

II- Les principales ESST humaines et animales

Le terme ESST regroupe plusieurs maladies affectant l'Homme et les animaux et présentant des caractéristiques communes. Les différences entre chaque ESST portent sur la pathogénie, les moyens de transmission et la distribution de l'infection aux tissus.

A- Des caractéristiques communes

Les critères communs aux différentes ESST sont les suivants (Detwiler *et al.*, 2000):

- Une longue période d'incubation se comptant en mois voire en années.
- Des maladies neurologiques débilitantes et progressives avec une issue toujours fatale.
- La présence de ce qu'on appelle couramment les « SAF », *scrapie-associated fibrils*, dans les extraits, traités au détergent, de cerveau d'hommes ou d'animaux affectés par ces maladies lors d'observation par microscopie électronique de contraste de phase.
- Des modifications pathologiques limitées au système nerveux central.
- Une transmission possible expérimentalement et naturellement.
- Une impossibilité à induire une réaction immunitaire spécifique chez l'hôte suite à une transmission à partir d'animaux atteints.
- Une possible transmission, au moins expérimentalement, d'une espèce à une autre.

Ces caractéristiques communes aux ESST en font un groupe à part au sein des encéphalopathies. Cependant, elles présentent chacune des spécificités importantes dans le cadre de leur diagnostic, de leur prévention et de leur contrôle.

B- Les ESST humaines

1- Le Kuru

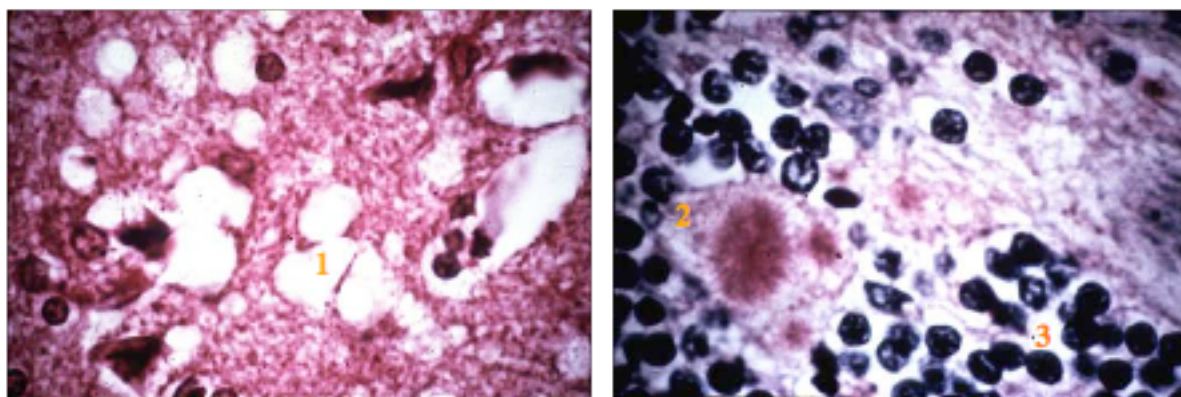
Le Kuru est une maladie neurologique uniquement décrite en Papouasie-Nouvelle Guinée, dans une tribu du district d'Okapa appelée les Fores. Cette tribu était caractérisée par une forte consanguinité et la pratique de rites cannibales importants. Cette maladie fut découverte en 1957 par Gajdusek et Zigas et, depuis sa description, on estime à 2 500 le nombre de morts imputables au Kuru (Detwiler *et al.*, 2000).

L'étude épidémiologique a révélé que les enfants des deux sexes étaient atteints par la maladie (27% des cas), tandis que pour les adultes (73% des cas), la population féminine était 2 à 3 fois plus atteinte que la population masculine. Cette caractéristique de la maladie s'explique par le mode de transmission de l'agent, qui s'effectuait lors des rites funéraires cannibales. Ces rites très particuliers impliquaient en effet le dépeçage et la consommation des cadavres. Le cerveau et les viscères, organes à risque, étaient réservés aux femmes et aux enfants, tandis que les muscles, symbole de force, étaient réservés aux hommes. Cette maladie a causé le décès à l'époque d'entre 1 et 10% de la population par an soit 200 décès chaque année en moyenne.

Du point de vue génétique, il semblerait que le codon 129 du gène codant pour la protéine prion, joue un rôle important dans la durée d'incubation du Kuru et dans la sensibilité à cette maladie. Les survivants les plus âgés de l'épidémie du Kuru sont hétérozygotes M/V au codon 129 (M-méthionine, V-valine) (Lee *et al.*, 2001).

L'aspect clinique de cette maladie est caractérisé par une ataxie cérébelleuse progressive associée à des tremblements et à une incoordination motrice, évoluant vers un état grabataire puis vers une mort relativement rapide (moins d'un an). Au niveau histologique lors de l'étude des tissus cérébraux, on retrouve des lésions similaires à celle de la tremblante du mouton avec une vacuolisation, une mort neuronale et une gliose (Figure 1).

Figure 1: Coupes histologiques de cerveau de patients atteints du Kuru



(1 : Vacuolisation du neuropile, 2 : plaque floride, 3 : gliose)

(Source : Courrier de l'environnement de l'INRA [en ligne], consulté le 15 juin 2011).

Les recherches de Daniel Carleton Gajdusek sur le Kuru lui valurent le prix Nobel de médecine en 1976. Aujourd'hui, et depuis l'arrêt des pratiques cannibales, l'incidence de la maladie a fortement diminué, et seuls 5 à 10 cas par an sont rapportés depuis plusieurs années, apparaissant chez des adultes de plus de 35 ans contaminés à l'époque.

2- La maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une démence sporadique présénile. Elle fut découverte quasi-simultanément par Creutzfeldt et Jakob en 1920 et 1921. Elle se présente sous trois formes classiques, à savoir une forme sporadique représentant 85 à 90% des cas, une forme familiale avec 10 à 15% des cas et une forme iatrogène (liée par exemple à l'utilisation de lots d'hormone de croissance contaminés). Récemment, une forme atypique liée potentiellement à une transmission zoonotique, aussi appelée le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt- Jakob (nvMCJ), a été décrite par des chercheurs britanniques.

Ces différentes formes sont encore aujourd'hui étroitement surveillées du fait de leur issue fatale (Tableau 2).

Tableau 2: Nombre de cas (suspensions et personnes décédées) en France de 1992 à 2011 en fonction des différents types de MCJ

Année	Suspensions signalées	MCJ sporadique	MCJ iatrogène hormone de croissance	Autre MCJ iatrogène	MCJ génétique	nvMCJ certain ou probable décédé	nvMCJ probable non décédé	Total MCJ
1992	71	38	7	2	4	0	0	51
1993	63	35	12	1	7	0	0	55
1994	90	45	5	3	7	0	0	60
1995	112	59	8	1	6	0	0	74
1996	200	68	10	0	10	1	0	89
1997	296	80	6	1	5	0	0	92
1998	457	81	8	1	13	0	0	103
1999	589	92	8	0	5	0	0	105
2000	823	88	9	0	8	1	0	106
2001	1102	109	5	0	15	1	0	130
2002	1046	107	2	2	13	3	0	127
2003	1089	108	8	1	10	0	0	127
2004	887	97	8	0	9	2	0	116
2005	928	83	4	1	10	6	0	104
2006	1314	124	5	0	8	6	0	143
2007	1372	138	1	0	15	3	0	157
2008	1476	105	5	0	12	0	0	122
2009	1485	114	4	0	14	2	0	134
2010	1610	127	0	0	7	0	0	134
2011	672	18	0	0	1	0	0	19

