mêmes caractéristiques générales que celui de la tremblante du mouton et des autres ESST. Il existe peu d'études publiées concernant la reproduction expérimentale de l'ESB chez les bovins, et donc la pathogénie exacte de cette pathologie reste jusqu'à présent mal connue. Néanmoins une hypothèse a été émise, du fait que le prion dérive d'une protéine cellulaire (PrPc) normale qui subit, par un mécanisme transcriptionnel, une modification dans sa conformation à l'origine de ses nouvelles propriétés (infectiosité et résistance). (Beauvais, 2005).

Cette donnée essentielle était inconnue du temps de Creutzfeldt et Jakob, les études neurochimiques cérébrales étant à l'époque encore balbutiante ; cette absence explique en grande partie l'hétérogénéité des maladies qu'ils avaient décrites, leurs descriptions neuropathologiques étant en grande partie purement morphologique.

Inconnue auparavant, l'encéphalopathie spongiforme bovine, est identifiée au Royaume-Uni dans les années 1985–1986. Dès 1988, l'appartenance de cette maladie au groupe des encéphalopathies spongiformes est montrée par la présence des lésions neurodégénératives caractéristiques de ces maladies, par la démonstration de sa transmissibilité à la souris, ainsi que par la mise en évidence de l'accumulation dans le cerveau des vaches malades d'une forme anormale d'une protéine de l'hôte appelée protéine prion. Ces caractéristiques se retrouvent en effet dans l'ensemble des maladies appartenant à ce groupe, aussi bien chez l'animal, notamment dans la plus connue de ces maladies animales, la tremblante du mouton ou de la chèvre, que chez l'homme, avec la maladie de Creutzfeldt-Jakob.(Deslys et Grassi, 2005).

L'identification au Royaume-Uni d'un variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) chez l'homme en avril 1996, puis en France, a conduit à la confirmation de la transmissibilité de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) à l'espèce humaine. La perception du risque représenté par cette maladie bovine, en question depuis son émergence en 1986 au Royaume-Uni, en a été définitivement modifiée. (Will et al., 1996).

Malgré, il y a des cas de tremblante signalés en Algérie, notre pays reste indemne de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Dans les années qui ont suivi, la mise au point de tests de détection de la maladie bovine qui permettent d'envisager des examens sur des nombres d'animaux beaucoup plus importants que précédemment, a permis d'accroître considérablement l'effort de surveillance, en particulier depuis l'année 2000, et en conséquence notre appréciation de la situation de cette maladie.

Nous avons articulé notre travail autour de deux principaux chapitres. Le premier chapitre a été consacré à l'étude du prion, et aux différentes hypothèses émises quant à leur nature. Le second chapitre de notre travail a été consacré à la maladie elle-même, son expression clinique et ses méthodes de diagnostic.

***CHAPITRE I :***

***GENERALITES SUR  
LE PRION***

Plusieurs hypothèses sont proposées sur la nature de l'agent transmissible non conventionnel on a deux principaux groupes d'hypothèses à partir du quelle elle font partie des sous groupes d'hypothèses.

### **I-1. Hypothèses concernant la nature de l'agent pathogène (ATNC)**

Depuis longtemps, la question est de savoir s'il y a un « agent transmissible non conventionnel » comportant un acide nucléique associé au prion et responsable de l'infectivité, ou bien si la protéine modifiée peut, en soi, être l'agent pathogène (Chesebro, 1997 ; Chesebro, 1998 ).

Pour répondre à ces questions, plusieurs théories ont été proposées :

#### **I-1. 1. Théorie de l'ATNC contenant un génome indépendant**

Cette théorie a été abandonnée après échec de toutes tentatives de recherche d'un acide nucléique dans la molécule. Les théories de virus conventionnel ou de viroïde ou encore d'un rétrovirus non détectable par les procédés habituels sont quasiment abandonnés (Manuelidis, 1996).

La théorie des scrapie associated fibrils (SAF) imaginant la possibilité d'un acide nucléique situé entre les filaments n'est plus défendue actuellement (Merz et al., 1984). De même, la théorie du « virion », particule munie d'une information génétique et pouvant se répliquée mais protégée par des molécules protéolipidiques appartenant à l'hôte, n'a pas non plus reçu de conformation (Kimberlin, 1982).

#### **I-1. 2. Théorie de l'ATNC dépourvu de génome**

##### **I-1. 2. 1. Théorie de la protéine seule**

La théorie a été élaborée par Prusiner et lui a valu d'obtenir le prix Nobel de médecine 1997 pour l'ensemble de ses travaux (Prusiner, 1999). Elle fait appel au nouveau concept de protéine autorépliquable après changement de conformation spatiale, infectieuse par elle-même, sans intervention d'une molécule informationnelle de type ADN. Selon cette théorie, les ESST constitueraient le premier ensemble d'un nouveau Groupe de maladie par modification de la conformation spatiale d'une molécule.

Il existe maintenant de nombreux arguments en faveur de cette hypothèse, puisque la conversion a été obtenue en culture cellulaire (Harris, 1999). Il reste néanmoins à démontrer que le prion obtenu par conversion *in vitro* est effectivement infectieux.

Cependant, d'autres faits expérimentaux cadrent mal avec la théorie de Prusiner. La transmission de l'ESB à la souris entraîne une authentique ESST mais sans accumulation de PrP<sup>res</sup>; c'est seulement après des passages successifs qu'elle apparaît et s'accumule, comme s'il y avait dissociation entre l'infectiosité et la présence de PrP<sup>res</sup>, la première correspondrait à la mort neuronale, la seconde à la spongiose et à la gliose (Lasmezas et al., 1996).

Il est possible que l'absence apparente de prion soit due à l'existence de forme pathogène intermédiaire entre PrPc et PrP<sup>res</sup> (Hedge et al, 1999 ; Hill et Collinge, 2003 ; Jackson et al., 1999), mais il reste à confirmer la présence.

### **I-1. 2. 1.1 . Théorie de transformation de la PrPc A LA PrP<sup>res</sup>**

La « transformation » de la PrPc en PrP<sup>res</sup>, consiste en un changement de structure tridimensionnelle, la séquence primaire des acides aminés reste la même. D'une molécule riche en hélices alpha (42%) et presque dépourvue de feuillet bêta (3%), on passe à une molécule plus riche en feuillets  $\beta$  (43%) et possédant seulement 30% d'hélices  $\alpha$  (Doherr, 2003). C'est la partie C-terminale de la molécule qui subit ce changement de transformation.

Cette transformation aurait lieu pendant le processus de réinternalisation de la PrPc, dans un compartiment cellulaire postérieur à l'appareil de Golgi (Borchelt *et al.*, 1994).

Cependant, les quantités de PrP<sup>res</sup> nécessaires sont très importantes (plus de 50 fois la quantité de PrPc), ce qui suggère l'existence de facteurs stimulant cette conversion (Deleault *et al.*, 2003). Parmi ces facteurs, il semblerait que des molécules d'ARN simple brin soient nécessaires à l'amplification de la PrP<sup>res</sup> *in vitro*. En revanche, l'ajout d'ARN double brin, d'ADN ou d'hybrides ADN/ARN n'a aucune influence sur cette transformation. Ce processus de chaîne sans fin explique la progression lente et inexorable des ESST. (Deleault *et al.*, 2003).

Certains auteurs suggèrent que la conversion ne se ferait que par l'interaction entre une protéine PrP<sup>c</sup> et une protéine PrP<sup>Sc</sup>, créant un hétérodimère. La PrP<sup>Sc</sup> imposerait alors sa conformation à la protéine prion cellulaire qui deviendrait à son tour riche en feuillets  $\beta$ . L'homodimère de forme non native pourrait soit se dissocier en monomères aptes à convertir la PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup> soit s'agréger pour former des fibrilles (Zou et Gambetti, 2005). D'autres auteurs suggèrent que la conversion se ferait selon ce principe, mais avec l'intervention d'un facteur encore non identifié, désigné sous le terme générique de « protéine X », qui faciliterait la formation de l'hétérodimère PrP<sup>c</sup> (ou d'un intermédiaire entre la PrP<sup>c</sup> et la PrP<sup>Sc</sup>) (Zanusso et Monaco, 2005).

### **I-1. 2. 2. Théorie des molécules chaperonnes**

Cette théorie n'est pas en contradiction avec la théorie de prion, elle pourrait en quelque sorte l'appuyer. Ces molécules chaperonnes ont pour rôle de participer au repliement des protéines structurales dans des conformations aptes à leurs fonctions, certaines pouvant être leurs propre chaperon (Liutard, 1996). Cette hypothèse se rapproche des faits expérimentaux qui montreraient que la création d'un dimère PrP<sup>c</sup>-PrP<sup>res</sup> ne peut suffire à expliquer la trans-conformation, et qu'un facteur complémentaire est nécessaire, tel que la protéine X ; de nature encore incertaine, et qui pourrait être une molécule chaperonne (Telling et al., 1996).

