

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 12/02/2020  
Par MARTEAUX Konny

---

**Les maladies à prions : pathologies, traitements et prévention.**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Gervois Philippe, Maitre de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s)** : Hermann Emmanuel, Maitre de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s)** : Linxe Olivier, Docteur en Pharmacie



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## *Remerciements*

### ***A mon Directeur de thèse, M. Phillippe Gervois,***

Pour avoir accepté de prendre part à ce projet. Merci pour votre relecture à la fois constructive et très enrichissante. Merci pour votre soutien, je ferai de mon mieux pour honorer celui-ci à travers mon parcours professionnel.

### ***A M. Emmanuel Hermann, Membre du jury,***

Merci de faire partie de mon jury. Merci pour votre relecture. Merci d'avoir été aussi un professeur à l'écoute de ses élèves, je ferai de mon mieux pour vous honorer tout au long de mon parcours professionnel.

### ***A M. Olivier Linxe, Membre du jury,***

Merci de faire partie de mon jury. Merci pour ta relecture et tes conseils. Merci pour tes entraînements réguliers au commentaire d'ordonnance, de m'avoir écouté, soutenu, instruit et souvent fait rire tout au long de mon parcours professionnel.

### ***A mes parents,***

Qui m'ont permis de pouvoir faire mes études, de m'avoir poussé à donner le meilleur de moi-même. Je vous dois en grande partie ma réussite. Merci d'avoir été là dans les moments plus difficiles, et dans de nombreux moments de bonheur. Je vous serai à jamais reconnaissant, aucune phrase ne pourrait résumer à quel point je vous aime tous les deux.

### ***A mon oncle Eric,***

Tu es parti cette année, j'espère que de là où tu es tu recevras ce message, je pense très fort à toi, tu me manques énormément, mais je sais que tu es en paix.

### ***A ma future filleule au moment où j'écris ces lignes,***

Tu n'es pas encore là mais je serais un cousin et surtout un parrain qui sera là pour t'épauler, te guider dans la vie et être là pour toi à chaque instant.

### ***A mes grands-parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines et mes petites sœurs,***

Je vous remercie de m'avoir supporté pendant toutes ces années, je vous reste à jamais reconnaissant, je vous embrasse bien fort.



*A tous mes amis de fac, de collègue et lycée et toutes les personnes que j'ai rencontré,*

Nos moments ensemble m'ont rempli le cœur de bonnes choses et m'ont permis de traverser de nombreuses épreuves. Vous êtes ma force et je serais la vôtre.

*A toute l'équipe de la Pharmacie de Sars,*

Vous m'avez appris énormément de choses durant ces 6 années, je vous dois énormément. Vous étiez là quand j'avais besoin de réponse, quand j'avais besoin de rire, quand j'étais complètement perdu. Vous m'avez permis d'être moins stressé au quotidien à travers vos enseignements, de m'avoir appris à me débrouiller dans de nombreuses situations. Je l'ai souvent dit mais vous êtes une équipe au top et je suis extrêmement heureux d'avoir pu en faire partie. Merci à vous de tout cœur.

*A l'équipe de la pharmacie de Wignehies,*

Bien que mon passage parmi vous fut bref, j'ai pu apprendre énormément de chose dans une équipe soudée et à l'écoute. Merci beaucoup.

*A ma nouvelle équipe à la pharmacie de Trélon,*

Merci de m'avoir déjà très bien intégré, je ferais de mon mieux pour vous rendre fier au quotidien et que l'on soit une équipe encore plus soudée.

## Table des matières

I.	<i>Table des abréviations</i> .....	15
II.	<i>Table des figures</i> .....	16
III.	<i>Lexique</i> .....	18
IV.	<i>Introduction</i> .....	19
V.	<i>Définition des protéines « prions »</i> .....	20
a.	<i>Historique</i> .....	20
i.	<i>Découverte de la protéine « Prion » et apparition dans les populations humaines et animales</i> .....	20
ii.	<i>Historique des mesures clés mises en place quant à la contamination animale par les prions</i> .....	21
iii.	<i>Historique des mesures clés mises en place quant à la contamination humaine par les prions</i> .....	24
iv.	<i>Historique des premiers essais pour les traitements</i> .....	25
b.	<i>La protéine prion</i> .....	25
i.	<i>Les Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) et protéines prions</i> .....	25
ii.	<i>Codage génétique de la protéine prion</i> .....	26
iii.	<i>La protéine prion physiologique PrP<sup>C</sup></i> .....	26
<u>1.</u>	<i>Structure 3D de la PrP<sup>C</sup></i> .....	27
<u>2.</u>	<i>Traitement de la PrP<sup>C</sup> dans la cellule</i> .....	28
<u>3.</u>	<i>Rôles physiologiques de la PrP<sup>C</sup></i> .....	30
<u>a.</u>	<i>PrP<sup>C</sup> et régulation du cuivre</i> .....	30
<u>b.</u>	<i>PrP<sup>C</sup> et transduction du signal</i> .....	31
<u>c.</u>	<i>PrP<sup>C</sup> et système immunitaire</i> .....	31
<u>d.</u>	<i>PrP<sup>C</sup> et protection contre la mort cellulaire programmée</i> .....	32
<u>e.</u>	<i>Rôle de la PrP<sup>C</sup> dans les fonctions du SNC</i> .....	32
c.	<i>Protéine prion pathologique et physiopathologie</i> .....	34
i.	<i>Généralités</i> .....	34
ii.	<i>Entrées et contamination par les protéines prions</i> .....	35
iii.	<i>Structure de la PrP<sup>SC</sup> et comparaison avec la PrP<sup>C</sup></i> .....	35
iv.	<i>Formation et caractérisation des oligomères mal conformés</i> .....	37
v.	<i>Structure des oligomères mal conformés</i> .....	38
vi.	<i>La conversion de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup></i> .....	39
vii.	<i>Les souches de prion</i> .....	41
viii.	<i>Notion de contamination et barrière intra et inter-espèce</i> .....	42
ix.	<i>Mécanismes infectieux et neurotoxicité de la PrP<sup>SC</sup></i> .....	43
x.	<i>Invasion neuronale dans le SNC</i> .....	45
xi.	<i>De la formation de dépôt de PrP<sup>SC</sup> à la mort neuronale</i> .....	45

<u>1.</u>	<i>Le dépôt de PrP<sup>Sc</sup> dans les cellules du SNC</i>	45
<u>2.</u>	<i>Les mécanismes inflammatoires provoqués par la PrP<sup>Sc</sup></i>	47
<u>3.</u>	<i>La spongiose</i>	49
<u>4.</u>	<i>Altération du système de transmission synaptique</i>	50
<u>5.</u>	<i>La mort neuronale</i>	51
<b>VI.</b>	<b><i>Les principales pathologies à prions</i></b>	<b>52</b>
a.	<i>Animales</i>	52
i.	<i>Les Encéphalopathies Spongiformes Bovines (ESB)</i>	52
<u>1.</u>	<i>Contexte</i>	52
<u>2.</u>	<i>Les 2 types d'ESB</i>	53
<u>3.</u>	<i>Transmission et propagation</i>	54
<u>4.</u>	<i>Symptômes et diagnostic</i>	55
<u>5.</u>	<i>Risques pour la santé publique</i>	56
ii.	<i>La tremblante</i>	57
<u>1.</u>	<i>Contexte</i>	57
<u>2.</u>	<i>Epidémiologie et transmission</i>	57
<u>3.</u>	<i>Répartition géographique</i>	58
<u>4.</u>	<i>Signes cliniques</i>	58
<u>5.</u>	<i>Diagnostic</i>	59
iii.	<i>La maladie débilite chronique</i>	59
<u>1.</u>	<i>Contexte</i>	59
<u>2.</u>	<i>Signes cliniques et diagnostic</i>	59
<u>3.</u>	<i>Transmission et contamination</i>	60
<u>4.</u>	<i>Diagnostic</i>	61
iv.	<i>Autres ESST animales</i>	61
b.	<i>Humaines</i>	62
i.	<i>La maladie de Creutzfeldt-Jakob</i>	62
<u>1.</u>	<i>Classification et caractéristiques principales</i>	62
<u>a.</u>	<i>La MCJ sporadique (« aléatoire »)</i>	62
<u>b.</u>	<i>Les formes héréditaires</i>	63
<u>c.</u>	<i>Les MCJ acquises : Le Kuru</i>	64
<u>2.</u>	<i>Diagnostic</i>	65
<u>a.</u>	<i>Généralités</i>	65
<u>i.</u>	<i>Diagnostic de la MCJ sporadique</i>	65
<u>ii.</u>	<i>Diagnostic de la vMCJ et MCJ iatrogène</i>	68
<u>b.</u>	<i>Les différentes formes cliniques</i>	70
<u>c.</u>	<i>Diagnostic des patients suspects en phase précoce</i>	70
<u>d.</u>	<i>Diagnostic différentiel</i>	71
<u>e.</u>	<i>Efficacité</i>	73

ii.	<i>L'insomnie fatale familiale (IFF)</i> .....	73
	<u>1.</u> <i>Contexte et découverte</i> .....	73
	<u>2.</u> <i>Epidémiologie</i> .....	74
	<u>3.</u> <i>Clinique et diagnostic</i> .....	74
	<u>4.</u> <i>Physiopathologie</i> .....	75
iii.	<i>Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)</i> .....	76
	<u>1.</u> <i>Généralités et physiopathologie</i> .....	76
	<u>2.</u> <i>Signes cliniques</i> .....	76
	<u>3.</u> <i>Diagnostic</i> .....	77
c.	<i>Relation entre pathologies à prions et d'autres pathologies</i> .....	78
	i. <i>Relation entre prion et maladie d'Alzheimer</i> .....	79
	ii. <i>Relation entre prion et maladie de Parkinson</i> .....	80
	iii. <i>Relation entre prion et la sclérose latérale amyotrophique</i> .....	81
	iv. <i>Relation entre prion et maladie de Huntington</i> .....	81
	v. <i>Rôle potentiel de la PrP<sup>C</sup> dans le développement du cancer, la progression et la résistance aux médicaments</i> .....	81
	vi. <i>Rôle potentiel des prions dans le diabète et les pathologies cardio-vasculaires</i> .....	84
	vii. <i>Pathologies similaires chez l'animal</i> .....	84
<b>VII.</b>	<b><i>Traitement</i></b> .....	<b>85</b>
a.	<i>Chez l'animal</i> .....	85
b.	<i>Chez l'Homme</i> .....	85
	i. <i>Contexte</i> .....	85
	ii. <i>Historique de la thérapeutique développée contre les prions</i> .....	85
	<u>1.</u> <i>Les polyanions et les mimétiques d'héparines</i> .....	85
	<u>2.</u> <i>Thérapeutique des petites molécules</i> .....	86
	<u>3.</u> <i>La thérapie antimicrobienne</i> .....	88
	<u>4.</u> <i>Les autres molécules testées</i> .....	90
	iii. <i>Relations structure-activité et pharmacocinétique</i> .....	92
	<u>1.</u> <i>Les 2-aminothiazoles</i> .....	92
	<u>2.</u> <i>Les arylpipérazines</i> .....	94
	<u>3.</u> <i>Les arylamides</i> .....	95
	iv. <i>Stratégie alternative dans l'identification des composés anti-prions</i> .....	96
	<u>1.</u> <i>Screening à haut débit complémentaires</i> .....	96
	<u>2.</u> <i>Les oligonucléotides</i> .....	97
	<u>3.</u> <i>Screening in silico</i> .....	97
	<u>4.</u> <i>Les polythiophènes</i> .....	97
	<u>5.</u> <i>Le ciblage des cascades toxiques</i> .....	98
	v. <i>L'immunothérapie, la clé des traitements anti-prions ?</i> .....	100
	<u>1.</u> <i>Les immunothérapies à base d'anticorps</i> .....	100
	<u>a.</u> <i>Le ciblage d'épitopes spécifiques</i> .....	100

<u>b.</u>	<i>L'immunisation passive</i>	100
<u>c.</u>	<i>L'immunisation active</i>	101
<u>d.</u>	<i>Approche par Ac Anti-prion à base de gènes</i>	101
<u>2.</u>	<i>Difficultés rencontrées en immunothérapie par les épitopes spécifiques à une pathologie</i>	101
<u>3.</u>	<i>Difficultés liées à l'utilisation des vaccins à anticorps</i>	102
<u>4.</u>	<i>Immunothérapie cellulaire</i>	103
<u>a.</u>	<i>Les vaccins CD</i>	103
<u>b.</u>	<i>Le transfert adoptif de LT CD4</i>	104
vi.	<i>Utilisation de filtres bifonctionnels et leucofiltration</i>	105
vii.	<i>Thérapeutique de l'insomnie fatale familiale</i>	106
viii.	<i>Thérapeutique du Syndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker</i>	108
ix.	<i>Prise en charge de la MCJ</i>	108
<u>1.</u>	<i>La prise en charge médicale</i>	108
<u>2.</u>	<i>La prise en charge sociale</i>	109
<u>a.</u>	<i>Les démarches administratives</i>	109
<u>b.</u>	<i>Les aides à domicile</i>	110
<u>c.</u>	<i>Les mesures de protection</i>	111
<u>3.</u>	<i>La prise en charge psychologique</i>	111
<u>4.</u>	<i>Les traitements symptomatiques</i>	112
<u>5.</u>	<i>Le maintien de l'autonomie motrice</i>	113
<b>VIII.</b>	<b><i>Surveillance sanitaire et épidémiologie</i></b>	<b>114</b>
a.	<i>Surveillance sanitaire des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées</i>	114
i.	<i>Présentation et contexte de la création du Réseau National de Surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées</i>	114
ii.	<i>Partenaires du réseau</i>	114
iii.	<i>Objectifs du réseau</i>	115
iv.	<i>Fonctionnement du réseau</i>	115
b.	<i>Notification, signalement et épidémiologie</i>	116
i.	<i>Chez l'animal</i>	117
<u>1.</u>	<i>L'ESB</i>	117
<u>2.</u>	<i>La tremblante</i>	118
<u>3.</u>	<i>La maladie débilante chronique</i>	120
ii.	<i>Chez L'Homme</i>	123
<u>1.</u>	<i>La MCJ</i>	123
<u>2.</u>	<i>L'IFF</i>	126
<u>3.</u>	<i>Le syndrome de GSS</i>	126
<b>IX.</b>	<b><i>Méthodes de prévention</i></b>	<b>127</b>
b.	<i>Dans l'industrie pharmaceutique : aspects réglementaire en France</i>	128
i.	<i>Evaluation des risques liés aux ATNC</i>	129

<u>1.</u>	<i>Niveaux de risque des patients</i>	129
<u>2.</u>	<i>Classement d'infectiosité des tissus humains</i>	130
<u>3.</u>	<i>Actes invasifs à risque vis-à-vis des ATNC</i>	130
ii.	<i>Produits et procédés efficaces contre les ATNC</i>	131
<u>1.</u>	<i>Préambule : Le Protocole Standard Prion</i>	131
<u>2.</u>	<i>Produits et procédés, inactivation et élimination</i>	132
iii.	<i>Les dispositifs médicaux (DM)</i>	133
<u>1.</u>	<i>Sélection des DM et procédures permettant de prévenir et limiter le risque</i>	133
<u>a.</u>	<i>Choix du DM</i>	133
<u>b.</u>	<i>Choix de la procédure</i>	133
<u>2.</u>	<i>Techniques et modalités de traitement des DM réutilisables</i>	136
<u>a.</u>	<i>Procédure</i>	136
<u>b.</u>	<i>Modalités particulières de prise en charge des DM</i>	139
<u>c.</u>	<i>Modalités de séquestration, destruction et remise en service des DM</i>	140
<u>3.</u>	<i>Traitement des effluents liquides et déchets issus du traitement</i>	141
iv.	<i>Prévention des risques professionnels</i>	143
<u>1.</u>	<i>Prévention des risques chimiques</i>	143
<u>2.</u>	<i>Prévention des risques infectieux</i>	145
v.	<i>Impact économique</i>	146
vi.	<i>Cas particuliers</i>	147
<u>1.</u>	<i>Cas des Produits Sanguins Labiles (PSL):</i>	147
<u>2.</u>	<i>Cas des médicaments dérivés du sang</i>	148
<u>3.</u>	<i>Cas des patients suspects ou atteints dialysés</i>	148
<u>4.</u>	<i>Cas d'une intervention pratiquée en urgence</i>	148
c.	<i>Dans l'industrie agro-alimentaire</i>	149
i.	<i>Prévention et contrôles</i>	149
ii.	<i>Exemple de la protection des troupeaux canadiens contre la tremblante</i>	149
iii.	<i>La sélection des individus génétiquement résistants à la tremblante en France</i>	151
d.	<i>Dans la population en générale</i>	152
<b>X.</b>	<b><i>Conclusion</i></b>	<b>153</b>
<b>XI.</b>	<b><i>Annexes</i></b>	<b>154</b>
a.	<i>Annexe 1</i>	154
b.	<i>Annexe 2</i>	155
c.	<i>Annexe 3</i>	155
d.	<i>Annexe 4</i>	156
e.	<i>Annexe 5</i>	158
f.	<i>Annexe 6</i>	159
<b>XII.</b>	<b><i>Bibliographie</i></b>	<b>160</b>

## *I. Table des abréviations*

<b>AA</b> : Acides Aminés	<b>MDC</b> : Maladie Débilante Chronique
<b>Ac</b> : Anticorps	<b>MDO</b> : Maladie à Déclaration Obligatoire
<b>ACIA</b> : Agence Canadienne d'Inspection des Aliments	<b>MDR</b> : Multi Drug Resistant (Multi résistant aux médicaments)
<b>ATNC</b> : Agents Transmissibles Non Conventionnels	<b>MDS</b> : Médicaments Dérivés du Sang
<b>ARS</b> : Agence Régionale de Santé	<b>MRS</b> : Matières à Risques Spécifiées
<b>BHE</b> : Barrière Hémato-Encéphalique	<b>NMDA</b> : N-Méthyl-D-Aspartate
<b>CDC</b> : Center for Disease Control and prevention	<b>N-Ter</b> : Position N-Terminale
<b>C-Ter</b> : Position C-Terminale	<b>OIE</b> : Organisation Mondiale de la santé animale
<b>DM</b> : Dispositif Médical	<b>ORF</b> : Open Rating Frame (Cadre de Lecture Ouvert)
<b>DWI</b> : Image Pondérée en Diffusion	<b>PK</b> : Protéinase K
<b>EEG</b> : Electroencéphalogramme	<b>PrP</b> : Protease Resistant Protein
<b>ESB</b> : Encéphalopathie Spongiforme Bovine	<b>PrP<sup>C</sup></b> : Celular Protease Resistant Protein
<b>ESST</b> : Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles	<b>PrP<sup>RES</sup></b> : PrP Résistante à la protéase
<b>EST</b> : Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles	<b>PrP<sup>SC</sup></b> : Scrapie Protease Resistant Protein
<b>FVO</b> : Farines de Viande et d'Os	<b>PSL</b> : Produits Sanguins Labiles
<b>GB</b> : Grande Bretagne	<b>PSP</b> : Protocole Standart Prion
<b>GPI</b> : Glycosyl Phosphatidyl Inositol	<b>SAF</b> : Scrapie Associated Fibrils
<b>IFF</b> : Insomnie Fatale Familiale	<b>SGSS</b> : Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
<b>INSERM</b> : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	<b>sPrP<sup>SC</sup></b> : Sensible Scrapie Protease Resistant Protein
<b>IRM</b> : Imagerie par Résonance Magnétique	<b>TEP</b> : Tomographie par Emission de Positions
<b>LCR</b> : Liquide Céphalo-Rachidien	<b>UE</b> : Union Européenne
<b>MCJ</b> : Maladie de Creutzfeldt-Jakob	<b>vMCJ</b> : Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

## ***II. Table des figures***

**Figure n°1** : Schéma de la structure primaire et tridimensionnelle de la protéine prion entière chez les mammifères.

**Figure n°2** : Schéma de la structure protéique et du traitement protéolytique de la PrP<sup>C</sup> dans les cellules humaines.

**Figure n°3** : Représentation schématique de la propagation de la PrP<sup>SC</sup> dans les cellules neuronales du SNC.

**Figure n°4** : Comparaison de la structure protéique de PrP<sup>C</sup> et PrP<sup>SC</sup>.

**Figure n°5** : Modèle structurel alternatif proposé pour la PrP<sup>SC</sup>.

**Figure n°6** : Spongiose disséminée à l'intérieur du cortex cérébral, associé à une raréfaction neuronale chez un patient atteint de la MCJ sporadique. x62.5.

**Figure n°7** : Vache atteinte d'ESB.

**Figure n°8** : Mouton atteint de tremblante.

**Figure n°9** : Cerf montrant des signes de maladie débilitante chronique du cervidé.

**Figure n°10** : Electroencéphalogramme au cours de la MCJ sporadique.

**Figure n°11** : Aspect par IRM au cours de la MCJ.

**Figure n°12** : Arbre décisionnel de la démarche diagnostic pour la MCJ.

**Figure n°13** : Diffusion des lésions selon la durée de la pathologie.

**Figure n°14** : Comparaison des mécanismes analogues à des prions et de la neurotoxicité dans les maladies neurodégénératives.

**Figure n°15** : Structures chimiques utilisées dans les premières études d'efficacité du prion.

**Figure n°16** : Résumé des relations structure-activité pour les analogues de 2-AMT.

**Figure n°17** : Structures chimiques et les paramètres pharmacocinétiques des composés 2-AMT, y compris la C<sub>max</sub> et l'ASC du cerveau, ont été conservés en dernier après un gavage oral de 10 mg/kg.

**Figure n°18** : Pouvoir anti-prion et paramètres pharmacocinétiques des arylpipérazines.

**Figure n°19** : Les structures chimiques et les paramètres pharmacocinétiques des arylamides, y compris la C<sub>max</sub> et l'ASC du cerveau, ont été observés en dernier après un gavage oral de 10 mg/kg.

**Figure n°20** : Structures chimiques de composés supplémentaires qui prolongent la survie des souris infectées par le prion.

**Figure n°21** : Mécanisme d'action de l'anticorps SN6b.

**Figure n°22** : Nombre de cas d'ESB officiellement authentifiés par pays européens entre 1987 et 2014.

**Figure n°23** : Evolution de la tremblante classique de 2002 à 2015.



**Figure n°24** : Cartographie de la MDC en Amérique du Nord, 2007.

**Figure n°25** : Cartographie de la MDC en Amérique du Nord, actualisée en juillet 2019.

**Figure n°26** : Nombre de cas décédés certains ou probables de MCJ en France par année de signalement pour les suspicions, par année de décès pour les cas de MCJ décédés (Mise à jour du 03/09/2018).

**Figure n°27** : Cas d'ESB déclarés au RU et cas de vMCJ décédés au RU.

**Figure n°28** : Vue en coupe transversale de l'intérieur du cerveau.

**Figure n°29** : Coupe longitudinale de l'encéphale.

**Figure n°30** : Schéma du neurone et de la fente synaptique.

**Figure n°31** : Tableau des différentes pathologies à prions, voies de transmission et contaminations inter-espèces.

**Figure n°32** : Critères diagnostiques des différentes pathologies à prions chez l'Homme.

**Figure n°33** : Tableau de classification des tissus à risque pour les prions selon l'OMS 2010.

**Figure n°34** : Tableau des actes à risques de transmission des prions.

### ***III. Lexique***

**Abasie** : Impossibilité de marcher, d'origine neurologique.

**Ataxie** : Trouble de la coordination des mouvements d'origine neurologique.

**Chancelante** : Qui manque de stabilité, d'équilibre et qui risque de tomber.

**Cheptel** : Ensemble des animaux d'une catégorie de bétail dans une exploitation, un pays.

**Chorée** : manifestation neurologique faisant partie des mouvements involontaires, anormaux et incontrôlables, pouvant notamment être source d'abasie.

**Déclaration obligatoire** : elle consiste à recueillir des informations aussi exhaustives que possible concernant tous les cas de maladies dites « maladies à déclaration obligatoire » auprès des biologistes et des médecins. Elle met en jeu 2 procédures : le signalement et la notification.