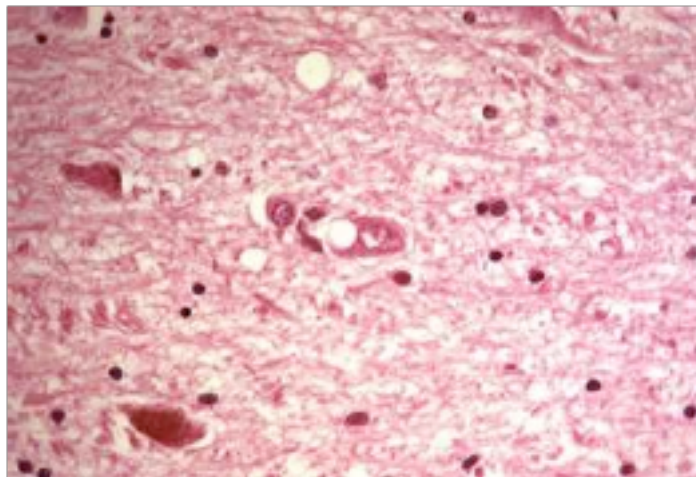
(Source : Institut de veille sanitaire [en ligne], consulté le 15 juin 2011).

a- La forme sporadique

C'est la forme la plus représentée (Tableau 2) et la plus anciennement connue des ESST humaines. Elle atteint les personnes des deux sexes et se déclare généralement entre 50 et 75 ans. La maladie est souvent progressive avec une lente détérioration mentale mais peut aussi être rapide avec des signes neurologiques essentiellement cérébelleux et visuels. Quelle que soit son évolution, le stade terminal sera caractérisé par une démence profonde associée à un mutisme et à l'apparition de myoclonies caractéristiques, suivis inéluctablement par la mort du patient en 2 à 12 mois.

Avant la mort, l'examen du sang et du liquide céphalo-rachidien est normal; seul l'électroencéphalogramme est anormal dans 60% des cas (Kretzschmar *et al.*, 1996). Ainsi, le seul moyen de confirmer le diagnostic est un examen neuropathologique *post-mortem*. Cet examen révèle en histologie les trois signes caractéristiques des ESST qui sont une spongiose diffuse, une déperdition neuronale, ainsi qu'une gliose avec hyperastrocytose (Figure 2).

Figure 2: Les trois lésions des ESST sur une coupe histologique d'un cerveau humain atteint de MCJ



(Source : Courrier de l'environnement de l'INRA [en ligne], consulté le 15 juin 2011).

b- La forme héréditaire

Cette forme suit un mode de transmission de type autosomique dominant. Elle atteint de façon plus précoce les patients (entre 34 et 54 ans). La MCJ héréditaire est le plus couramment associée à une mutation héréditaire du gène de la protéine prion. En effet la protéine prion est considérée par la communauté scientifique comme l'agent infectieux responsable des ESST (Voir III- Les agents infectieux responsables des ESST communément admis : les prions). Ces mutations ont lieu sur le codon 200 (Glu→Lys) le codon 102 (Pro→Leu) et le codon 178 (Acide aspartique→Asparagine) alors que les patients présentant une forme sporadique ont le plus souvent une séquence normale pour ce gène. A l'heure actuelle, plus de 50 mutations différentes ont été identifiées affectant divers codons (145, 171, 183, 210....). D'un point de vue clinique, la maladie est caractérisée par une démence associée à des signes psychiatriques.

c- La forme iatrogène

Cette forme concerne un très faible nombre de cas (Tableau 2) avec diverses origines: contaminations par des instruments de neurochirurgie pourtant stérilisés de manière conventionnelle apparemment inefficace contre le prion; contamination lors de greffes de cornée ou de dure-mère; contamination lors de l'utilisation thérapeutique de dérivés hypophysaires d'origine humaine (hormones de croissance).

Depuis 1992, 115 personnes sont décédées suite à une contamination par la prise d'hormones de croissance et 13 autres cas suite à d'autres origines iatrogènes. (Tableau 2) Ces décès liés à une contamination par l'hormone de croissance sont une préoccupation majeure en santé publique; en effet il est impossible de déterminer si un patient a été traité par un lot infectieux ou non.

Lorsque l'inoculation de l'agent a lieu directement dans le système nerveux central, la période d'incubation est de 10 à 30 mois et la démence est le premier signe clinique. En revanche lorsque l'infection a lieu par voie périphérique comme pour les hormones de croissance, la période d'incubation est supérieure à 5 ans et peut atteindre 35 ans. Ces patients présentent alors essentiellement une ataxie cérébelleuse.

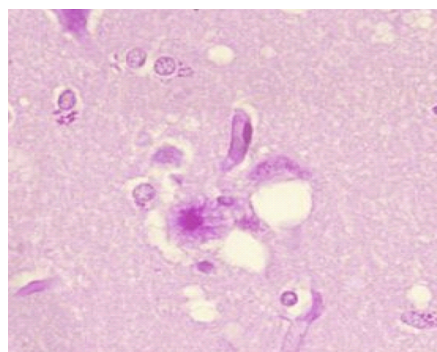
Actuellement, des mesures sont prises afin d'éviter une contamination iatrogène : sélection des donneurs de cornée, modification des procédures de stérilisation du matériel chirurgical et utilisation de matériel à usage unique, interdiction des greffes de dure-mère depuis 1994 et utilisation d'hormone de croissance recombinante (synthétisée par génie génétique).

d- Le nouveau variant ou forme atypique de la MCJ

Cette forme présente quelques différences cliniques et anatomopathologiques avec la MCJ classique et a été découverte par des chercheurs britanniques dans les années 90. Dans une publication dans *The Lancet*, le 6 avril 1996, ceux-ci ont décrit 10 cas de MCJ atypiques, pouvant être liés à l'agent de l'ESB, découverts entre 1994 et 1995 chez des jeunes britanniques (Will *et al.*, 1996). Les caractéristiques les distinguant de la forme classique sont:

- Atteinte généralement des individus jeunes (moyenne d'âge inférieure à 30 ans).
- Symptômes proches du Kuru et de la MCJ iatrogène, soit une prédominance de la démence ainsi que des signes psychiatriques précoces.
- Durée moyenne de la maladie d'environ 13 mois alors que la forme classique dure environ 6 mois.
- Electroencéphalogramme non spécifique.
- Présence de protéine modifiée (PrPres) dans des tissus périphériques comme les amygdales
- Unicité importante chez ces patients de l'examen histologique : ils possèdent en plus des signes histologiques classiques, de nombreuses plaques florides constituées d'un dépôt de PrPres entouré de vacuoles lui donnant un aspect de fleur (Figure 3).

Figure 3: Coupe de cerveau illustrant une plaque floride caractéristique du nouveau variant de la MCJ



(Source: Beauvais, 2005)

Rapidement, un lien entre le nouveau variant de MCJ et l'ESB a été suspecté avec une transmission par voie alimentaire. En effet la découverte du nouveau variant de MCJ au Royaume-Uni a eu lieu 10 ans après l'épidémie d'ESB, durée compatible avec le temps d'incubation des ESST humaines. Les études expérimentales réalisées par la suite sont venu confirmer le lien entre le nvMCJ et l'ESB:

- L'inoculation de l'agent de l'ESB à des singes a entraîné des lésions en forme de fleur (plaques florides) similaires à celles décrites précédemment dans le cas des patients atteints de nvMCJ (Lasmézas *et al.*, 1996).
- La transmission expérimentale de l'ESB et du nvMCJ à des souris montre que ces deux agents possèdent des propriétés biologiques identiques (Bruce *et al.*, 1997, Hill *et al.*, 1997).