### **I-1. 2. 3. Théorie de l'antiprion**

L'analyse des séquences du gène codant la PrP a révélé qu'il pourrait être à l'origine de la synthèse d'ARN anti sens codant une protéine anti prion, l'interaction des deux protéines déclenchant la maladie (Moser et al., 1993). Cette hypothèse reste pour l'instant purement spéculative.

### **I-1. 2. 4. Théorie de l'holoprion :**

Proposée par Weissmann (1991) pour tenté d'unifier les diverses théories, elle associe un « apoprion », la PrP<sup>res</sup>, et un « coprion », petit acide nucléique transmissible (Weissmann, 1991) mais l'impossibilité d'isoler ce coprion ne permet de confirmer cette hypothèse.

## I-2. Principaux Caractères Communs des maladies à Prions

Les ESST animales et humaines ont en commun un certain nombre de caractères bien particuliers :

- ◆ L'infection est transmissible et la réceptivité de l'hôte est co-déterminée par le prion inoculé et par le gène propre de l'hôte ;
- ◆ L'ablation du gène de la PrP rend l'animal résistant à l'inoculation des ESST et sa réintroduction restaure sa sensibilité
- ◆ La longueur de la durée d'incubation, dépassant habituellement 5 ans et pouvant aller jusqu'à plusieurs décennies;
- ◆ Une symptomatologie à forte prédominance sinon exclusivement cérébrale, à la fois neurologique et démentielle, avec une évolution d'une seule tenue sans rémission, vers la mort;
- ◆ Des lésions neuro-pathologiques de type dégénératif associant une mort neuronale avec spongieuse extensive, une activation, une prolifération gliale surtout astrocytaire, et des dépôts amyloïdes pouvant former des plaques. Il n'y a pas de signes inflammatoires centraux ou périphériques, ni de lésion de démyélinisation;
- ◆ L'absence de structure évocatrice d'un micro-organisme dans le cerveau ou la moelle épinière;
- ◆ L'accumulation intracérébrale d'une protéine anormale, le prion ;
- ◆ L'absence de toute réponse immunitaire, humorale ou cellulaire; De même, que des essais d'immuno-stimulation ou d'immunodépression ne modifient en rien les paramètres ou l'évolution de la maladie. Cependant, le système immunitaire joue un rôle essentiel lors de l'infection par voie périphérique en permettant la réplication de l'agent infectant en dehors de système nerveux central, autorisant ensuite la neuro-invasion;
- ◆ La transmissibilité des maladies à l'animal de laboratoire à partir de filtra de broyats d'organes infectés et surtout du cerveau, impliquant le franchissement de la barrière d'espèce;
- ◆ La résistance remarquable de l'agent infectant aux procédés habituels d'inactivation et de décontamination, que ce soit par les agents physiques, chimique ou biologique;

La coexistence pour l'apparition de la maladie, de facteurs à la fois environnementaux et génétiques, dont la résultante explique au moins en partie la variabilité phénotypique dans l'expression de ces maladies; en particulier le rôle chez l'hôte de facteurs de prédisposition ou de résistance génétiques et extra génétique paraît maintenant établi, mais reste imparfaitement connu. ( Beauvais, 2005).

### **I-3. Importance du génome de l'hôte dans le développement de l'ATNC**

Dans de nombreuses ESST humaines et animales, le génotype de l'hôte influence de manière plus ou moins importante la sensibilité à la maladie et l'expression de celle-ci (symptômes et lésions). Plus particulièrement, c'est le gène *Prnp*, qui code pour la synthèse de la PrPc, qui est important.

Plusieurs modifications du génome peuvent intervenir, les deux principales étant les polymorphismes et les mutations.

Le polymorphisme d'un gène, ou polyallélisme, exprime le fait qu'il existe de manière naturelle plusieurs « versions » ou allèles de ce gène. Chaque individu porte deux allèles (un sur chaque chromosome) qui peuvent être différents (individu hétérozygote) ou identiques (individu homozygote). Le polymorphisme s'exprime à l'échelle d'un codon (association de trois paires de bases de l'ADN), et se traduit par la présence possible de différents acides aminés au niveau de ce codon.

Une mutation est une anomalie qui se produit lors de la réplication de l'ADN et qui aboutit à la substitution d'une base azotée par une autre au sein du génotype. Ainsi, un acide aminé peut être remplacé par un autre ou la mutation peut donner le signal d'arrêt de fabrication de la protéine (formation d'un codon stop).

L'expression de certaines ESST est fortement influencée par le génome de l'hôte (tremblante du mouton, maladie de Creutzfeldt-Jakob, par exemple). Au contraire, d'autres maladies (l'ESB par exemple) ne semblent pas évoluer en fonction du génome de l'hôte.

Parmi les ESST animales, c'est la tremblante du mouton qui est la plus influencée par le génotype de l'hôte. En revanche, il n'existe pas de particularités génétiques modifiant l'expression de l'ESB (SOMERVILLE *et al.*, 1997).

## I-4. La protéine prion normale et la protéine anormale (PrP<sup>c</sup> / PrP<sup>res</sup>)

### I-4.1. Protéine prion normale (PrP<sup>c</sup>)

La protéine prion normale est une glycoprotéine faite d'une chaîne polypeptidique et de résidus O-glycosylés. La chaîne polypeptidique est constituée de 253 acides aminés (AA) chez l'homme, de 254 AA chez le hamster et la souris, de 256 AA chez le mouton, de 257 AA chez le vison et de 269 AA chez la vache, indiquant une très bonne conservation de la structure au cours de l'évolution des mammifères et le maintien de la plupart de ses séquences. (Prusiner, 1999 ; Prusiner et al., 1999 ; Riek et al., 1996 ; Riek et al., 1997).

La PrP<sup>c</sup>, comme toute protéine, est sensible à la digestion par les protéinases, notamment par la protéinase K (PK), ce qui permet de la différencier de la PrP<sup>res</sup>, partiellement résistante à ce traitement. Cependant, plusieurs manipulations *in vivo* et *in vitro* permettent de rendre la PrP<sup>c</sup> résistante à ce traitement (Aguzzi et Polymenidou, 2004).

La PrP cellulaire existe en quantité relativement faible dans le cerveau et elle est difficile à isoler ; l'étude de sa structure spatiale a dû faire appel aux procédés d'exploration des protéines les plus récents : spectroscopie en résonance magnétique nucléaire (RMN), spectroscopie NOE (Effet Overhauser Nucléaire), spectroscopie infrarouge et dichroïsme circulaire (Cohen et Prusiner, 1999).

De manière générale la conformation spatiale d'une protéine comporte une structure périodique qui peut revêtir deux formes :

- ◆ **En hélice  $\alpha$**  : structure hélicoïdale enroulée sur elle-même et stabilisée par des ponts hydrogène dans la même hélice.
- ◆ **En feuillet  $\beta$  plissé** : structure presque plane stabilisée par des ponts hydrogène entre deux feuillets différents.

Le contenu respectif pour chaque protéine en hélices et en feuillets plissés est variable et conditionne sa conformation et sa fonction biologique. Des études

spectroscopiques ont démontré que la PrPc normale, possède un contenu élevé d'hélices  $\alpha$  (42%) et peu de feuillets  $\beta$  plissés (3%) (Mclean et al., 1997).

- ◆ Les hélices sont réparties en trois secteurs de 10 à 20 AA, dénommés  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$
- ◆ les feuillets plissés comptent un petit nombre d'AA et sont repartis en deux secteurs beaucoup plus courts dénommés  $\beta 1$  et  $\beta 2$  (Manson et al., 1992).

La PrPc est surtout localisée au niveau du Système Nerveux Central, plus précisément dans les neurones, et en moins grande quantité dans de nombreux tissus périphériques comme ceux de l'appareil génital, le coeur, les poumons, et la rate. On peut enfin la retrouver dans le système lymphoïde : faiblement sur les lymphocytes (rôle dans l'activation cellulaire) et plus fortement sur les cellules folliculaires dendritiques (Mabbott *et al.*, 1998).

Le rôle biologique de cette protéine, est resté jusqu'en 1997 complètement hypothétique; plusieurs hypothèses sur sa fonction biologique ont été émises :

- ◆ Elle serait un récepteur membranaire dans la transduction de signaux externes via une protéine kinase (DABAGHIAN et al., 2004).
- ◆ Elle peut fixer des ions de Cuivre sur sa partie N-terminale (et dans une moindre proportion, des ions de Zn, Mn et Ni), ce qui lui permet de réguler la concentration de ces ions et d'aider au bon fonctionnement des enzymes intracellulaires, en changeant sa conformation. (VILES et al., 1999 ; KRAMER et al., 2001).
- ◆ Elle peut lutter contre le stress oxydatif grâce à son activité superoxide dismutase (Mabbott et Bruce, 2001).
- ◆ Elle interviendrait également dans la transmission synaptique, dans la régulation du sommeil et dans la survie à long terme des cellules de Purkinje (MABBOTT et BRUCE, 2001).
- ◆ Elle interagirait enfin avec de nombreuses protéines : Bcl-2 (protéine anti-apoptotique) (Kurschner et Morgan, 1995), cavéoline (Harmey et al., 1995), précurseur du récepteur à la laminine (Rieger et al., 1997), plasminogène (Fischer et al., 2000). La

PrP<sup>c</sup> interagit également avec une protéine du choc thermique de *Brucella* : Hsp60 (Aguzzi et Hardt, 2003).

