

**SECONDE PARTIE : RESISTANCE GENETIQUE A LA TREMBLANTE DU  
MERINOS DE RAMBOUILLET**

[Mycours.com](https://www.mycours.com)

## **I. ELEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA TREMBLANTE DU MOUTON.**

### **A. Epidémiologie et clinique.**

#### **1. Définition des ESST (encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles).**

##### **a. Les différentes ESST chez l'homme et les animaux.**

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, ou ESST, sont un ensemble de maladies neurodégénératives du système nerveux central.

Elles touchent aussi bien l'homme que les animaux (voir tableau 15), et revêtent une importance particulière du fait de la gravité de leurs conséquences, et des problèmes de santé publique qu'elles peuvent entraîner (crise de l'ESB et nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob).

La tremblante classique, connue depuis le XVIIIème siècle, en est un archétype. Elle peut toucher la chèvre, le mouflon et le mouton. C'est à cette dernière espèce que nous limiterons cette bibliographie simplifiée. Bien que la tremblante atypique, connue depuis 1998, soit une préoccupation d'actualité, nous ne la détaillerons pas : dans la suite du texte, le terme de tremblante désigne la tremblante classique.

**Tableau 15 : Les encéphalopathies spongiformes humaines et animales (d'après Sarradin *et al.*, 1997 et Watts *et al.*, 2006), . En italique apparaissent les maladies émergentes, apparues ces dix dernières années.**

<b>Maladie</b>	<b>Hôte</b>
Kuru Maladie de Creutzfeldt-Jakob <i>Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (1996)</i> Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker Insomnie fatale familiale <i>Insomnie familiale sporadique (1999)</i>	Homme
Tremblante <i>Nor-98 et tremblante atypique (1998)</i>	Mouton, chèvre, mouflon
Encéphalopathie spongiforme bovine <i>Encéphalopathie spongiforme bovine amyloïde (2004)</i>	Vache
Encéphalopathie spongiforme féline	Chat, puma, guépard
Encéphalopathie exotique des ongulés	Nyala, grand koudou, oryx...
Maladie du dépérissement chronique	Elan, cerf-mulet

Ces maladies ont en commun les caractères suivants (Sarradin *et al.*, 1997) : période d'incubation longue, lésions spongiformes de l'encéphale entraînant des symptômes nerveux avec mort inéluctable, et enfin possibilité de transmission inter-espèces.

### b. La protéine prion.

Le, ou les agent(s) responsable(s) de ces maladies n'a pas encore été bien identifié, ce n'est ni un virus, ni une bactérie, ni aucune unité connue : on le nomme donc ATNC pour agent transmissible non conventionnel. Il ne provoque chez l'hôte aucune réaction inflammatoire ou immunitaire, et n'a pas d'effet cytopathogène dans des cultures cellulaires. On ne l'a pas non plus visualisé au microscope optique ou électronique (Baron et Madec, 1996).

Différentes hypothèses ont été avancées quant à sa nature. Prusiner publie en 1982 ses découvertes sur le prion (pour lesquelles il a obtenu en 1997 le prix Nobel de physiologie et de médecine). Selon lui, l'agent responsable des ESST serait une simple glycoprotéine, que l'on retrouve dans les dépôts fibrillaires des cerveaux atteints, la protéine prion pour « *proteinaceous infectious particle* », et notée PrP pour « *protease resistant protein* ». La pathogénicité de cette protéine, par ailleurs présente normalement chez tous les individus et de séquence très conservée entre les différentes espèces, serait due à un changement dans sa conformation (Liautard *et al.*, 2002). De plus, la protéine sous sa forme normale est localisée sur la membrane des cellules, alors que sous sa forme pathogène on la retrouve dans le cytoplasme.

L'accumulation de la protéine prion sous sa forme anormale, notée PrP<sup>sc</sup> (pour « *scrapie* »), ou PrP<sup>res</sup> (pour résistante à l'activité de la protéinase K) entraînerait le processus infectieux. C'est cette théorie du « tout protéine » qui reste la plus communément admise, même si d'autres hypothèses ne sont pas complètement exclues (Sarradin et Laude, 2004). Voir Watts *et al.* (2006) pour une synthèse.

### c. Le concept de souches.

Par des expériences d'inoculation de broyats de tissus infectés à des souris, il a été montré (Bruce *et al.*, 1991, cités par Sarradin *et al.*, 1997) des différences entre ces isolats. Celles-ci reposaient sur la période d'incubation, ainsi que sur le profil lésionnel. Ainsi, il existe des souches spécifiques de chaque ESST. Pour la tremblante, on a identifié expérimentalement six souches sur une lignée consanguine, et huit sur une autre (Sarradin et Laude, 2004). Actuellement, la technique de référence de typage des souches repose sur la mesure de la durée d'incubation et le score lésionnel (mesurant la quantité de vacuoles dans

les coupes de cerveaux). Elle est réalisée sur des souris, et les caractéristiques demeurent constantes en fonction de la lignée de souris et de la souche de tremblante.