L'existence d'une souche de prion commune à l'ESB et au nvMCJ est donc pratiquement certaine. La découverte de cette nouvelle forme de maladie s'accompagne de conséquences désastreuses sur le plan économique et politique, sans oublier celui de la santé publique.

Le total des cas recensés du nvMCJ dans le monde est de 224 cas au mois de Mars 2011, dont la majorité (175 cas) en Grande Bretagne (*The National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit* [en ligne], consulté le 20 juin 2011).

3- Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Cette maladie est également une affection héréditaire se transmettant selon un mode autosomique dominant. Plusieurs mutations ponctuelles du gène de la protéine PrP ont été décrites mais la mutation la plus fréquente concerne le codon 102 (Proline→Leucine). Elle touche des individus âgés de 30 à 50 ans et son incidence reste faible (1 à 10 cas pour 100 millions de personnes par an dans le monde). Les signes cliniques sont variés, les principaux étant une ataxie cérébelleuse, des troubles de la déglutition et de la phonation évoluant vers un état grabataire et une démence. La durée d'évolution varie de 3 à 10 ans. Enfin, au niveau histologique, on retrouve dans l'ensemble du cerveau d'abondants dépôts de protéines sous forme de plaques amyloïdes concentriques.

4- L'insomnie fatale familiale

Cette maladie héréditaire très rare touche des individus âgés en moyenne de 40 à 60 ans et évolue vers le décès des patients environ 14 mois après le début des symptômes. Elle se caractérise par une mutation ponctuelle du gène PrP aux codons 178 et 179 (Belay, 1999). Les signes cliniques sont assez particuliers: l'insomnie fatale familiale provoque une atrophie importante du thalamus entraînant une destruction du sommeil paradoxal et la perte des fuseaux du sommeil. S'en suivent un état grabataire et la mort du malade en environ une année.

C- Les ESST animales

1- La tremblante des petits ruminants

Première ESST découverte au XVIII^{ème} siècle, elle était un des fléaux de l'époque. La tremblante touche essentiellement les ovins et plus épisodiquement les caprins. Il existe par ailleurs une transmission naturelle de la maladie entre ovins et caprins. Aujourd'hui en France, 13 foyers ont été déclarés en 2011 au 4 Mai 2011: 3 foyers de tremblante classique chez les ovins et 10 foyers de tremblante atypique (7 chez les ovins et 3 chez les caprins). Au total, depuis 1996, 1337 foyers de tremblante ont été recensés en France (Ministère de l'agriculture [en ligne], consulté le 20 juin 2011).

La maladie est présente dans de nombreux pays mais l'Australie et la Nouvelle-Zélande semblent indemnes (Gavier-Widen *et al.*, 2005).

La période d'incubation de la maladie varie entre 2 et 5 ans chez les ovins. La période clinique dure quant à elle 1 an environ chez les ovins et n'excède souvent pas 6 mois chez les caprins. Les races ovines Suffolk, Manech à tête rousse, Hampshire et Vendéen semblent particulièrement sensibles à la maladie (Tyler et Middleton, 2004).

Les signes cliniques commencent par une dysorexie associée à une perte de poids, puis du prurit, d'abord localisé puis étendu, provoquant des lésions cutanées qui deviennent sévères à terme (Figure 4), et enfin des troubles neurologiques. Ces derniers consistent souvent en un penchement de la tête, des fasciculations musculaires et une incoordination locomotrice (Figures 5 et 6). L'animal peut également présenter une hyperesthésie et une hypermétrie. Par la suite, l'animal apparaît déprimé, à l'écart du troupeau, et des troubles de la déglutition, de l'audition et une cécité peuvent survenir. Au stade final l'animal reste en décubitus latéral et peut subir des crises convulsives avant de mourir (Tyler et Middleton, 2004).

Figure 4: Prurit occasionnant des lésions cutanées lors de tremblante (Cliché J. Brugère-Picoux)

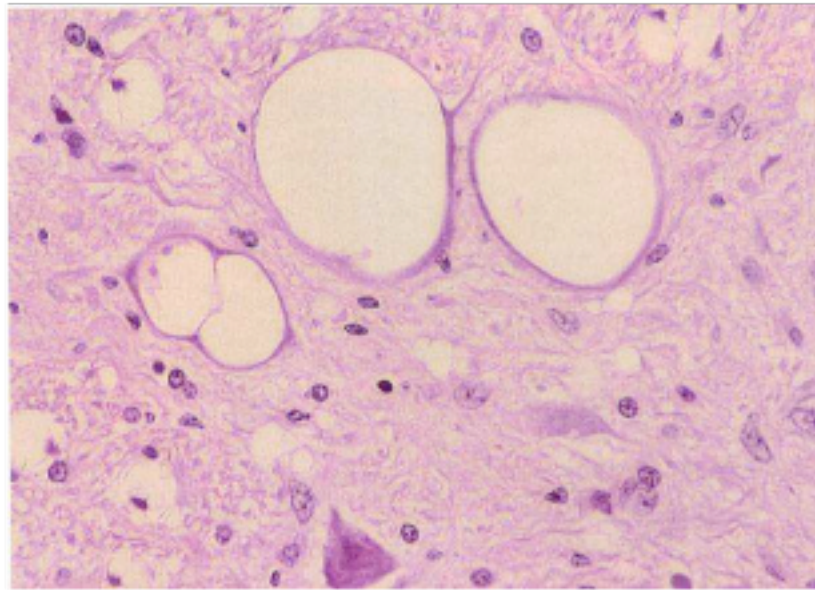


Figures 5 et 6: Troubles locomoteurs chez une brebis atteinte de tremblante (Clichés J. Brugère-Picoux)



Les lésions histologiques sont classiques des ESST (lésions neurodégénératives avec vacuolisation des neurones) et sont présentes dans l'encéphale, avec parfois la présence de plaques amyloïdes (Figure 7). Toutefois, la distribution des lésions dans le cerveau et la distribution périphérique de la PrPres dépendent de la souche du prion et du génotype de l'animal atteint.

Figure 7: Lésions de vacuolisation entraînant l'aspect spongiforme caractéristique sur une coupe histologique de bulbe rachidien d'un animal atteint de tremblante.



(Source: Ferrer *et al.*, 2002)

La sensibilité des ovins à la tremblante est largement déterminée par le polymorphisme du gène codant pour la PrP. Trois codons semblent être déterminants pour la sensibilité à la tremblante : les codons 136, 154 et 171. Ces différents codons vont décider de la position de 5 acides aminés, l'Alanine (A), l'Arginine (R), l'Histidine (H), la Glutamine (Q) et la Valine (V). Ces acides aminés vont conditionner la sensibilité ou la résistance de l'animal à la tremblante. Les différents allèles codant pour les variants de la protéine PrP sont désignés par trois lettres correspondant aux acides aminés en position 136, 154 et 171. Ainsi, les allèles Alanine en 136 et Arginine en 154 et 171 (combinaison codifiée ARR) sont liés à une résistance de l'animal à la tremblante classique. Au contraire, les allèles Valine en 136, Arginine en 154 et Glutamine en 171 (combinaison codifiée VRQ) confèrent une grande sensibilité à la tremblante (Andreoletti *et al.*, 2002). Les animaux au génotype « résistant » ne développeront pas la maladie mais peuvent en revanche être des porteurs asymptomatiques. Ainsi, les génotypes des animaux constitués par ces 5 combinaisons alléliques (ARR, ARQ, AHQ, ARH et VRQ) vont correspondre à une sensibilité à la tremblante plus ou moins marquée (Tableau 3).