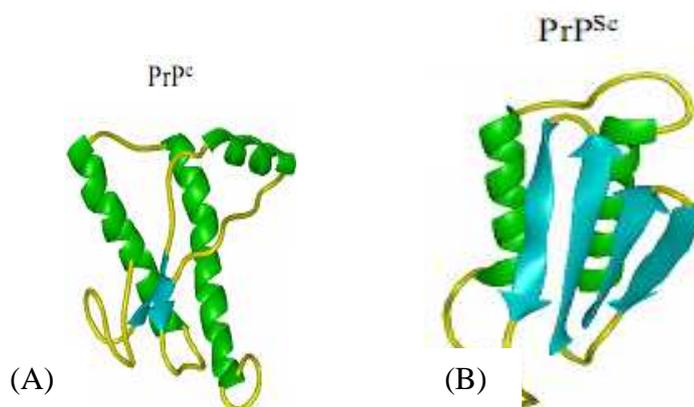
◆ Elle jouerait enfin un rôle dans le sommeil puisque les animaux dépourvus de cette protéine présentent des troubles du rythme nyctéméral.

#### I-4.2. Protéine prion anormale (PrP<sup>res</sup>)

Codées par un seul gène, les isoformes cellulaires et scrapies de la PrP ont la même séquence primaire (Stahl *et al.*, 1993) et présentent les mêmes modifications post-traductionnelles (Stahl et Prusiner, 1991) mais divergent en de nombreux aspects :

◆ Tout d'abord, les protéines PrP<sup>c</sup> et PrP<sup>Sc</sup> diffèrent par leur sensibilité aux traitements, censés dégrader les protéines : la PrP<sup>c</sup> est sensible aux protéases qui la dégradent entièrement, contrairement à la PrP<sup>Sc</sup> qui, est partiellement résistante (et donc également appelée PrP<sup>res</sup>) (Safar *et al.* 1993).

◆ L'une des différences majeures entre la PrP<sup>c</sup> et la PrP<sup>Sc</sup> est la structure tridimensionnelle. D'une forme cellulaires comprenant 3 hélices  $\alpha$  et 1 feuillet  $\beta$  avec deux brins antiparallèles, la protéine prion peut passer à une structure PrP<sup>Sc</sup> qui serait constituée de 2 hélices  $\alpha$  et 4 feuillets  $\beta$  (Pan *et al.*, 1993 ; Safar *et al.*,1993) (figure 1). Sous cette conformation, la protéine a tendance à s'agréger et à former des oligomères, qui sont fortement infectieux (Huang *et al.*, 1996 ; Masel *et al.*, 2005 ; Silveira *et al.*,2005).



**Figure 1** : Représentation tridimensionnelle des protéines

(A) : PrP<sup>c</sup>. (B) : PrP<sup>Sc</sup>. (Pan *et al.*, 1993 ; Safar *et al.*,1993)

Dans le système nerveux central, la PrP<sup>res</sup> est présente dans le cerveau (le plus souvent dans le noyau moteur dorsal du nerf vague et dans le noyau du tractus solitaire) (Macbride et Beekes, 1999), mais aussi dans la moelle épinière, à différents niveaux de la substance grise, selon l'évolution de la maladie (Macbride et Beekes, 1999 ; Groschup *et al.*, 1999).

Dans le système nerveux périphérique, la PrP<sup>res</sup> se dépose à des niveaux très variables. Elle est en effet très présente lors de tremblante naturelle du mouton, alors que dans la MCJ, son dépôt est très faible. On peut aussi la retrouver dans plusieurs nerfs (sciatique, axillaire, médian, tibial, saphène) (Groschup *et al.*, 1996), ainsi que dans divers ganglions (ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière) (Macbride et Beekes, 1999).

Cependant la PrP<sup>res</sup> a également été retrouvée dans le chorion fœtal de brebis gestantes atteintes de tremblante (Andreoletti *et al.*, 2002), dans les muscles striés squelettiques, le cœur et la langue (Thomzig *et al.*, 2003) ; au sein des neurones innervant les muscles, mais également dans les myocytes, particulièrement sous le sarcolemme (Thomzig *et al.*, 2006). Cependant, personne n'a pu démontrer à ce jour l'infectiosité du sang d'animaux atteints naturellement par l'ESB ou la tremblante (Brown *et al.*, 2001). La quantité de PrP<sup>res</sup> présente dans le sang varie au cours de l'évolution de la maladie.

Leur détection dans les urines est encore peu exploitée. Il ne s'agit pas en fait de la même molécule que celle retrouvée dans le cerveau ou les organes périphériques. Cette molécule, appelée UPrP<sup>res</sup>, peut être détectée après une procédure d'enrichissement particulière, dans l'urine des bovins et de l'homme souffrant respectivement d'ESB et de MCJ (Shaked *et al.*, 2001).

On constate donc dans de nombreuses ESST, la présence de la PrP<sup>res</sup> dans de nombreux organes. En revanche, chez les bovins atteints d'ESB, l'infectiosité n'est pas retrouvée dans la rate, ni dans aucun autre tissu périphérique (c'est-à-dire hors du SNC), excepté dans la partie distale de l'iléon chez des veaux infectés expérimentalement

(Somerville *et al.*, 1997). Ceci est un obstacle pour le diagnostic *ante mortem* de l'ESB, aucun tissu n'étant accessible pour un diagnostic non invasif.

***CHAPITRE II :***

***ENCEPHALOPATHIE  
SPONGIFORME  
BOVINE***

## II. 1. Historique

L'encéphalopathie spongiforme bovine, communément appelée « maladie de la vache folle », est identifiée au Royaume-Uni dans les années 1985–1986 (**Welles *et al.*, 1987**).

- **Novembre 1986** : découverte de l'ESB dans le cheptel bovin britannique.
- **Décembre 1987** : les farines animales sont identifiées comme la cause de l'épidémie.
- **Juillet 1994** : les Britanniques interdisent sur leur territoire la vente d'abats de veau de moins de six mois.
- **Mars 1996** : Stephen Dorrel, secrétaire d'Etat britannique à la santé annonce que l'agent de la maladie atteint « selon toute vraisemblance » l'espèce humaine.  
C'est le début de la crise de la vache folle.
- **Avril 1996** : la preuve est donnée que dix Britanniques sont atteints d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jacob.
- **Juin 1996** : le mouton peut contracter la maladie. Des scientifiques prouvent que l'ESB se transmet à des macaques et au singe par voie alimentaire. La barrière d'espèce est franchie...
- **Août 1996** : des données tendraient à prouver que l'ESB peut se transmettre au veau par le lait.
- **Octobre 1996** : John Collinge publie dans *Nature* que l'agent responsable de l'ESB peut se transmettre à l'homme au niveau moléculaire.
- **Mars 1997** : 37 nouveaux cas diagnostiqués en Grande-Bretagne.
- **Octobre 1997** : publication de nouveaux travaux confirmant l'hypothèse d'une possible contamination de l'homme par l'agent de la vache folle.  
Le prix Nobel est décerné à Stanley Prusiner pour ses travaux sur le prion.
- **Décembre 1997** : deux nouveaux cas d'ESB sont signalés en France. L'un en Bretagne (c'est le 31ème cas), l'autre dans la Sarthe (30ème cas).

## II. 2. La Maladie

Le nom scientifique de cette maladie est «**Encéphalopathie Subaiguë Spongiforme Transmissible**» bovine ou ESB (Encéphalopathie Spongiforme Bovine). C'est une maladie caractérisée par une dégradation progressive du cerveau avec des lésions visibles au microscope. Elle est strictement confinée au système nerveux central. A développement lent, les premiers symptômes sont des troubles du comportement et des troubles moteurs. Ces symptômes sont imprécis et la seule caractéristique non ambiguë est l'accumulation de la protéine prion dans le système nerveux central (Bons et Brugere-Picoux, 2000).

L'ESB affecte les bovins. Une **transmission naturelle** par l'intermédiaire de l'alimentation a été observée chez divers **ruminants** (koudou, éland du Cap, Nyala, oryx, bison, zébu...) et des **félidés de zoo** (guépard, puma, tigre, ocelot, lion), ainsi qu'à des **chats**. **Ovins** et **caprins** sont également sensibles. L'agent de l'ESB provoque chez l'Homme le développement d'une forme particulière de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme fut décrite en 1996 en Grande-Bretagne sous la dénomination « **variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)** » (Ganiere, 2004).