En ce qui concerne les implications de cette diversité, de nombreuses questions restent aujourd'hui sans réponses (Sarradin et Laude, 2004). On ne sait pas par exemple si la diversité des souches est la même sur le terrain qu'au laboratoire. On ignore aussi leur distribution spatiotemporelle. On sait cependant que les souches ont des préférences alléliques, c'est-à-dire qu'elles infectent préférentiellement les individus d'un génotype donné au gène PrP. Un animal peut être infecté par une ou plusieurs souches (Schelcher *et al.*, 2002). De plus, les souches de tremblante sont bien distinctes de celle de l'ESB (Bruce *et al.*, 2002).

Quant à la sélection des ovins sur la résistance génétique à la tremblante, elle reste valable pour les seules souches dites « classiques ». Il existe en effet des souches dites « atypiques » qui peuvent affecter des individus de génotype résistant à la tremblante classique (Le Dur *et al.*, 2005).

## 2. Signes cliniques de la tremblante.

Après une période d'incubation de 10 mois à plusieurs années (en moyenne un à deux ans), les symptômes suivants apparaissent, variables suivant la souche incriminée et l'individu atteint (d'après Brugère-Picoux *et al.*, 2002 et Meunier, 1981) :

### a. Troubles du comportement.

Ils constituent les premiers signes d'alerte et se manifestent sous différentes formes : regard anxieux, agressivité, isolement volontaire du troupeau, mouvements inhabituels des oreilles ou des naseaux, flehmen, léchage excessif, etc.

Ces troubles ont été étudiés par Healy *et al.* (2002), qui rapporte chez les animaux atteints de tremblante les comportements suivants. Tout d'abord, une modification de la prise alimentaire (les animaux malades mangent plus lentement les concentrés, passent moins de temps à manger du foin), ainsi que de la rumination, significativement réduite. Ceci explique l'amaigrissement fréquemment rapporté dans les cas de tremblante.

De plus, ces animaux semblent se reposer beaucoup moins qu'à l'accoutumée. S'ils passent moins de temps debout, ils adoptent souvent des postures anormales. Aucune manifestation d'agressivité significative n'a été observée chez les malades. Enfin, les comportements de grattage et de mordillement sont fréquents.

L'observation de ces comportements doit donc amener à une suspicion de tremblante.

b. Troubles de la sensibilité.

Ces troubles, très variables, se manifestent par une sensibilité accrue au toucher, à la lumière, au bruit, et enfin au grattage, dû au prurit très souvent observé, et qui a par ailleurs donné son nom anglais à la maladie (« *to scrape* » en anglais signifiant frotter, racler). Ce prurit est un élément très important de la symptomatologie en France, l'animal se frotte aux murs et aux barrières, sa toison prend rapidement un aspect dépenaillé, avec des chutes de laine et des lésions cutanées sévères

c. Troubles neurovégétatifs.

Ptyalisme et incontinence urinaire peuvent également être observés.

d. Troubles moteurs.

Ces symptômes représentent une part importante de la clinique. L'ataxie et une démarche raide sont les premiers signes. On peut aussi observer des mouvements exagérés pour franchir un obstacle, ou une démarche sautillante (d'où provient le nom allemand de la maladie : « *Traberkrankheit* » littéralement « maladie du trot », les animaux trottent des antérieurs et galopent des postérieurs). Enfin, des tremblements ou myoclonies peuvent apparaître, d'où le terme de « tremblante ».

e. Autres symptômes.

Peu fréquents, ils peuvent néanmoins être pris en compte lors du diagnostic. Ainsi, des cécités avec lésions rétiniennes et des bêlements anormaux ont été décrits.

### 3. Diagnostic (d'après Schelcher *et al.*, 2002a, Meunier, 1981).

#### a. Éléments de suspicion.

- *Signes cliniques.*

Ce sont les signes cliniques évoqués dans le paragraphe précédent : modifications du comportement, troubles locomoteurs (ataxie), prurit et mouvements anormaux.

- *Age des malades.*

L'âge des animaux atteints varie généralement de un à cinq ans, voire plus. Les jeunes (moins de dix-huit mois) le sont rarement. De nombreuses études (Petrie *et al.*, 1989), étayent cette affirmation.