Tableau 3: Résistance à la forme classique de la tremblante selon le génotype

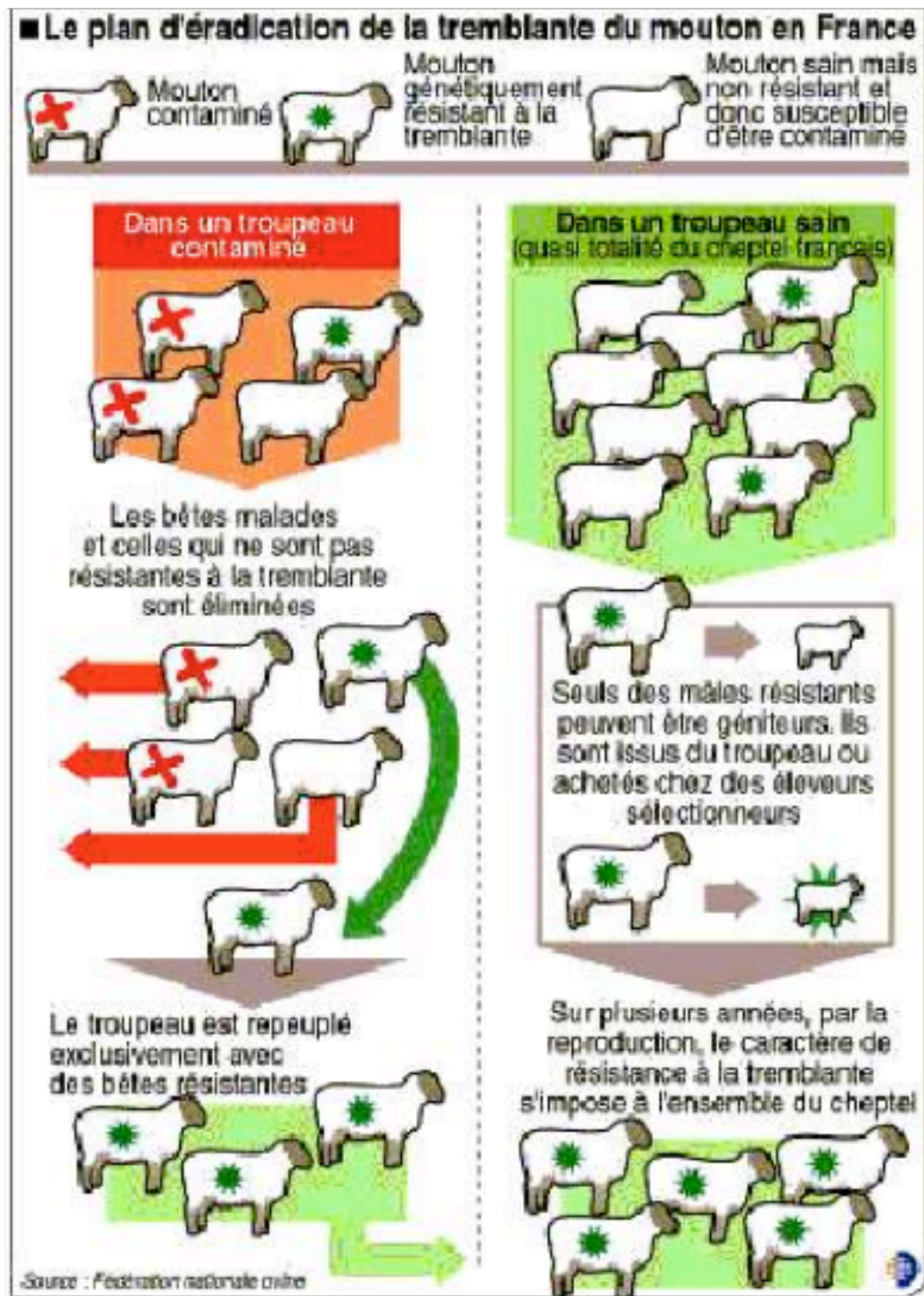
Allèles	ARR			AHQ		ARQ			VRQ	
Génotypes	ARR	ARR	ARR	ARR	AHQ	AHQ	AHQ	ARQ	ARQ	VRQ
Complets	ARR	AHQ	ARQ	VRQ	AHQ	ARQ	VRQ	ARQ	VRQ	VRQ
Simplifiés	R/R	R/S			S/S					
Comportement par rapport à la tremblante	Résistant			Intermédiaire				Sensible		

(Source: Brochard, 2005)

La maladie se transmet de manière horizontale. Une transmission verticale *in utero* ou *peripartum* est également supposée (Tyler et Middleton, 2004). Les agneaux nés de mère infectée ont un plus grand risque de développer la maladie que des agneaux nés de mère saine (Andréoletti *et al.*, 2002). En effet, le placenta, qui contient l'agent infectieux, est une source d'infection pour les petits, ainsi que pour les autres ovins du troupeau et les caprins.

En l'absence de traitement, la lutte contre la tremblante classique repose uniquement sur le contrôle des élevages. La stratégie d'assainissement combine des mesures de génotypage et d'euthanasie sélective des animaux de génotype sensible. Dans les élevages indemnes, l'accent est mis sur la production de moutons génétiquement résistants (Figure 8).

Figure 8: Intervention de la sélection génétique dans la prévention et l'éradication de la tremblante en France