Plusieurs aspects de la pathologie justifient l'inscription de l'ESB dans la liste des maladies réputées contagieuses. Elle figure dans la **liste B de l'OIE**, et ce pour différentes raisons, à savoir :

- ◆ **Importance hygiénique** : 157 cas de variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été identifiés, dont 146 en G.B
- ◆ **Importance médiatique** ("crise de la vache folle") engendrée en 1996 par la crainte des consommateurs face au risque de transmission à l'Homme.
- ◆ **Importance économique** liée à la baisse de la consommation de viande bovine, la réduction des exportations et leur impact global sur la filière bovine, en rapport avec la question de l'innocuité des produits d'origine bovine entrant dans la chaîne alimentaire.

La maladie a aussi été décelée au Moyen-Orient (Israël), en Asie (Japon) et en Amérique du nord (Canada).

Trois hypothèses sont actuellement proposées pour expliquer l'apparition de l'ESB :

→ **Hypothèse directrice**

Franchissement de la barrière d'espèce par l'agent de la tremblante du mouton par l'intermédiaire des farines animales.

Dans cette hypothèse, qui est restée longtemps la plus probable, l'ESB résulterait de la consommation de farines d'os et de viande ovine contaminées par la tremblante incorporées aux aliments comme complément protéique.

Initialement, la fabrication de ces farines était réalisée avec un procédé utilisant des hautes températures de stérilisation et une étape d'extraction des graisses par solvants organiques. Mais en 1981, les températures de stérilisation ont été abaissées tandis que l'étape de l'extraction des graisses par solvants a été éliminée par souci de rentabilité économique et nutritionnelle.

Il semblerait que ces changements de processus aient entraîné une augmentation de la contamination par l'agent de la tremblante des farines distribuées aux bovins. Cette surexposition aurait alors permis à l'agent de la tremblante de franchir la barrière d'espèce et de provoquer l'apparition de l'ESB (Pattison, 1991 ; Bradley et Wilesmith, 1982).

→ **Hypothèse de l'infection endémique**

Dans cette hypothèse, l'origine de l'ESB ne serait pas ovine mais bovine, c'est-à-dire qu'elle résulterait d'une infection due à un prion bovin présent à un faible niveau endémique dans la population. Le recyclage à grande échelle des carcasses bovines dans la production de farines animales, associé aux modifications du procédé de fabrication, a alors conduit à l'amplification de la maladie et débouché sur l'épidémie actuelle. (Bruce et al., 1994).

→ **Hypothèse "environnementale" de la maladie**

Cette hypothèse alternative très controversée suggère que la maladie pourrait avoir pour origine " une mutation neurochimique déclenchée par une exposition à des pesticides organophosphorés ". Évoquée dès 1988 (Boothby, 1988), cette supposition est basée sur le fait que la Grande-Bretagne a utilisé de 1981 à 1991 de fortes doses de phtalimide contenu dans le phosmet, un insecticide puissant, afin d'éliminer des mouches parasites *Hypoderma bovis* (varron du Bœuf) de son cheptel bovin (Purdey, 1993 ;

Purdey, 1994). Cet insecticide aurait induit une modification de la protéine PrP conduisant ainsi à la maladie. L'époque d'utilisation, la distribution géographique et la dynamique d'usage de ce type de produit sont en corrélation avec l'épidémie d'ESB.

Symptomatologiquement, après une incubation de 3 à 5 ans en moyenne, 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...etc.

Des **symptômes d'hyperexcitabilité** se développent peu à peu : l'animal réagit de manière exagérée (toucher, bruits de la salle de traite, lumière...) par des tremblements, des mouvements de peur tels que des écarts brusques pouvant s'accompagner de chute, des ruades, des mouvements de tête. Il peut présenter du prurit.

Des **symptômes locomoteurs** s'ajoutent aux précédents : ataxie, boiteries, allures anormales : l'animal trébuche et tombe de plus en plus souvent. Il finit par ne plus pouvoir se relever. L'état général est progressivement altéré, avec amaigrissement net et diminution de la production lactée. La température reste normale.

La maladie aboutit systématiquement à la mort en 15 jours à 6 mois (voire 10 à 14 mois), après évolution graduelle des symptômes, sans phase de rémission.

Macroscopiquement, il n'existe aucune lésion, à part celles consécutives au décubitus ou aux chutes. Microscopiquement, les lésions siègent exclusivement dans la substance grise des centres nerveux supérieurs et tout particulièrement dans le cervelet et le tronc cérébral (noyaux du tractus spinal du nerf trijumeau, dorsal du nerf vague, du tractus solitaire...). Elles sont symétriques et n'ont aucun caractère inflammatoire. Elles correspondent à une spongiose (vacuolisation intra-neuronale et vacuolisation du neuropile), une gliose astrocytaire et une dépopulation neuronale. Des colorations spécifiques peuvent permettre parfois la mise en évidence de dépôts amyloïdes. Toutes ces lésions sont associées à l'accumulation de PrP<sup>res</sup>.

### II. 3. Epidémiologie

Les bovins malades et en fin d'incubation chez lesquels l'ATNC est présent en grande quantité dans les centres nerveux supérieurs, la moelle épinière, la rétine sont les principales sources de contagion. Contrairement à la tremblante, l'agent infectieux ne

semble pas être détectable par inoculation à la souris dans d'autres tissus. Quelques mois après inoculation de veaux *per os*, une infectiosité est également détectée dans les formations lymphoïdes de l'iléon distal. Aucune infectiosité n'est détectée dans les sécrétions (lait, sperme) ou excréctions (urine).

L'ATNC possède en général une résistance très élevée, supérieure à celle des agents infectieux classiques (résiste 1 à 2 heures à 126°C, au formol à 20 %, aux UV...). Un chauffage à 133°C sous une pression de 3 bars pendant 20 minutes, retenu pour la fabrication des farines d'origine animale, permettrait d'en assurer la destruction. Les seuls désinfectants efficaces sont la soude et l'hypochlorite de sodium (pendant 1h à 20°C).

La transmission indirecte par l'intermédiaire de farines de viandes et d'os préparées à partir de cadavres infectés est la principale source de transmission. Les animaux se contaminent en ingérant des aliments complétés par ces farines. La transmission directe verticale (congénitale en particulier), décrite dans la tremblante du mouton, semble rare chez les bovins. Il n'existe actuellement aucune preuve d'une transmission horizontale directe entre individus ou indirecte par les pâturages. L'ESB n'est donc pas considérée, au sein d'un troupeau, comme une maladie contagieuse.

Les études épidémiologiques ont montré que, même s'il n'était pas possible d'exclure totalement d'autres modes de contamination, l'utilisation de farines de viandes et d'os infectées dans la fabrication d'aliments du bétail était l'élément essentiel de la diffusion de l'ESB.

L'utilisation privilégiée de compléments protéiniques dans leur alimentation explique la fréquence des cas observés chez les vaches laitières. La longue période d'incubation explique l'âge d'atteinte des sujets.

En Grande Bretagne, l'origine des premières contaminations remonterait aux années 1981-82, période coïncidant avec une modification des procédés de fabrication des farines animales (réduction de la température de chauffage) et une utilisation accrue de ces produits dans l'alimentation du bétail. Les premiers cas signalés à partir de 1985 correspondaient aux incubations les plus courtes. La maladie a touché 30% des exploitations (environ 33000). L'interdiction des farines dans l'alimentation du bétail en 1988 a entraîné, dès 1994, une réduction de l'incidence de la maladie.

Dans les autres pays, la maladie touche soit des animaux importés de GB, soit (cas le plus fréquent) des élevages ayant utilisé des aliments préparés à partir de farines contaminées (éventuellement importées de GB).

Concernant la situation en Algérie, aucun n'est déclaré.

#### II. 4. La transmissibilité de l'ESB

Il est largement admis que la transmission de l'agent de l'ESB dans l'espèce bovine s'est effectuée en grande partie par voie alimentaire, par l'intermédiaire des farines de viandes et d'os. Le caractère inoculable de l'ESB chez l'espèce bovine a été parfaitement mis en évidence dans un grand nombre d'études. Toutes ces expériences ont établi la dépendance de la durée d'incubation de la maladie vis-à-vis de la dose infectante. (Brugere-Picoux, 1995).

Les récents travaux de l'équipe de Diringer ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette infection par voie alimentaire. Le suivi du cheminement de l'agent infectieux dans l'organisme de l'animal depuis le tube digestif jusqu'au cerveau a montré que le prion, à partir du tube digestif, atteint la moelle épinière par l'intermédiaire des nerfs reliant ces deux tissus (Diringer, 1996) (étude réalisée à partir de la tremblante sur des hamsters de laboratoire). Well et al ont montré que l'agent infectieux atteint ensuite l'iléon distal (6 mois après le début de l'infection, , puis les systèmes lymphatique et réticulolymphocytaire, la rate et le thymus, tandis qu'il progresse également vers le bas et le haut de la moelle épinière, atteignant ainsi progressivement les zones centrales du système nerveux. L'ATNC déclenche ainsi dans le système nerveux central les symptômes neurologiques classiques des ESST, en touchant tout d'abord le bulbe et le cervelet avant de gagner le cerveau. (Wells et al., 1994).