**Dystonie** : trouble moteur caractérisé par des contractions musculaires intenses et involontaires, prolongées, qui provoquent des attitudes et des postures anormales, de tout ou d'une partie du corps.

**Equarrissage** : Collection, dénaturation, traitement et valorisation des animaux ou parties d'animaux morts ou de carcasses animales.

**Mutisme akinétique** : inertie des muscles, impossibilité de parler et absence de mouvements spontanés excepté ceux des yeux.

**Plaques amyloïdes** : Substance extracellulaire résistante aux protéases qui présente une structure en feuillet  $\beta$ .

**Pléiotrope** : qui détermine plusieurs caractères phénotypiques.

#### *IV. Introduction*

La découverte des protéines prions a ouvert de nouvelles portes en matière d'infectiologie. En effet jusqu'à lors on ne pensait pas qu'il existait des particules infectieuses pathogènes plus petites encore que les virus et virions. Il y a encore de nombreuses zones d'ombres autour de ces protéines, bien que les scandales sanitaires notamment celui de la vache folle aient aidé à faire prendre connaissance à la communauté scientifique, puis au public, de l'importance et du potentiel danger que celles-ci représentaient. Leur découverte a créé de nouveaux défis et contraintes pour les industries agro-alimentaires et pharmaceutiques en matière de stérilisation et de contrôle.

A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif autant chez l'animal que chez l'Homme pour les pathologies provoquées par les prions, tout au plus des traitements symptomatiques. La seule solution réside pour l'instant dans la prévention par les mesures sanitaires mises en place.

Le but de cette thèse sera de présenter les protéines prions, les pathologies provoquées chez l'Homme et l'animal ainsi que les liens étroits qu'ils peuvent entretenir avec d'autres pathologies pour lors insoupçonnées (notamment avec la maladie d'Alzheimer et de Parkinson). Puis nous verrons les traitements testés ou en cours d'évaluation, et les méthodes de prévention dans les industries agro-alimentaires et pharmaceutiques.

## V. Définition des protéines « prions »

### a. Historique

#### i. Découverte de la protéine « Prion » et apparition dans les populations humaines et animales

Les premières observations remontent à 1732 en Grande Bretagne, on ne parle pas encore du terme « prion » mais une maladie fait émergence dans les troupeaux : la tremblante du mouton ou « scrapie » en anglais.

C'est en 1936 que les français Cuillé et Chelle arrivent à prouver le caractère transmissible et non conventionnel de l'agent infectieux responsable de la tremblante du mouton. Bien que l'on ne puisse pas encore déterminer précisément la nature de l'agent, on sait qu'il diffère de ceux déjà connus (champignons, parasites, virus, bactéries...).

En 1956, Gajdusek et Gibbs font une première description du Kuru dans la tribu des Fores de Papouasie Nouvelle-Guinée (*Kuru* signifie « trembler de peur » dans le langage local, du fait des tremblements et des troubles neurologiques provoqués), principalement chez les femmes et les enfants de la tribu. C'est W.J. Hadlow, un vétérinaire pathologiste en 1959 qui fit l'analogie entre le Kuru et la tremblante du mouton de par les ressemblances anatomo-pathologiques entre les 2 maladies.

Gajdusek et Gibbs veulent ensuite tester la transmission de cet agent pathogène par voie orale à des chimpanzés et singes du nouveau monde (qui sont les plus proches en matière de génétique pour l'Homme) afin de vérifier si la transmission est possible par similitude à l'Homme. Les travaux de Gajdusek lui valurent le prix Nobel en 1976.

D'un point de vue structural, le mathématicien Griffith émettra en 1967 l'hypothèse que l'agent responsable est une simple protéine modifiée structurellement, qui, configurée d'une certaine manière, modifiera la structure de la protéine originale, entraînant ainsi une réaction en cascade de protéines modifiées qui convertiront les protéines normales en protéines modifiées.

L'hypothèse sera confirmée en 1982 par S.B Prusiner, neurologue américain, qui précise que la tremblante du mouton ressemble énormément d'un point de vue clinico-biologique au Kuru chez la population humaine des Fores. Cependant dans les années 80 la communauté scientifique ne conçoit pas encore qu'une simple protéine puisse être considérée comme agent infectieux. Il faudra attendre en 1997 pour que les travaux de Prusiner soient reconnus et fasse unanimité, ce qui lui valut le prix Nobel de médecine / physiologie cette année-là. (1–3)

ii. *Historique des mesures clés mises en place quant à la contamination animale par les prions*

<b>Avril 1985</b>	GB : détection par Colin Whitaker, vétérinaire, du premier cas de « mad cow » dans un troupeau de vaches laitières Holstein dans la région du Kent.
<b>Novembre 1986</b>	GB : premier diagnostic officiel de l'ESB (Encéphalopathie Spongiforme Bovine, ou BSE en anglais).
<b>Décembre 1987</b>	GB : Identification du rôle des farines de viandes et d'os (FVO).
<b>Juin 1988</b>	GB : La notification de l'ESB devient obligatoire.
<b>Juillet 1988</b>	GB : interdiction des FVO pour l'alimentation des bovins.
<b>Août 1988</b>	GB : abattage des animaux infectés.
<b>13 août 1989</b>	France : Interdiction d'importation des FVO britanniques pour l'alimentation des bovins, mais reste cependant autorisée pour les porcs et les volailles.
<b>Novembre 1989</b>	GB : Interdiction des Matières à Risques Spécifiées (MRS) pour l'alimentation humaine : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rate</li> <li>- Amygdales</li> <li>- Thymus (ris)</li> <li>- Intestin</li> <li>- Cerveille</li> <li>- Moelle épinière</li> </ul>
<b>Février 1990</b>	France : interdiction des MRS britanniques pour l'alimentation animale. Environ 500 000 bovins à divers stades d'incubation sont entrés dans la chaîne alimentaire à cette date.
<b>Mars 1990</b>	UE : interdiction des importations de bovins britanniques âgés de plus de 6 mois.
<b>Avril 1990</b>	UE : notification de l'ESB obligatoire.
<b>Avril 1990</b>	GB : Interdiction des MRS.
<b>Mai 1990</b>	GB : Création de la « <i>Creutzfeldt-Jakob surveillance unit</i> » pour surveiller l'épidémiologie de la MCJ.
<b>Mars 1991</b>	France : Premier cas d'ESB.
<b>Août 1992</b>	UE : Interdiction des MRS dans les aliments pour bébés.
<b>1994</b>	GB : Description d'un variant de la maladie de la MCJ chez 6 patients jeunes.

<b>Juillet 1994</b>	UE : Interdiction des FVO pour l'alimentation des bovins.
<b>Décembre 1994</b>	UE : Interdiction des FVO pour l'alimentation de tous les animaux.
<b>Février 1996</b>	GB : Des preuves que l'ESB franchit la barrière inter-espèce sont trouvés, le chat peut être contaminé.
<b>13 mars 1996</b>	GB : Premières preuves d'une liaison entre le variant de la MCJ humain et l'ESB.
<b>Mars 1996</b>	France : Embargo sur les bovins, la viande et dérivés britanniques.
<b>D'Avril à Juillet 1996</b>	France : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Premier cas humain à Lyon</li> <li>- Interdiction pour l'alimentation humaine des MRS de bovins nés avant l'interdiction des FVO</li> <li>- Interdiction de la consommation de cervelles et moelles des ovins et caprins de &gt; 1 an</li> <li>- Interdiction des MRS pour l'alimentation des volailles et des porcs</li> <li>- Interdiction des cadavres et organes à risques pour la préparation de FVO destinés à l'alimentation des volailles et des porcs</li> </ul>
<b>Février 1997</b>	France : Etiquetage des bovins.
<b>Juillet 1997</b>	UE : Directive sur la fabrication des aliments pour le bétail : nécessité d'un chauffage 20 min à 133° sous 3 bars.
<b>Janvier 1998</b>	France : élimination systématique des MRS bovins.
<b>Juin 1998</b>	GB : Des moutons sont contaminés par l'agent de l'ESB.
<b>1999</b>	Suisse : Dépistage de l'ESB chez les bovins dans les abattoirs.
<b>1<sup>er</sup> août 1999</b>	UE : levée de l'embargo sur le bœuf britannique sous certaines conditions : viande désossée d'animaux âgés de 6 – 30 mois provenant d'élevages indemnes de l'ESB depuis plus de 6 mois). Seulement la France ne s'associe pas à cette mesure.
<b>Février 2000</b>	France : création d'une base de données nationale sur le cheptel.
<b>Juin 2000</b>	UE : Décision de mener une campagne de dépistage dans les abattoirs européens.
<b>8 juin 2000</b>	France : Dépistage de 48 000 bovins dans les abattoirs.
<b>Juillet 2000</b>	Interdiction des MRS ovins caprins et bovins.
<b>Octobre 2000</b>	France : interdiction de l'ensemble des intestins bovins en charcuterie.
<b>Novembre 2000</b>	France : (Embargo sur la viande bovine française qui ne durera qu'un mois)

	De nombreuses mairies suspendent l'utilisation de la viande bovine dans les cantines scolaires.
<b>14 novembre 2000</b>	France : interdiction des FVO, des plumes, de sang et de volailles pour l'ensemble de l'alimentation animale.
<b>4 décembre 2000</b>	<p>UE :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interdiction des FVO pour l'ensemble de l'alimentation animale</li> <li>- Dépistage obligatoire chez tous les bovins âgés &gt; 30 mois</li> <li>- Levée des embargos concernant la viande bovine française</li> </ul> <p>France :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MRS retirées de la chaîne alimentaire quel que soit l'âge du bovin : rate, amygdales, thymus (ris), intestin</li> <li>- MRS retirées de la chaîne alimentaire pour les bovins &gt; 12 mois : cervelle, moelle épinière et parage des morceaux pour éliminer la présence d'os vertébral</li> </ul>
<b>1<sup>er</sup> janvier 2001</b>	France : Dépistage obligatoire de l'ESB chez tous les bovins > 30 mois.
<b>2002</b>	<p>UE : Etiquetage indiquant l'origine de la viande.</p> <p>France : abattage sélectif : les bovins nés après le 1<sup>er</sup> janvier 2002 sont épargnés.</p> <p>Allemagne, France, Italie : Dépistage obligatoire de l'ESB chez tous les bovins &gt; 24 mois.</p>
<b>Été 2002</b>	France : Premiers cas de tremblante dans les élevages de chèvres en Dordogne, dans le Lot, en Vienne et surtout dans les Deux-Sèvres. Les autorités hésitent entre un abattage systématique comme pour les bovins (arrêté du 15 mars 2002) ou un abattage sélectif des animaux âgés, nés avant 1998 (le troupeau caprin français, le 3 <sup>ème</sup> en Europe, compte 1,2 millions d'animaux).
<b>Juillet 2002</b>	France : Levée de l'embargo sur les bovins anglais.
<b>Printemps 2003</b>	Canada : 1 <sup>er</sup> cas d'ESB dans la province d'Alberta.
<b>Octobre 2003</b>	France : Abattage systémique en cas de tremblante chez la chèvre.
<b>9 décembre 2003</b>	USA : 1 <sup>er</sup> cas d'ESB dans l'état de Washington (les FAO y sont interdites depuis 1997).
<b>Mai 2006</b>	France : Réintroduction progressive de la viande bovine britannique. (1)

*iii. Historique des mesures clés mises en place quant à la contamination humaine par les prions*

<b>1983 - 1985</b>	Affaire de l'hormone de croissance : 1 698 enfants en insuffisance hormonale ont reçu un traitement à base d'hormone de croissance. Ce traitement a été élaboré à partir des hypophyses prélevées sur des cadavres dont certains étaient infectés par la maladie neurologique de Creutzfeldt-Jakob. 120 patients sont morts au terme de longues souffrances.
<b>Avril 1997</b>	Découverte du mécanisme de transport du prion : transport par les lymphocytes vers le système nerveux puis le cerveau.
<b>15 septembre 1997</b>	France : exclusion du don du sang des sujets transfusés ou greffés.
<b>Octobre 1997</b>	Moira Bruce démontre que l'ESB est transmissible à l'Homme.
<b>Novembre 1997</b>	GB : Les yeux de Marion Hamilton, patiente décédée de la MCJ ont été utilisés pour une greffe, une enquête sur le don d'organes est alors déclenchée.
<b>3 décembre 1997</b>	GB : l'agent infectieux peut se retrouver dans la moelle osseuse : interdiction de la consommation des viandes à l'os (T-bone, ox tail).
<b>1<sup>er</sup> avril 1998</b>	France : déleucocytation des produits sanguins labiles.
<b>17 août 1999</b>	USA et Canada : exclusion des donneurs de sang ayant séjourné plus de 6 mois en GB dans la période s'étalant du 1 <sup>er</sup> janvier 1980 au 31 décembre 1996.
<b>22 décembre 2000</b>	France : ouverture par le parquet de Paris d'une information contre X pour les 2 premiers cas humains d'ESB.
<b>23 octobre 2003</b>	France : la Cour de justice de la République décide d'instruire la plainte déposée le 22 janvier par l'avocat de 5 victimes de la forme humaine de la maladie pour « homicide involontaire ». Quatre anciens ministres (1988-1997) sont concernés : Henri Nallet, Louis Mermaz, Jean Puech et Philippe Vasseur.
<b>Septembre 2005</b>	France : Décision de renvoyer devant les tribunaux les responsables des contaminations par l'hormone de croissance. (1)



#### iv. Historique des premiers essais pour les traitements

<b>Août 2001</b>	2 molécules tricycliques dérivés de l'acridine sont de potentiels traitements qui inhibent la formation de protéines anormales au sein de tissus infectés par les prions : <ul style="list-style-type: none"><li>- Chlorpromazine</li><li>- Quinacrine</li></ul>
<b>2009-2012</b>	Mise en place du protocole « Doxyprion » dans la prise en charge de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : Test de la doxycycline à une dose de 100mg/j. La dose est tolérée mais ne permet pas de ralentir la maladie.
<b>Août 2013</b>	Test <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> chez la souris d'un agoniste des Toll-Like récepteurs : l'imiquimod.
<b>2014</b>	Comparaison de 4 molécules anti-prions : <ul style="list-style-type: none"><li>- Chlorpromazine</li><li>- Anticorps monoclonal anti-PrP 44B1</li><li>- Pentosan Polysulfate</li><li>- U18666A</li></ul> sur des neuroblastomes de souris infectés par les prions. (4–7)

### b. La protéine prion

#### i. Les Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) et protéines prions

Cette découverte provoque de nouveaux enjeux dans le domaine médical, en effet jusqu'à présent les agents infectieux étaient rangés dans des familles déjà bien établies (parasites, champignons, bactéries, virus), seulement cette fois-ci l'agent pathogène se retrouve à une échelle encore plus réduite : celle moléculaire. Les prions forment ainsi avec les viroïdes une nouvelle classe d'agent infectieux : les Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC).

C'est en 1978 que Prusiner décide d'inoculer ce qu'il pense être l'agent à l'origine de la tremblante du mouton à un hamster. Ce ne sera qu'après plusieurs années de travail qu'il réussit à isoler la protéine responsable de la pathologie. Cette protéine en question possède une capacité d'agrégation et une résistance aux protéases. Prusiner pense alors à une protéine compacte résistante, et lui donna le nom de « PrP » (Protease-resistant Protein) mais aussi celui de « Prion » (Proteinaceous infectious particule) car elle est le support infectieux. (8)

### *ii. Codage génétique de la protéine prion*

La compréhension du mécanisme de production de la protéine PrP<sup>c</sup> grâce à l'étude génétique est fondamentale dans la compréhension du mécanisme infectieux des protéines prions.

Ce gène nommé « **PRNP** » possède différentes localisations selon les espèces, on le retrouvera par exemple sur le :

- Chromosome 20 chez l'Homme (9),
- Chromosome 2 chez la souris (10),
- Chromosome 13 chez les bovins et ovins (11,12).

Ce gène PRNP est constitué d'un nombre d'exons différents aussi selon les espèces :

- 2 pour l'Homme (13) et le hamster (14),
- 3 pour la souris, les bovins et ovins (15,16).

Le cadre de lecture ouvert de la PrP est codé sur un seul exon sur les 3. Les 2 autres exons contiennent notamment les sites du promoteur et de terminaisons.

Son promoteur contient un grand nombre de motifs se répétant sous forme de Guanine et Cytosine (GC-) qui est en fait un site de liaison canonique pour le facteur de transcription Sp1, ce qui entraîne l'expression dans de multiples tissus.

Malgré une conservation très importante au fil de l'évolution, on note la présence de quelques variations inter-espèces ce qui entraîne une sensibilité différente à l'infection par les prions. (17)

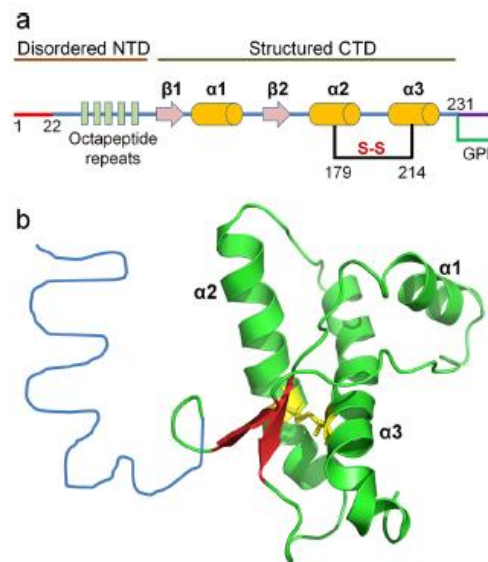
### *iii. La protéine prion physiologique PrP<sup>C</sup>*

La forme PrP<sup>C</sup> est la forme physiologique et normale de la protéine prion. Son expression commence dès l'embryogenèse et atteint son taux maximal à l'âge adulte. Chez l'adulte, elle est principalement produite dans les neurones du SNC et à très faible pourcentage voir pas du tout dans les organes périphériques. Bien que la structure tridimensionnelle et un certain nombre de rôles supposés de la PrP<sup>C</sup> aient été rapportés, la fonction biochimique exacte de celle-ci reste à élucider.

## 1. Structure 3D de la PrP<sup>C</sup>

La PrP<sup>C</sup> est généralement située dans des domaines riches en cholestérol sur la membrane cellulaire, dans les cellules neuronales et non neuronales. La protéine PrP<sup>C</sup> immature a une longueur approximative de 253 AA et une masse de 32 à 35kDa. Elle comprend :

- **Le domaine C-terminal structuré** et constitué de 3 hélices  $\alpha$ , d'un feuillet  $\beta$  comprenant 2 chaînes antiparallèles et d'une séquence signal pour la fixation de l'ancre GPI.
- **Le domaine N-terminal non structuré** et flexible, qui contient une région hydrophobe avec un octapeptide répété 4 à 5 fois. Cette région contenant des histidines joue un rôle important dans l'oxydo-réduction par les ions cuivre (**voir Figure n°1**).



**Figure n°1 Schéma de la structure primaire et tridimensionnelle de la protéine prion entière chez les mammifères.**

Source : Jogender Singh and Jayant B. Udgaonkar “Molecular Mechanism of the Misfolding and Oligomerization of the Prion Protein: Current Understanding and Its Implications”

- Sur la structure tridimensionnelle :
  - La molécule est formée d'une partie C-ter structurée avec chaîne polypeptidique repliée de 110 AA (des résidus 121 – 231) comprenant 3 hélices  $\alpha$  et des feuillets  $\beta$  antiparallèles (ici en vert).
  - Puis d'une partie N-Ter désordonnée (des résidus 23 à 121) qui est mobile (en bleu).

On sait alors qu'il existe une forme de protéine prion nommée PrP<sup>C</sup> produite par la cellule. Cependant la forme identifiée grâce aux cellules de hamsters, puis confirmée chez les autres mammifères ainsi que chez l'Homme atteints d'EST montrent une configuration différente de la

protéine PrP. Cette forme pathogénique est alors appelée PrP<sup>SC</sup> (SC en référence au terme « scrapie »). C'est l'accumulation de cette protéine PrP<sup>SC</sup> qui est à l'origine de la neurodégénérescence cellulaire.

Chez le hamster atteint d'EST, on se retrouve avec les 2 isoformes de la protéine, chacune possédant 209 résidus protéiques, avec 2 sites de glycosylation et une ancre GPI.

La PrP produite est alors amputée de 22 AA en N-Ter et de 23 AA en C-Ter, ce qui dirige l'addition de l'ancre GPI pour lier la protéine à la membrane cellulaire.

Au niveau de la structure primaire, aucune modification post-traductionnelle ne différencie les 2 isoformes de PrP. En revanche, la dégradation par une protéase de la protéine PrP<sup>SC</sup> produit souvent une protéine d'environ 142 AA nommée PrP 27-30, qui elle est plus petite et plus résistante aux protéases.

Il existe en fait certaines souches de protéines PrP<sup>SC</sup> qui sont aussi sensibles aux protéases que les protéines PrP<sup>C</sup>, et qui seront toutes hydrolysées, cette forme de PrP<sup>SC</sup> sensible aux protéases seront alors nommées sPrP<sup>SC</sup>.

Il convient de préciser que la structure n'est pas spécifique à l'Homme mais très semblables chez les autres espèces de mammifères. (17–20)

## *2. Traitement de la PrP<sup>C</sup> dans la cellule*

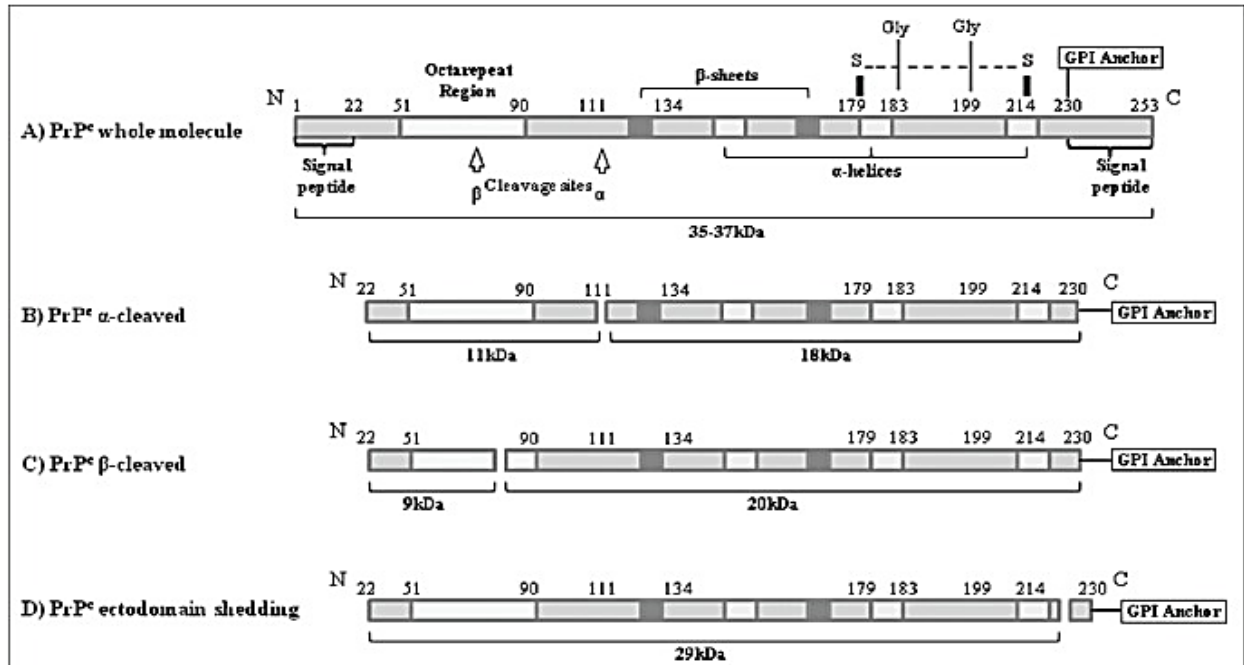
Afin de former une protéine mature, la PrP<sup>C</sup> subit un certain nombre de modifications post-traductionnelles qui sont initiées par l'élimination des peptides signaux N-terminaux et C-terminaux, ce qui coïncide avec l'importation de la chaîne naissante dans le réticulum endoplasmique et la fixation de l'ancre GPI.