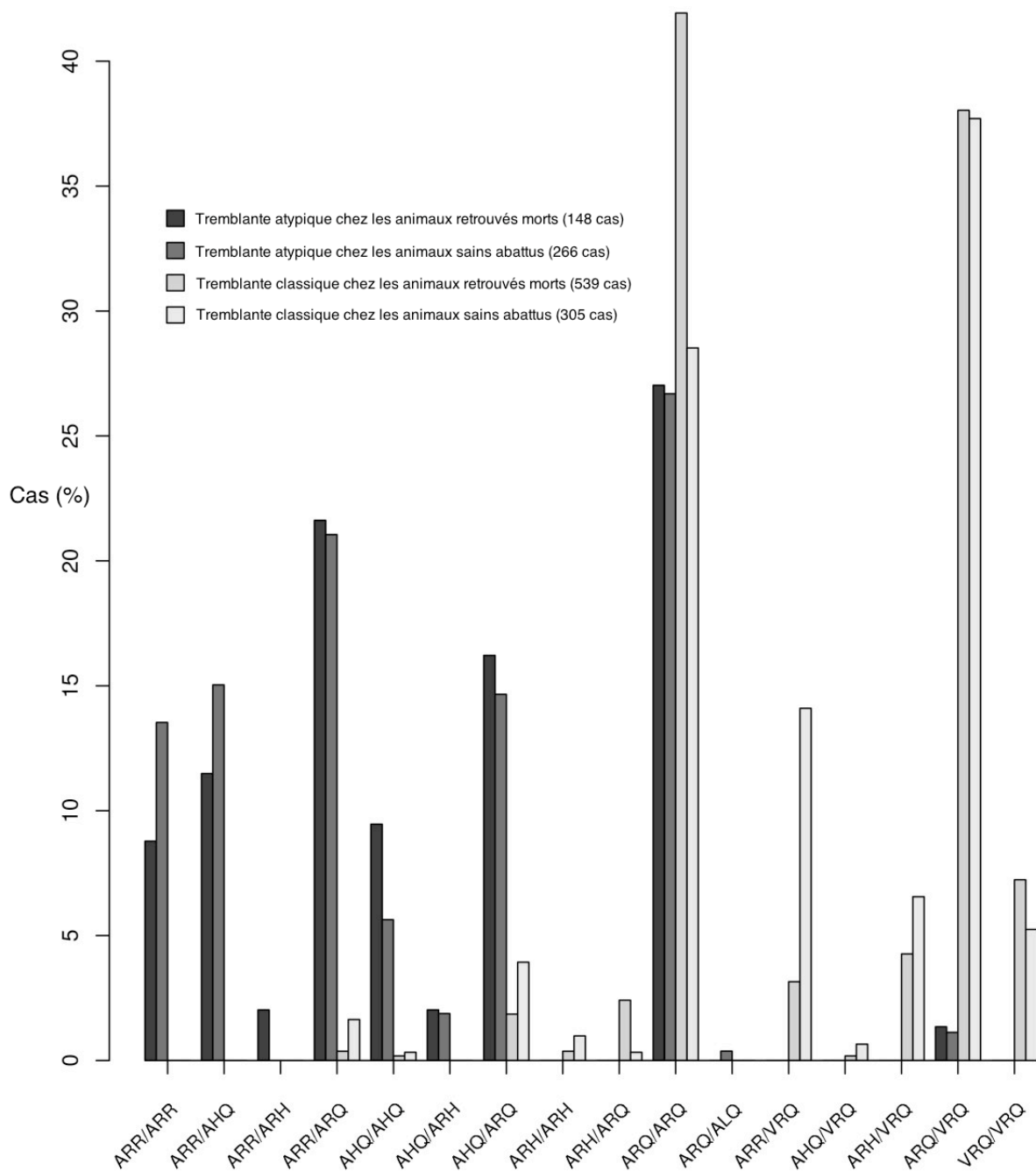


(Source: Dupres [en ligne], consulté le 20 juin 2011).

Depuis 1998, des formes inhabituelles de tremblante ont été détectées chez les petits ruminants. La première forme atypique de tremblante a été décrite en Norvège et est nommée Nor98 (Benestad *et al.*, 2003). Aujourd'hui de nombreux cas de tremblante atypique ont été détectés dans de nombreux pays, dont un cas en Nouvelle-Zélande pourtant indemne de tremblante classique (Anonyme, 2006). A titre d'exemple, en France en 2010, 32 foyers de forme atypique de la tremblante ont été confirmés pour 4 foyers de tremblante classique.

L'étude de Benestad et al. publiée en 2003 portant sur 5 brebis atteintes de tremblante atypique a permis de déterminer les caractéristiques de la souche Nor98. Tout d'abord, les génotypes des animaux atteints dans cette étude sont les génotypes AHQ/AHQ et hétérozygotes AHQ/ARQ. Le génotype des animaux atteints semble ainsi être une particularité liée à cette souche atypique de tremblante. En effet, aucune atteinte d'animaux homozygotes VRQ/VRQ n'a été rapportée, alors que ce génotype est considéré comme hypersensible à la forme classique de la tremblante. Depuis de nombreux cas de tremblante atypique ont été décrits, et en particulier chez des animaux dont le génotype était ARR/ARR, et donc considérés comme résistants à la forme classique de la tremblante (Figure 9).

Figure 9: Distribution des génotypes des animaux atteints de tremblante classique et atypique en Europe entre 2002 et 2006.



Légende : Les animaux sains abattus correspondent à des animaux dont les tests pratiqués à l'abattoir ont permis la découverte fortuite d'une atteinte de tremblante chez ces animaux *a priori* sains.

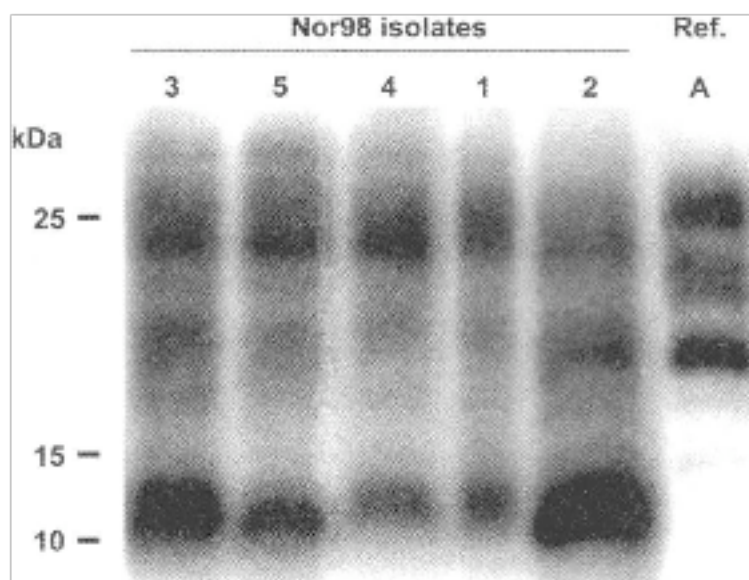
(Source: Fediaevsky *et al.*, 2008)

Du point de vue épidémiologique et symptomatique, la tremblante atypique touche des animaux plus âgés (3 à 5 ans) et les symptômes sont plus discrets (ataxie mais pas de prurit).

Les cas de Nor98 présentent sur les coupes histologiques d'encéphale une spongiose de faible intensité. Les lésions se situent principalement dans le cortex cérébelleux et dans le cortex cérébral. La région de l'obex est totalement épargnée dans la tremblante atypique, alors que c'est la zone principalement atteinte dans la tremblante classique (Benestad *et al.*, 2003).

Enfin dans l'étude de Benestad *et al.* de 2003, l'électrophorèse en Western Blot révèle que les cas atteints par la souche atypique Nor98 montrent une bande basse majeure à la hauteur de 10-12 KDa (Figure 10). Cette bande basse est caractéristique des cas de Nor98 et n'existe pas dans le cas de référence atteint par la tremblante classique. Le profil des cas atteints de tremblante atypique à Nor98 est donc un profil multi bande de 3 à 5 bandes avec une bande basse majeure.

Figure 10: Profil en Western Blot des PrPres des cas de l'étude de Benestad *et al.* en 2003. Ces profils correspondent à 5 cas atteints par la souche Nor98 et un cas de référence atteint de tremblante classique (A).



