

**Encéphalopathie spongiforme bovine**  
**ou**  
**maladie de « la Vache folle »**  
**et**  
**nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob**

**Janvier 2001**

Pr C Rabaud, Nancy

Ces deux maladies, la première animale, la seconde humaine, résultent de la présence et du développement dans le cerveau des individus atteints, d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou « prions » (parce qu'il semble s'agir d'une protéine anormale) dont l'accumulation entraîne une destruction progressive du cerveau (maladies neurologiques dégénératives ; accumulation de substance inerte entraînant la mort des neurones). Ces maladies font partie des Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles (ESST) qui peuvent toucher de nombreux mammifères dont l'homme. La première description clinique d'ESST remonte à 1732 et concernait la tremblante du mouton ou de la chèvre.

Le caractère transmissible de ces maladies a pu être démontré en 1938, transmission qui peut être reproduite expérimentalement en injectant un fragment de cerveau d'individu malade à un individu de même espèce et même, sous certaines conditions, à un individu d'une espèce différente.

L'incubation (durée séparant la date de contamination de la date de survenue des premiers signes de la maladie) est longue : plusieurs mois à plusieurs années. Les manifestations de la maladie sont des troubles de l'équilibre, des mouvements anormaux et des troubles des fonctions intellectuelles qui s'aggravent progressivement pour évoluer en moins d'un an vers la mort. Les malades ne présentent pas de fièvre et l'on ne retrouve pas au niveau de leur sang d'anomalies pouvant évoquer l'existence d'une infection évolutive.

Toutes les études réalisées à ce jour, n'ont jamais permis de retrouver chez les individus malades d'agents infectieux « classiques » tels que bactéries, virus, champignons ou parasites. D'où le terme "d'agents transmissibles non conventionnels" (ATNC) utilisé pour définir les agents responsables de ces maladies.

Les différentes maladies dues aux prions sont regroupées de la façon suivante :

- *Chez l'homme* : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), l'insomnie fatale familiale (IFF) et le Kuru.
- *Chez l'animal* : la tremblante du mouton et de la chèvre, l'encéphalopathie du vison, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), la maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages, l'encéphalopathie spongiforme féline.

**La Maladie de CREUTZFELDT-JAKOB** a été décrite par ces auteurs en 1920-21 dans sa forme sporadique. On connaît actuellement quatre formes :

- La forme sporadique (pour laquelle aucun facteur de risque n'est reconnu ; qui peut survenir sans raison apparente chez n'importe quel individu) : majoritaire (85-90 % des cas), touche les deux sexes entre 50 et 70 ans ; son incidence est stable aux alentours de 1 cas par an et par million d'habitants.
- La forme familiale (liée à certaines caractéristiques génétiques de l'individu, caractéristiques transmises de parents à enfants) : 5 à 10 % des MCJ, âge de survenue 40 - 55 ans, évolution plus longue (en moyenne de 8 à 20 mois).
- La forme iatrogénique (consécutives à certains actes thérapeutiques) : reconnue en 1974, elle peut résulter d'une contamination par du matériel neuro-chirurgical, faire suite à des greffes de cornée (2 cas) ou de dure-mère prélevées chez des sujets décédés de la MCJ (107 cas), ou être la conséquence de l'injection d'hormone de croissance extraite du cerveau d'individus décédés de la MCJ. Le tableau clinique est variable selon le mode de contamination avec incubation de l'ordre de 16 mois en cas de greffe et de l'ordre de 12 ans en cas d'injection d'hormones extractives.
- Une quatrième forme, nouvelle variante de la maladie (nv-MCJ), est désormais reconnue. L'agent responsable semble être sans équivoque celui impliqué dans la maladie de « la vache folle » ou Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB). Plus de 100 cas certains ou probables ont été décrits à ce jour, presque tous en Grande Bretagne et 3 en France (donnée de Janvier 2001). Cette nouvelle variante a des caractéristiques cliniques particulières :
  - population plus jeune (30 à 40 ans)
  - évolution plus longue sur 1 à 2 ans (14 mois en moyenne)
  - prédominance des troubles du comportement (formes psychiatriques), douleurs des membres inférieurs et lombaires
  - certaines anomalies retrouvées lors de l'étude microscopique du cerveau des patients décédés de ce nouveau variant sont caractéristiques, différentes des anomalies habituellement retrouvées dans les autres cas de MCJ et similaires à celles décrites dans l'ESB.