Deux glycanes liés à la partie N-ter sont également attachés, suivis d'une liaison disulfure entre Cys178 et Cys213. Cette liaison disulfure est importante car elle relie les hélices  $\alpha$ , et sert à stabiliser le pli de la PrP<sup>C</sup>. La PrP<sup>C</sup> (contenant 210 AA) est ensuite fixée sur le feuillet externe de la membrane plasmique par l'ancrage GPI.

La PrP<sup>C</sup> peut également subir 3 étapes de clivage endoprotéolytique :

- **Le clivage constitutif normal (appelé clivage  $\alpha$ )** : survient dans le cerveau et les cellules en culture entre les résidus 110 et 111. Ce clivage est stimulé par les agonistes de la voie de la protéine kinase C et conduit à la formation d'un fragment N-terminal soluble et d'un fragment C-terminal qui reste attaché à la membrane cellulaire via l'ancre GPI.
- **Le deuxième clivage (appelé clivage  $\beta$ )**, est véhiculé par une espèce d'oxygène réactif (ROS) et conduit à la formation d'un fragment C-terminal à ancrage GPI de et d'un fragment N-terminal.

- **Le troisième clivage (connu sous le nom de délestage d'ectodomains)** dans lequel elle est scindée sur un site proche de l'ancre GPI, libérant ainsi la protéine PrP<sup>C</sup> presque complète de la membrane plasmique dans le milieu extracellulaire. Il a été démontré que ce clivage protéolytique était effectué par la métalloprotéase ADAM10 (voir Figure n°2).



**Figure n°2 : Schéma de la structure protéique et du traitement protéolytique de la PrP<sup>C</sup> dans les cellules humaines.**

Source : Atkinson & al. « Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein »

- A : PrP<sup>C</sup> entière non clivée
- B : Clivage  $\alpha$
- C : Clivage  $\beta$
- D : Ectodomaine contrôle de la PrP<sup>C</sup> où la PrP<sup>C</sup> presque complète est libérée de la membrane cellulaire.
- $\beta$  sheets : feuillets  $\beta$
- GPI anchor : ancre GPI
- Octarepeat region: Domaine de répétition d'octapeptides (17–20)

### *3. Rôles physiologiques de la PrP<sup>C</sup>*

#### *a. PrP<sup>C</sup> et régulation du cuivre*

La PrP<sup>C</sup> est une protéine de liaison aux ions métalliques. Elle lie le cuivre et le zinc avec une affinité élevée, et le manganèse et le nickel avec une affinité inférieure. La liaison au cuivre implique les résidus d'histidine situés dans la région des octapeptides du domaine N-terminal bien que des études récentes révèlent des sites de liaison au cuivre supplémentaires. Comme le domaine N-terminal est également impliqué dans la liaison de la PrP<sup>C</sup> à un certain nombre de ligands de protéines, il a été supposé que la liaison du cuivre pourrait jouer un rôle structurel et influencer la liaison de la PrP<sup>C</sup> à ces autres protéines.

Grâce à l'appui d'un rôle physiologique possible de la PrP<sup>C</sup> dans l'homéostasie du cuivre, il a été démontré que les souris présentant un déficit total en PrP<sup>C</sup> (gène PRNP knock-out) présentaient une concentration en cuivre inférieure de 50% dans les fractions synaptosomales par rapport aux souris de type sauvage.

Cela suggère que la PrP<sup>C</sup> pourrait être impliquée dans la régulation des concentrations de cuivre dans la région synaptique du neurone, par exemple en jouant un rôle dans l'absorption de cuivre dans les cellules présynaptiques. En outre, il a été démontré que l'endocytose de la PrP<sup>C</sup> était stimulée lorsque du cuivre était ajouté à des cellules de neuroblastome en culture, suggérant que l'internalisation de la PrP<sup>C</sup> peut être impliquée dans le transport du cuivre des compartiments extracellulaires aux compartiments intracellulaires. Cela peut également indiquer que la PrP<sup>C</sup> fonctionne comme un tampon de cuivre, liant le cuivre et le transférant à un autre transporteur à membrane.

Qin et ses collaborateurs ont rapporté que, dans la lignée de cellules murines neuro-2a et les cellules humaines HeLa (lignée cellulaire dérivé d'une tumeur cancéreuse du col de l'utérus (Helen Lane (son vrai nom est Henriette Lacks), la PrP<sup>C</sup> endogène réagissait rapidement avec le Cu<sup>2+</sup>. Le Cu<sup>2+</sup> élève l'expression de la PrP<sup>C</sup> par le biais d'une régulation positive de la transcription induite par le facteur de transcription Ataxia-telangiectasia muté (ATM). L'augmentation de l'expression de la PrP<sup>C</sup> protège la cellule contre le stress oxydatif induit par le cuivre (et empêche donc la mort cellulaire) en jouant un rôle dans la modulation des concentrations de cuivre intracellulaire.

Récemment, il a également été démontré que la PrP<sup>C</sup> fonctionnait comme modulateur des concentrations de métaux lourds, protégeant les cellules contre l'accumulation de métaux lourds et donc le stress oxydatif. Pour l'expérience, on a constaté que les cellules ayant le gène PRNP fonctionnel étaient plus résistantes à une intoxication aux métaux lourds (comme le cuivre, le zinc, le nickel ou le manganèse) que les cellules dont le gène avait été inactivé. (17–20)

### *b. PrP<sup>C</sup> et transduction du signal*

Cela reste encore de l'ordre de l'hypothèse, mais on pense que la PrP<sup>C</sup> modulerait divers composants de la voie de signalisation impliquée dans la prolifération, l'adhésion cellulaire, la signalisation transmembranaire, la différenciation et le trafic cellulaire.

Il a été démontré qu'elle avait un lien fonctionnel avec la phosphatidylinositol-3-kinase, une protéine kinase impliquée dans la survie cellulaire, grâce à des études montrant que des cellules exprimant la PrP<sup>C</sup> avaient des niveaux plus élevés de PI-3 que ceux sans PrP<sup>C</sup>. La PrP<sup>C</sup> s'est révélée capable de transduire des signaux neuroprotecteurs par la voie cyclique protéine kinase / protéine kinase A (PKA) dépendante de l'AMP ainsi que Fyn et beaucoup d'autres. (17–20)

### *c. PrP<sup>C</sup> et système immunitaire*

Il a été démontré que la PrP<sup>C</sup> avait un rôle dans le développement, l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Bien que la protéine soit largement exprimée dans le système immunitaire, notamment dans les LcT et LcB, les cellules « natural killer », les cellules dendritiques, les monocytes, on observe une régulation positive de la PrP<sup>C</sup> lors de l'activation des LcT et encore plus pendant la différenciation des cellules « natural killer ».

Les cellules folliculaires dendritiques montrent une haute expression de la PrP<sup>C</sup>, bien qu'une inactivation du gène de la PrP ne montre pas une altération de la maturation ou dans la fonction de ces cellules, indiquant que la PrP<sup>C</sup> n'est pas essentielle dans ces cellules.

En revanche pour les macrophages, la PrP<sup>C</sup> a montré un rôle important dans la fonction et la modulation de la phagocytose.

La PrP<sup>C</sup> interagit physiquement avec une protéine de transduction de signal jouant un rôle important dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T : la protéine ZAP associée à la chaîne zêta (ZAP)-70. L'expression de l'interleukine-2 est augmentée lorsque la PrP<sup>C</sup> est exprimée.

Ces observations suggèrent que la PrP<sup>C</sup> est impliquée dans le développement, l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Une étude récente a montré qu'une forme recombinante soluble de PrP<sup>C</sup> active les cellules « natural killer » humaines via les voies de signalisation ERK et JNK, facilitant ainsi la prolifération induite par l'IL-15 des cellules tueuses naturelles, ainsi que la phosphorylation de ERK1 / 2 et JNK. (17–20)

#### *d. PrP<sup>C</sup> et protection contre la mort cellulaire programmée*

Lors de l'inactivation du gène PRNP, on ne constate ni altération de la durée de vie ni changement dans le phénotype des cellules de souris, ce qui indique que la PrP<sup>C</sup> a une fonction non critique ou que son absence induit le remplacement de son rôle par une autre protéine. Cependant, d'autres recherches sur la fonction de la PrP<sup>C</sup> dans le SNC ont montré que son absence dans les neurones de l'hippocampe entraînait la mort cellulaire programmée par apoptose.

La PrP<sup>C</sup> présente également une similitude structurelle avec le domaine BH2 de Bcl-2 (lymphomes à cellules B), ce qui laisse penser que la PrP<sup>C</sup> pourrait également fonctionner en tant que membre de cette famille de protéines.

Il a été démontré qu'*in vitro*, la PrP<sup>C</sup> protège les neurones humains contre la mort cellulaire médiée par la protéine X associée à Bcl - 2, une protéine pro-apoptotique qui accélère la mort cellulaire en initiant la libération de facteurs apoptogènes par les mitochondries. Lorsque Bcl - 2 et Bax sont coexprimés, l'hyperactivation de l'apoptose induite par Bax est évitée. De même, la co-expression de PrP<sup>C</sup> avec Bcl- 2 a également empêché la mort cellulaire induite par Bax, impliquant que la PrP<sup>C</sup> pourrait jouer un rôle dans la protection des neurones contre la mort cellulaire induite par Bax. (17–20)

#### *e. Rôle de la PrP<sup>C</sup> dans les fonctions du SNC*

Des études ont démontré un certain nombre d'anomalies fonctionnelles au niveau de l'hippocampe, lorsque l'on inactivait le gène PRNP chez les souris.

La transmission synaptique médiée par les récepteurs de type GABA-A a d'abord été réduite (*pour rappel le récepteur GABA-A est un canal calcique voltage dépendant qui jouent un rôle dans la transmission synaptique et la régulation de l'excitabilité neuronale*). De plus on a constaté l'atténuation de la potentialisation à long terme. La potentialisation à long terme est la transmission de signal de longue durée entre les neurones impliqués dans la mémoire. Les neurones se sont manifestés lentement après l'hyperpolarisation (c'est-à-dire la phase prolongée d'un potentiel d'action dans laquelle le potentiel membranaire d'un neurone est inférieur au potentiel de repos).

De nombreux autres effets ont été constatés sur les neurones dépourvus de PrP<sup>C</sup> : perturbation des courants de calcium, activation des courants de potassium, réduction de l'amplitude des potentiels postsynaptiques inhibiteurs et réorganisation anormale des circuits de fibres moussues dans l'hippocampe.



Une déficience dans l'apprentissage spatial dépendant de l'hippocampe et une neurotransmission excitatrice et inhibitrice altérée chez des souris présentant une mise au silence de PRNP confortent le rôle proposé de la PrP<sup>C</sup> dans la fonction synaptique. De nombreuses études ont également constaté des changements dans la mobilité, l'anxiété et l'équilibre chez les souris qui étaient attribuables à des niveaux réduits de PrP<sup>C</sup>.

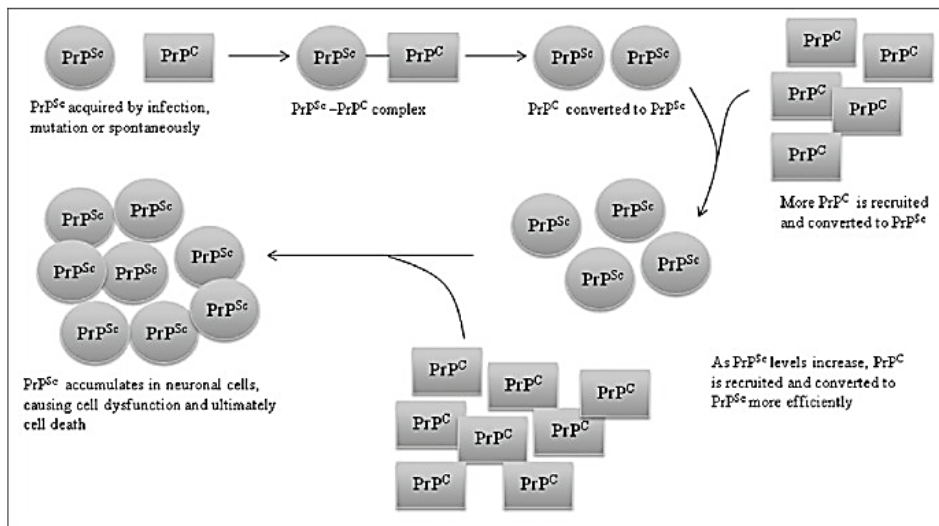
Il a été démontré que la PrP<sup>C</sup> se liait à la molécule d'adhésion des cellules neurales (NCAM), un récepteur de signalisation du système nerveux qui participe à de nombreux processus de développement, notamment la migration cellulaire, la plasticité synaptique et l'expansion des neurites (axone ou dendrites).

En résumé, ces différentes études suggèrent que la PrP<sup>C</sup> pourrait jouer un rôle dans le développement du SNC par son effet sur la migration cellulaire dirigée des cellules progénitrices neurales et la coordination spatiale de la croissance des neurites ainsi que sur la survie neuronale. (17–20)

### c. Protéine prion pathologique et physiopathologie

#### i. Généralités

Les pathologies neurodégénératives à prions comme l'ESB, la MCJ ou le Kuru résultent d'une modification post traductionnelle de la PrP<sup>C</sup>, forme normale liée au GPI, en une forme agrégée mal repliée nommé PrP<sup>Sc</sup>. Cette isoforme PrP<sup>Sc</sup> va s'accumuler dans le SNC provoquant la maladie.



**Figure n°3 : Représentation schématique de la propagation de la PrP<sup>Sc</sup> dans les cellules neuronales du SNC.**

Source : Atkinson & al. « Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein »

La PrP<sup>Sc</sup> acquise par infection, mutation ou conversion spontanée de la PrP<sup>C</sup> se combine avec la PrP<sup>C</sup>, la convertissant ainsi en PrP<sup>Sc</sup>. À mesure que les niveaux de PrP<sup>Sc</sup> augmentent, le recrutement et la conversion de PrP<sup>C</sup> deviennent plus efficaces, conduisant à une accumulation de PrP<sup>Sc</sup> dans les cellules neuronales. L'accumulation de PrP<sup>Sc</sup> provoque un dysfonctionnement cellulaire suivi du décès (voir Figure n°3).

Le processus de production et d'accumulation de la PrP<sup>Sc</sup> a lieu quel que soit l'origine interne ou externe de la PrP<sup>Sc</sup>. Alors que les formes infectieuses résultent d'une exposition à un prion mal replié préformé, des formes sporadiques apparaissent *de novo* sans aucune exposition à une forme mal repliée préformée ni aucune modification génétique.

Dans les maladies génétiques ou familiales, des mutations mononucléotidiques entraînant des modifications des résidus d'acides aminés dans la PrP, ainsi que des insertions / délétions dans le gène

PRNP, semblent augmenter les risques de déficiences cognitives, de lésions cérébrales étendues et de dysfonctionnements neuronaux.

Après des périodes d'incubation généralement longues, l'état de santé des individus atteints d'EST se détériorent rapidement et progressivement les symptômes cliniques apparaissent, avec des conséquences mortelles dans tous les cas. (18,20,21)

### *ii. Entrées et contamination par les protéines prions*

Il existe de nombreuses portes d'entrées pour les protéines prions infectieuses :

- **Contamination par voie orale et digestive** : les prions traversent le tube digestif et résistent à l'action des enzymes digestives et l'acidité gastrique. On peut constater un envahissement des plaques de Peyer puis de la rate chez les souris.
- **Contamination par greffe chirurgicale** : des cas de MCJ ont été rapportés après des greffes de dure-mère et de cornée.
- **Contamination par des dispositifs médicaux ou autres objets souillés par les prions.**
- **Contamination par les produits sanguins, d'hormones de croissance.**
- **Transmission par la peau et les aérosols** : avec colonisation des ganglions lymphatiques. Les cellules épithéliales et les cellules M semblent être impliquées dans le transport des prions.

Les prions lymphotropes (retrouvés dans la MDC, l'encéphalopathie transmissible chez le vison, la tremblante et la vMCJ) vont ensuite coloniser les organes lymphoïdes secondaires pour s'y reproduire avant que la neuroinvasion se produise. A l'inverse les prions neurotropes envahissent directement le SNC sans nécessiter de phase répliquative périphérique. (18,20,21)

### *iii. Structure de la PrP<sup>SC</sup> et comparaison avec la PrP<sup>C</sup>*

La PrP<sup>C</sup> se caractérise par :

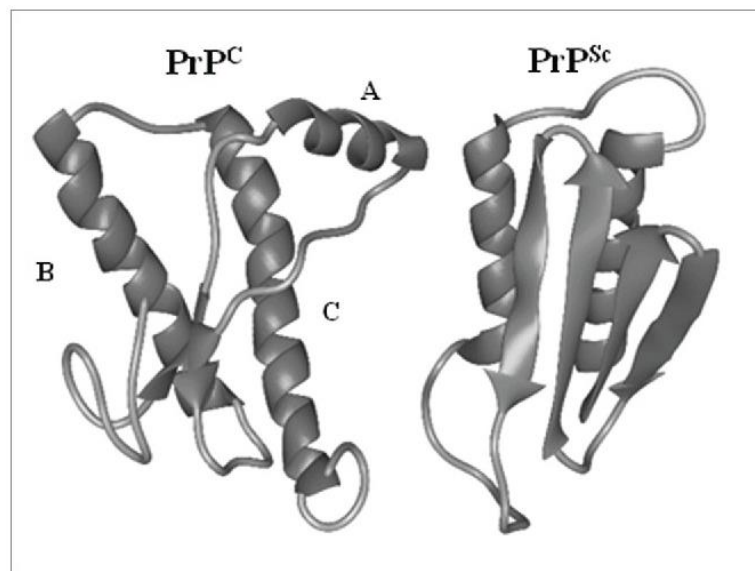
- Une sensibilité à l'action des protéases,
- Une solubilité,
- Une teneur riche en hélice  $\alpha$  (42%) dans sa structure et faible en feuillet  $\beta$  (3%).

Au contraire, la PrP<sup>Sc</sup> se caractérise par :

- Une résistance à la digestion par les protéases,
- Une insolubilité,
- Une teneur élevée en feuillet  $\beta$  dans sa structure (43% de feuilles  $\beta$  comparées à 30% d'hélice  $\alpha$ ) (voir Figure n°4).

La PrP<sup>C</sup> contient 2 domaines qui jouent un rôle dans la conversion de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> :

- Le premier est un noyau stable et ordonné qui contient :
  - Un ancrage par GPI qui lie la PrP<sup>C</sup> à la membrane plasmique,
  - 3 hélices  $\alpha$  (A, B et C ou 1,2 et 3),
  - 2 oligosaccharides liés aux Asparagines,
  - Un site de liaison aux protéines capable de réduire sa barrière d'énergie pour la conversion de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> lorsque la PrP<sup>C</sup> se lie à la protéine X (cofacteur spécifique à l'espèce nécessaire à la conversion).
- Le deuxième domaine, qui lui est variable ou désordonné et qui interagit avec la PrP<sup>Sc</sup>. Cette dernière modifie la conformation de la PrP<sup>C</sup> de la forme non structurée aux feuillets  $\beta$  de la PrP<sup>Sc</sup>. Pendant la conversion de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup>, l'hélice  $\alpha$  A est également convertie en feuillet  $\beta$ .



**Figure n°4 : Comparaison de la structure protéique de PrP<sup>C</sup> et PrP<sup>Sc</sup>.**

Source : Atkinson et al. « Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein »

- A, B et C indiquent les hélices  $\alpha$ .

(18,20,21)

#### *iv. Formation et caractérisation des oligomères mal conformés*

La difficulté à obtenir la PrP<sup>SC</sup> à partir d'un cerveau malade a conduit à des tentatives de production de PrP<sup>SC</sup> synthétique. Ces études ont notamment consisté à modifier chimiquement ou physiquement la conformation de la PrP recombinante produite dans des bactéries pour former des agrégats. L'agrégation *in vitro* de la PrP dépend fortement des conditions environnementales. Les formes de la PrP riches en feuillets  $\beta$  sont mal repliées à faible pH et la tendance à la formation d'oligomères mal repliés augmente avec une diminution du pH.

Inversement, des fibrilles amyloïdes se forment à un pH neutre ou légèrement acide, et le niveau de formation de fibrilles amyloïdes diminue avec une diminution du pH. Cette diminution du niveau de formation de la fibrille amyloïde avec une diminution du pH est une conséquence du fait que les oligomères mal repliés sont hors du chemin menant à la formation de la fibrille amyloïde. La formation d'oligomères mal repliés sur les fibrilles amyloïdes avec une diminution du pH est probablement causée par la différence de structure moléculaire des deux formes.

Fait intéressant, il a été démontré que l'agrégation de la PrP se produisait dans la voie endocytaire, dans laquelle les lysosomes ont un pH interne bas. La stabilité de la PrP à pH 7 est nettement supérieure à celle de pH 4 et qu'à ce dernier pH, la protéine native subit des fluctuations structurales importantes. Il est probable que la PrP se replie mal en forme oligomère lorsqu'elle rencontre le pH bas dans la voie endocytaire. Les oligomères formés *in vitro* à un pH faible se sont révélés cytotoxiques et la sensibilité de la maladie à prions sporadique semble bien corrélée avec la propension de la PrP recombinante à former ces oligomères. Les oligomères formés à pH bas peuvent perturber les membranes lipidiques, indiquant un mécanisme putatif de leur toxicité.

Des oligomères mal pliés de PrP à faible pH ont généralement été préparés en présence de dénaturants chimiques. Cependant, des oligomères se forment également en l'absence de dénaturants mais en présence de sel. Une réduction de la liaison disulfure de la PrP entraîne également son mauvais repliement avec les oligomères. De plus, des oligomères mal repliés peuvent également être générés par des températures élevées, une oxydation induite par un métal et des pressions élevées. Il est donc possible de générer des oligomères mal repliés *in vitro*, et ces oligomères formés dans différentes conditions semblent être de taille et de conformation très hétérogènes.

A noter que la PrP peut former différents types d'oligomères mal repliés dans des conditions identiques. Par exemple, des oligomères de différentes tailles sont formés à un pH de 2,86, dont il a été démontré qu'ils avaient des structures différentes, ainsi qu'à un pH de 4 en présence d'urée. **Des**

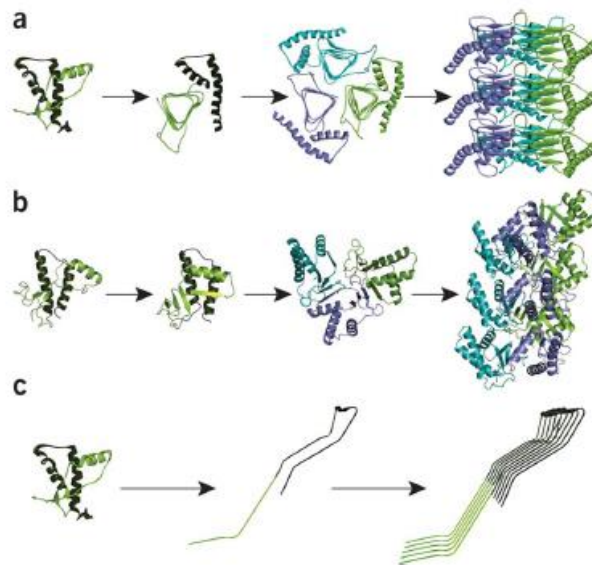
**oligomères mal repliés formés dans différentes conditions physico-chimiques se sont avérés cytotoxiques.** Cependant, la ou les populations d'oligomères dans un mélange hétérogène d'oligomères conduisant à une cytotoxicité restent à déterminer. Déterminer la corrélation précise entre la taille ainsi que la conformation des oligomères PrP et la cytotoxicité est important car des oligomères de tailles différentes ont montré différents rendements de conversion de la PrP<sup>C</sup> *in vivo*.

Par conséquent, la compréhension du mécanisme moléculaire de formation des oligomères mal repliés est très cruciale pour développer une compréhension de la maladie à prion et pour pouvoir développer des médicaments anti-prion. (18,20,21)

#### v. Structure des oligomères mal conformés

Les trois modèles les plus répandus pour la structure de la PrP<sup>SC</sup> fibrillaire sont :

- le modèle en hélice  $\beta$ ,
- le modèle en spirale
- le modèle en feuillet  $\beta$  étendu (voir Figure n°5).