La transmission *verticale* (ou materno-fœtale) a longtemps été controversée, comme en témoigne la nombreuse littérature sur ce sujet (Ridley, 1995 ; Hoinville et al., 1995). Néanmoins une récente étude britannique semble confirmer qu'une telle transmission est possible (Will, 2001). Elle pourrait se faire *in utero* durant la gestation, à la naissance de façon transplacentaire, ou juste après (transmission latérale).

La transmission de l'ESB chez les espèces de laboratoire et chez des animaux sauvages a été largement mise en évidence dans un grand nombre d'études. Lorsque la maladie (ESB et autres ESST) est transmise d'une espèce à l'autre, on observe une

diminution très importante de l'efficacité de la transmission et une augmentation également très importante de la durée d'incubation de la maladie. Cette résistance à l'infection par les ATNC issus d'une autre espèce animale est dénommée barrière d'espèce. Si la maladie apparaît, le temps d'incubation très long lors du premier passage à un nouvel hôte se raccourcit par la suite pour atteindre une valeur stable caractéristique de l'espèce. De plus, les doses infectantes nécessaires au franchissement des barrières d'espèce sont très supérieures à celles assurant la contamination au sein d'une même espèce. (Brugere-Picoux, 1995).

Dans l'état actuel des connaissances, la transmissibilité inter-spécifique des ESST semble être gouvernée par trois facteurs :

- ◆ **La dose infectante** : La dose d'agents infectieux reçue par l'hôte dépend de la quantité de tissu infecté et de sa capacité infectieuse (titre infectieux),
- ◆ **La voie d'infection** : Expérimentalement, les voies d'inoculation peuvent être hiérarchisées suivant leur efficacité à transmettre la maladie. On obtient alors l'ordre suivant: intracérébrale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée puis orale. (Baron et al., 1995).
- ◆ **La barrière d'espèce** : La transmissibilité d'une ESST dépend, d'une part, des souches d'agent en cause (cas de la tremblante) et, d'autre part, à la fois de l'espèce donneuse et de l'espèce receveuse. Il semble que cette transmission soit étroitement corrélée aux différences de structure du gène codant la PrP dans les deux espèces (Telling et al, 1996).

## II. 5. L'ESB et l'homme

L'annonce le 20 mars 1996 par le ministre de la Santé britannique d'un possible lien entre l'apparition d'une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et l'encéphalopathie spongiforme bovine a jeté le doute quant à la transmissibilité de l'ESB à l'homme. Pourtant jusqu'alors aucune preuve scientifique ne permettait d'affirmer que l'ESB pouvait se transmettre à l'homme. En 1995, le professeur Collinge avait même abouti à la conclusion inverse (Collinge et al., 1995). En effet avec des expériences menées sur des souris transgéniques exprimant le gène PrP humain, son équipe a démontré que ces souris étaient très sensibles à la MCJ. En revanche, elles se sont révélées insensibles à l'agent de l'ESB après plus de 300 jours de suivi.

- ◆ Tout d'abord les arguments épidémiologiques qui mettent en avant le lien possible entre la consommation de bœuf potentiellement contaminé par l'ESB et la nouvelle variante de MCJ (Will et al., 1996).
- ◆ Le monomorphisme des lésions neuro-pathologiques des patients atteints de la nouvelle forme clinique de la maladie de Creutzfeld-Jakob suggère une origine commune et donc une souche d'agent identique. Or l'encéphalopathie bovine semble également provoquée par une seule souche d'ATNC. Ceci pourrait signifier que dans ces deux maladies on se trouve en face d'un seul et même prion, qui se serait transmis de la vache à l'homme.
- ◆ La récente découverte par une équipe anglaise d'une similitude structurale des protéines-prions normales humaines et bovines, ce que ne laissait pas supposer la distance phylogénétique qui sépare les deux espèces. En effet sur 33 espèces de vertébrés étudiées, seules les espèces humaines et bovines présentent la même double caractéristique génétique conduisant à une double modification, commune à l'homme et au bovin, dans la structure de la PrP. (Krakauer et al., 1996).
- ◆ Les récents travaux d'une équipe franco-britannique révélés le 13 juin 1996 ont permis de constater des similitudes entre les lésions neurologiques obtenues par injection intracrânienne de l'ESB chez le macaque et celles observées dans la nouvelle forme de la maladie de Creutzfeld-Jakob. Il ne s'agit néanmoins pas d'un argument définitif pour la transmission de l'ESB à l'homme compte tenu de la voie de contamination; (Nau, 1996).
- ◆ Enfin, la publication, dans *Nature* datée du 24 octobre 1996, des travaux d'une équipe de chercheurs britanniques dirigée par le professeur Collinge fournit un indice supplémentaire des plus importants en faveur d'une transmission de l'ESB à l'homme. Basée sur une analyse du profil structural (pattern) de la protéine prion par une technique électrophorétique (**Western Blot**), cette étude a permis de démontrer, qu'au niveau moléculaire, la PrP<sup>res</sup> pathologique, responsable de la variante atypique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, a une structure spatiale différente de la forme normale de cette maladie. Sa signature moléculaire semble être identique à celle de l'agent de l'ESB qu'il soit isolé à partir de la vache, de la souris, des macaques ou des chats. (Collinge et al., 1996)

## II. 6. Méthodes de diagnostique de l'ESB

Chez les bovins atteints d'ESB, la détection de la PrP<sup>res</sup> ne peut pas être effectuée hors du système nerveux central. En effet, le taux de PrP<sup>res</sup> est trop faible voire inexistant dans les organes périphériques, ce qui ne permet pas un diagnostic par ce biais (Ingrosso *et al.*, 2002).

Cependant, les plaques de Peyer à l'extrémité distale de l'iléon semblent renfermer de faibles quantités de la protéine pathologique (Gavier-Widen *et al.*, 2005). Aucune application de ce constat n'a encore été trouvée.

Aucune technique ne permet actuellement un diagnostic précoce en cours d'incubation de la maladie: le diagnostic n'est donc possible qu'en phase clinique ou préclinique, environ 6 mois avant l'apparition des symptômes.

Les vaches atteintes d'ESB présentent le tableau clinique caractéristique d'une maladie à évolution lente. Caractérisée par des troubles du comportement, de la locomotion et de la sensibilité (Cranwell *et al.*, 1988 ; Winter *et al.*, 1989).

Le simple déplacement de l'animal dans une autre étable permet de déceler des troubles du comportement. Ceux-ci se manifestent sous la forme d'une peur exagérée qui peut s'exprimer par de soudains tressaillements, voire une chute, des lèchements du mufle et du naseau, des grincements de dents, des trémulations ou des coups de pied. (WILESMITH *et* RYAN, 1992 ; HÖRNLIMANN *et* BRAUN, 1994)

L'examen de la sensibilité consiste à observer comment l'animal réagit à divers stimuli externes, tels le toucher dans la région de la tête et du cou, le bruit, la lumière et le toucher du paturon des membres postérieurs à l'aide d'un balai (test du balai) (Bostedt *et* Dedie, 1996)

Le diagnostic doit toujours commencer par un examen clinique et un examen neurologique soigneux en suivant la procédure décrite par ROSENBERG (1990). Pour exclure des troubles du métabolisme, des hépatopathies et des urémies, des examens d'urine pour déceler des corps cétoniques devraient être effectués lors de toute affection du système nerveux central, et il faudrait déterminer la concentration de calcium, de magnésium, et d'urée dans le sérum sanguin et l'activité des enzymes hépatiques.

Les vaches qui ne présentent qu'un seul type de troubles n'ont pas l'ESB. Une étude non encore publiée portant sur l'examen de 50 vaches atteintes d'ESB a montré qu'aucune de ces vaches ne présentait qu'un seul type de troubles. Les 50 vaches examinées présentaient toutes au moins deux types de troubles, 43 d'entre elles avaient les trois types de troubles mais à des degrés très divers. (Schicker, 1997 ; Braun et al., 1997)

Cependant le diagnostic de certitude est le diagnostic post-mortem, qui consiste en un diagnostic histologique et histochimique et qui reposent sur la mise en évidence respectivement des lésions et de la PrP<sup>res</sup> dans les prélèvements de tissu provenant du système nerveux central.

Les lésions de vacuolisation dans les encéphales de bovins atteints d'ESB sont localisées principalement dans le noyau dorsal du vague, le noyau du tractus solitaire, une partie du nerf trijumeau, le noyau vestibulaire, la formation réticulée de la moelle allongée (première zone du cerveau atteinte) et la substance grise du milieu du cerveau. (Gonzalez *et al.*, 2006).

Comme chez l'homme, le Western Blot est largement utilisé chez l'animal. La PrP est dégradée par la protéinase K, soumise à une électrophorèse puis à une reconnaissance par un anticorps. Le résultat apparaît alors sous forme de bandes de poids moléculaires différents, dont l'intensité et la position sont caractéristiques de la PrP<sup>res</sup> analysée.