**L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE (ESB)** ou maladie de la "vache folle" est de connaissance récente (1er cas signalé en 1986, en Angleterre). Actuellement, plus de 180 000 cas ont été confirmés en Grande-Bretagne. Des cas ont été ensuite décrits en France (plus de 150) et aujourd'hui en Allemagne, en Espagne, ... La source de contamination retenue est l'utilisation de farines protéiques fabriquées à partir de carcasses d'animaux contaminés (moutons atteints de tremblante, puis bovins atteints d'ESB). Les prions ingérés seraient alors tout d'abord concentrés dans les tissus riches en cellules lymphocytaires de la paroi du tube digestif (plaques de Peyers), diffuseraient ensuite à l'ensemble des organes riches en cellules lymphocytaires (ganglions, rate, amygdales) avant d'atteindre le cerveau. La présence de prions dans ces différents organes lymphoïdes est une spécificité de l'ESB, qui peut être mise à profit pour réaliser un diagnostic

précoce de cette maladie, avant que le cerveau ne soit atteint et avant l'apparition des signes de la maladie (test réalisable à partir d'un prélèvement d'amygdale).

Les farines animales ont été interdites dans l'alimentation des ruminants dès 1988 en Grande-Bretagne ce qui a permis de voir l'épidémie se stabiliser dès 1993. Elle semble désormais en voie de régression. Toutefois, la régression est lente et l'on estime que 40 000 bovidés, nés pourtant après cette interdiction, ont développé une ESB. Ces animaux dits "NAIF" (Nés Après l'Interdiction des Farines) n'auraient pas dû contracter la maladie : une transmission verticale de la vache au veau semble pouvoir être exclus ; il pourrait donc exister d'autres voies de transmission, à moins que, hypothèse plus probable, la réglementation mise en place en 1988 n'ait été contournée par certains ! ! !

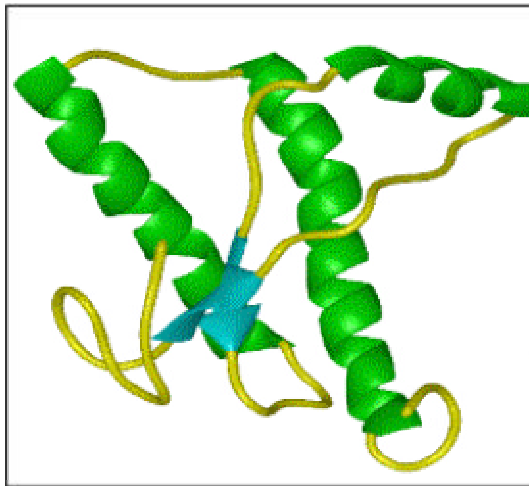
En France, toute proportion gardée, les cas d'ESB progressent, bien que les farines carnées aient été interdites depuis 1990 chez les ruminants : 18 en 1998, 31 en 1999 et plus de 70 durant l'année 2000 (à noter toutefois que l'introduction de tests de dépistage en France durant le second semestre 2000 a permis de dépister des cas chez des animaux qui ne présentaient aucun signe de la maladie et qui ne pouvaient donc pas être identifiés au cours des années précédentes).

L'incubation est longue, 2 à 5 ans voire plus. La mort survient habituellement entre 6 et 8 semaines après le début des signes cliniques.

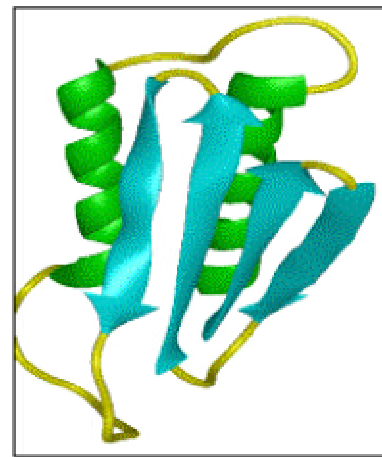
## LES PRIONS

Les prions sont des protéines de très petite taille (15 à 40 nm), au sein desquelles il n'a jamais été mis en évidence de matériel génétique (ADN ou ARN). L'hypothèse du prion est le fruit des travaux de Stanley PRUSINER, travaux pour lesquels il a obtenu le prix Nobel de Médecine en 1997. Evoquée dès 1970, cette hypothèse a été élaborée dans les années 1981-1984. Elle repose sur le fait que la purification du tissu cérébral d'individus malades permet d'isoler une protéine (glycoprotéine). Si cette seule protéine est injectée à un individu sain, elle a le pouvoir de le rendre malade ; si cette protéine est détruite, l'injection d'un fragment de cerveau d'individu malade à un individu sain ne déclenche pas l'apparition de la maladie. S. Prusiner a appelé cette glycoprotéine "PRION", contraction et déformation du terme "Proteinaceous Infectious particle". Elle a aussi été appelée PrP pour "proteinase résistant protein : chez l'individu infecté, cette protéine est résistante à l'action de la Protéinase K, enzyme normalement capable de détruire les protéines synthétisées par l'individu, ce qui nous permet d'éliminer les protéines contenues dans notre organisme lorsqu'elle ne sont plus utiles. Cette résistance à la protéinase K explique donc que les prions qui ne peuvent être éliminés, s'accumulent dans le cerveau et conduisent lentement à sa destruction. "