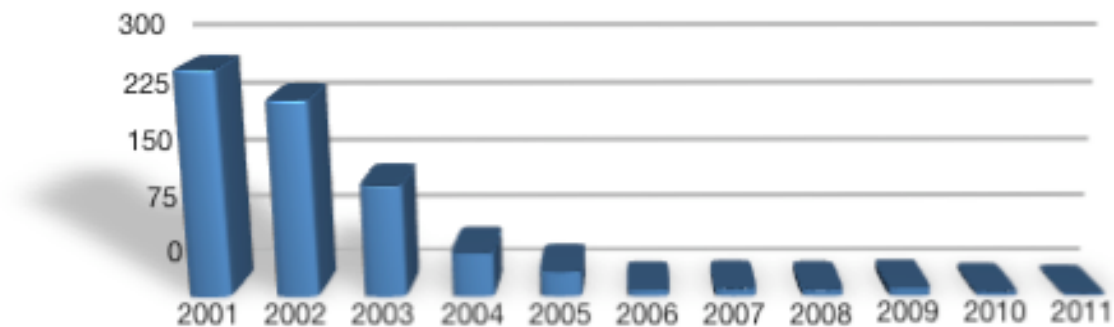
(Source: Benestad *et al.*, 2003)

La tremblante atypique est considérée aujourd'hui comme sporadique et spontanée. Elle pose plusieurs problèmes. En effet, les animaux aux génotypes résistants à la tremblante naturelle (ARR/ARR) y sont sensibles, il semble donc évident que la sélection basée sur les principes de la tremblante classique ne peut plus être valable face à ces nouvelles formes. D'autre part, aucune étude à ce jour n'a permis de déterminer si cette nouvelle ESST est transmissible ou non à l'homme. De nouvelles précautions doivent être prises pour écarter tout risque de contamination humaine si cette éventualité se confirme.

2- L'encéphalopathie spongiforme bovine

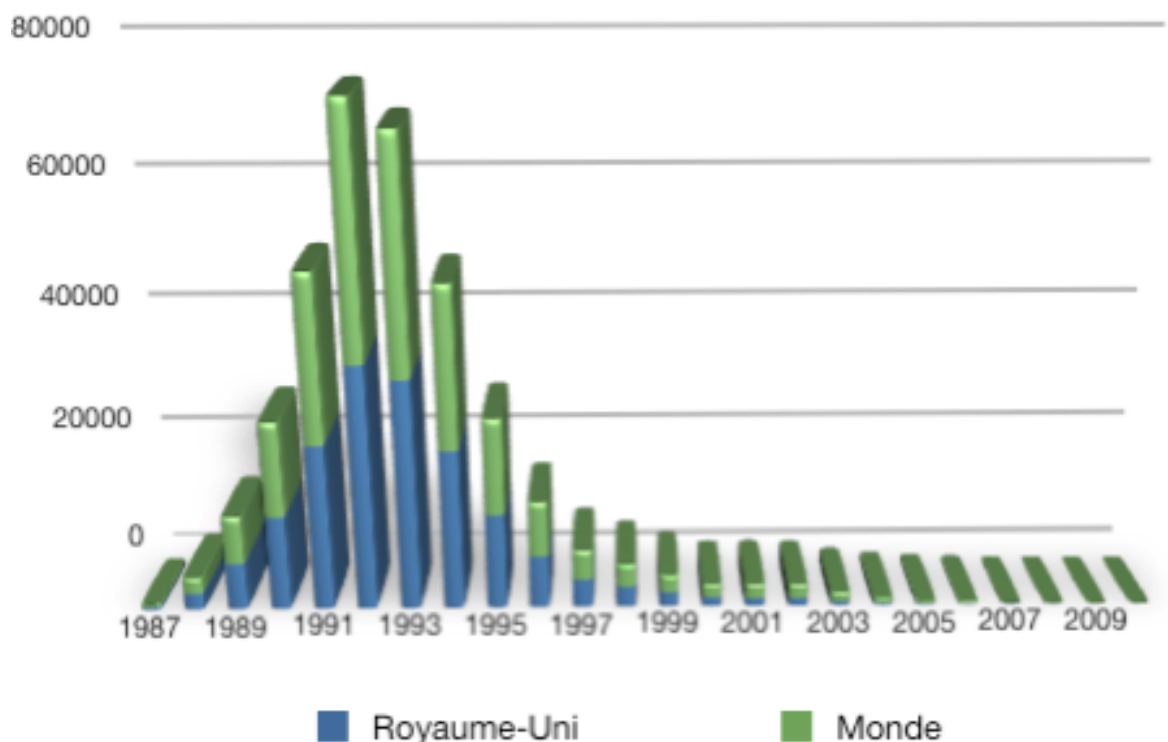
L'ESB est une maladie chronique dégénérative atteignant le système nerveux central des bovins. Ses caractéristiques sont valables pour tous les ruminants sauvages en captivité. Les premiers cas d'encéphalopathie spongiforme bovine ont été découverts au Royaume-Uni entre 1985 et 1986 (Wells *et al.*, 1987). Cette maladie a pris toute son importance lors de l'épizootie de 1992-1993 en Grande-Bretagne, où on relevait environ 1000 cas par an, ce qui eût un impact considérable sur l'industrie agro-alimentaire (Brugère-Picoux, 1995). Depuis les années 2000, la maladie semble diminuer partout dans le monde et notamment en France où le nombre de cas détectés est stable depuis 2006 (Figures 11 et 12).

Figure 11: Evolution du nombre de cas d'ESB en France par an depuis 2001



(Source : d'après Ministère de l'agriculture [en ligne], consulté le 4 août 2011).

Figure 12: Evolution du nombre de cas d'ESB au Royaume-Uni et dans le monde par an depuis 1987



(Source: d'après Organisation mondiale de la santé [en ligne], consulté le 4 août 2011)

L'ESB touche essentiellement les vaches adultes de 3 à 7 ans sans prédisposition sexuelle ou raciale. Au niveau des signes cliniques, la maladie se caractérise par une modification du comportement et des troubles moteurs. Le premier signe d'appel est, dans la plupart des cas, la modification du comportement de l'animal avec une nervosité, un refus d'entrer en salle de traite, des réactions violentes lors de manipulation, un animal à l'écart du reste du troupeau, qui gratte le sol, se lèche le mufle et grince des dents parfois. Cela est généralement associé à des troubles locomoteurs avec, tout particulièrement, une ataxie locomotrice du train postérieur. Parfois, une posture caractéristique avec des membres ramenés sous le corps avec un rehaussement du train postérieur et une queue relevée, ainsi qu'une possible hypermétrie, une démarche hésitante, des chutes fréquentes et un relevé difficile sont notés. Les animaux présenteront une détérioration de l'état général avec un amaigrissement, une baisse de production laitière. L'appétit sera généralement conservé sauf si l'animal a des difficultés de préhension des aliments. Une aggravation des troubles moteurs allant jusqu'au décubitus survient quelques temps plus tard (Brugère-Picoux, 1995). La durée d'incubation de la maladie est de 2 à 5 ans et la durée moyenne de la phase clinique est de 6 à 8 semaines.