Avec l'hypothèse grandissante que l'ESB serait à l'origine de la nvMCJ chez l'homme, des tests dits « rapides » ont dû être développés pour identifier à l'abattoir les bovins atteints d'ESB et les évincer de la chaîne alimentaire. Ainsi, de nombreux tests rapides ont vu le jour. Ils ont pour but de détecter par un processus immunologique la PrP<sup>res</sup> dans divers tissus (Deslys et Grassi, 2005). La plupart du temps, les prélèvements sont purifiés par des méthodes physicochimiques auxquels seule la PrP<sup>res</sup> résiste. Ensuite, des anticorps plus ou moins spécifiques sont ajoutés au mélange. Enfin, la préparation est rincée puis révélée.

Le site optimal de biopsie pour diagnostiquer l'ESB, est l'obex (Gavier-Widen *et al.*, 2005). Pour l'ESB, le prélèvement devrait idéalement inclure les noyaux des tractus solitaire, trigéminal et le cervelet sont nécessaires pour permettre le diagnostic.

A l'heure actuelle, douze tests rapides ont été approuvés par la Commission Européenne. Ils ne sont agréés que pour le dépistage *post mortem* de l'ESB, et un résultat positif doit être examiné dans un laboratoire international de référence en utilisant l'une des deux techniques approuvées par l'office international des épizooties (OIE) (Deslys et Grassi, 2005).

## II. 7. ESB et santé publique

Un certain nombre de mesures de prévention des risques en matière de santé publique vis-à-vis de l'ESB ont été prises à la fois au niveau national et au niveau européen..

Actuellement, l'étude des organes des bovins atteints d'ESB et des animaux ayant ingéré des aliments contaminés mais ne présentant pas encore les signes cliniques de la maladie n'a permis de retrouver l'infectiosité que dans le système nerveux central et dans l'iléon.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi, à partir de données issues d'expériences par inoculation à la souris de tissus ovins, une classification des tissus à risques pour la santé humaine (tableau I), qui a servi de base à une bonne partie des mesures de santé publique.

**Tableau I.** Niveaux d'infectiosité détectés selon les différentes catégories de tissus vis-à-vis de l'ESB.

Niveaux d'infectiosité détecté	Organes et tissus concernés
<b>Catégorie I:</b> Infectiosité élevée	Cerveau, moelle épinière
<b>Catégorie II:</b> Infectiosité faible	Rate, amygdales, ganglions lymphatiques, iléon, colon proximal
<b>Catégorie IIIa:</b> Infectiosité très faible	Nerf sciatique, hypophyse, surrénales, colon distal, muqueuse nasale
<b>Catégorie IIIb:</b> Infectiosité minimum	Liquide céphalo-rachidien, thymus, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas
<b>Catégorie IV:</b> Infectiosité non détectable	Muscles, cœur, glandes mammaires, colostrum, lait, caillot sanguin, sérum, fèces, reins, thyroïde, glandes salivaires, salive, ovaires, utérus, testicules, vésicules séminales

Source : d'après l'OMS 1992. Who, 1992.

L'innocuité du lait et de ses dérivés vis-à-vis de la santé publique reste sujette à caution, surtout depuis l'annonce le 1er août 1996 par le gouvernement britannique d'une forte présomption de transmission de l'ESB de la mère au veau (De Beer, 1996). Bien qu'aucune infectiosité n'ait jamais pu être mise en évidence dans le lait de vache, les experts n'ont jamais complètement écarté cette possibilité. En effet "la question de l'innocuité du colostrum reste posée pour ce qui concerne l'ESB.

Reste le problème des sous-produits bovins utilisés dans l'industrie agro-alimentaire, pharmaceutique ou des cosmétiques :

- ◆ La gélatine, qui est fabriquée à partir de peau et d'os (2 organes réputés non infectants), peut éventuellement incorporer de faibles quantités de moelle osseuse qui peut être infectée par l'ESB. Dans l'état actuel des connaissances, il est donc impossible de garantir l'absence de risque par voie orale de gélatines issues de bovins infectés ;
- ◆ Pour les médicaments utilisant des dérivés de tissu bovin le risque est quasiment nul du fait des mesures prises dès juin 1992 pour éliminer ces médicaments du marché;

- ◆ Pour les cosmétiques, les risques potentiels semblent peu importants du fait de l'utilisation cutanée de ces produits. De plus, des traitements aptes à éliminer et/ou inactiver les prions et virus sont réalisés pour le collagène, qui est le principal dérivé bovin utilisé en cosmétologie.

La prophylaxie dans le cas des ESB est exclusivement sanitaire. Ne pas introduire d'animaux issus de cheptels reconnus infectés, ne pas élever sur les mêmes pâturages ou dans les mêmes locaux des bovins et des ovins et interdire la distribution d'aliments susceptibles de contenir des farines de viandes reste jusqu'à présent la meilleure conduite à tenir face à cette pathologie. Et lorsqu'un foyer est identifié, il est impératif de détruire totalement les carcasses, viscères et abats des animaux atteints.

Le principe de précaution a longtemps été justifié, après la découverte d'un cas, par l'abattage de la totalité du cheptel et l'incinération des animaux. La solution actuellement retenue (depuis novembre 2002) est l'**abattage sélectif de la « cohorte »**, c.-à-d. des bovins nés dans le délai d'un an avant ou après le bovin malade, ayant donc pu être soumis au même régime alimentaire supposé infectieux. Il convient d'envisager en outre l'élimination des veaux derniers-nés de la vache atteinte.

# ***CONCLUSION***

## CONCLUSION

---

Plusieurs hypothèses sont proposées pour décrire la nature de l'agent transmissible non conventionnel.

Aucune hypothèse n'arrive aujourd'hui à expliquer tous les symptômes, toutes les formes, adaptations, et surtout la nature de l'agent des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles mais l'hypothèse la plus probable est celle élaborée par S. Prusiner.

Malgré les nombreuses hypothèses qui ont été énoncées sur ces maladies la pathogénie de la maladie demeure jusqu'à présent mal connue.

La nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est fort probablement due à l'encéphalopathie spongiforme bovine.

La viande des vaches atteintes d'ESB n'est que très peu infectante bien que certaines parties le soient beaucoup plus telle que la moelle épinière.

Des méthodes de diagnostic surtout celles rapides sont valables pour le dépistage rapide des animaux de boucherie destiné à la consommation humaine.

Les volailles, les reptiles et les poissons sont complètement résistants à la maladie.

***REFERENCES***  
***BIBLIOGRAPHIQUES***

- \***AGUZZI A, HARDT WD.** (2003) Dangerous liaisons between a microbe and the prion protein. *J. Exp. Med.*, **198**, 1-4.
- \***AGUZZI A, POLYMENIDOU M.** (2004) Mammalian prion biology : one century of evolving concepts. *Cell*, **116**, 313-327.
- \***ANDREOLETTI O, LACROUX C, CHABERT A, MONNEREAU L, TABOURET G, LANTIER F, et al.** (2002) PrP<sup>Sc</sup> accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie : influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J. Gen. Virol.*, **83**, 2607-2616.
- \***BARON T., MADEC J.Y., BELLI P., SAVEY M.**, 1995. Transmissibilité naturelle des encéphalopathies spongiformes animales: risques en santé publique. XXIIe Symposium national de médecine agricole: maladies à prions animales et humaines, 1er juin 1995.
- \***BENDHEIM PE, BARRY RA, DE ARMONDSJ et al.** Antibodies to scrapie prion protein. *Nature*, 1984, 310 : 418-421.
- \***BOOTHBY C.B.**, 1988. Bovine spongiform encephalopathy, possible toxicity link. *Veterinary Record*, 122(4), 95.
- \***BORCHELT DR, KOLIATSOS VE, GUARNIERI M, PARDO CA, SISODIA SS, PRICE DL.** (1994) Rapid anterograde axonal transport of the cellular prion glycoprotein in the peripheral and central nervous systems. *J. Biol. Chem.*, **269**(20), 14711-14714.
- \***BOSTEDT, H., DEDIÉ, K.** (1996): Schaf- und Ziegenkrankheiten. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart.
- \***BRADLEY R., WILESMITH J.W.**, 1982. Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *British Medical Bulletin*, 49(4), 932-959.
- \***BRUCE M., CHREE A., MCCONNELL I., FOSTER J., PEARSON G., FRASER H.**, 1994. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice. Strain variation and the species barrier. *Biological Sciences*, 343(1306), 405-411.
- \***BRAUN, U., SCHICKER, E., PUSTERLA, N., SCHÖNMANN, M.** (1997): Klinische Befunde bei 50 Kühen mit boviner spongiformer Enzephalopathie. In Vorbereitung.