- *Durée d'incubation.*

La durée d'évolution demeure variable, mais s'étale généralement sur plusieurs semaines voire plusieurs mois, les symptômes s'aggravent au cours du temps. Ces derniers s'associent de diverses façons, et différemment selon l'élevage d'origine, le stade évolutif, et les individus.

Le diagnostic de tremblante sur les seuls signes cliniques semble donc difficile, c'est pourquoi il convient de recueillir l'anamnèse avec attention, et de pratiquer les examens de laboratoire qui viendront confirmer une suspicion clinique.

#### b. Examens de laboratoire.

Ils sont de deux ordres : détection des lésions microscopiques de l'encéphale grâce à l'histopathologie, et mise en évidence de la protéine prion sous sa forme pathogène, la PrPsc.

- *Examen histopathologique.*

Le diagnostic par cette technique se fait tardivement, car les lésions apparaissent en même temps que les symptômes. De plus, les contraintes liées au prélèvement sont fortes : ce dernier doit être bien conservé et de nature à pouvoir être exploité convenablement (non autolysé, donc prélevé au maximum quelques heures après la mort de l'animal).

La triade lésionnelle classique observée est constituée d'une spongiose du neuropile (zone d'enchevêtrement des axones), d'une vacuolisation intra cytoplasmique neuronale, et d'une prolifération avec hypertrophie astrocytaires.

- *Détection de la PrPsc.*

Pour détecter la protéine prion sous sa forme anormale, trois techniques sont possibles : l'immunohistochimie, Western Blot, et ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*).

#### 4. Modalités de transmission.

Le caractère transmissible de la tremblante par inoculation a été mis en évidence dès 1936 par Cuillé et Chelle.

##### a. Sources de virulence (d'après Schelcher *et al.*, 1991 et 2002b).

Le placenta représente une source particulièrement importante, et son infectiosité a été démontrée avec certitude, mais n'est pas constante. L'agneau peut se contaminer lors des premières tétées au contact de la mamelle souillée par les eaux fœtales et le placenta. Ce dernier peut aussi être ingéré par une brebis voisine et la contaminer. Enfin, en souillant la litière, il peut contaminer l'environnement.

Les autres sources suspectées sont la salive, les fèces, et le jetage. Mais leur infectiosité n'a pas encore été clairement démontrée.

##### b. Transmission intra-espèce (d'après Schelcher *et al.*, 2002b).

- *Horizontale.*

Cette modalité de transmission est établie avec certitude. L'environnement jouerait un rôle important dans la transmission, nettoyage, désinfection et vide sanitaire permettant une réduction importante de l'incidence de la maladie. De plus, il a été prouvé que l'agent pouvait persister au moins seize années dans l'environnement (Georgsson *et al.*, 2006).

- *Verticale.*

La transmission *in utero* n'a pas été démontrée formellement. Ce mode de contamination de la mère à l'agneau est suspecté et encore discuté.

- *Par des vecteurs.*

Différents vecteurs, comme les acariens dans le fourrage, ont été évoqués. Accidentellement, des vaccins ont été mis en cause dans l'apparition de la maladie. Ce fut le cas en Grande-Bretagne (Greig, 1950) ou en Italie (Caramelli *et al.*, 2001).

c. Transmission inter-espèces.

La tremblante est transmissible expérimentalement par inoculation à d'autres espèces de mammifères (souris, hamster, cobaye, bovins, caprins, vison et singes). Mais dans les conditions naturelles, les seules espèces ayant été contaminées à partir d'ovins sont la chèvre et le vison d'élevage (Sarradin *et al.*, 1997).

En ce qui concerne l'homme, aucun lien n'a été démontré à ce jour entre la tremblante et la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

d. Voies d'infection et de dissémination dans l'organisme.

La voie orale serait la voie privilégiée de contamination dans les conditions naturelles (Hadlow *et al.*, 1982).

Après contamination, l'agent se réplique au niveau de l'oropharynx, des amygdales et de l'intestin, puis dans les nœuds lymphatiques correspondants (rétropharyngiens et mésentériques). L'agent infectieux se disséminerait ensuite par voie lymphatique. La longue phase d'incubation correspondrait à une phase de réplication dans les organes lymphoïdes, en particulier la rate (Sarradin *et al.*, 1997, Schelcher *et al.*, 1991). Il y aurait dans un second temps distribution dans le système nerveux via les fibres nerveuses innervant ces organes lymphoïdes.

Cette pathogénie explique le classement des tissus et organes chez le mouton en fonction de leur infectiosité, et l'établissement d'une liste des matériaux à risque spécifiés (MRS) retirés de la consommation humaine.

Au 5 novembre 2007, les statistiques d'épidémiologie de la tremblante en France donnent un nombre de foyers confirmés de 181 en tremblante ovine depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007 (Millemann Y., 2007).