**Figure n°5 : Modèle structural alternatif proposé pour la PrP<sup>SC</sup>.**

Source : Jogender Singh and Jayant B. Udgaonkar “Molecular Mechanism of the Misfolding and Oligomerization of the Prion Protein: Current Understanding and Its Implications”

- (a) Dans ce modèle en hélice  $\beta$  un repliement de la partie N-ter dans un motif d'hélice  $\beta$  entre les AA 90 – 177 (en vert clair) est proposé. La région C-ter en vert foncé (des résidus 178 – 230) regroupant les hélices  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$  maintient l'organisation structurale secondaire de l'hélice  $\alpha$  hélicoïdale, comme pour la PrP<sup>C</sup>.

- (b) Dans ce modèle en spirale  $\beta$ , on propose un noyau en spirale de feuillets comprenant de courts brins  $\beta$  couvrant les résidus 116-119, 129-132, 135-140 et 160-164. Dans ce modèle, les trois hélices  $\alpha$  conservent leur conformation native dans PrP<sup>SC</sup>.
- (c) Dans ce modèle en feuillet  $\beta$  étendu on propose un repliement complet de la PrP<sup>C</sup> dans une structure uniquement constituée de feuillets  $\beta$ .

(18,20,21)

#### vi. *La conversion de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup>*

Les mécanismes de conversion de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup> ne sont pas encore très bien compris, cependant certains modèles ont été proposés pour tenter de répondre à cette problématique :

- **Le repliement hétérodimérique** : on suppose ici qu'au niveau thermodynamique, la PrP<sup>C</sup> est moins stable que la PrP<sup>SC</sup> mais que la conversion est limitée en terme cinétique. Un hétérodimère intermédiaire se formerait lors d'une infection d'une cellule et pouvant induire une conversion de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup>.
  - **Les limites du modèle** : il n'existe que peu de données sur la stabilité de PrP<sup>SC</sup>. On sait aussi que la conversion et l'infectivité sont corrélées au processus d'agrégation, or ce modèle ne prend pas ce paramètre en compte.
- **La polymérisation nucléaire non catalytique** : on propose ici l'existence d'un oligomère comprenant un noyau stable où la PrP<sup>C</sup> se poserait et se convertirait en PrP<sup>SC</sup>. Cet oligomère pouvant être PrP<sup>RES</sup>. Il y aurait premièrement une étape de liaison entre PrP<sup>C</sup> et PrP<sup>RES</sup>, puis la conversion de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup>.
  - **Les limites du modèle** : Les études menées sur des cultures non cellulaires ont montré un faible rendement de PrP<sup>SC</sup>.

Ces deux modèles ne sont cependant pas incompatibles entre eux (la combinaison est possible entre les deux modèles). Cependant le rôle des différentes régions était essentiel pour le mauvais repliement de la PrP.

Certaines études suggèrent que  $\alpha 1$  est essentielle à la formation d'agrégats mal repliés, et que sa disparition suivie d'une interaction avec des agrégats mal repliés déclenche le mauvais repliement de la protéine. Au contraire, d'autres études ont suggéré que  $\alpha 1$  était susceptible de retarder les changements de conformation initiés ailleurs dans la protéine au cours de sa conversion de conformation. Plusieurs études informatiques ont montré une dynamique structurelle accrue dans la région  $\alpha 1$  au cours des premiers stades du mauvais repliement de la PrP.

La **boucle entre  $\beta 2$  et  $\alpha 2$**  est une autre région suggérée pour le mauvais repliement de PrP. La conformation et la rigidité de cette boucle semblent déterminer la **transmission de la maladie à prion et la susceptibilité d'une espèce**.

Plusieurs études ont suggéré que les mammifères portant une boucle  $\beta 2$ - $\alpha 2$  flexible étaient facilement infectés par les prions, alors que les prions étaient difficilement transmissibles aux animaux portant une boucle rigide. Il est important de noter que le cheval et le lapin ont jusqu'à présent montré une résistance aux infections à prions (aucun cas signalé pour ces espèces). Les études de résonance magnétique nucléaire ont montré que les structures de leurs PrP sont caractérisées par une boucle rigide  $\beta 2 - \alpha 2$  et par des contacts plus étroits entre la boucle et  $\alpha 3$ .

Notons que le remplacement des résidus de boucle  $\beta 2$ - $\alpha 2$  dans la PrP de hamster par des résidus de PrP de lapin a réduit la propension de la PrP de hamster à former des oligomères mal repliés. À l'inverse, le remplacement des résidus de boucle de  $\beta 2$ - $\alpha 2$  chez le lapin PrP avec des résidus de PrP de hamster a accru la propension de la PrP de lapin à former des oligomères mal repliés.

Par conséquent, la rigidité de la boucle  $\beta 2$ - $\alpha 2$  semble être importante pour la formation d'oligomères mal repliés. Néanmoins, le rôle de cette région dans la pathogenèse des prions n'a pas encore été fermement établi.

Le **C-terminal de  $\alpha 2$  et la boucle entre  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$**  s'est également révélé être une région critique liée au mauvais repliement de la PrP. Il a été démontré que cette région acquérait une conformation de feuillet  $\beta$  dans la structure cristalline à permutation de domaine d'un dimère PrP. En outre, plusieurs études ont montré qu'une réduction du pH ou l'ajout de dénaturants chimiques entraînait des perturbations structurelles principalement dans l'extrémité C-terminale de  $\alpha 2$ . Cette région pourrait servir de site de nucléation pour la PrP. Le segment C-ter de  $\alpha 2$  est très inhabituel dans sa composition de séquence. Plusieurs résidus d'acides aminés au niveau de l'extrémité C-terminale de  $\alpha 2$  ont une forte propension à la formation de bobines aléatoires / de brins  $\beta$ , ce qui rend cette région frustrée sur le plan énergétique. Fait important, la stabilisation de la région C-terminale de  $\alpha 2$  de PrP par le remplacement avec des résidus d'acides aminés ayant une forte propension à la formation de feuillets  $\beta$  avec l'acide aminé Alanine (qui a une forte propension à la formation d'hélices) empêche le mauvais repliement et l'oligomérisation de la PrP, soulignant le rôle critique de cette région dans le mauvais repliement de la PrP.

Concernant le lieu de conversion, il a été montré que la conversion s'opérait dans un premier temps dans la membrane plasmique, puis se poursuivait dans les compartiments endocytaires.  
(18,20,21)



### *vii. Les souches de prion*

Comme nous le verrons par la suite, il existe une multitude de pathologies à prions tant chez l'animal que chez l'Homme, avec des caractéristiques et des symptômes exprimés différents. En gardant l'hypothèse d'une protéine prion PrP<sup>C</sup> unique chez l'hôte, PrP<sup>Sc</sup> se forme à partir de PrP<sup>C</sup>, on peut alors parler de différentes souches de prions. La structure tertiaire de la PrP<sup>Sc</sup> pourrait être responsable de la spécificité des souches de prion. Chez les différents individus, on retrouvera une structure tertiaire d'AA différente mais aussi un environnement cellulaire et tissulaire ainsi que des mécanismes de recrutement différents donnant des différences de conformation de PrP<sup>Sc</sup>.

Certaines études ont par exemple démontré qu'en inoculant un isolat provenant d'un individu atteint de tremblante à des chèvres que celles-ci exprimaient différentes formes symptomatiques, bien qu'infectées par la même souche de prion. Après analyse des prions obtenus après autopsie, on constate des profils électrophorétiques, des propriétés physico-chimiques et une sensibilité à la PK différents.

De nombreuses souches ont pu être caractérisées en fonction de :

- Leurs signes cliniques développés chez les individus,
- Le temps d'incubation,
- Le profil des lésions histo-pathologiques,
- Le profil électrophorétique après digestion par la PK,
- La résistance à la digestion par la PK,
- Le patron de glycosylation,
- La sédimentation,
- La résistance à la dénaturation par des agents chimiques,
- La capacité de leur liaison aux métaux.

Cependant une autre hypothèse, plus récente, tend à dire que pour un même inoculât, il existe plusieurs souches de PrP<sup>Sc</sup> (la notion de nuage de souche est alors proposée). On parlera alors d'une souche prédominante parmi celles présentes, qui aura une conformation qui pourra convertir plus facilement la PrP<sup>C</sup> de l'hôte en PrP<sup>Sc</sup>. Selon les individus, on aura des PrP<sup>C</sup> qui seront plus sensibles à l'une ou l'autre PrP<sup>Sc</sup> dans l'inoculât, celle-ci sera la forme prédominante.

C'est en outre la souche de prion qui déterminera la force de la « barrière inter-espèce ». (22)

### *viii. Notion de contamination et barrière intra et inter-espèce*

Bien qu'une contamination inter-espèce est possible, la contamination intra-espèce est celle où le temps d'incubation est le plus court, là où les symptômes de la maladie apparaissent plus vite dès lors que l'on inocule l'agent prion pathogène. Tous les animaux contaminés à partir d'un membre de la même espèce développera la maladie dans un laps de temps relativement court, pour une dose d'agent donnée. En effet les PrP<sup>C</sup> d'individus appartenant à une même espèce sont semblables, et donc la production de la PrP<sup>SC</sup> infectieuse sera adaptée à cette PrP<sup>C</sup> et pourra la convertir plus facilement. En revanche lorsque le prion pathogène est prélevé sur une espèce donneuse différente de celle receveuse, les temps d'incubations varient sensiblement entre les individus contaminés pour une même espèce, certains ne développent même pas de maladie. Il existe alors un phénomène de barrière inter-espèce.

Il est à noter que des protéines prions peuvent se retrouver chez des champignons ou des levures. A l'inverse des mammifères, les prions de levure ne causent pas de maladies, et ne peuvent pas se transmettre d'une cellule à l'autre.

S'il y a bien une chose qui a inquiété la communauté scientifique lors de l'épisode de la vache folle, ce sont les répercussions qu'entraîneraient cette pathologie sur la santé humaine, si jamais l'agent pouvait se transmettre d'une espèce à l'autre. On savait depuis les études sur la transmission du Kuru que le cannibalisme était une voie possible de transmission intra-espèce pour l'Homme, tout comme la consommation de farines animales contaminées par les prions, par les animaux.

Pour cela on a utilisé des souris transgéniques exprimant par leur gène PRNP des souches de prions murins, humains, ou d'autres animaux. On leur a alors inoculé des souches de prions de différentes espèces afin de mesurer la transmissibilité de la pathologie et la vitesse de changement de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup>. Les résultats ont montré que les PrP<sup>C</sup> exprimées par les souris n'étaient pas toutes sensibles aux PrP<sup>SC</sup> inoculées. Pour que l'on puisse parler d'un franchissement de barrière inter-espèce, la PrP<sup>SC</sup> doit interagir avec une PrP<sup>C</sup> différente de celle de l'espèce qui produit la PrP<sup>SC</sup>. Ce seront alors les différences de conformation entre PrP<sup>C</sup> et PrP<sup>SC</sup> qui conditionneront le temps d'incubation et la morbidité pour l'espèce recevant l'agent pathogène.

Si les structures de PrP<sup>C</sup> et PrP<sup>SC</sup> sont compatibles, la PrP<sup>C</sup> sera transformé en une nouvelle PrP<sup>SC</sup> pathologique et spécifique de l'hôte. Une fois la première transformation initiée, la PrP<sup>SC</sup> spécifique de l'hôte pourra convertir les autres PrP<sup>C</sup> de l'individu, ainsi que celle des autres individus de même espèce, ce qui donnera une contamination intra-espèce.

En revanche, si au niveau structurel, la PrP<sup>SC</sup> ne parvient pas à convertir la PrP<sup>C</sup> de l'hôte ou n'est pas observé, le franchissement de la barrière inter-espèce est alors impossible, l'individu ne sera pas contaminé. (13,23)

*Pour plus d'informations sur les voies de contaminations et la transmission inter-espèces, se référer à l'Annexe 3 : Tableau des différentes pathologies à prions, voies de transmission et contaminations inter-espèces.*

### *ix. Mécanismes infectieux et neurotoxicité de la PrP<sup>SC</sup>*

Il existe une corrélation entre l'accumulation de PrP<sup>SC</sup> et les changements neuropathologiques comme l'astrogliose ou la perte neuronale qui suggère que l'accumulation de PrP<sup>SC</sup> soit à l'origine de la mort neuronale. Certaines études ont démontré cette toxicité sur des cultures de neurones en présence de PrP<sup>SC</sup> que ce soit sous sa forme entière, sous forme d'oligomères ou de fibrilles amyloïdes. Fait intéressant, les formes oligomériques seraient plus toxiques que les fibrilles amyloïdes, l'agrégation permettant de protéger les neurones. De même, il semblerait que les oligomères ayant une taille comprise entre 17 et 27 nm soit les plus toxiques, et que les formes de 20 à 78 PrP<sup>SC</sup> / oligomères soit des initiateurs plus efficaces de la conversion PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup>.

Bien que l'accumulation de la PrP<sup>SC</sup> dans le système nerveux central soit un trait caractéristique, pour ce qui est des maladies à prions, les mécanismes d'infection et de toxicité des protéines prions mal repliées ne sont pas encore bien compris. Certaines études révèlent que le dépôt de fibrilles amyloïdes PrP<sup>SC</sup> dans le cerveau n'est pas lié à la neurodégénérescence. Dans plusieurs cas, des dépôts amyloïdes de PrP<sup>SC</sup> n'ont pas été observés dans le cerveau des animaux malgré la neurodégénérescence.

De même, plusieurs mutations pathogènes chez l'homme n'entraînent aucune accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau bien qu'il y ai une neurodégénérescence. Ces études indiquent que les fibrilles amyloïdes PrP<sup>SC</sup> pourraient ne pas être responsables de la neurodégénérescence dans les maladies à prions.

Des formes alternatives de PrP, différentes des propriétés structurales et biochimiques de la PrP<sup>SC</sup>, auraient joué un rôle important dans la neurodégénérescence induite par les prions. Dans certaines formes du syndrome de GSS, il a été démontré que les formes transmembranaires de PrP induisaient une neurodégénérescence.

La PrP<sup>SC</sup> est traditionnellement considérée comme une forme résistante à la protéinase K (PK), mais des études récentes ont montré l'implication de formes oligomères solubles sensibles à la PK infectieuses dans plusieurs maladies à prion.

Des formes oligomères solubles résistantes à la PK, isolées à partir de cultures cellulaires se sont également révélées infectieuses. En outre, des études récentes indiquent que ce sont **les formes oligomères PrP<sup>SC</sup> plutôt que les formes fibrillaires qui sont liées à la neurotoxicité.**

Plusieurs autres études indiquent également que l'accumulation de PrP<sup>SC</sup> insoluble résistante à la PK n'est pas liée à la pathogenèse du prion.

A noter que les formes PrP<sup>SC</sup> oligomères sont difficiles à identifier. Des tailles différentes montrent des différences dans l'efficacité de la conversion et la durée de la maladie, ce qui indique que différentes formes oligomères de PrP peuvent agir comme des souches de prions, qui sont des conformations différentes de la PrP conduisant à des phénotypes de maladie différents.

Bien que de nombreuses preuves expérimentales suggèrent que la neurotoxicité dans les maladies à prions est médiée par des oligomères mal repliés, la façon dont les formes neurotoxiques de PrP tuent les individus contaminés reste une question ouverte et une priorité de la recherche.

#### **Mécanismes biologiques possibles :**

- Il a été démontré que les oligomères non pliés induisaient la mort cellulaire en induisant **l'apoptose cellulaire** et en activant la voie classique du **complément**.
- Dans une autre étude, il a été démontré que les oligomères solubles **inhibent spécifiquement les sous-unités  $\beta$  protéolytiques du protéasome 26S**, induisant ainsi la mort cellulaire.
- La formation de **pores dans les membranes lipidiques** par des oligomères solubles est un autre mécanisme proposé pour la toxicité des oligomères mal repliés.
- Un autre mécanisme possible est la **modulation spécifique du récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA)**, médiée par la PrP<sup>C</sup>. Une activité excessive des récepteurs NMDA peut entraîner une cytotoxicité et des lésions neuronales.

Ces études montrent qu'un consensus sur le mécanisme par lequel les formes neurotoxiques de la PrP détruisent les cellules nerveuses reste loin d'être clair. Les formes de PrP<sup>SC</sup> étant très hétérogènes, il reste à déterminer l'identité des formes de celles menant à la toxicité et des formes causant l'infection. L'identification et la caractérisation structurelle de ces formes sont susceptibles de contribuer à la compréhension des bases moléculaires, de leur toxicité et de leur pouvoir infectieux.

(24)

## *x. Invasion neuronale dans le SNC*

On distingue 2 phases cinétiques distinctes dans la cellule :

- **La phase de réplication des prions** : elle est exponentielle, et dure jusqu'à une concentration maximale en prions. La formation de PrP<sup>SC</sup> est alors proportionnelle au taux de PrP<sup>C</sup>.
- **La phase toxique** : elle est en plateau, elle détermine l'apparition des signes cliniques. La formation de PrP<sup>SC</sup> est indépendante de du taux de PrP<sup>C</sup>, ce qui laisse suggérer que les sites de réplication ou les cofacteurs provoquant une neurotoxicité sont saturables.

Les prions vont ensuite passer de cellules en cellules et de zones neuronales en zones neuronales. Chez le mouton on observera le trajet suivant :

- 1) Entrée dans la moelle épinière.
- 2) Invasion de chaque segment de la moelle.
- 3) Dissémination dans le mésencéphale, puis faiblement dans le thalamus, hypothalamus, habenula, les noyaux mamillaires, le cortex cérébelleux.
- 4) Puis atteinte des noyaux de l'amygdale, les noyaux septaux, le tractus visuel, le pédoncule cérébral, l'hippocampe, le cortex frontal, la substance blanche.
- 5) Et enfin contamination du noyau caudé, du putamen.

*Pour plus d'information sur l'anatomie cérébrale se référer à l'Annexe 1 : coupes transversales et longitudinales du cerveau et de l'encéphale.*

A noter cependant que l'on retrouve des dépôts de PrP<sup>SC</sup> dans certaines cellules vasculaires prêt du cerveau ce qui laisse suggérer que la transmission et le transport peut aussi se faire par le sang. (24)

## *xi. De la formation de dépôt de PrP<sup>SC</sup> à la mort neuronale*

### *1. Le dépôt de PrP<sup>SC</sup> dans les cellules du SNC*

Notons d'abord que les dépôts de PrP<sup>SC</sup> varient en fonction de la pathologie concernée ainsi que du profil du patient. Dans le cas de l'IFF, les dépôts ne sont que très peu observés. Ces dépôts peuvent se situer sur différents endroits au niveau neuronal, au niveau :

- Synaptique
- Périvacuolaire
- Périneuronal
- Intraneuronal

Ils peuvent aussi se retrouver en plaques. Les dépôts peuvent être associés aux neurones mais aussi aux astrocytes, aux cellules microgliales et à l'épendyme.

Les mécanismes et localisations seront différents entre les maladies à prions d'origine familiale, sporadiques et transmissibles :

- **Pour les maladies à prions d'origine familiale**, on observe dans le cas du **SGSS** une formation de plaques uni ou multicentriques dans la substance grise du cortex cérébral et dans le cervelet.
- **Dans l'IFF**, les dépôts sont dix fois moins importants que dans les autres EST, mais pour la forme sporadique la PrP<sup>Sc</sup> s'accumule autour des vaisseaux du thalamus, du cortex cérébral et en plaques dans le cervelet, tout en ayant une forte concentration dans le thalamus.
- **Pour la MCJ familiale**, l'accumulation se fait dans le cortex cérébral, les ganglions de la base et des aires du tronc cérébral (olive inférieur, cervelet). L'accumulation dans le cortex les dépôts sont diffus et synaptiques., plus rarement en amas périvacuolaires ou en plaques.

L'accumulation est progressive et on observe des concentrations plus élevées dans le cortex frontal, l'hippocampe, les colliculi inférieurs et le cervelet. Au niveau histologique, les dépôts de PrP<sup>Sc</sup> sont :

- Dans le néocortex : périneuronaux dans les couches profondes et granulaires dans les couches superficielles.
- Dans le cervelet : dans la couche moléculaire et plus fortement dans la couche granulaire, des plaques sont détectés dans la substance blanche.

Cela montre que l'accumulation de la PrP<sup>Sc</sup> se fait préférentiellement dans certaines zones du SNC qui sont les plus sensibles à la neurotoxicité de la PrP<sup>Sc</sup>. Ceci suggère que les connexions entre les régions ainsi que des paramètres locaux peuvent influencer la neuroinvasion du SNC par les protéines prions.

De même il semble que la souche du prion ait une importance dans la neuroinvasion et la neurotoxicité. Dans certaines études proposant une infection par différentes souches de prions sur des souris montrent une différence d'intensité et d'accumulation dans les différentes zones du SNC. (24)

## 2. *Les mécanismes inflammatoires provoqués par la PrP<sup>SC</sup>*

Les mécanismes inflammatoires engendrés ici vont faire intervenir des éléments cellulaires et humoraux en réaction à l'atteinte des cellules par les protéines prions. On aura alors l'activation du système immunitaire inné (macrophages et cytokines) et adaptatif (lymphocytes B et T, anticorps) provoquant une réaction inflammatoire aiguë puis chronique. Ces mécanismes inflammatoires vont participer à la mort neuronale dans les maladies à prions.

Peu de temps après les premiers dépôts de PrP<sup>SC</sup>, on aura une activation des cellules microgliales, des macrophages résidants dans le SNC et des astrocytes dans les zones atteintes. On pourra détecter dans le SNC et dans le sang une activation des cellules microgliales et une production de cytokines importante. On constate d'ailleurs une inflammation systémique, la PrP<sup>SC</sup> pouvant être retrouvée dans des organes lymphatiques comme la rate. Or des études montrent que ni la neurodégénérescence ni les dépôts de PrP<sup>SC</sup> sont suffisants pour induire cette réaction inflammatoire systémique. Le mécanisme exact n'est pas encore bien connu.

L'activation des cellules microgliales peut se faire peu de temps avant ou juste après l'apparition des dépôts de PrP<sup>SC</sup>. Elle se poursuivra jusqu'aux stades les plus avancés de la maladie. Il semble que cette activation associée aux dépôts soit nécessaire pour le processus de mort neuronale. Pour rappel, l'activation des cellules de la microglie est dépendante de chémokines par l'activation de récepteurs couplés aux protéines G. L'exposition à la PrP<sup>SC</sup> entraîne une augmentation de la production de chémokine RANTES par la voie MAP kinase ERK1/2, ce qui provoque la phosphorylation du facteur de transcription Egr-1 de RANTES. Les chémokines se fixent aux récepteurs CCR5 et l'activent, ce qui entraîne une migration rapide des cellules microgliales. Elles vont se disséminer dans le SNC et vont communiquer avec les cellules environnantes. Dans les maladies à prions ou la maladie d'Alzheimer, elles vont répondre à l'attaque des oligomères toxiques en s'activant, changeant leur morphologie, pour éliminer les débris cellulaires par phagocytose, ce qui prévient l'atteinte neurotoxique de la PrP<sup>SC</sup>. Il a été prouvé que le peptide PrP (106-126) et la PrP<sup>SC</sup> stimulent les cellules microgliales et augmentent leur activité de phagocytose, et qu'en l'absence de ces cellules, la maladie progressait beaucoup plus vite. Seulement l'activation chronique de ces cellules n'est pas sans conséquence, en effet elles produisent des chimiokines pro-inflammatoires, des ROS, des protéases, des protéines du complément, ce qui entraîne une inflammation chronique.

Les astrocytes participent aussi au processus inflammatoire. Pour rappel, ils peuvent :

- établir des connections avec les neurones, d'autres astrocytes et les vaisseaux sanguins,
- fournir des métabolites énergétiques aux neurones,
- réguler le flux sanguin au niveau de la BHE,
- contrôler la concentration des neurotransmetteurs, des ions extracellulaires.