- \***BROWN P.** (2001) Creutzfeldt-Jakob disease : blood infectivity and screening tests. *Semin. Hematol.*, **38**(4Suppl.9), 2-6.
- \***BRUGERE-PICOUX J.**, 1995. Aspects actuels des encéphalopathies spongiformes transmissibles animales. In XXIIe Symposium national de médecine agricole: maladies à prions animales et humaines , 1er juin 1995.
- \***CHESEBRO B.** BSE and prions : uncertainties about the agent. *Science*, 1998, 279 : 42-43.
- \***CHESEBRO B.** Human TSE disease viral or protein only? *Nat Med*, 1997, 3 : 491-492.
- \***COLLINGE J, PALMERMS, SIDLE KCL et al.** Transmission of familial insomnia to laboratory animals. *Lancet*, 1995, 346 : 569-570.
- \***COHEN FE, PRUSINER SB.** Strutural studies of prion protein. In : SB Prusiner. Prion biology and diseases. Cold Spring Harbor, CSHL Press, 1999 : 191-228.
- \***CRANWELL, M.P., HANCOCK, R.D., HINDSON, J.R., HALL, S.A., DANIEL, N.J., HOPKINS, A.R., WONNACOTT, B., VIVIAN, M., HUNT, P.** (1988): Bovine spongiform encephalopathy. *Vet.Rec.* 122, 190.
- \***DABAGHIAN RH, MORTIMER PP, CLEWLEY JP.** (2004) Prospects for the development of pre-mortem laboratory diagnostic tests for Creutzfeldt-Jakob disease. *Rev. Med. Virol.*, 14(6), 345-361.
- \***DESLYS JP, GRASSI J.** (2005) Tests de dépistage des ESST animales : présent et futur. *Pathol. Biol.*, **53**(4), 221-228.
- \***DIRINGER H.**, 1996. Communication au séminaire international d'Erice du 22 août 1996.
- \***DE BEER P.**, 1996 (la vache folle): Londres confirme que les veaux peuvent être contaminés par leur mère. *le Monde*, 03 août 1996.
- \***DELEAULT NR, LUCASSEN RW, SUPATTAPONE S.** (2003) RNA molecules stimulate prion protein conversion. *Nature*, **425**, 717-720.

- \***DOHERR MG.** (2003) Bovine spongiform encephalopathy (BSE) – infectious, contagious, zoonotic or production disease? *Acta Vet. Scand.*, **Suppl 98**, 33-42.
- \***FISCHER MB, ROECKL C, PARIZEK P, SCHWARZ HP, AGUZZI A.** (2000) Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature*, **408**, 479-483.
- \***GAVIER-WIDEN D, STACK MJ, BARON T, BALACHANDRAN A, SIMMONS M.** (2005) Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals : a review. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **17**, 509-527.
- \***GONZALEZ L, DAGLEISH MP, BELLWORTHY SJ, SISO S, STACK MJ, CHAPLIN MJ,** et al. (2006) *Post mortem* diagnosis of preclinical and clinical scrapie in sheep by the detection of disease-associated PrP in their rectal mucosa. *Vet. Rec.*, **158**, 325-331.
- \***GONZALEZ L, DAGLEISH MP, BELLWORTHY SJ, SISO S, STACK MJ, CHAPLIN MJ,** et al. (2006) *Post mortem* diagnosis of preclinical and clinical scrapie in sheep by the detection of disease-associated PrP in their rectal mucosa. *Vet. Rec.*, **158**, 325-331.
- \***GAVIER-WIDEN D, STACK MJ, BARON T, BALACHANDRAN A, SIMMONS M.** (2005) Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals : a review. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **17**, 509-5273.
- \***GANIERE JEAN-PIERRE** , maladies réputées contagieuses ou à déclaration obligatoires des ruminants, 2004
- \***GROSCHUP MH, BEEKES M, McBRIDE PA, HARDT M, HAINFELLNER JA, BUDKA H.**(1999) Deposition of disease-associated prion protein involves the peripheral nervous system in experimental scrapie. *Acta Neuropathol.*, **98**(5), 453-457.
- \***GROSCHUP MH, WEILAND F, STRAUB OC, PFAFF E.** (1996) Detection of scrapie agent in the peripheral nervous system of a diseased sheep. *Neurobiol. Dis.*, **3**, 191-195.
- \***HARMEY JH, DOYLE D, BROWN V, ROGERS MS.** (1995) The cellular isoform of the prion protein, PrP<sup>c</sup>, is associated with caveolae in mouse neuroblastoma (N2a) cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **210**(3), 753-759.
- \***HARRIS DA.** Cell biological studies of the prion-protein. In : DA HARRIS. Prions : molecular and cellular biology. Wymondham, Horizon Scientific press, 1999 : 53-67.

- \***HEDGE RS, TREMBLAY P, GROTH D** et al. Transmissible and genetic prion diseases share a common pathway of neurodegeneration. *Nature*, 1999, 402 : 822-826.
- \***HILL AF, COLLINGE J.** Subclinical prion infection. *Trends Microbiol*, 2003, 11 : 578-584.
- \***HOINVILLE L.J., WILESMITH J.W., RICHARDS M.S.**, 1995. An investigation of risk-factors for cases of bovine spongiform encephalopathy born after the introduction of the feed ban. *Veterinary Record*, 136(13), 312-318.
- \***HÖRNLIMANN, B., BRAUN, U.** (1994). Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Clinical signs in Swiss BSE cases. In: Proceedings of a consultation on BSE with the scientific Vet Committee of the European Communities in Brussels, 14.-15. September 1993, 289-299.
- \***HUANG, Z., S. B. PRUSINER ET F. E. COHEN** (1996). "Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment." *Fold Des* **1**(1): 13-9.
- \***INGROSSO L, VETRUGNO V, CARDONE F, POCCHIARI M.** (2002) Molecular diagnostics of transmissible spongiform encephalopathies. *Trends in Mol. Med.*, **8**(6), 273-280.
- \***JA, BUDKA H.**(1999) Deposition of disease-associated prion protein involves the peripheral nervous system in experimental scrapie. *Acta Neuropathol.*, **98**(5), 453-457.
- \***JACKSON GS, HOSSZU UP, POWER A** et al. Reversible conversion of monomeric prion protein between native and fibrillogenic conformations. *Science*, 1999, 283 : 1935-1937.
- \***KIMBERLIN RH.** Scrapie agent, prions or virinos? *Nature*, 1982, 297 : 107-108
- \***KRAKAUER D.C., PAGEL.M.,SOUTHWOOD T.R.E.**, 1996 phylogenesis of prion protein .*Nature*, 380, 675.
- \***KRAMER ML, KRATZIN HD, SCHMIDT B, RÖMER A, WINDL O, LIEMANN S, et al.** (2001) Prion protein binds copper within the physiological concentration range. *J. Biol. Chem.*, **276**(20), 16711-16719.
- \***KURSCHNER C, MORGAN JI.** (1995) The cellular prion protein (PrP) selectively binds to Bcl- 2 in the yeast two-hybrid system. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **30**(1), 165-168.

- \***LASMEZAS CI, DESLYS JP, ROBAIN O et al.** Transmission of BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science*, 1997, 275 : 402-405.
- \***LIAUTARD JP.** A model of conformational education by molecular chaperones as an hypothesis of prion propagation. In : LCourt, B Dodet. *TSSE : prion diseases*. Paris, Elsevier, 1996 : 281-292.
- \***MABBOTT NA, BRUCE ME. (2001)** The immunobiology of TSE diseases. *J. Gen. Virol.*, **82**(Pt 10), 2307-2318.
- \***MABBOTT NA, FARQUHAR CF, BROWN KL, BRUCE ME. (1998)** Involvement of the immune system in TSE pathogenesis. *Immunol. Today*, **19**(5), 201-203.
- \***MacBRIDE PA, BEEKES M. (1999)** Pathological PrP is abundant in sympathetic and sensory ganglia of hamsters fed with scrapie. *Neurosci. Lett.*, **265**(2), 135-138.
- \***MANSON J, WEST JD, THOMSON V et al.** The prion protein gene : a role in mouse embryogenesis?, *Development*, 1992, 115: 117-122.
- \***MANUELIDIS L .** In the community of dinosaurs : the viral view. In : L Court, B Dodet. *TSSE : prion diseases*. Paris, Elsevier, 1996 : 375-390.
- \***MASEL, J., N. GENOUD ET A. AGUZZI (2005).** "Efficient inhibition of prion replication by PrP<sup>Sc</sup>(2) suggests that the prion is a PrP(Sc) oligomer." *J Mol Biol* **345**(5): 1243-51.
- \***MCLEAN C, STOREY E, GARDNER RJM et al.** THE D178 (cis-129M) FFI mutation associated with diverse clinicopathologic phenotypes in an Australian Kindred. *Neurology*, 1997, 49 : 552-558.
- \***MERZ PA, ROHWER RG, KASCSAK RJ, et al.** Infection-specific particle from a unconventional slow virus diseases. *Science*, 1984, 225 : 437-440.
- \***MOSER M, OESCH B, BUELER H.** An anti-prion ? *Nature*, 1993, 362 : 213-214.
- \***NAU J.Y.,** 1996. Une équipe franco-britannique a réussi à transmettre la maladie bovine à des macaques. *Le Monde*, 14 mai 1996.
- \***PAN, K. M., M. BALDWIN, J. NGUYEN, M. GASSET, A. SERBAN, D. GROTH, I. MEHLHORN, Z. HUANG, R. J. FLETTERICK, F. E. COHEN et al. (1993).** "Conversion of alpha-helices into betasheets features in the formation of the scrapie prion proteins." *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**(23): 10962-6.