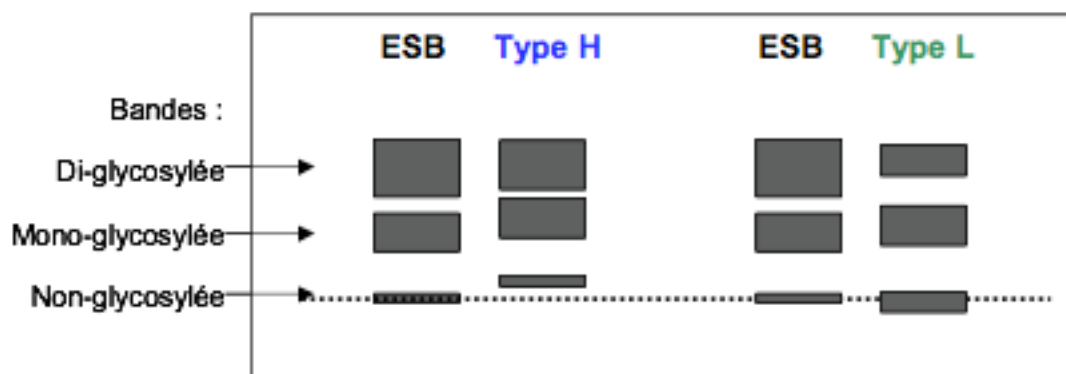
Les études épidémiologiques ont rapidement mis en cause l'utilisation des farines alimentaires destinées à engraisser les animaux, riches en protéines et fabriquées à partir de déchets de viande et d'os provenant des carcasses de mouton et de bovins, ainsi que des déchets des ateliers d'équarrissage et des abattoirs (Wilesmith *et al.*, 1991). Cette utilisation intensive de farines animales a entraîné une large dissémination de l'agent infectieux par voie alimentaire et l'apparition d'un nombre important de cas d'ESB, non seulement au Royaume-Uni (Figure 12), mais aussi dans le reste de l'Europe. Au Royaume-Uni, le nombre de cas d'ESB a atteint son apogée entre 1992 et 1993 avec plus de 30 000 cas identifiés chaque année. C'est en juillet 1988, que l'interdiction d'utilisation des farines sera décrétée au Royaume-Uni pour les bovins et seulement en juillet 1990 pour la France et en juin 1994 pour la Communauté Européenne. Suite à ce décret, une décroissance progressive du nombre de cas d'ESB s'amorce au Royaume-Uni (Anderson *et al.*, 1996).

En ce qui concerne les autres pays européens, l'apparition des cas d'ESB a été attribuée à l'importation des animaux et des farines animales en provenance du Royaume-Uni. Des cas ont par la suite été identifiés au Japon, aux Etats-Unis et au Canada notamment.

Grâce à l'ensemble des mesures prises pour lutter contre l'avancée de l'ESB, l'épidémie devrait s'éteindre d'ici quelques années. En 2010, 37 cas ont été recensés dans le monde selon l'OIE (Figure 12).

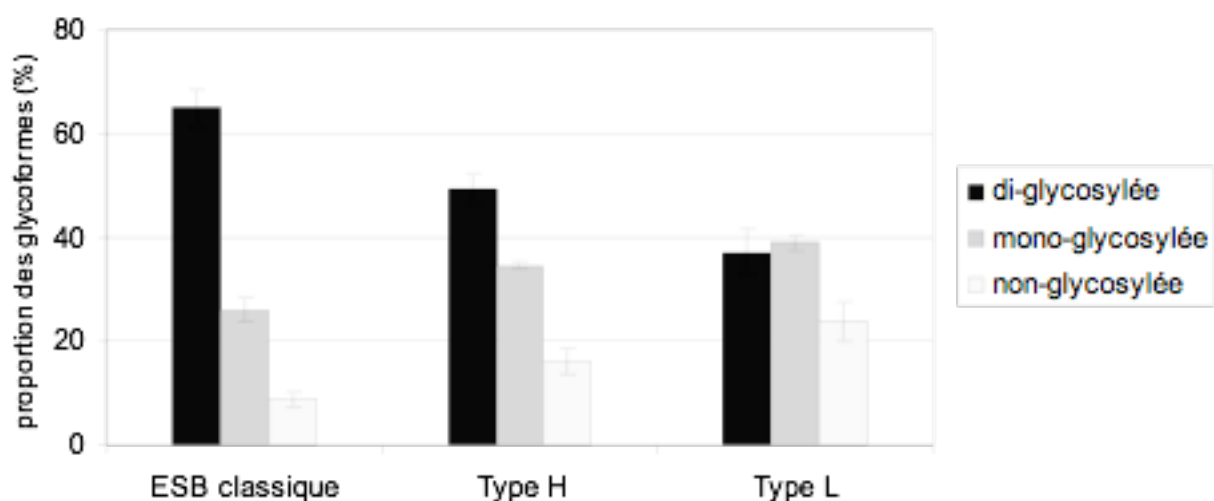
Les études menées sur l'ESB chez les bovins atteints en Europe ont longtemps suggéré une remarquable unicité de la souche à l'origine de la maladie (Collinge *et al.*, 1996). Cependant, des études menées sur les caractéristiques moléculaires de la protéine prion pathologique ou PrPres par la technique de Western Blot ont permis d'identifier deux autres souches d'ESB, un type H (High) identifié par Biacabe *et al.* en 2000 (Biacabe *et al.*, 2004) et un type L (Low) aussi appelée souche BASE (*Bovine Amyloïde Spongiform Encephalopathy*) identifié par Casalone *et al.* en 2004 (Casalone *et al.*, 2004). Ces souches se différencient par le poids moléculaires des différentes bandes di-, mono- et non-glycosylées de la PrPres (Baron *et al.*, 2007), mais aussi par l'intensité de ces bandes (Figures 13 et 14).

Figure 13: Représentation schématique des différents types de PrPres (ESB classique, type H et type L) par la technique de Western Blot



(Source: Morniat *et al.*, 2006)

Figure 14: Distribution des glycoformes des différents types de PrPres (ESB classique, type H et type L)



(Source: Morniat *et al.*, 2006)

La découverte de nouvelles souches d'ESB pose la question de l'origine de celles-ci et plusieurs hypothèses ont été avancées sans savoir encore aujourd'hui laquelle est valable: un changement majeur de l'agent de l'ESB, une recombinaison avec un autre agent d'ESST présent chez l'animal comme l'agent de la tremblante par exemple ou l'existence préalable de ces formes mais découvertes seulement aujourd'hui par l'avancée des méthodes d'analyse de la PrPres. L'apparition de ces souches dites atypiques a réinstauré la crainte de l'ESB.

3- L'encéphalopathie spongiforme des ruminants sauvages en captivité

Entre 1986 et 1994, 14 cas d'encéphalopathie spongiforme ont été décrits chez des ruminants sauvages en captivité dans des zoos en Grande-Bretagne. Il s'agit d'un oryx d'Arabie, d'un Nyala, d'un oryx gazelle, de six grands Koudou, de quatre élands et d'un oryx algazelle, appartenant tous à la famille des bovidés.

Ces animaux ont reçu une alimentation supplémentée en farines de viande et d'os et ils ont eux aussi été contaminés par l'agent de la vache folle.