La PrP du sujet infecté est maintenant parfaitement connue. Elle s'est révélée être l'isoforme d'une protéine normalement présente chez l'individu sain, c'est à dire qu'elle a la même composition qu'une protéine normalement présente dans notre cerveau, mais une conformation différente dans l'espace (une protéine est une succession de composants élémentaires que sont les acides aminés, cette chaîne d'acides aminés constitue la structure primaire de la protéine ; cette chaîne se replie ensuite pour obtenir une conformation qui lui est propre selon les trois dimensions de l'espace (structure secondaire et tertiaire des protéines). C'est cette forme particulière qui explique la résistance de la protéine anormale à la protéinase K.



PrP normale



PrP anormale

On distingue ainsi :

- la *PrP-res* (pour "résistante"), plus rarement appelée PrP-sc (pour "scrapie"), résistante à la protéinase K et responsable de la maladie.
- la *PrPsen* (pour sensible) ou *PrP-c* (pour "cell"), protéine « normale », sensible à la protéinase K. Son rôle chez l'individu sain est encore inconnue. Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 20 chez l'homme.

La présence de la PrP-res conduirait, par interaction avec les molécules PrP-c, à une modification de la forme de la PrP-c qui prendrait la forme d'une PrP-res et deviendrait ainsi résistante à l'action de la protéinase K (réaction en chaîne auto-induite aboutissant à l'accumulation de PrP-res à partir de PrP-c). Cette transformation a lieu au sein des neurones et entraîne la destruction de ces derniers. La PrP-res est alors libérée, non détruite par la protéinase K, et va « contaminer » un neurone avoisinant, entraînant la propagation du phénomène. Dans le système nerveux, la cinétique de multiplication des prions est de type exponentiel et entraîne des taux d'infectiosité considérable ( $10^6$  à  $10^{12}$  particules infectantes par gramme de tissu dans le cerveau).

La PrPc est fabriquée par notre organisme sous l'action d'un gène se trouvant sur le chromosome 20. Cette dimension génétique explique qu'il existe une certaine barrière d'espèce dans la transmission des ATNC responsables des ESST et que la susceptibilité individuelle à pouvoir développer ce type de maladie est différente d'un individu à l'autre. Ainsi, chez l'homme, toutes les formes familiales de MCJ sont associées à des mutations du gène de la PrP (codons 178, 180, 200 et 210 ; un codon étant une partie du code génétique contenu dans le gène, le codon 178 correspond à la partie du gène codant pour le 178<sup>ème</sup> acide aminé composant la protéine PrPc). Les autres formes d'ESST humaines semblent souvent liées à une susceptibilité individuelle liée au polymorphisme du codon 129. La population générale est à 50 % homozygote pour ce codon (les deux brins d'ADN constituant le gène de la PrPc codent tous deux pour le même acide aminé : Méthionine/Méthionine).

ou Valine/Valine) et à 50 % hétérozygote (Met/Val). La majorité des sujets, présentant une MCJ sporadique, sont homozygotes, surtout Met/Met. Les sujets présentant une MCJ iatrogène (hormone de croissance extractive) sont presque tous homozygotes (le plus souvent Val/Val). Les sujets présentant une nv-MCJ sont également homozygotes surtout Met/Met. Ainsi, d'une manière générale, l'homozygotie au codon 129 semble un facteur de susceptibilité vis-à-vis de la maladie.

La résistance physico-chimique des prions est très importante. Le traitement par la soude caustique pure ou par l'hypochlorite de Sodium (eau de Javel) à 2,5 % de chlore pendant 1 heure est efficace de même que la chaleur humide (autoclave) à condition d'exposer ces agents à une chaleur d'au moins 136°C pendant au moins 18 minutes. Les antiseptiques sont inefficaces.

## **TRANSMISSIONS de l'ANIMAL à l'HOMME ?**

La transmission de la tremblante du mouton à l'homme n'a jamais pu être réalisée (barrière d'espèce efficace et mauvaise transmission des ATNC par voie orale).