Dans de nombreuses pathologies neurodégénératives, on constate un changement de configuration de ces astrocytes qui changent alors de propriétés chimiques et de morphologie, qui se changent alors en astrocytes réactifs. Ces derniers régulent et synthétisent de nombreuses cytokines ou autres enzymes, comme le TNF- $\alpha$  ou des prostaglandines qui contrôlent la libération de glutamate de manière dépendante du Ca<sup>2+</sup> par les astrocytes. Or ces facteurs sont toxiques pour les neurones et les cellules gliales. La synchronisation de l'activité neuronale régulée par les astrocytes par des mécanismes incluant le glutamate ne sont plus présents chez les astrocytes réactifs.

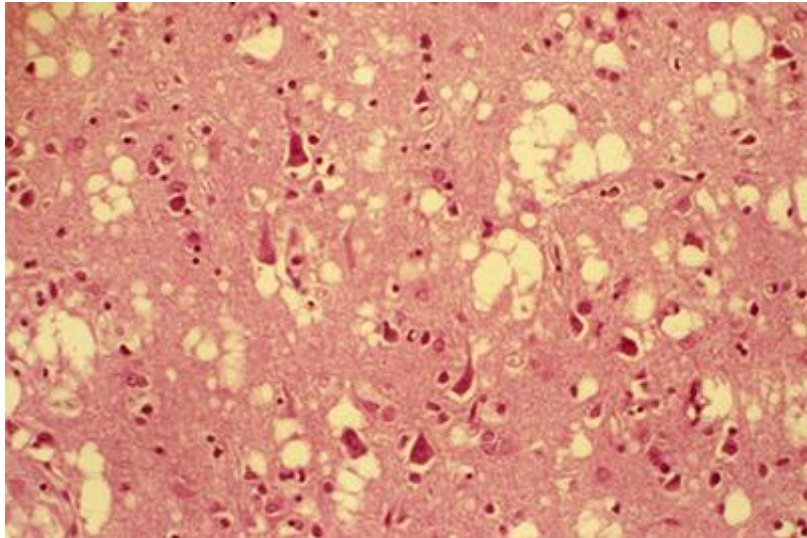
On constate également une prolifération importante de l'astroglie lorsque la neurodégénérescence et la mort cellulaire est importante, ce qui amplifie le phénomène neurotoxique.

La prolifération astrogliale est importante dans les couches profondes du cortex cérébral et du cervelet.

(24)



### 3. La spongiose



**Figure n°6 : Spongiose disséminée à l'intérieur du cortex cérébral, associé à une raréfaction neuronale chez un patient atteint de la MCJ sporadique. x62.5**

Source : « Maladies à prions / Maladie de Creutzfeldt-Jakob » Inserm, O.Robain.

- On observe également un nombre important de vacuoles

La spongiose est une des signatures spécifiques des pathologies à prions. En observation microscopique électronique on constate des vacuoles de 5 à 40 $\mu$ m dans le neuropile, le soma, les axones et les dendrites des neurones. On retrouve aussi des vacuoles plus larges au niveau de la gaine de myéline contenant des axones endommagés remplis de neurofilaments et de corps denses aux électrons. L'intensité et la localisation de la spongiose dépend de la souche de prion et de l'espèce de l'hôte, la spongiose est alors spécifique selon l'hôte et sa souche de prion. La répartition des vacuoles peut être bilatérale et symétrique, mais il existe certains cas où la distribution est asymétrique (**voir Figure n°6**).

Cependant il n'existe pas de corrélation entre spongiose et infectivité. Des zones de l'encéphale ou du tronc cérébral présentant un niveau important d'infectiosité peuvent ne pas encore présenter de vacuoles et de spongiose. La spongiose apparaît à un stade avancé de la maladie, bien après l'accumulation de PrP<sup>Sc</sup>. Cependant le mécanisme de spongiose et son apparition n'est pas encore très bien compris, et pourrait inclure un mécanisme dépendant des lipides, du réticulum endoplasmique ou encore d'une augmentation de la perméabilité membranaire par le peptide PrP (106-126). (24)

#### 4. Altération du système de transmission synaptique

On constate dans de nombreux modèles humains et animaux atteints d'EST, une diminution du nombre de synapses. Ceci est en parti dû à une dégénérescence des compartiments présynaptiques, de la perte des épines dendritiques et de la perturbation de la plasticité synaptique.

En cause on observe une diminution des concentrations protéiques synaptiques (synaptophysine, synapsine,  $\beta$ -synucléine...) provoquant une modification des transmissions synaptiques chez les individus atteints d'EST. La perte des épines dendritiques, les distensions des dendrites et des axones avant la mort neuronale ont été constatés au niveau des cellules pyramidales du cortex cérébral, de l'hippocampe et du cervelet (mis en évidence chacun dans différents modèles animaux).

A noter que pour les individus atteints de pathologies à prions génétiques, provoqués par des insertions dans les répétitions d'octapeptides de PrP<sup>C</sup>, on observe une perte synaptique importante alors que les corps cellulaires sont préservés, ceci suggère que la perte synaptique précède la mort neuronale.

On peut d'ailleurs mettre en relation cette dégénérescence synaptique avec les symptômes manifestés par les individus atteints comme :

- le déficit de reconnaissance des objets,
- l'activité motrice perturbée,
- les problèmes moteurs,
- la diminution de la consommation du glucose.

On soupçonne également une perturbation du transport des protéines synaptiques, car on peut observer chez certains modèles murins atteint de tremblante une augmentation des concentrations de protéines synaptiques. Au niveau du cervelet. Le lien entre la PrP<sup>SC</sup> et la perturbation synaptique ainsi que la perte des épines dendritiques n'est pas encore bien connu, mais on soupçonne la perte de PrP<sup>C</sup> et l'accumulation de PrP<sup>SC</sup> comme une cause possible.

*Pour un rappel structurel et anatomique de la synapse, se référer à l'Annexe 2 : Structure des neurones et de la synapse.*

La dysfonction présynaptique puis la perte dendritique précèdent la mort neuronale. La perte dendritique est corrélée à l'apparition de la spongiose aux premiers stades de la maladie. Les mécanismes en cause ne sont pas encore bien connus, cependant l'expression et le clivage de Notch-1 serait impliqué lors de la maturation et croissance des dendrites. De plus le manque de PrP<sup>C</sup> (qui s'est converti en PrP<sup>SC</sup>) altère la transmission glutamatergique, dopaminergique, sérotoninergique et de manière moins importante, gabaergique. Ceci expliquant les perturbations psychiatriques et comportementales des sujets atteints (dépression, anxiété, insomnie, douleurs, hallucinations...). (24)

## 5. La mort neuronale

Les mécanismes cités précédemment conduisent à la mort neuronale dans certaines parties du SNC pour les individus atteints de maladies à prions. Or chaque pathologie possède un tropisme neuronal différent au niveau des aires cérébrales. On constate cependant que les zones les plus touchées chez l'Homme et l'animal sont le cortex cérébral, le thalamus et le cervelet.

Il existerait donc une vulnérabilité de ces zones pour les maladies à prions.

- **Pour la MCJ sporadique** : elle touche le noyau basal de Meynert, les cellules granulaires du cervelet, et de manière moins importante les cellules de Purkinje.
- **Pour la vMCJ** : elle touche les cellules de Purkinje, les cellules granulaires du cervelet, le thalamus médial et l'olive inférieure.
- **Pour la MCJ familiale** : elle touche l'hippocampe, le thalamus et de manière moins importante le cervelet.
- **Pour le SGSS** : elle touche les cellules de Purkinje les neurones des noyaux profonds (noyau denté) dans le cervelet.
- **Pour l'IFF** : elle touche le thalamus et le cortex cérébral, le striatum et l'amygdale.
- Des données expérimentales nous donnent les localisations de cette perte neuronale, variant avec la souche de prion.

Les aires cérébrales sont spécifiquement atteintes par la neurotoxicité en fonction de la souche du prion. La neurotoxicité liée à la PrP<sup>SC</sup> touche les régions riches en sérotonine comme le mésencéphale, le noyau du raphé. Cette atteinte provoque dans le SNC et le sang :

- Une diminution des concentrations en sérotonine,
- Une diminution des activités de synthèse des enzymes de la sérotonine,
- Une diminution des récepteurs et transporteurs de la sérotonine. (24)

## ***VI. Les principales pathologies à prions***

### ***a. Animales***

#### ***i. Les Encéphalopathies Spongiformes Bovines (ESB)***

##### ***1. Contexte***

Comme nous l'avons vu en première partie, l'ESB a posé un problème mondiale lié à la présence de protéines animales provenant de tissus infectés dans l'alimentation donnée aux animaux. Les études ont principalement mis en évidence que la source d'ESB provenait de l'alimentation faite à partir de tissus animaux comme le cerveau et la moelle épinière qui étaient contaminés par l'agent de l'ESB. L'ESB, appelée plus communément « maladie de la vache folle » a été identifiée la première fois en Grande-Bretagne en 1985, mais ne sera déclarée qu'en 1986.



***Figure n°7 : Vache atteinte d'ESB***

Source : <https://www.ina.fr/contenus-editoriaux/articles-editoriaux/prions-contre-la-vache-folle/>  
(23,25–27)

## 2. Les 2 types d'ESB

### ➤ **L'ESB classique :**

- Elle fut la plus répandue dans les années 90, due à la consommation des aliments contaminés provenant des tissus animaux. De nos jours, le nombre de cas observés de cette forme classique est proche de zéro, grâce notamment aux mesures sanitaires mises en place depuis.

### ➤ **L'ESB atypique :**

- Elle représente des formes sporadiques et naturelles de la maladie, au sein de toute la population bovine. Sa fréquence est très basse, et a été identifiée chez des bovins âgés, à la suite d'une surveillance intensive. Ce n'est que dans les années 2000 que des cas d'ESB atypiques dus à des prions atypiques ont été identifiés grâce à la surveillance des EST. A ce jour le nombre de cas est négligeable. Bien qu'il n'y ai à l'heure actuelle aucune preuve de la transmission de la forme atypique de l'ESB, le recyclage du prion atypique n'est pas exclu et des mesures de précaution et de gestion des risques continuent d'être recommandées. On distingue 2 types d'ESB atypiques :
  - **L'ESB de type H** : liée à une souche de prion ayant un poids moléculaire plus important (H signifiant « High »). Les sujets sont souvent âgés de plus de 8 ans.
  - **L'ESB de type L** : liée à une souche de prion ayant un poids moléculaire moins important (L signifiant « Low »). Elle est spontanée, sporadique et atypique, et considérée comme une variante de l'ESB classique. Elle se fait chez les sujets plus âgés. De nombreux échantillons de PrP<sup>Sc</sup> ont été étudiés chez les individus atteints en comparaison avec des échantillons de PrP<sup>Sc</sup> de patients atteints de la MCJ sporadique. Il existe de nombreuses similitudes en termes d'histopathologie et sur le plan moléculaire. Cependant bien que la transmission soit a priori possible chez l'Homme, aucune preuve n'a encore été fournie. (23,25–27)

### *3. Transmission et propagation*

L'origine et le développement de la maladie présente encore certaines zones d'ombre et font l'objet de nombreuses recherches scientifiques. Il est néanmoins prouvé que certains tissus provenant d'animaux infectés sont plus à risque de contenir et transmettre des prions de l'ESB, ces tissus sont alors désignés comme Matières à Risque Spécifiées (MRS). Définies par le Code Sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE, on retrouve parmi ces tissus :

- L'encéphale,
- Les yeux,
- La moelle épinière,
- Le crâne,
- La colonne vertébrale,
- Les amygdales,
- L'iléon distal.

La contamination provient généralement de farines de viande et d'os faits à partir de ces tissus bovins et contaminés par les prions. Elle se fait principalement durant les premières années de vie de l'animal.

Le prion est résistant aux procédés d'inactivation industriels et notamment ceux par la chaleur, et donc il peut ne pas être détruit par le processus d'équarrissage.

Pour le moment il n'existe pas de transmission horizontale (directe d'un animal à un autre), et peu de données nous transmettent l'idée d'une transmission verticale (de la mère à son veau) de la maladie.

La propagation de la forme classique s'est faite dans 25 pays en dehors du Royaume-Uni, principalement en Europe, Asie, Moyen Orient et Amérique du Nord dans les années 80 – 90.

De nos jours l'efficacité des contrôles et l'application des mesures font que la prévalence de l'ESB est extrêmement basse, ainsi que l'impact au niveau mondial et le risque qu'elle représente pour la santé publique. (23,25–27)

#### 4. *Symptômes et diagnostic*

L'ESB appartient au groupe des ESST, connue aussi chez d'autres animaux comme le chat, le mouton, le wapiti ou encore le vison. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative du SNC due aux prions pathogènes, se manifestant par l'apparition de cavités dans les cellules nerveuses cérébrales donnant l'aspect d'éponge au cerveau.

La durée d'incubation chez l'animal n'est pas très bien connue, mais il semblerait qu'elle soit plutôt longue, de l'ordre de 5 ans.

On observe chez l'animal des troubles locomoteurs et des modifications du comportement :

- Anxiété, peur, agressivité, dépression,
- Sort la langue pour se lécher le museau,
- Hypersensibilité au toucher, démarche hésitante, vacillante, tremblements, difficultés à se lever,
- Anomalies de posture,
- Perte de poids,
- Diminution de la production de lait,
- Isolement du troupeau,
- Détérioration de l'état général de l'animal qui conduit à une mort au bout de 6 semaines environ après l'apparition des symptômes.

Seulement le diagnostic ne peut être établi que lors du décès de l'animal, de par la pathologie ou l'euthanasie forcée. Il n'existe pas à l'heure actuelle de diagnostic de certitude sur les animaux vivants en incubation.

Le diagnostic sera effectué par :

- **Examen histopathologique** qui montrera des lésions spongiformes caractéristiques du bulbe rachidien (partie de l'encéphale).
- Un test sur **Western Blot** et d'**immunohistochimie** positif sur un fragment de tronc cérébral.
- La mise en évidence des **Scrapie Associated Fibrils (SAF)** en microscopie électronique : ce sont des formes particulières de la PrP<sup>RES</sup> avec les « prion rods ». Elles représentent des structures amyloïdes, des formes de PrP<sup>RES</sup> agglutinées. Elles peuvent aussi être observées au Rouge Congo en spectroscopie infrarouge. Cette méthode est peu utilisée mais pratique en cas de prélèvements fortement autolysés ou fixés dans le formol 10%.
- D'autres méthodes diagnostic comme
  - l'ELISA sandwich pour détecter un épitope de PrP<sup>RES</sup>,
  - l'inoculation aux animaux de laboratoire
  - la culture cellulaire (23,25–27)

## 5. Risques pour la santé publique

Dans les années 90, la crise de santé publique provoquée par l'ESB a soulevé de nombreuses craintes dans la population, du fait d'une transmission probable de l'ESB à l'Homme provoquant chez lui la vMCJ et l'incapacité à prévoir l'ampleur de l'épidémie. Il est à noter que de nos jours le nombre de cas de vMCJ est extrêmement bas. Certaines études indiquent que le vMCJ pourrait être transmise par la consommation de viande contaminée ou par le contact de dispositifs médicaux contaminés par le prion ESB. En revanche, la consommation de muscles désossés, lait ou produits laitiers est considérée comme sans danger.

Les mesures préventives consistant à interdire la nourriture pour ruminants faite à partir d'autres ruminants se sont avérées hautement efficaces pour maîtriser l'exposition aux agents responsables de l'ESB. De même, la fabrication des produits cosmétiques et pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire, ainsi que des dispositifs médicaux et cosmétiques se doivent de respecter les contraintes rigoureuses, et d'éviter d'utiliser des matières provenant de bovins ou d'autres espèces animales chez lesquelles les maladies à prions surviennent naturellement.

L'ESB classique est une maladie sur la liste des OIE, et doit être notifiée à l'OIE comme mentionnée dans son code sanitaire pour les animaux terrestres. L'ESB atypique est exclu de ce protocole de reconnaissance officiel car pouvant survenir de manière spontanée au sein de toute population bovine.

L'OIE reconnaît officiellement 2 statuts en matière de risques d'ESB :

- **Risque négligeable**
  - Risque négligeable au regard de l'agent ESB depuis au moins 7 ans.
  - Surveillance active intensive pendant 7 ans et maintenue à terme.
  - Aucun cas autochtone d'ESB classique chez les animaux nés il y a moins de 11 ans.
  - Preuve d'une interdiction de nourrir les ruminants avec des aliments provenant de ruminants, appliquée de manière efficace depuis au moins 8 ans.
- **Risque maîtrisé :**
  - Au moins une situation à risque maîtrisé au regard de l'agent ESB.
  - Surveillance active intensive pendant 7 ans et maintenue à terme.

On parle alors de « Risque indéterminé » pour un pays, une zone ou un compartiment qui en peut satisfaire les exigences des catégories précédentes. (23,25–27)



## ii. *La tremblante*

### 1. *Contexte*

Les premiers cas de tremblante, aussi appelée « scrapie » ont été identifiés il y a plus de 250 ans en Grande Bretagne et en Europe Occidentale. Elle affecte surtout les ovins et caprins.

Il existe 2 formes de formes de tremblantes comme pour l'ESB :

- **Tremblante classique** : transmissible aux autres animaux.
- **Tremblante atypique** : considérée comme un état dégénératif spontané présent chez les moutons plus âgés, qui ne se transmet pas de manière naturelle aux autres individus.



**Figure n°8 : Mouton atteint de tremblante**

Source : <http://theses.vet-alfort.fr/>

[Th\\_multimedia/ovins/img/jpeg%20taille%20ok%20et%20class%E9es/tremblante/](http://theses.vet-alfort.fr/multimedia/ovins/img/jpeg%20taille%20ok%20et%20class%E9es/tremblante/)

(28,29)

### 2. *Epidémiologie et transmission*

La tremblante est classée parmi les ESST tout comme l'ESB et fait partie des maladies à prions animales. La transmission se fait le plus souvent de la brebis à sa progéniture et aux autres membres du troupeau par contact avec le placenta et les liquides placentaires. En effet le placenta peut contenir de grandes quantités de protéines prions infectieuses.

En général la contamination se fait lorsque des membres du troupeau consomment ou lèchent des produits de la mise bas. De ce fait, les agneaux et les chevreaux sont les plus exposés et sensibles à l'infection lorsqu'ils sont nés dans les lieux contaminés.

Cependant, les animaux porteurs de la maladie, même sans forcément présenter les symptômes, peuvent également être une source de contamination pour les autres membres. On retrouve des prions infectieux dans le lait, la salive et l'urine des animaux infectés, ce qui constitue de potentielles sources de contamination.

Certaines études montrent que le génotype d'un mouton peut déterminer sa sensibilité à la tremblante. Des tests génétiques peuvent permettre aux éleveurs de mouton de reproduire des animaux résistants à la tremblante. À l'heure actuelle, des chercheurs étudient le lien entre le génotype des chèvres et leur sensibilité à la maladie.

Il n'existe cependant aucune étude démontrant une transmission possible à l'Homme, à la ferme, dans les abattoirs ou lors d'une consommation de viande ou de lait. (28,29)

### *3. Répartition géographique*

On retrouve des cas de tremblante dans beaucoup de régions du globe. En revanche la Nouvelle-Zélande et l'Australie sont reconnues comme ne présentant pas de cas recensés. Elle fait partie des maladies à déclaration obligatoire au Canada. (28,29)

### *4. Signes cliniques*

Ils apparaissent entre 2 et 5 ans après l'infection, voir plus tard (la population est donc adulte à ce moment-là). Mais une fois les signes cliniques apparus, la durée de vie de l'animal se situe entre 1 et 6 mois, le décès est inévitable.

Les signes varient considérablement d'un animal à l'autre et ils se développent très lentement.

Les lésions au niveau des cellules nerveuses vont provoquer :

- Dans les premiers temps : une évolution discrète du comportement et du tempérament,
- Des tremblements, surtout de la tête et du cou,
- Un prurit, une toison à piètre allure,
- Une incoordination motrice qui provoque petit à petit la couchée de l'animal,
- Puis la mort.

Il a été constaté des différences de symptômes selon les pays, la dégénérescence est plus présente en Amérique du Nord alors que le prurit apparaît plus en Europe. (28,29)

## 5. Diagnostic

Le diagnostic ne se fait qu'après la mort par la détection de la protéine prion pathologique dans le tissu cérébral et les ganglions lymphatiques. Il est possible de réaliser une biopsie des tissus lymphoïdes rectaux ou de la membrane nictitante des chèvres ou des moutons, cela peut permettre de diagnostiquer certains animaux atteints de la tremblante.

Ces biopsies sont réalisées sur des individus vivants et peuvent être utiles pour contrôler la présence de l'infection au sein d'un troupeau, en revanche elles ne sont pas fiables pour confirmer qu'un individu est indemne de la maladie. (28,29)

### iii. La maladie débilitante chronique

#### 1. Contexte

Les premiers cas identifiés pour la MDC proviennent du Colorado (USA) sur des cerfs en captivité en 1960. Ce ne sera qu'en 1981 que l'on mettra en évidence des cas sur des cerfs sauvages. Elle touche les cervidés, incluant donc les cerfs, wapitis, rennes, alces...

La pathologie est présente aux USA, Canada, Norvège, Finlande et Corée du Sud principalement.



**Figure n°9 : Cerf montrant des signes de maladie débilitante chronique du cervidé**

Source : <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-finds-no-chronic-wasting-disease-transmissibility-macaques>

(30,31)

#### 2. Signes cliniques et diagnostic

Il n'y a pas d'âge spécifique pour développer la pathologie, toute la population est concernée, certains animaux ayant contracté la maladie peuvent mourir sans jamais développer les symptômes.

L'incubation peut durer plus d'une année avant que l'animal ne développe les symptômes. La maladie affecte le cerveau, la moelle épinière et de nombreux nerfs. Parmi les symptômes les plus retrouvés sont :

- Une perte de poids importante (déperissement),
- Des trébuchements,
- Un manque de coordination,
- Une apathie,
- Une hypersalivation,
- Une soif et miction excessive,
- Des oreilles tombantes,
- Un manque de peur des Hommes,
- Une perte de conscience,
- La mort inéluctable de l'individu.

Il est difficile de diagnostiquer la MDC, en effet les symptômes se rapprochent d'autres pathologies ou de malnutrition. (30,31)

### *3. Transmission et contamination*

La MDC est la seule maladie à prion affectant les espèces sauvages en liberté. Les prions de la MDC sont très infectieux et se transmettent facilement entre cervidés, ce qui entraîne des taux de prévalence très élevés pouvant dépasser 90% chez les cerfs en captivité.

La contamination entre cervidés se fait par contact avec des liquides corporels et des tissus contaminés ou indirectement dans l'environnement, par exemple dans l'eau ou les aliments. Les prions s'accumulent dans des tissus et des fluides corporels neuronaux ou non, y compris la graisse du cerveau et de la moelle épinière, les glandes surrénales, le cœur, la salive, le sang, les muscles.

Ce modèle diffère donc des modes de transmissions vu précédemment, en effet ici ce serait l'environnement entier qui serait contaminé la présence de protéines prions. Les scientifiques pensent que les protéines prions de la MDC peuvent résister longtemps dans l'environnement (la durée est cependant très approximative, de quelques semaines à quelques mois), et donc des individus peuvent en contaminer d'autres même en post-mortem.

De nombreuses espèces ont été exposées expérimentalement aux prions de la MDC par des voies d'inoculation intracérébrales ou orales, notamment des rongeurs, des mustélinés, des félinés et des ruminants. L'inoculation orale de prions MDC a provoqué une maladie à prion chez les cervidés et les singes-écureuils, alors que 5 espèces supplémentaires ont résisté à cette provocation par voie orale.

Cependant, l'inoculation intracérébrale de la MDC a provoqué une infection par le prion chez les campagnols, les hamsters, les furets, les moutons, les chats, les visons et les bovins, avec des taux d'attaque variables. Des souris de type sauvage et des rats laveurs ont résisté à l'infection à prion par la MDC. Une étude approfondie de la sensibilité à la MDC chez des souris transgéniques exprimant la PrP<sup>C</sup> ovine et bovine montre qu'aucune souris atteinte de la maladie à prion n'a été révélée, ce qui renforce la forte barrière à l'infection par la MDC observée chez le mouton et le bétail.