4- L'encéphalopathie spongiforme des félidés

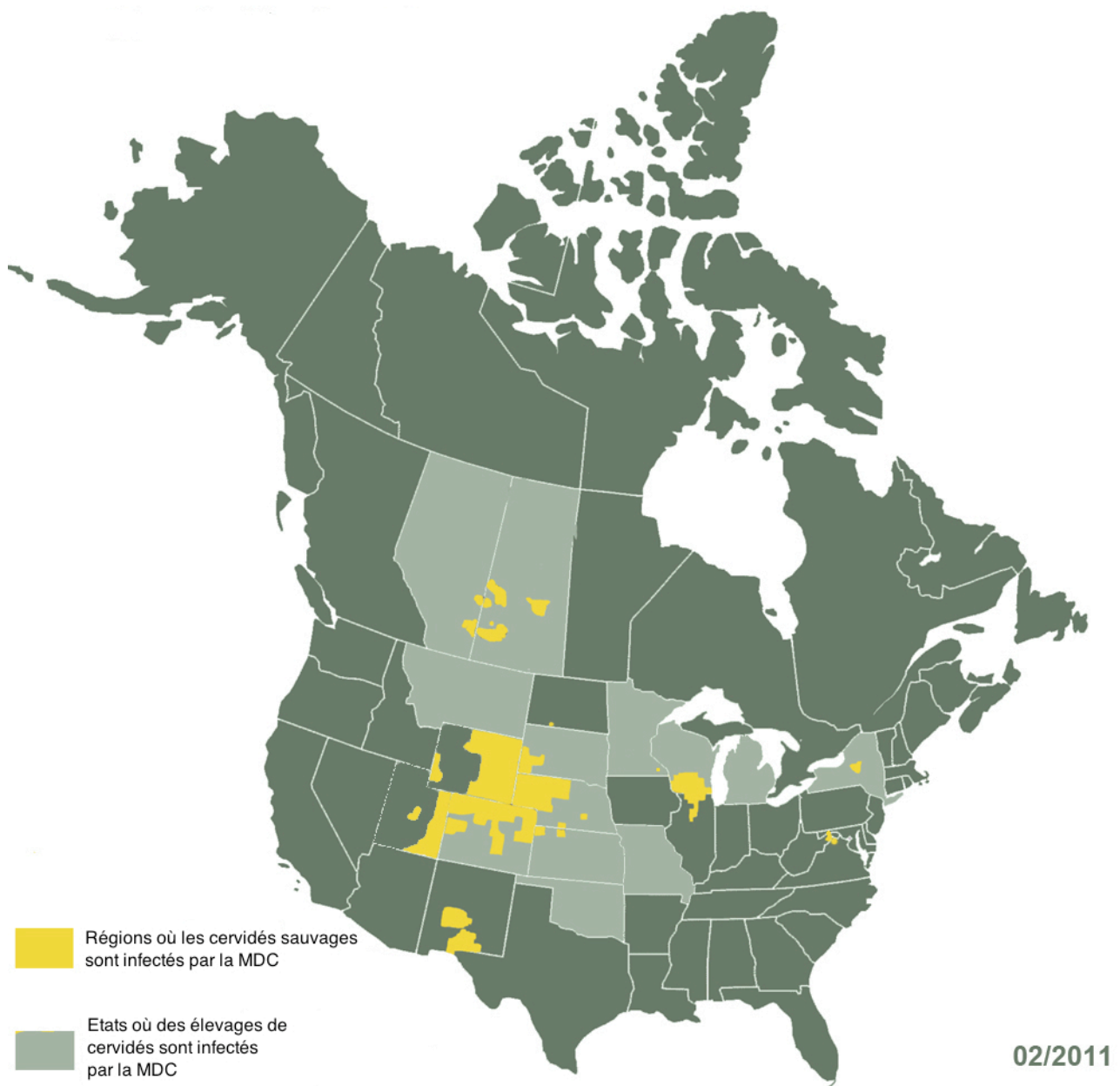
L'encéphalopathie spongiforme féline, elle fut rapportée pour la première fois en 1989, au Royaume-Uni, chez un chat siamois. Depuis, une centaine de cas ont été signalés au Royaume-Uni et quelques cas en dehors. Parmi les espèces en captivité atteintes par l'ESF, se trouvent des félins (guépard, puma, ocelot, tigre), des primates, des bisons et des antilopes. Les principaux troubles, liés à la maladie, apparaissent surtout chez l'adulte de plus de 4 ans et consistent en une ataxie, des troubles du comportement (agressivité et torpeur), des tremblements et des convulsions. La maladie évolue ensuite en quelques semaines vers la mort.

L'agent responsable n'a pu être distingué de l'agent de l'ESB, utilisé pour le typage chez les souris, suggérant que cette maladie correspond à la forme de l'ESB chez les félins (Detwiler *et al.*, 2000).

5- La maladie du dépérissement chronique des cervidés

Le premier cas de la maladie du dépérissement chronique des cervidés (CWD pour « Chronic Wasting Disease ») est connu depuis 1967, et a été décrit en 1980 par Williams et Young (Williams et Young, 1980). Seule ESST rencontrée chez les animaux sauvages, elle a été décrite chez trois espèces de cervidés d'Amérique du Nord vivant libres ou en captivité : le cerf mulet, le wapiti des montagnes rocheuses et le cerf de Virginie. Elle a été rapportée tout d'abord dans les états du Colorado et du Wyoming, pour s'étendre par la suite dans de nombreux états des Etats-Unis et au Canada (Figure 15). La découverte de deux foyers en Corée du Sud en 2001 et 2004 sur des wapitis importés du Canada a relancé la crainte d'une épidémie de la maladie à l'échelle mondiale (Sohn *et al.*, 2002).

Figure 15: Répartition géographique des cas de MDC au Canada et aux Etats-Unis au 01/02/2011.



(Source: *Chronic Wasting Disease Alliance* [en ligne], consulté le 10 août 2011)

La prévalence de la maladie est très élevée comparée aux autres ESST. On l'estime de 3 à 5% dans les effectifs sauvages et de 50 à 80% dans les effectifs captifs (Moutou, 2005).

La particularité de cette maladie à prions est qu'elle est considérée comme contagieuse et infectieuse. Elle peut se transmettre directement par voie orale entre les animaux dans chaque espèce atteinte (Adjou, 2005 a) et il semble également qu'elle peut se transmettre indirectement entre les trois espèces par l'intermédiaire de l'environnement (Miller et Williams, 2003).

La maladie atteint des animaux âgés de trois à cinq ans, avec une période d'incubation moyenne de seize mois. Le signe clinique le plus frappant de cette maladie, et qui lui a valu son nom, est l'amaigrissement progressif de l'animal malade. On retrouve également une polydipsie, une polyurie, des grincements de dent, une hypersalivation et des tremblements. La mort survient fréquemment par pneumonie suite à une fausse déglutition et l'issue est de toute façon toujours fatale.

En histopathologie on observe un aspect spongiforme de la matière grise de la moelle épinière, de la medulla oblongata, du pons, du mésencéphale, du thalamus, de l'hypothalamus et du cortex cérébelleux.

L'intérêt pour cette maladie est survenu, comme pour toutes les ESST, avec la découverte du passage de l'ESB à l'Homme. Les chasseurs et les éleveurs de cerfs et wapitis étant en contact étroit avec les animaux, cette maladie est étudiée avec intérêt. De ce fait, des mesures pour limiter sa dissémination ont été mises en œuvre en Amérique du Nord fondées sur la mise en place de tests de dépistage, l'éradication des animaux atteints et la surveillance des éleveurs et chasseurs.

6- L'encéphalopathie spongiforme du vison

Cette encéphalopathie fut décrite pour la première fois par Hartsough et Burger en 1965 (Hartsough et Burger, 1965). Elle est actuellement rapportée au Canada, en Finlande, en Allemagne, en Russie et aux USA, où elle atteint le vison d'élevage. Cette maladie est particulièrement redoutable car elle entraîne une morbidité-mortalité de 50 à 100% selon les élevages. Les signes cliniques sont des troubles du comportement : hyperexcitabilité, agressivité, perte de la propreté. S'ensuivent une ataxie, une somnolence et une agressivité pouvant conduire à des mutilations. La mort survient après 3 à 8 semaines d'évolution.

L'hypothèse sur l'origine de la contamination proposée est la contamination par voie alimentaire à partir de carcasses de moutons atteints de la tremblante ou de bovins atteints d'ESB (Detwiler *et al.*, 2000).