Les choses apparaissent désormais différentes en ce qui concerne la maladie de « la vache folle ». En Mars 1996, le ministre anglais de la Santé a été amené à faire officiellement état de cette préoccupation devant le parlement. La reconnaissance du nouveau variant de la MCJ (nv-MCJ) pose le problème d'une possible contamination orale par le prion de l'ESB. Et plusieurs résultats expérimentaux sont venus confirmer que c'est bien l'agent de l'ESB qui est responsable du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (le mode de passage de l'agent de l'ESB à l'homme est très probablement oral, consécutif à l'ingestion de certains organes d'animaux malades) :

- L'ESB est transmissible par voie orale aux félinés et est à l'origine de l'Encéphalopathie Spongiforme Féline dont les premiers cas ont été décrits en 1990 (plus de 90 cas recensés en Grande Bretagne à ce jour)
- L'étude de la PrP de 26 cas de MCJ sporadique, 7 cas de MCJ iatrogénique et 10 cas de nv-MCJ, grâce à un marqueur moléculaire a permis de constater que la protéine du prion du groupe nv-MCJ était identique pour l'ensemble des 10 cas et différents de celle des MCJ sporadiques et iatrogéniques.
- L'injection d'extraits de cerveaux (8 cerveaux de vaches atteintes d'ESSB, 6 cerveaux de moutons atteints de tremblante, 6 cerveaux de MCJ sporadique et 3 cerveaux de nv-MCJ) à 4 lignées de souris ayant des réponses différentes et connues selon les souches de prions injectées a permis de constater l'hétérogénéité des souches de tremblante toutes différentes et différentes des souches humaines et bovines, l'homogénéité des souches bovines, toutes identiques pour les 8 bovidés et la similitude de la souche ESB et des souches des 3 cas de nv-MCJ, différentes de celles des cas de MCJ sporadique.

Ces différents constats ont amené les pouvoirs publics français à prendre une série de mesures de santé publique, parmi lesquelles l'interdiction d'utiliser des farines animales pour nourrir les bovidés, l'interdiction d'incorporer des abats à risque et des cadavres d'animaux dans les farines destinées aux porcs et volailles (1996), l'interdiction d'importer des produits

bovins britanniques (1996), l'abattage du troupeau en cas de survenue d'un cas d'ESB, l'interdiction de consommer des parties du bœuf considérées comme dangereuses : cervelle et moelle des animaux de plus de six mois, amygdales des animaux de plus de douze mois, rate, thymus et tout dernièrement, l'interdiction d'utiliser les intestins de tout bovin.

|  |   |
|--|---|
| <b>Catégorie 1</b><br><i>haute infectiosité</i>        | cerveau, moelle épinière, œil   |
| <b>Catégorie 2</b><br><i>infectiosité moyenne</i>      | rate, ganglions lymphatiques, amygdales, iléon, colon proximal, dure-mère, placenta   |
| <b>Catégorie 3a</b><br><i>infectiosité faible</i>      | nerf sciatique, colon distal, glande surrénale, muqueuse nasale, hypophyse (disséquée)  |
| <b>Catégorie 3b</b><br><i>infectiosité minime</i>      | thymus, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas, liquide céphalo-rachidien  |
| <b>Catégorie 4</b><br><i>infectiosité non détectée</i> | caillot sanguin, sérum, lait, colostrum, glande mammaire, muscles squelettiques, cœur, rein, thyroïde, glandes salivaires et salive, ovaires, utérus, testicules, fèces |

**Tableau 1 : Classification des tissus et fluides corporels en fonction de leur titre infectieux dans les ESST naturelles (OMS - 1992)**

A ce jour, il n'a jamais été possible de mettre en évidence la présence d'ATNC dans la viande (muscle squelettique) et le lait de bovins atteints de l'ESB. La consommation de ces aliments apparaît donc dénuée de tout risque de transmission de la maladie.

Plus récemment, d'autres mesures sont venues compléter les précédentes : interdiction totale d'utiliser des farines animales (FVO : farines viande-os) pour nourrir des animaux quels qu'ils soient et dépistage systématique de la maladie chez tout bovin âgé de plus de 30 mois lors de leur abattage.

Enfin, suite à un travail réalisé chez le mouton et ayant permis de montrer que l'ESB peut être transmise par transfusion de sang provenant d'un animal malade de l'ESB, se pose désormais la question du risque transfusionnel chez l'homme. Des mesures viennent d'être prises en France pour limiter au maximum ce risque.

Ces mesures sont-elles toutes nécessaires et apparaîtront-elles à l'inverse suffisantes pour supprimer à l'avenir tout risque de transmission de l'agent de l'ESB à l'homme ? Est-on aujourd'hui à l'aube d'une nouvelle épidémie comme peuvent le laisser penser les résultats de l'analyse évolutive de l'incidence des nouveaux cas diagnostiqués et de la mortalité attribuable au nv-MCJ réalisée par NJ Andrews *et al* (+30%/an) ? Il reste impossible aujourd'hui d'apporter des réponses définitives à ces questions.