En ce qui concerne la contamination chez l'Homme, des études ont prouvé une barrière inter-espèce importante chez l'Homme qui rend la contamination par les prions de la MDC peu probable. Cependant ces données sont à utiliser avec précautions car en effet les études dont elles découlent n'ont pas pu être menées sur le long terme chez l'Homme et les grands singes. La période d'incubation est parfois très longue et les effets ne sont constatés que des dizaines d'années après. (30,31)

#### *4. Diagnostic*

Tout comme la tremblante, le diagnostic ne peut se faire avec certitude qu'à la mort de l'individu, par une analyse anatomo-histologique. (30,31)

##### *iv. Autres ESST animales*

Les maladies à prions sont aussi présentes chez d'autres mammifères dans des proportions plus restreintes que les pathologies citées précédemment, on retrouve :

- **L'encéphalopathie transmissible du vison** : décrite pour la première fois en 1947 dans le Wisconsin et le Minnesota. Quelques cas ont été recensés au Canada, Finlande, Allemagne de l'Est, ex-URSS. On y retrouve les signes habituels de neurodégénérescence. La période d'incubation varie de 6 à 12 mois. Les PrP<sup>SC</sup> se retrouvent dans la plupart des organes de l'animal en plus du SNC. La transmission se fait par cannibalisme ou morsure de visons infectés. La mortalité va de 60-100% selon les épidémies. A l'origine, on suppose une contamination par une consommation de viande contaminée par les prions.
- **L'encéphalopathie spongiforme féline** : elle concerne une grande partie des félinés comme les chats, lions, pumas, guépards... Elle fut signalée pour la première fois au Royaume Uni chez un chat domestique en 1990. Plus de 100 cas ont suivi dans le pays et la contamination s'est propagée en Europe. Les signes cliniques sont ceux observés chez les autres animaux atteints de maladies à prions. La durée de survie varie de 3 à 10 semaines selon l'espèce. Des

plaques florides sont observées en plus du SNC dans la rate, le foie, les reins, les surrénales, le système lymphoréticulaire, la rétine. On soupçonne également un repas contaminé par l'agent de l'ESB comme l'origine de la pathologie, bien qu'elle soit contestée par une autre étude.

(32)

## *b. Humaines*

### *i. La maladie de Creutzfeldt-Jakob*

#### *1. Classification et caractéristiques principales*

##### *a. La MCJ sporadique (« aléatoire »)*

<b>Transmission</b>	<p>Il n'a pas encore été prouvé le caractère transmissible de cette forme, cependant il est possible qu'elle survienne de manière spontanée et isolément.</p> <p>Il n'y a à l'heure actuelle aucun facteur de risque mis en évidence pouvant expliquer l'ensemble des cas.</p>
<b>Fréquence</b>	Représente 80% des cas de MCJ, environ 100 cas/an en France.
<b>Evolution</b>	<p>Très rapide :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 6 mois en moyenne, exceptionnellement de quelques années.</li> <li>➤ Touche surtout les personnes de plus de 65 ans.</li> </ul>
<b>Symptômes</b>	<p>Les symptômes apparaissent en quelques jours et s'associent de façon variable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dégradation intellectuelle rapide : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trouble de la mémoire, du langage (aphasie), des gestes (apraxie),</li> <li>○ Désintérêt, manque d'initiative, isolement social.</li> </ul> </li> <li>➤ Secousses musculaires soudaines (appelées « myoclonies »),</li> <li>➤ Troubles de l'équilibre, coordination des mouvements difficile, troubles moteurs,</li> <li>➤ Troubles de la vision (vue brouillée, hallucinations, cécité),</li> <li>➤ Raideur des membres,</li> <li>➤ Réduction puis perte du langage,</li> <li>➤ Gène pour avaler (nécessite parfois une sonde),</li> <li>➤ Vers la fin de la maladie, le patient ne bouge plus et ne parle plus, on parle alors aphasie akinétique (inertie complète, absence totale de parole et de mouvement spontané ou suggéré, à l'exception de ceux des yeux). Le patient a parfois les yeux ouverts, mais il est impossible de dire s'il souffre ou s'il a conscience de son environnement. (33–37)</li> </ul>

### *b. Les formes héréditaires*

<b>Transmission</b>	<p>Mutation du gène codant pour la protéine PrP, favorisant la transformation de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>RES</sup>. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant (donc 1 risque sur 2 d'être porteur de la maladie). Selon le type de mutation, il y aura différentes pathologies :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ MCJ génétique</li><li>➤ SGSS</li><li>➤ IFF</li></ul>
<b>Fréquence</b>	<p>Représente 10% de l'ensemble des maladies à prions (8 cas/an en France).</p>
<b>Evolution</b>	<p>Très variable : de 6 mois à plusieurs années selon la mutation en cause.</p>
<b>Symptômes</b>	<p>Les manifestations et la durée d'évolution sont souvent proches de la forme sporadique :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Démence,</li><li>➤ Troubles de l'équilibre, manque de coordination,</li><li>➤ Difficultés pour parler et / ou avaler,</li><li>➤ Secousses musculaires brusques, rigidité des membres,</li><li>➤ Troubles visuels ou incontinence.</li></ul> <p>L'âge d'apparition est souvent plus précoce que les formes sporadiques.</p>
<b>Diagnostic</b>	<p>Il repose sur la recherche de l'histoire familiale, en réalisant un arbre généalogique.</p> <p>On peut rechercher la mutation par un prélèvement sanguin.</p> <p>Pour toute recherche génétique, il faut l'accord du patient par l'obtention de son consentement écrit, par lui ou un de ses proches s'il n'en est pas capable.</p> <p>Le diagnostic anténatal est possible. (33–37)</p>

*c. Les MCJ acquises : Le Kuru*

<b>Contexte et transmission</b>	<p>La maladie fut constatée en 1957 dans la tribu des Fores en Papouasie Nouvelle Guinée. Le terme Kuru signifie dans la langue locale « Trembler de peur ».</p> <p>Selon Gajdusek, il y aurait eu un cas de MCJ sporadique, qui par la pratique du cannibalisme rituel dans la tribu a permis la propagation de familles en familles et créant ainsi une nouvelle maladie. Les femmes et les enfants consommaient les parties nerveuses et de haut risque à transmissions des prions, tandis que les hommes adultes consommaient les parties musculaires, moins à risque.</p> <p>Depuis l'interdiction du cannibalisme en 1957, le Kuru a pratiquement disparu et les derniers cas restants font suite à des contaminations il y a plus de 40 ans.</p>
<b>Symptômes</b>	<p>L'incubation est très variable, on l'estime entre 4 – 40 ans (voir plus).</p> <p>Elle atteint surtout les femmes et les enfants et se manifeste par :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Des tremblements de la tête, du tronc, des membres,</li><li>➤ Des signes d'ataxie cérébelleuse s'accompagnant d'une démarche chancelante,</li><li>➤ Une démence progressive,</li><li>➤ Amplification des symptômes avec le temps,</li><li>➤ Mort dans les 3 – 6 mois liées aux complications infectieuses (le sujet devient grabataire et incontinent).</li></ul>
<b>Diagnostic</b>	<p>Le diagnostic s'est alors porté sur les symptômes cliniques associé à l'autopsie des individus décédés avec une suspicion de la pathologie. (35)</p>



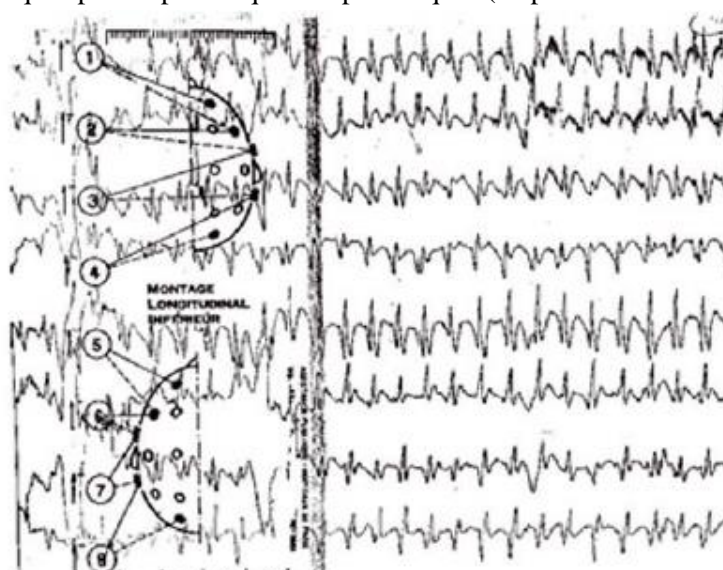
## 2. Diagnostic

### a. Généralités

#### i. Diagnostic de la MCJ sporadique

Le diagnostic de la MCJ sporadique du vivant du patient repose sur :

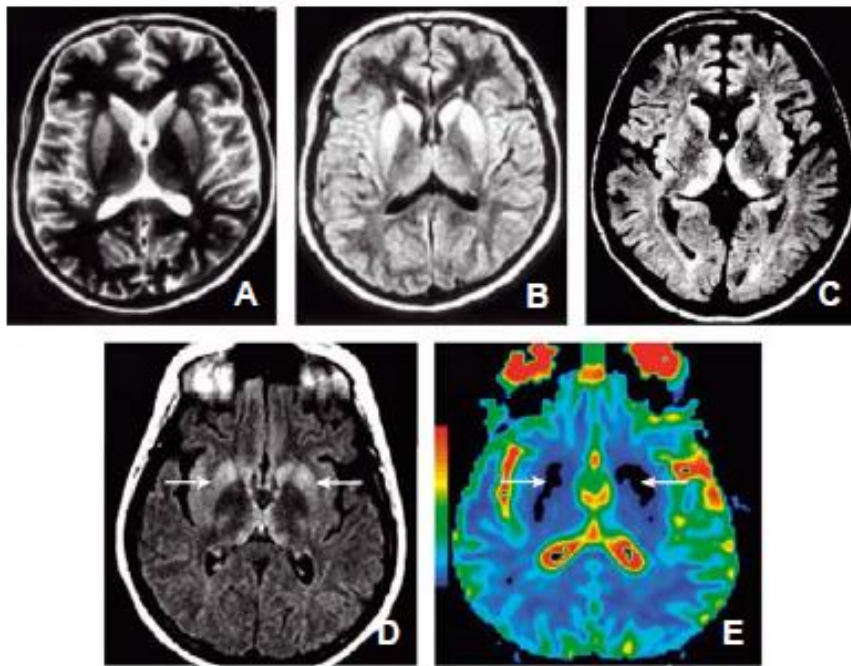
- **La clinique** : avec les symptômes vus précédemment.
- **L'EEG (Figure n°10)**: Il est important pour le diagnostic mais nécessite des tracés répétés, car les anomalies peuvent être transitoires. Elles se traduisent par un ralentissement du rythme de base, des décharges d'ondes lentes delta et, dans environ 60 % des cas, des anomalies caractéristiques pseudopériodiques ou périodiques (de période brève à un cycle par seconde).



**Figure n°10 : Electroencéphalogramme au cours de la MCJ sporadique.**

Source : Haik et Brandel « Diagnostic et prise en charge des maladies à prions »

- *Présence dans toutes les dérives de complexes bi- ou triphasiques d'aspect périodique à un cycle par seconde*
- **L'IRM (Figure n°11)**: on remarque dans 67% des cas des hypersignaux striataux bilatéraux et symétriques qui constitue l'anomalie la plus fréquente. Ils peuvent coexister avec des hypersignaux du cortex cérébral et cérébelleux. Ces anomalies sont visibles sur les séquences T2 et FLAIR ainsi qu'en diffusion., avec en général une diminution du coefficient de diffusion. Seulement dans 33% des cas il n'y a aucune modification du signal. L'atrophie est d'intensité variable.



**Figure n°11 : Aspect par IRM au cours de la MCJ**

Source : Haik et Brandel « Diagnostic et prise en charge des maladies à prions »

- **A,B** : MCJ sporadique. Les noyaux caudés et les putamens apparaissent en hypersignal sur les séquences T2 et FLAIR. Un discret hypersignal thalamique est noté.
- **C** : vMCJ. Un hypersignal du pulvinar et du noyau dorsomédian du thalamus est noté (aspect en « crosse de hockey »). L'hypersignal relatif du pulvinar est plus intense que celui observé dans la tête du noyau caudé.
- **D,E** : L'hypersignal FLAIR correspond en général à un hypersignal en IRM de diffusion avec une baisse du coefficient apparent de diffusion de l'eau.

- **La biologie usuelle** : il n'y a aucune réaction immunitaire ou inflammatoire, les examens de biologie usuelle sont normaux.
- **L'examen du liquide cérébro-spinal** : il est le plus souvent normal. La protéinorachie peut être légèrement augmentée (mais reste en général inférieure à 1g/l). Le LCS est paucicellulaire avec moins de 10 cellules/mm<sup>3</sup>.
- **Recherche de la protéine 14-3-3 dans le LCS** : C'est une protéine ubiquitaire, abondante surtout dans les neurones. En revanche sa présence dans le LCS est un marqueur de souffrance neuronale. On détecte cette protéine et ces isoformes par une technique de western-blot ou

d'immunoenzymologie. C'est le seul marqueur qui a un réel intérêt en raison de sa spécificité et de sa sensibilité (88% dans le diagnostic de la MCJ sporadique). On prélèvera alors le LCS par une ponction lombaire non traumatique, car en effet un traumatisme pourrait entraîner une souffrance neuronale et une augmentation de la protéine 14-3-3. En revanche ce n'est pas un test à réaliser de manière systématique devant un tableau neurologique ou psychiatrique mal défini. L'expérience montre que la détection de la protéine 14-3-3 pour une autre pathologie que la MCJ, entraîne des conséquences sur la gestion du matériel à utiliser ainsi que la dégradation. Le cadre de recherche le plus favorable de la protéine 14-3-3 dans le LCS est donc celui :

- d'une démence rapidement progressive,
- chez un patient présentant un LCS paucicellulaire,
- avec une protéinorachie inférieure à 1 g/l,
- après avoir écarté un autre diagnostic à l'imagerie.
- Dans ce contexte, une détection positive est fortement évocatrice d'une MCJ.

Cependant, dans environ 10 % des MCJ sporadiques, la protéine 14-3-3 n'est pas détectée. La répétition de l'examen peut être utile lorsqu'il y a :

- une discordance entre les données cliniques et biologiques
- un résultat positif faible ou douteux
- une protéinorachie >1g/l, car il existe un risque de faux positifs du test de détection de la protéine 14-3-3.

- **L'étude génétique** : Elle permet en analysant le gène PRNP codant pour la PrP d'éliminer la présence d'une mutation ou d'une insertion. De plus elle permet de déterminer le cas échéant le polymorphisme au niveau du codon 129. Dans la MCJ sporadique, 80 % des patients sont homozygotes avec une nette prédominance du génotype méthionine-méthionine (MM) par rapport aux génotypes valine-valine (VV) ou méthionine-valine (MV). Alors que dans la population générale, on observe 50 % d'homozygotes (MM ou VV) et 50 % d'hétérozygotes (MV). Le génotype MM est donc considéré comme un facteur de susceptibilité de MCJ sporadique.

Il n'y a aucune méthode par détection de la protéine PrP<sup>RES</sup> dans le sang, le LCR ou les tissus. Il y a en revanche 3 cas où le diagnostic peut être quand même réalisé :

- Détection directe de la PrP<sup>RES</sup> en cas de vMCJ sur une biopsie de l'amygdale pharyngienne ou d'autres organes lymphoïdes contenant des follicules à centres clairs.
- Etude du gène PRNP dans les formes génétiques humaines.

- Il existe un diagnostic de certitude réalisé grâce à une biopsie cérébrale (geste très invasif) où l'on recherche la PrP<sup>RES</sup>, qui ne devrait plus être pratiqué.

Il convient de souligner qu'à l'heure actuelle, le diagnostic de **certitude** est réalisé en post-mortem grâce à :

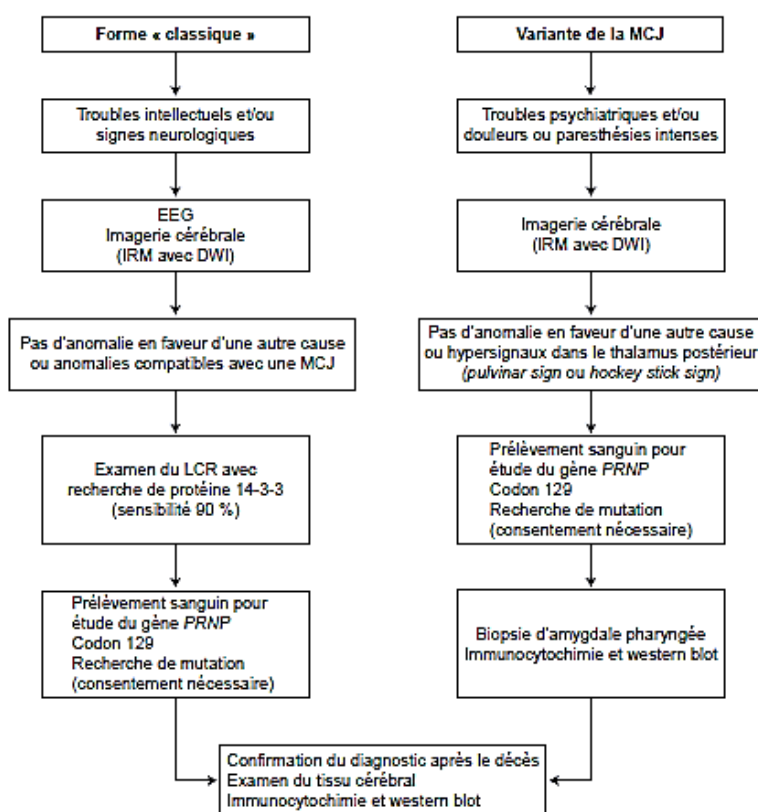
- L'examen neuropathologique,
- La mise en évidence de la protéine PrP<sup>RES</sup> dans le cerveau par des techniques d'immunohistochimie et de western-blot sur un fragment de tissu congelé. C'est un signe pathognomonique et complète l'étude neuropathologique. Deux profils de migrations peuvent être observés : type 1 et 2A. (33–37)

### *ii. Diagnostic de la vMCJ et MCJ iatrogène*

Le diagnostic de la vMCJ et de la MCJ iatrogène (**voir Figure n°12**) reprend en partie les éléments de diagnostic vus précédemment, mais avec quelques différences :

- **L'imagerie médicale IRM** : Des hypersignaux sur l'IRM, en séquences T2, FLAIR ou de diffusion, sont observés dans le thalamus. Il se situent dans le pulvinar et/ou dans le noyau dorsomédian. L'observation de ces hypersignaux dans un contexte clinique évocateur permet de poser le diagnostic de vMCJ en tant que probable. Remarque : des hypersignaux striataux peuvent être observés, ils n'ont de valeur diagnostic que si l'intensité dans les pulvinars est supérieure à celle dans les striatas.
- **L'EEG** : peu contributif pour le diagnostic positif de la vMCJ, les anomalies périodiques ne sont quasi jamais enregistrées.
- **Examen du LCS** : le plus souvent normal, avec une protéinorachie < 1g/L et le nombre de cellule < 10 cellules/mm<sup>3</sup>.
- **Détection de la protéine 14-3-3** : elle est moins fréquente qu'en cas de MCJ sporadique avec une sensibilité égale à 50%.
- **L'étude génétique** : L'étude du gène PRNP, codant la PrP, permet d'éliminer l'existence d'une mutation ou d'une insertion de nucléotides. Les patients sont tous, jusqu'à présent, homozygotes MM au codon 129.

- **La biopsie d'amygdale pharyngée** : elle est importante pour le diagnostic positif de la vMCJ. Ceci est dû au tropisme de l'agent bovin pour les organes lymphoïdes humains, il n'y a qu'en cas de vMCJ que l'on peut observer la protéine prion anormale dans cette structure. La biopsie d'amygdale est un acte qui peut être douloureux et entraîner un saignement, elle n'est donc pas systématique et son indication ne doit être posée que lorsqu'il y a une forte suspicion et que les autres examens (ponction lombaire, IRM, EEG, étude génétique) ont été réalisés. A noter que le prélèvement doit être important pour être certain qu'il ramène suffisamment de follicules lymphoïdes. Une accumulation de PrP<sup>RES</sup> est mise en évidence par immunohistochimie dans les centres germinatifs. L'analyse en western blot confirme le diagnostic en mettant en évidence une PrP<sup>RES</sup> de type 2B.
- **L'examen neuropathologique** : on peut observer des plaques amyloïdes de type kuru au niveau de l'isocortex, des noyaux gris centraux et du cervelet, dont certaines sont entourées d'une couronne de vacuoles, donnant un aspect en marguerite. Les lésions de gliose et de spongiose sont diffuses et prédominent notamment dans le cortex occipital, le striatum et le thalamus. L'analyse biochimique retrouve, de manière très homogène et dans toutes les régions cérébrales examinées, l'accumulation d'une PrP<sup>RES</sup> de type 2B.



**Figure 3.** Arbre décisionnel. Démarche diagnostique. MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob ; EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; DWI : imagerie pondérée en diffusion ; LCS : liquide cébrospinal.

**Figure n°12 : Arbre décisionnel de la démarche diagnostique pour la MCJ**

Source : Haïk S, Brandel J-P. « Diagnostic et prise en charge des maladies à prions » (33–37)

### *b. Les différentes formes cliniques*

L'association variable des signes cliniques et à prédominance de certains signes a permis de décrire différentes formes cliniques afin de catégoriser les patients :

<b><u>La forme pariéto-occipitale ou amaurotique de Heidenhain</u></b>	<b>Forme MM1 ou MV1</b> : caractérisée par une démence rapide, avec des myoclonies précoces, une atteinte visuelle, un EEG caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 4 mois.
<b><u>La forme cérébelleuse de Brownell et Oppenheimer</u></b>	<b>Forme VV2</b> : caractérisée par une ataxie cérébelleuse précoce, une démence tardive, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 6,5 mois.
<b><u>La forme thalamique de Garcin</u></b>	<b>Forme MV2</b> : caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée à une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 17 mois. (33–37)

### *c. Diagnostic des patients suspects en phase précoce*

Le diagnostic précoce d'EST doit être suspecté sur la présence, d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission d'au moins 1 signe clinique neurologique<sup>1</sup> associé à des troubles intellectuels<sup>2</sup> ou psychiatriques<sup>3</sup> et après élimination de toutes les autres causes.

Il n'y a pas de critères d'âge car en effet les EST sont possibles chez la population pédiatrique et l'instruction s'applique tant à l'adulte que chez l'enfant.

<p><b>1. <u>Signes neurologiques</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Myoclonies</li> <li>➤ Troubles visuels</li> <li>➤ Troubles cérébelleux</li> <li>➤ Troubles (extra)pyramidaux</li> <li>➤ Ataxie</li> <li>➤ Chorée</li> <li>➤ Dystonie</li> <li>➤ Symptôme sensitif douloureux persistant</li> <li>➤ Epilepsie</li> <li>➤ Mutisme akinétique</li> </ul>	<p><b>2. <u>Signes intellectuels</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ralentissement psychomoteur</li> <li>➤ Démence</li> </ul>	<p><b>3. <u>Signes psychiatriques</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dépression</li> <li>➤ Anxiété</li> <li>➤ Apathie</li> <li>➤ Comportement de retrait</li> <li>➤ Délire</li> </ul>
---	---	---

Ce n'est qu'en fonction des résultats des examens pratiqués que le niveau de probabilité d'une EST sera précisée.

- Si la probabilité est faible, le patient est considéré comme suspect,
- Si la probabilité est élevée, le patient est considéré comme atteint.

A noter que le diagnostic ne peut être confirmé de manière absolue qu'avec un examen neuropathologique. (33–37)

#### *d. Diagnostic différentiel*

Les **anomalies sur l'EEG pseudopériodiques ou périodiques** sont très en faveur de la MCJ sporadique. Cependant dans les débuts de la maladie, les ralentissements diffus peuvent être non spécifiques ainsi que des anomalies pseudopériodiques qui peuvent caractériser d'autres maladies neurodégénératives comme la démence à corps de Lewy.