- \***PATTISON J.H.**, 1991. Origins of BSE. *Veterinary Record*, 128(11), 262-263.
- \***PIERE BEAUVAIS**, Les maladies à prion ( biologie.Maladies humaines et animals), 2005. Page : 41-45
- \***PRUSINER SB,PETERS P, KANEKO K** et al. Cell biology of prions. In : SB PRUSINER. Prion biology and diseases. Cold Spring Harbor, CSHL Press, 1999 : 349-393.
- \***PRUSINER SB.** Development of the prion concept. In : SB Prusiner. Prion biology and diseases.Cold Spring Harbor, CSHL Press, 1999 : 67-112.
- \***RIDLEY R.M., BAKER H.F.**, 1995. The myth of maternal transmission of spongiform encephalopathy. *British medical Journal*, 311(7012), 1071-1075.
- \***RIEGER R, EDENHOFER F, LASMEZAS CI, WEISS S.** (1997) The human 37-kDa laminin receptor precursor interacts with the prion protein in eukaryotic cells. *Nat. Med.*, 3(12), 1383- 1388.
- \***RIEK R, HORNEMANN S , WIDER G** et al. NMR characterization of the full length recombinant murine prion protein mPrP (23-231). *FEBS Lett*, 1997, 413 : 282-288.
- \***RIEK R, HORNEMANN S , WIDER G** et al. NMR structure of the mouse prion protein domain PrP (121-131). *Nature*,1996, 382 : 180-182.
- \***ROSENBERGER, G.**(1990). Die klinische Untersuchung des Rindes. 3. Auflage, Paul Parey, Berlin, Hamburg.
- \***SAFAR, J., P. P. ROLLER, D. C. GAJDUSEK ET C. J. GIBBS, JR.** (1993). "Conformational transitions, dissociation, and unfolding of scrapie amyloid (prion) protein." *J Biol Chem* 268(27): 20276-84.
- \***SCHICKER, E.** (1997). Untersuchungen bei Kühen mit boviner spongiformer Enzephalopathie (BSE). Dissertation, Universität Zürich.
- \***SHAKED GM, SHAKED Y, KARIV-INBAL Z, HALIMI M, AVRAHAM I, GABIZON R.** (2001) A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J. Biol. Chem.*, 276(34), 31479-31482.

- \*SILVEIRA, J. R., G. J. RAYMOND, A. G. HUGHSON, R. E. RACE, V. L. SIM, S. F. HAYES ET B. CAUGHEY** (2005). "The most infectious prion protein particles." *Nature* **437**(7056):257-61.
- \*SOMERVILLE RA, BIRKETT CR, FARQUHAR CF, HUNTER N, GOLDMANN W DORNAN J, et al.** (1997) Immunodetection of PrP<sup>Sc</sup> in spleens of some scrapie-infected sheep but not BSE-infected cows. *J. Gen. Virol.*, **78**(Pt9), 2389-2396.
- \*STAHL, N. ET S. B. PRUSINER** (1991). "Prions and prion proteins." *Faseb J* **5**(13): 2799-807.
- \*STAHL, N., M. A. BALDWIN, D. B. TELOW, L. HOOD, B. W. GIBSON, A. L. BURLINGAME ET S. B. PRUSINER** (1993). "Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acid sequencing." *Biochemistry* **32**(8): 1991-2002.
- \*TELLING GC, SCOTT M, MASTRIANNI M et al.** Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP protein enciphering and propagating prion diversity. *Science*, 1996, 274 : 2079-2082.
- \*THOMZIG A, CARDONE F, KRÜGER D, POCCHIARI M, BROWN P, BEEKES M.** (2006) Pathological prion protein in muscles of hamsters and mice infected with rodent-adapted BSE or vCJD. *J. Gen. Virol.*, **87**, 251-254.
- \*THOMZIG A, KRATZEL C, LENZ G, KRÜGER D, BEEKES M.** (2003) Widespread PrP<sup>Sc</sup> accumulation in muscles of hamsters orally infected with scrapie. *EMBO reports*, **4**(5), 530-533.
- \*VILES JH, COHEN FE, PRUSINER SB, GOODIN DB, WRIGHT PE, DYSON HJ.** (1999) Copper binding to the prion protein : structural implications of four identical cooperative binding sites. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96**, 2042-2047.
- \*WEISMANN C.** A " unified theory " of prion propagation. *Nature*, 1991, 352 : 679-683.
- \*WELLS G.A.H., A.C. SCOTT, C.T. JOHNSON, R.F. GUNNING, R.D. HANCOCK AND M. JEFFREY et al.**, A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle, *Vet. Rec.* **121** (1987), pp. 419-420.
- \*WELLS G.A.H., DAWSON M., HAWKINS S.A.C., GREEN R.B., DEXTER I., FRANCIS M.E., SIMMONS M.M., AUSTIN A.R., HORIGAN M.W.**, 1994.

Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Record*, 135, 40-41.

\***WHO**, 1992. Public health issues related to animal on human spongiform encephalopathy: memorandum from a Who meeting. *Bulletin Who*,70,183-190.

\***WILESMITH, J.W., HOINVILLE, L.J., RYAN, J.B.M., SAYERS, A.R.** (1992). Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes. *Vet.Rec.* 130, 197-201.

\***WILL R.G., IRONSIDE J.W., ZEIDLER M., COUSUS S.N., ESLIBEIRA.K., ALPERAVITCH A.**, 1996. A new variant of Creutzfeldt-Jakob diseases in the UK.*Lancet*, 347, 921-925.

\***WINTER, M.H., ALDRIDGE, B.M., SCOTT, P.R., CLARKE, M.** (1989). Occurrence of 14 cases of bovine spongiform encephalopathy in a closed dairy herd. *Brit.Vet.J.* 145, 191-194.

\***ZANUSSO ET MONACO** (2005). "Molecular mechanisms of human prion diseases." *Drug Discovery Today: Disease Mechanims* 2(4): 511-518.

\***ZOU, W. Q. et. P. GAMBETTI** (2005). "From microbes to prions the final proof of the prion hypothesis." *Cell* 121(2): 155-7. 457.

## Résumé :

La protéine prion, ( PrP) est une protéine synthétisée par tous les mammifères. Elle est codée par un gène unique. Son rôle physiologique réel est encore inconnu. Les maladies à prions illustrent une relation hôte-parasite d'un type particulier. Elles se caractérisent par l'accumulation dans le système nerveux d'une protéine anormale qui dérive d'une protéine cellulaire normale. De nombreuses interrogations subsistent quant à la nature exacte de l'agent pathogène, son organisation, son mode de réplication et l'efficacité des procédés d'inactivation. la maladie de la vache folle, connue médicalement comme encéphalopathie spongiforme bovine est une maladie très grave qui affecte le système nerveux central chez les bovins, et détruit les parties du cerveau jusqu'à ce qu'elle devienne pleine de vacuoles comme une éponge. Les bovins infectés présentent des changements de comportement, des mouvements involontaires, et des troubles locomoteurs. La maladie se termine par la mort de l'animal.

**Mots clés :** Prion – Nature – Structure – Rôle - la vache folle.

## Abstract :

Prion protein PrP is a protein which is synthesized by all mammals. It's coded by one gene. Until now, its physiologic role is not known. The Prion disease is characterized by an accumulation of abnormal protein in the nervous system, allowing from a normal cellular protein. Numerous questions remain concerning the nature of the pathogenic agent , its organization, its mode of replication as well as the efficiency of its mechanism of inactivation. The mad cow disease, known medically as bovine spongiform encephalopathy is a deadly serious disease affecting the central nervous system in cattle, which destroys the parts of the brain until it become full of gaps like a sponge. Infected cattle shows changes in behavior, involuntary movements, and locomotion disorder. The disease ends by the death of animal.

**Key words:** Prion – Structure – Nature – Role - mad cow disease.

## المخلص :

بروتين بريون هي بروتين تنتج من طرف كل الثدييات. إنها مرموزة بجين وحيد, ودورها الفيزيولوجي الحقيقي غير معروف لحد الآن. إن الأمراض الناتجة عن بروتين بريون تبين علاقة ثوي. طفيلي من نوع فريد . إنها تتميز بتراكم في الجهاز العصبي لبروتين غير عادية التي تتفرع عن بروتين خلوية عادية. عدة أسئلة تبقى مطروحة كطبيعة العامل الممرض, و تنظيمه, وطريقة تكرره وفعالية مناهج تبطيله. إن مرض جنون البقر الذي يعرف طبياً باسم اعتلال المخ إسفننجي الشكل البقري هو مرض خطير قاتل يصيب الجهاز العصبي المركزي في الماشية , وهو يدمر اجزاء من المخ حتى يصير مليئاً بالفراغات كالإسفننج . و الماشية المصابة تظهر عليها تغيرات في السلوك , و حركات لا إرادية , و نقص في التناسق العصبي الحركي ثم ينتهي المرض بالنفوق

**كلمات مفتاح :** بريون, بنية, طبيعة, الدور, جنون البقر.