Quelques causes d'EEG périodique ou pseudopériodiques en dehors des maladies à prions :

- maladies neurodégénératives (Alzheimer ou démence à corps de Lewy),
- encéphalopathies médicamenteuses (valproate de sodium et lithium notamment),
- encéphalopathies métaboliques (encéphalopathie hépatique, encéphalopathie à l'aluminium des dialysés),
- encéphalites infectieuses (encéphalite herpétique, leucoencéphalopathie multifocale progressive),
- démence vasculaire,
- exceptionnellement : méningoencéphalite auto-immune.

Les hypersignaux situés dans les noyaux gris centraux et le cortex cérébral ou cérébelleux visibles à l'IRM sont en faveur d'une MCJ sporadique. Cependant l'IRM peut se montrer normale ou montrer une atrophie cérébrale non spécifique.

Des hypersignaux corticaux peuvent être détectés de manière transitoire dans certains cas de :

- mal épileptique,
- hypertensions artérielles malignes.

Des hypersignaux des noyaux gris centraux peuvent être visibles dans :

- les anorexies cérébrales,
- la maladie de Wilson,
- le syndrome de Wernicke-Korsakoff.

De même pour la détection de la protéine 14-3-3 qui est très spécifique de la maladie dans un contexte d'altération intellectuelle progressive, il existe certaines pathologies où l'on peut détecter la protéine :

- accident vasculaire cérébral récent,
- hypoxie cérébrale,
- encéphalopathie métabolique ou médicamenteuse,
- encéphalite infectieuse,
- syndrome paranéoplasique,
- état de mal épileptique, crise d'épilepsie récente,
- encéphalopathie d'Hashimoto,
- exceptionnellement : maladie d'Alzheimer. (33–37)



### e. Efficacité

En ce qui concerne les performances diagnostiques dans les MCJ sporadiques, toute forme étiologique confondue, la sensibilité variait de 50 à 100 %, avec une médiane à 93,9 % et une moyenne de 88,4 % (23 études), avec des valeurs prédictives positives et négatives satisfaisantes (90%).

Certaines formes de MCJ restent toutefois de diagnostic difficile avec une clinique atypique, un EEG et/ou IRM non concluant, et un test de détection de la protéine 14-3-3 négatif :

- certains sous-types de MCJ sporadique : sous-type cortical MM2, formes thalamiques MM2 (Insomnie Fatale sporadique), MV2, etc. ;
- formes associées à d'autres encéphalopathies (pathologies neurodégénératives ou vasculaires)
- formes génétiques en l'absence de contexte familial ;
- vMCJ et MCJ iatrogènes.

Dans un contexte de suspicion de MCJ en phase précoce, le test de détection de la protéine 14-3-3 reste actuellement le plus sensible comparé à l'EEG et l'IRM. (33–37). *Pour plus d'informations, sur le diagnostic différentiel, se référer à l'Annexe 4 : Critères diagnostics des maladies à prions.*

#### ii. *L'insomnie fatale familiale (IFF)*

##### 1. *Contexte et découverte*

Le terme d'IFF apparait en 1986 pour décrire chez un homme de 52 ans une insomnie progressive et un dysfonctionnement autonome, qui fut suivi par une dysarthrie, des tremblements et des myoclonies. Plusieurs membres de sa famille ainsi que 3 générations en arrière, on retrouva des décès dus à une maladie similaire. L'examen pratiqué sur le patient et une de ses sœurs confirma une dégénérescence neuronale et une astrocytose réactive confinées aux noyaux antérieur et dorsomédian du thalamus, mais aucun changement spongiforme ou infiltrat inflammatoire ne fut constaté. Une étude ultérieure portant sur 22 cas probables et 7 cas confirmés neuropathologiquement sur cinq générations, chez un autre membre de la famille de ces frères et sœurs, a montré une tendance compatible avec la transmission autosomique dominante. La présence d'une mutation au codon 178 du gène de la protéine prion était plus tardive.

Avant la description de FFI par Lugaresi et son équipe, un parent américain souffrant d'une maladie présentant certaines caractéristiques compatibles avec celle-ci était signalé. Au moins deux des sept membres affectés présentaient un tableau neuropathologique comprenant une gliose marquée et une perte neuronale dans les noyaux thalamiques dorsomédians et médians et une mutation du codon 178 du gène de la protéine prion. (38–40)

## 2. Epidémiologie

À ce jour, 24 familles d'individus atteints d'IFF associées à une mutation du codon 178 du gène de la protéine prion ont été signalées dans le monde.

L'âge moyen de l'apparition des membres de la famille affectés de neuf membres de la famille IFF était de 49,3 ans (extrêmes 25–72 ans) ; la durée moyenne de la maladie était de 12,5 mois (5–25 mois). (38–40)

## 3. Clinique et diagnostic

La caractéristique prédominante chez la plupart des patients IFF est une atteinte thalamique associés à :

- **de graves troubles du sommeil** : se caractérisant par la perte des phases du cycle du sommeil à ondes lentes et mouvements oculaires rapides,
- **une insomnie incurable,**
- **un dysfonctionnement autonome**, les symptômes les plus retrouvés sont :
  - Hyperhidrose
  - Tachycardie
  - Hypertension

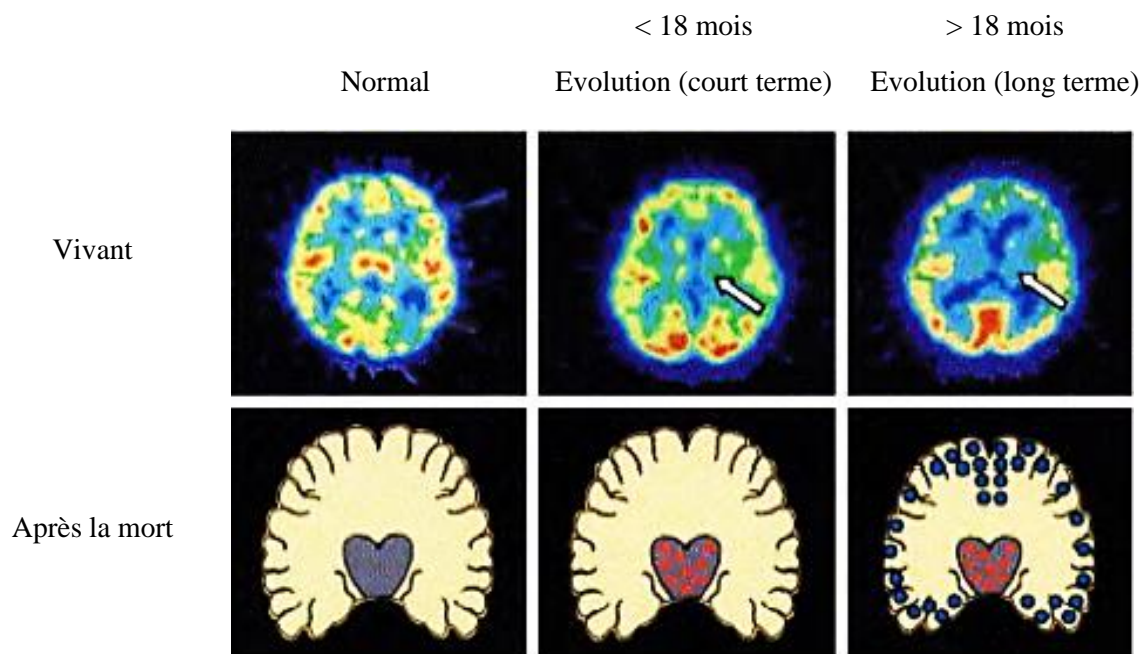
D'autres signes cliniques fréquemment rapportés comme des dysfonctionnements cérébelleux, des états de rêves réalisés, des myoclonies, des comas. La mort intervient en moyenne dans les 13 mois suivant le déclenchement de la maladie.

Sur le plan diagnostique, on pourra utiliser :

- **L'analyse génétique** : qui pourra confirmer le diagnostic avec la présence de la mutation,
- **L'analyse biologique** : sur le plan physiologique une perte du rythme circadien peut entraîner une diminution de la production de l'hormone de croissance, de la prolactine et la mélatonine. La protéine 14-3-3 est aussi produite dans l'IFF et peut être détectée dans certains cas. Le dosage de la protéine tau ou des prions dans le LCR peuvent également être pratiqués.
- **La polysomnographie (ou étude du sommeil)** pour identifier les troubles du sommeil et caractériser les différentes phases de celui-ci,
- **La tomographie par émission de positons TEP-scan** : montre une activité métabolique réduite dans le thalamus,
- **L'IRM** : surtout pour le diagnostic différentiel.

- **L'EEG** traditionnellement observé dans la MCJ est rarement observé chez les patients présentant l'IFF :
  - **L'EEG de veille** est perturbé mais de manière non périodique,
  - **L'EEG de sommeil** présente une disparition progressive l'activité  $\delta$ , des fuseaux de sommeil, des complexes K. Il existe des phases anormales de sommeil paradoxal.

Au niveau histo-neurologique : on observe une perte neuronale marquée dans le thalamus avec une gliose légère, aussi dans le cerveau et le cervelet (**voir Figure n°13**). Seulement les plaques et les modifications spongiformes sont rarement mises en évidence. (38–40)



**Figure n°13** Diffusion des lésions selon la durée de la pathologie

Source : Haïk S., « Actualités sur les maladies à prions chez l'Homme »

#### 4. Physiopathologie

Bien que de rares cas sporadiques aient été signalés, l'IFF est principalement associée à un allèle qui présente une mutation spécifique du gène de la protéine prion au codon 178 en combinaison avec la méthionine au codon polymorphe 129. Le polymorphisme au codon 129 de l'allèle non mutant chez les patients FFI influence la durée de la maladie. La durée de la maladie aurait été significativement plus courte chez les patients FFI présentant une homozygotie à la méthionine au codon 129 (moyenne de  $12 \pm 4$  mois) par rapport aux patients présentant une méthionine et une hétérozygotie à la valine (moyenne de  $21 \pm 15$  mois). L'âge d'apparition n'était pas significativement différent dans les deux groupes de patients. (38–40)

### iii. *Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)*

#### 1. *Généralités et physiopathologie*

Le SGSS est une pathologie familiale à transmission autosomique dominante, mise en évidence par Gerstmann, Sträussler & Scheinker en 1936.

Depuis, le nom de ce syndrome a été utilisé pour définir un groupe hétérogène de troubles neurodégénératifs avec origine familiale, dont les myoclonies sont peu fréquentes ainsi que l'EEG de diagnostic, ainsi que sur le plan neuronal de nombreuses plaques amyloïdes. Le SGSS est considéré comme une variante de la forme familiale de la MCI, mais il est principalement associé à des mutations au codon 102 et moins fréquemment avec des mutations au codon 105, 117, 145, 198 ou 217 de la protéine prion. Son incidence est d'environ 5 cas pour 100 millions. Une mère enceinte a 50% de chance de transmettre la pathologie à son enfant. Les causes de ces mutations sont le plus souvent familiales, mais il arrive qu'elles proviennent d'une mutation *de novo*.

Les personnes atteintes survivent en moyenne 5 ans après le diagnostic (entre 2 et 10 ans). Dans les derniers stades, la personne développe de graves problèmes de mobilité générale ainsi qu'une grande ataxie, difficultés d'élocutions et difficultés à avaler. (35,38,41)

#### 2. *Signes cliniques*

On retrouve notamment les symptômes suivants :

- Ataxie cérébelleuse,
- Anomalies de la démarche,
- Démence,
- Dysarthrie,
- Troubles oculaires,
- Dymétrie,
- Hyporéflexie ou aréflexie des membres inférieurs.

Les différentes mutations du gène de la protéine prion font que le tableau clinique sera sensiblement variable, de même pour l'âge auquel apparait la maladie ainsi que sa durée.

Les plaques amyloïdes sont multacentriques.

Les caractéristiques clinico-pathologiques sont reprises dans le tableau suivant selon le codon atteint :

<p style="text-align: center;"><b><u>Codon 102</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mutation la plus fréquente dans le SGSS</li> <li>➤ Nommé « SGSS ataxique ».</li> <li>➤ Dysfonctionnement à prédominance cérébelleuse.</li> <li>➤ Age moyen d'apparition vers 48 ans.</li> <li>➤ Durée moyenne de 5 ans.</li> <li>➤ Anomalies progressives de la démarche et ataxie.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b><u>Codon 105</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Paraparésie spastique.</li> <li>➤ Dysfonctionnement cérébelleux.</li> <li>➤ Démence.</li> <li>➤ Age moyen d'apparition vers 44 ans.</li> <li>➤ Durée moyenne de 8.8 ans.</li> <li>➤ Nombreuses plaques amyloïdes et degrés variables d'emmêlement neurofibrillaire dans l'absence de modifications spongiformes.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><u>Codon 117</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Nommé aussi « SGSS démentiel ».</li> <li>➤ Démences associées à des troubles pyramidaux et extrapyramidaux.</li> <li>➤ Dysfonctionnement de la démarche.</li> <li>➤ Signes parkinsoniens.</li> <li>➤ Ataxie (mais plus rare).</li> <li>➤ Age moyen d'apparition vers 38 ans (mais âges extrêmes : 22 – 58 ans).</li> <li>➤ Durée moyenne de 3.4 ans (entre 1.5 et 7 ans).</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b><u>Codon 198</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Symptômes cérébelleux.</li> <li>➤ Ataxie.</li> <li>➤ Démence.</li> <li>➤ Parkinsonisme.</li> <li>➤ Age moyen d'apparition vers 52 ans (âges extrêmes : 34 – 72 ans).</li> </ul>

(35,38,41)

### *3. Diagnostic*

Il repose sur la combinaison des éléments suivants :

- Des signes cliniques caractéristiques.
- La découverte dans le SNC de nombreuses plaques amyloïdes et d'une mort neuronale.
- Une histoire familiale avec un héritage de gène autosomique dominant.
- La confirmation par un test génétique sur le gène PRNP : cependant il ne peut pas prédire l'âge d'apparition, la gravité le type de symptôme et la progression de la maladie. (35,38,41)

### c. Relation entre pathologies à prions et d'autres pathologies

Le mauvais repliement des protéines n'est pas spécifique aux maladies à prions. C'est le cas, chez l'Homme, de la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique.

Les maladies à prions peuvent être transmissibles. Cependant certaines études récentes suggèrent que les pathologies neurodégénératives citées au-dessus, bien que non transmissibles entre individus, peuvent se propager comme l'a récemment montré une autre pathologie : l'atrophie multisystémique ( $\alpha$ -synucléopathie).

Disease	Misfolded protein	Studies revealing evidence for self-propagation	Neuronal loss	Fatal disease
Prion diseases	PrP <sup>Sc</sup>	19,20	Yes	Yes
AD	A $\beta$	81–84	Yes	Yes
	Tau	85	Yes	Yes
PD	$\alpha$ -syn	88	Yes	Yes
Multiple system atrophy	$\alpha$ -syn	78	Yes	Yes
ALS	SOD1	93	Yes	Yes
	TDP-43	96	Yes	Yes
HD	PolyQ repeat	95	Yes	Yes

**Figure n°14 : Comparaison des mécanismes analogues à des prions et de la neurotoxicité dans les maladies neurodégénératives**

Source : Burchell JT, Panegyres PK. "Prion diseases ImmunoTargets and Therapy" 2016

\*AD : Maladie d'Alzheimer

\*PD : Maladie de Parkinson

\*SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

\*HD : Maladie de Huntington

\*SOD1 : Superoxyde dismutase 1

\*PolyQ : Polyglutamine

**Remarques** : les preuves de l'autoproduction de l'agent responsable viennent d'études où des homogénats de cerveau de souris donneuses malades avaient été injectées par voie intracérébrale ou intrapéritonéale à des souris receveuses. Les souris donneuses ont été analysées pour déterminer les symptômes de la maladie, l'accumulation, et la propagation automatique de la protéine mal repliée, et dans certains cas, le déplacement de la protéine mal repliée du site d'injection vers d'autres zones du cerveau.

Les protéines en causes dans les pathologies citées peuvent se replier d'une manière différente de celle habituelle, elles passent alors en position « mal repliées » comme les prions, et peuvent former des agrégats, impliqués dans l'initiation et la progression de la maladie. (voir figure n°14)

Dans un premier temps, on pensait que les agrégats de protéines mal repliées étaient plutôt une conséquence de la maladie, plutôt qu'un agent responsable de la neurodégénérescence dans ces pathologies. Une distinction à faire entre les maladies à prions et celles citées est que les maladies à prions peuvent être à la fois infectieuses (provenant d'une source exogène) et auto-propagatrices (capables de convertir les protéines voisines en forme pathologique). (18,22,32,42)

### *i. Relation entre prion et maladie d'Alzheimer*

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des plaques A $\beta$  dans le cerveau et des enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau hyperphosphorylée.

La première preuve d'un mécanisme similaire a été découverte il y a 20 ans, grâce à une étude sur les primates. Des tissus cérébraux provenant de sujets humains atteints de la MA ont été injectés dans le cerveau des primates, et les résultats ont montré la transmissibilité des plaques A $\beta$ .

Ces données ont été renforcées par des études sur des souris démontrant que des plaques A $\beta$  pouvaient être générées chez des souris transgéniques, par injection intracérébrale de tissus de patient atteints de MA. Prouvant alors qu'un composé présent dans le cerveau, non nécessairement les plaques A $\beta$ , peut initier la formation de plaques.

De plus le pré-traitement des extraits de cerveau de donneur par un anticorps neutralisant l'amyloïde annule le développement de plaques chez les souris receveuses, confortant ainsi l'hypothèse selon laquelle la  $\beta$  amyloïde est un agent toxique capable de se propager.

Dans une autre étude un homogénat de A $\beta$  provenant d'un cerveau atteint a été injecté par voie péritonéale à des souris transgéniques exprimant le précurseur amyloïde, ce qui conduit à une  $\beta$  amyloïde généralisée, ce qui suggère que le A $\beta$  peut voyager jusqu'au cerveau.

De la même manière, la protéine A $\beta$  n'est pas la seule à pouvoir se propager elle-même. Dans une autre expérience, des protéines tau mal repliées extraites de cerveaux ont été injectées à des souris exprimant transgéniques exprimant la protéine tau. L'injection conduisit au mauvais repliement des protéines exprimées par la souris et à la diffusion dans les tissus voisins.

Plusieurs études ont montré une interaction physique entre les oligomères A $\beta$  et PrP<sup>C</sup>. Elles ont fourni la preuve que l'interaction des 2 protéines peut jouer un rôle important dans la toxicité de l'A $\beta$  au niveau de la synapse en perforant les membranes, en augmentant les concentrations en ions calcium intracellulaires et en libérant des vésicules synaptiques. Récemment, il a été démontré que le sulfate de dextran sodique inhibe la liaison de l'A $\beta$  à la PrP<sup>C</sup> et qu'un traitement simultané avec celui-ci protège la potentialisation à long terme des effets toxiques des oligomères de l'A $\beta$  (du moins en analysant des coupes d'hippocampe de souris).

À l'instar de la maladie d'Alzheimer, les maladies à prion humaines sont associées à un certain nombre de symptômes psychiatriques et comportementaux tels que la dépression et l'anxiété. On suppose que le système monoaminergique joue un rôle dans le développement de certains de ces symptômes. Il a été montré que la PrP<sup>C</sup> pouvait jouer sur un comportement de type dépressif, et récemment, que la PrP<sup>C</sup> pouvait réguler les fonctions des systèmes de monoamines. Les auteurs suggèrent que la perte de fonction de la PrP<sup>C</sup> dans les maladies neurodégénératives, imputable à l'accumulation de PrP<sup>Sc</sup> dans les maladies à prion et à la liaison de l'oligomère A $\beta$  à la PrP<sup>C</sup> dans la maladie d'Alzheimer, interfère avec la signalisation monoaminergique entraînant ainsi les manifestations neuropsychiques de ces maladies. À l'appui de cette hypothèse, les phénotypes comportementaux des souris ne produisant pas de PrP<sup>C</sup> présentent des similitudes avec les effets comportementaux observés après l'injection d'oligomères du peptide A $\beta$  de type sauvage. Des études récentes indiquent que la PrP<sup>C</sup> peut être une cible potentielle pour le développement futur de médicaments pour traiter la dépression et les troubles liés à la dépression. (18,22,32,42)

## *ii. Relation entre prion et maladie de Parkinson*

Une des caractéristiques de maladie de Parkinson est la présence de corps de Lewy dans le cerveau, constitués en grande partie de la protéine  $\alpha$ -syn. On pense que c'est l'isoforme de l' $\alpha$  syn qui est l'agent responsable de la maladie, car son élimination peut modifier la progression de la maladie. Une autre preuve du rôle de l' $\alpha$  syn est que les formes familiales de la maladie présentent souvent des mutations dans le gène de l' $\alpha$  syn, et que la surexpression de Wt  $\alpha$  syn se traduit par une toxicité semblable à la maladie de Parkinson.

De plus l'injection d' $\alpha$  synucléine en grain ou en homogénat à des souris présentant une  $\alpha$  synucléopathie promeut l'induction et l'agrégation des protéines  $\alpha$  syn, entraînant une perte sélective des neurones dopaminergiques et une détérioration de la fonction motrice.

Ces études suggèrent que l' $\alpha$  syn peut avoir un mécanisme similaire à celui des prions dans l'auto-propagation et l'induction de la pathologie. (18,22,32,42)



### *iii. Relation entre prion et la sclérose latérale amyotrophique*

La SLA est la maladie la plus courante touchant les motoneurons. Elle conduit à la paralysie puis la mort en 1 à 5 ans. Comme pour les maladies à prions il existe des formes familiales et sporadiques. La forme familiale représente 10% des cas et la forme sporadique 90%. Les deux présentent des signes cliniques similaires.

Une des causes de la SLA peut être le repliement erroné et la mutation de Cu/Zn SOD1. Cependant le rôle du SOD1 mal replié dans la SLA sporadique reste encore flou. TDP-43, une protéine de liaison à l'ARN / ADN, est également capable de se replier par erreur et est impliquée dans la pathologie de la SLA ainsi que dans un certain nombre d'autres maladies neurodégénératives. Cependant, il existe des preuves contradictoires quant à savoir si TDP-43 présente des comportements similaires aux prions tels que l'ensemencement et l'auto-propagation. (18,22,32,42)

### *iv. Relation entre prion et maladie de Huntington*

La maladie de Huntington est caractérisée par la présence de protéine de Huntington mal repliée, provoquée par des extensions de longueur de répétition de motifs CAG variables qui entraînent des répétitions polyQ au niveau de la protéine. Les agrégats de polyQ pathologiques ont la capacité de recruter des polyQ physiologiques solubles dans leur noyau. (18,22,32,42)

### *v. Rôle potentiel de la PrP<sup>C</sup> dans le développement du cancer, la progression et la résistance aux médicaments*

Il existe de plus en plus de preuves du rôle joué par les protéines prions ou apparentés dans le domaine de la cancérologie. Il a été démontré que la PrP<sup>C</sup> était fortement exprimée dans certains cancers notamment du pancréas, de la prostate, colorectal, gastrique, du sein, et dans certaines formes de cancer multi résistants aux médicaments (gastriques et du sein).

Une surexpression de la PrP<sup>C</sup> a également été rapportée dans certaines lignées de cellules cancéreuses gastriques humaines, notamment SCG7901 et AGS. On a également découvert que la PrP<sup>C</sup> était exprimée dans des tissus de carcinome gastrique par coloration immunohistochimique. La PrP<sup>C</sup> s'exprime plus fortement dans les tissus d'adénocarcinome gastrique que dans les tissus adjacents non tumoraux et est faiblement ou pas exprimée dans la muqueuse gastrique normale.

Le gène PRNP s'est révélé surexprimé dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) dans une étude sur une micropuce dans une étude de *Hal et al.* Une autre étude a porté sur 7 lignées cellulaires humaines PDAC afin de déterminer si la PrP<sup>C</sup> est surexprimée. Bien que la PrP<sup>C</sup> soit surexprimée dans les lignées cellulaires PDAC, elle existe sous la forme d'une pro-protéine (Pro-PrP) et n'est ni glycosylée ni ancrée au GP.

L'analyse RT-PCR réalisée sur des échantillons de cancer colorectal prélevés chirurgicalement a révélé que l'expression du PRNP était régulée positivement dans le carcinome colorectal par rapport au tissu colorectal normal. Cela suggère un rôle pour la PrP<sup>C</sup> dans le développement du cancer colorectal.

Une étude a également révélé que l'expression de la protéine PrP<sup>C</sup> augmentait dans les tissus colorectaux cancéreux par rapport aux tissus colorectaux normaux et que l'expression différentielle dans ces tissus était même supérieure à celle observée pour les niveaux d'ARNm de PRNP dans l'étude précédente.

L'étude de profils d'expression géniques différentiels a révélé que le gène PRNP était régulé positivement dans la lignée cellulaire de carcinome gastrique résistant à l'adriamycine (SGC7901 / ADR) par rapport à sa lignée cellulaire parentale SGC7901. Cela indique que la PrP<sup>C</sup> pourrait jouer un rôle dans le développement de phénotypes multirésistants dans les carcinomes gastriques.

Il a été démontré que la PrP<sup>C</sup> favorise la métastase du cancer colorectal en assurant la médiation de la transition épithélo-mésenchymateuse (EMT). Il a été aussi démontré que l'expression de la PrP<sup>C</sup> est associée au front invasif du cancer colorectal où les cellules présentent les caractéristiques de l'EMT et que l'expression de la PrP<sup>C</sup> facilite l'invasion tumorale.

En outre, des tests fonctionnels ont montré que l'expression ectopique de la PrP<sup>C</sup> favorise le potentiel métastatique, tandis que l'atténuation réduit la motilité des cellules. La suppression de la PrP<sup>C</sup> dans des cellules de cancer colorectal implantées dans un modèle murin de xénogreffe orthotopique a aboli le nombre de métastases à distance.

Il a été démontré que la PrP<sup>C</sup> accélère les métastases tumorales par la régulation positive de l'expression de SATB1 via la voie Fyn-SP1. SATB1, une protéine de liaison à la région de fixation à la matrice importante pour l'expression génique spécifique à un tissu, s'est avérée modifier le profil d'expression génique des cellules cancéreuses pour induire un phénotype agressif et favoriser les métastases. L'épuisement de SATB1 réduit la progression du cancer et entraîne la transition des cellules métastatiques à un phénotype normal. Les événements de signalisation moléculaire en aval de

la PrP<sup>C</sup> ont été supprimés lorsque la tyrosine kinase de Fyn a été inhibée. Ceci indique une nécessité de l'expression de la PrP<sup>C</sup> pour la signalisation de Fyn kinase dans l'expression de SATB1.

L'inhibition de SP1 a également réduit l'expression de SATB1 et le potentiel métastatique des cellules de cancer colorectal. Globalement, cette étude a montré pour la première fois un lien entre les niveaux d'expression de la PrP<sup>C</sup> et les métastases du cancer colorectal et a également montré que la signalisation s'effectuait par un axe PrP<sup>C</sup>-Fyn-SP1-SATB1. Cette voie de signalisation pourrait représenter une cible potentielle pour le développement futur de médicaments anti-métastases.

Une fois qu'il a été confirmé que la PrP<sup>C</sup> était surexprimée dans les tissus cancéreux gastriques par rapport aux tissus non tumoraux adjacents et à la muqueuse gastrique normale, 73 études ont été menées pour déterminer si le niveau d'expression de la PrP<sup>C</sup> influait sur les propriétés invasives et métastatiques du cancer gastrique.

Alors que la PrP<sup>C</sup> était plus fortement exprimée dans le cancer métastatique que le cancer non métastatique, il n'y avait pas de corrélation significative entre les niveaux d'expression de la PrP<sup>C</sup> au site primaire et au site métastatique du même cancer gastrique métastatique. Ceci suggère qu'une augmentation de l'expression de la PrP<sup>C</sup> est un déterminant précoce de la métastase et peut être utile en tant que facteur pronostique.

Il a également été démontré que l'expression favorise les propriétés adhésives, invasives et métastatiques des cellules cancéreuses gastriques *in vivo*. La région N-terminale de la PrP<sup>C</sup> présente un effet favorisant l'invasion par l'activation de la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) / kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) ou de la voie MEK / ERK. La voie MEK / ERK contrôle les processus cellulaires tels que la prolifération, l'apoptose, la survie et la différenciation. La signalisation MEK / ERK contrôle en partie ces processus par la transactivation de l'expression de MMP11 (métalloprotéinase matricielle 11). La MMP11 favorise à son tour la dégradation de la matrice, l'inflammation et le remodelage des tissus. (18,22,32,42)

*vi. Rôle potentiel des prions dans le diabète et les pathologies cardio-vasculaires*

Au-delà des maladies neurodégénératives, les agrégats de PrP<sup>C</sup> peuvent jouer un rôle dans d'autres maladies apparemment non liées. Des agrégats de PrP<sup>C</sup> cytosoliques ont été trouvés dans les cellules pancréatiques  $\beta$ -îlots chez des rats prédisposés au diabète.

Dans les modèles de lésion hypoxique-ischémique de rongeurs, plusieurs agrégats de PrP<sup>C</sup> ont été observés dans des lésions hypoxiques et de plus, les souris knock-out dépourvues de PrP<sup>C</sup> étaient plus susceptibles aux accidents vasculaires cérébraux, comme le prouvent les plus grandes tailles d'infarctus que celles des souris de type sauvage.

Dans une étude antérieure, la surexpression de la PrP<sup>C</sup> via des vecteurs adénoviraux défectueux pour la réplication dans un cerveau de rat ischémique a considérablement réduit les volumes d'infarctus cérébraux. Prises ensemble, ces études impliquent que la PrP<sup>C</sup> génère une réponse neuroprotectrice en présence d'une ischémie cérébrale. (18,22,32,42)

*vii. Pathologies similaires chez l'animal*

Chez l'animal, le groupe de pathologie similaires aux pathologies aux prions sont les amyloses. Elles sont aussi associées à des protéines mal repliées ou à des précurseurs de l'amyloïde. Elles peuvent se présenter sous forme de troubles localisés ou systémiques avec des symptômes dépendant des tissus où l'amyloïde est déposée. L'amyloïdose peut être une maladie idiopathique, primaire ou secondaire (associée à une pathologie inflammatoire ou néoplasique). Chez les animaux, toutes ces formes ont été décrites bien que les plus courantes soient les amyloses AA secondaires systémiques. (18,22,32,42)

## *VII. Traitement*

### *a. Chez l'animal*

Il n'existe à ce jour aucun traitement préventif, curatif ou symptomatique utilisé chez l'animal. Par mesure de précaution, les individus atteints sont euthanasiés, voir des troupeaux entiers. Ces mesures de prévention permettent à la fois de protéger les individus du même troupeau, la santé publique et aussi prévient les souffrances de l'animal.

### *b. Chez l'Homme*

#### *i. Contexte*

Bien que plusieurs composés inhibent la formation des protéines PrP<sup>Sc</sup> ou en améliorent la clairance dans les modèles *in vitro* et démontrent une prolongation de la durée de vie des rongeurs infectés, les composés ne conviennent pas pour une thérapie humaine. En effet ils sont soit incapables de franchir la BHE, soit considérés comme trop toxiques, voir les deux. De plus on démontre une certaine inefficacité lors d'une injection après l'apparition des premiers symptômes.

Le but de la recherche de ces dernières décennies a été de trouver une molécule qui dans un premier temps devra passer la BHE, être la moins toxique et agir sélectivement contre le prion et la dégénérescence neuronale.

Il n'en demeure pas que quelques molécules ont été testées chez l'Homme, le but sera ici d'évaluer où en sont les recherches à l'heure actuelle.

#### *ii. Historique de la thérapie développée contre les prions*

##### *1. Les polyanions et les mimétiques d'héparines*

Les premières tentatives de traitement remontent aux années 80, ils utilisaient des composés polyanioniques de grande taille comme le **polyoxomélatate HPA-23** et les glycanes sulfatés comme le **Dextran Sulfate 500** (DS 500) ainsi que le **Pentosan Polysulfate** (PPS). La survie des sujets d'études (souris) ne fut constatée que pour un mode de contamination en périphérie (et non par voie intracérébrale), et ce même si le traitement avait été donné en chimioprophylaxie ou peu de temps après l'inoculation.

Ce n'est qu'après un ensemble complet d'études réalisé par le groupe Katsumi Dohura qu'il a été démontré que l'injection intraventriculaire de PPS 10j après l'inoculation a plus que doublé la durée de vie des souris infectées. De plus une injection à 70% du temps d'incubation montrait quand même une augmentation de la survie.

Au niveau de la thérapeutique chez l'Homme, le PPS a été administré à des sujets atteints de MCJ. Bien qu'il n'y eu aucune amélioration apparente de la progression clinique de la maladie, un certain nombre de patient ont survécu plus longtemps qu'attendu. Cependant, prolonger la durée de vie d'un patient ayant un stade végétatif soulève de nombreuses questions éthiques.

Plus récemment, des agents similaires connus sous le nom de mimétiques de l'héparine ont montré des résultats prometteurs *in vitro* dans la mesure où ils inhibent la propagation du prion dans les cellules infectées par la tremblante. Ces agents entrent en compétition avec l'HSPG cellulaire endogène et se lie à la PrP<sup>C</sup> ce qui diminue sa conversion en PrP<sup>Sc</sup>. Un des récents mimétiques, le CR36, n'a cependant pas démontré de résultats *in vivo*. (4,7,22,43,44)

## 2. Thérapeutique des petites molécules

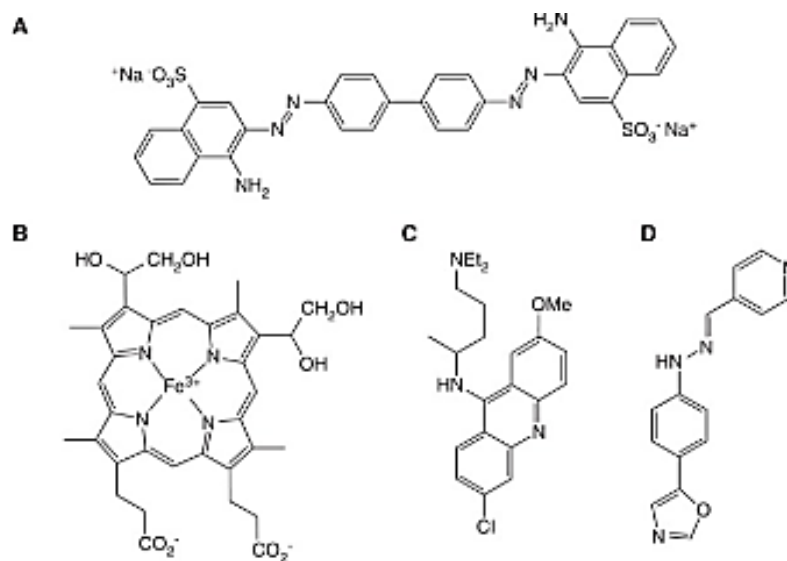


Figure n°15 : Structures chimiques utilisés dans les premières études d'efficacité du prion

Source : Giles K, Olson SH, Prusiner SB. "Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases" 2017

- A : Rouge Congo
- B : Deutéroporphyrine IX 2,4-bis-(éthylène glycol) fer (III)
- C : Quinacrine
- D : Composé B

Des études menées par Prusiner montrent en 1983 que le Rouge Congo pouvait se lier aux prions purifiés et les travaux de Caughey et Race qu'il inhibait la réplication du prion en culture cellulaire. Sur la base des esters sulfates anioniques présents sur le DS500, le PPS, le rouge Congo, les phthalocyanine sulfonates (**voir Figure n°15**) ont été testés et se sont avérés efficaces dans les cellules infectées par les prions, de même que les dérivés de porphyrine ferrique avec deux groupes pendants de propionate.

Il a par la suite été démontré que ces composés prolongeaient la survie *in vivo*, mais uniquement chez les souris inoculées de manière périphérique, lorsque l'administration du médicament était lancée immédiatement après l'inoculation.

La quinacrine fut retenue en 2001 pour poursuivre les études, en partie pour son passage de la BHE. La quinacrine est un antipaludéen utilisé depuis des décennies sans danger, ce qui conduisit à la poursuite des études, notamment chez l'Homme, en France, au Royaume Unis et aux Etats Unis. Dans chaque cas, aucun essai n'avait produit de différence significative quant à la survie avec ou sans traitement à la quinacrine. En réalité, la quinacrine présentait une pénétration limitée de la BHE à cause de la protéine PgP. Les études suivantes ont donc tout naturellement pris en compte ce facteur et donc le choix des souris c'est porté sur celles ayant un déficit de PgP. Les concentrations en quinacrine cérébrale furent 50 à 100 fois plus importantes et sans signe de toxicité, seulement, encore une fois la survie n'était pas prolongée.

En réalité, pour une dose de quinacrine injectée à partir de 60j après inoculation, on a constaté que 15j plus tard, les taux de protéines prions étaient nettement plus faibles. Ce résultat n'est en fait que transitoire car à partir de 30j après l'inoculation, les cerveaux de souris témoins et infectées étaient indifférenciables de manière biochimique et neuropathologique.

Cependant une analyse plus fine a permis de démontrer que dans les cerveaux infectés traités à la quinacrine, on remarque un changement dans la sensibilité à la dénaturation et dans la capacité des conformères de PrP<sup>Sc</sup> à se lier avec les anticorps anti-PrP avant et après dénaturation. La quinacrine pourrait avoir altérée la souche du prion.

Tout comme la quinacrine, la chlorpromazine a montré une diminution de la formation de PrP<sup>Sc</sup> mais n'a pas démontré d'amélioration des symptômes ni de bénéfices sur la survie des individus.

Une série de composés biarylhydrazone qui présentaient une inhibition efficace de la formation de  $\beta$  amyloïde dans la maladie d'Alzheimer ont été testés dans des cellules de souris infectées avec la souche RML prion de la tremblante de mouton. Le composé B (CmpdB) a été retenu en particulier de par ses valeurs de CE<sub>50</sub> cellulaires. L'administration à long terme de CmpdB a permis

de mettre en évidence une durée de vie doublée chez les souris infectées par la RML. Les études sur la CmpdB ont marqué un tournant dans les efforts de découverte de médicaments à prion. C'était la première fois qu'une petite molécule délivrée par voie orale prolongeait considérablement la survie de souris inoculées par voie intracérébrale. (4,7,22,43,44)

### 3. La thérapie antimicrobienne

Plusieurs anti-microbiens ont été testés contre les maladies à prions en plus de la quinacrine, on retrouve parmi celles-ci :

- **Les tétracyclines** : elles ont mis en évidence diverses activités anti-prions comme :
  - l'inhibition de l'assemblage de fibrilles amyloïdes,
  - la diminution de la résistance face à la protéase de la PrP<sup>SC</sup>,
  - la prévention de la mort neuronale,
  - la prévention de la prolifération des astrocytes induite par la PrP.

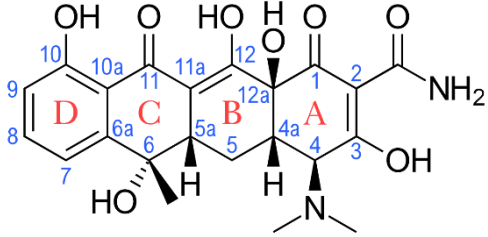
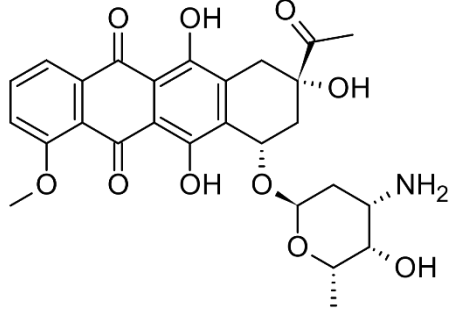
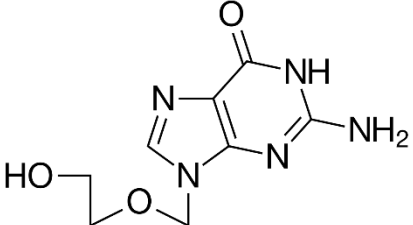
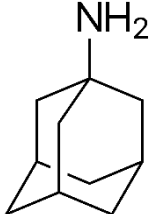
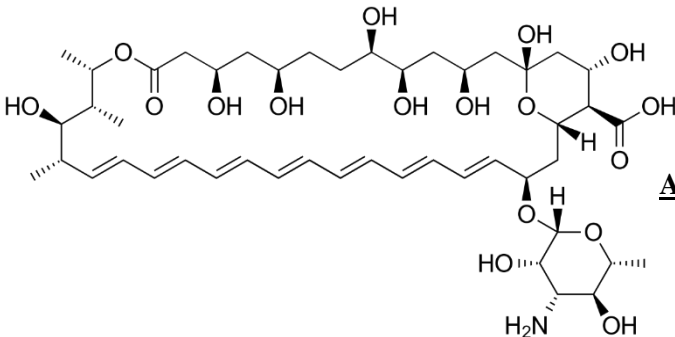
Les études menées *in vivo* chez le hamster syrien ont démontré un retard d'apparition des symptômes et une survie prolongée. La doxycycline par le protocole « Doxyprion » testé chez l'Homme à une dose de 100mg/j, bien que tolérée par les patients, n'a cependant pas démontré d'efficacité.

- **Les anthracyclines** : un agent de chimiothérapie à base de tétracycline qui se lie également aux fibrilles amyloïdes et prévient la fibrillation amyloïde *in vitro*, a également été montré pour retarder l'apparition des symptômes et allonger la survie des hamsters syriens infectés par la tremblante.
- **Les antiviraux** : à l'origine, les prions étaient considérés comme des virus lents, on a donc testé divers antiviraux comme l'aciclovir, la vidarabine, les interférons et l'amantadine. Seulement aucun résultat concluant, mais l'amantadine a démontré des résultats variés.
- **L'amphotéricine B** : Certaines données suggèrent que l'agent antifongique AmB et son analogue MS-8209 sont capables de prolonger les temps d'incubation des prions et de diminuer l'accumulation de la PrP<sup>SC</sup> dans le SNC et retarde l'apparition de caractéristiques pathologiques de la maladie. *In vitro*, il a été démontré que ce polyène bloquait la formation d'isoformes de PrP anormales, probablement par son effet sur le trafic de PrP dans des microdomaines résistant aux détergents. De plus, il a été démontré que le traitement avec AmB ou MS-8209 prolongeait la survie chez les souris infectées par la tremblante et chez les



hamsters syriens infectés par certaines souches de tremblante. Seulement encore une fois les études chez l'Homme n'ont pas démontré de bénéfices sur la survie des patients traités.

(4,7,22,43,44)

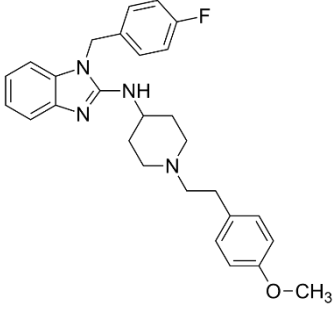
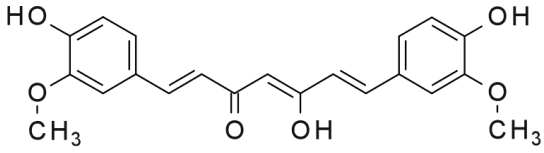
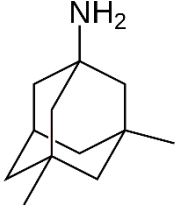
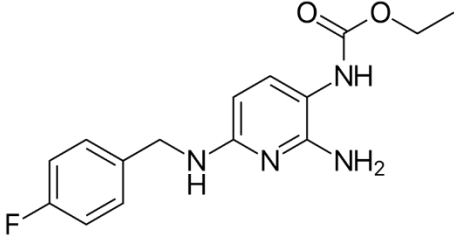
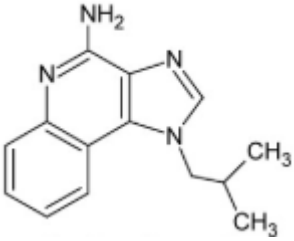
 <p>The image shows the chemical structure of tetracyclines, a class of antibiotics. It features a tetracyclic core with four fused rings labeled A, B, C, and D. Various functional groups are attached, including hydroxyl groups, a dimethylamino group, and a primary amide group. The structure is numbered from 1 to 12a.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Tétracyclines</u></b></p>	 <p>The image shows the chemical structure of Daunorubicine, an anthracycline antibiotic. It consists of an anthraquinone core with a decalin ring system fused to it. The structure includes several hydroxyl groups, a methoxy group, and a side chain with a primary amine and a hydroxyl group.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Daunorubicine (Anthracycline)</u></b></p>
 <p>The image shows the chemical structure of Aciclovir, an antiviral drug. It features a guanine base ring system with a hydroxymethyl group and a hydroxyethyl group attached to the nitrogen atom.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Aciclovir</u></b></p>	 <p>The image shows the chemical structure of Amantadine, an antiviral drug. It is a tricyclic adamantane derivative with a primary amine group attached to one of the bridgehead carbons.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Amantadine</u></b></p>
 <p>The image shows the chemical structure of Amphotéricine B, an antifungal drug. It is a complex polyene macrolide consisting of a long chain of polyene units linked by ether bonds, with a complex sugar moiety at one end.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Amphotéricine B</u></b></p>	

Source : Wikipédia

#### 4. *Les autres molécules testées*

- **L'astémizole** : antihistaminique de 2<sup>ème</sup> génération qui inhibe la réplication des prions et contribue à la clairance en régulant l'autophagie dans les cellules de neuroblastome.
- **La curcumine** : agent présent dans le curcuma, a démontré une augmentation modeste de la survie après administration de la tremblante chez des souris infectées. *In vitro*, la curcumine a été observée pour diminuer PrP<sup>RES</sup> dans les cellules de neuroblastome infectées par la tremblante du mouton et inhiber la conversion de PrP<sup>C</sup> à PrP<sup>SC</sup>.
- **La mémantine** : médicament utilisé dans la maladie d'Alzheimer, a démontré les mêmes effets que la curcumine.
- **La flupirtine** : analgésique non opioïde, ayant un effet neuroprotecteur *in vitro*. Cependant, dans une étude à double insu, alors que la flupirtine a montré une certaine amélioration de la fonction cognitive, elle n'a montré aucun bénéfice accru en termes de survie.
- **L'imiquimod** : Médicament actuellement utilisé pour traiter certains cancers de la peau ou des infections virales, une équipe de l'INSERM a réussi à démontrer en plus de ces propriétés une activité antiprion *in vitro* sur une levure de boulanger *S.cerevisiae* et *in vivo* chez la souris. Le mécanisme n'est pas encore très bien connu, mais il pourrait inhiber l'activité de repliement des protéines du ribosome, essentiel à la machinerie cellulaire dans la synthèse de protéines à partir du matériel génétique. L'imiquimod est un puissant agoniste des récepteurs Toll-like 7 (TLR 7). Il appartient à la famille des imidazoquinolines. Des analogues tels que le Gardiquimod le R-848 et la Loxoribine ont récemment démarré des essais cliniques, ils sont agonistes des récepteurs Toll-like 7/8. Cependant on a constaté que l'activité antiprion d'IQ et de ses dérivés chimiques ne correspond pas à leur activité agoniste sur TLR7 / 8. De plus, l'activité antiprion de l'IQ contre les prions de *S.cerevisiae* ne peut pas être due à son activité agoniste sur TLR7 puisque la levure ne contient pas ce type de récepteurs. Globalement, ces résultats suggèrent que l'activité antiprion de l'IQ n'implique pas le même mécanisme que celui responsable de sa capacité à déclencher des réponses immunitaires. Certaines données récentes suggèrent plus un effet sur l'augmentation du niveau des récepteurs OGF. De plus, l'imiquimod est assez proche au niveau structural du 6AP, un composé anti-prion inhibiteur spécifique de l'activité de repliement de la protéine du ribosome PFAR. Cette activité est encore mal décrite et comprise mais on sait qu'elle fut préservée durant l'évolution chez les

procaryotes et eucaryotes. PFAR pourrait être impliqué dans la propagation des prions chez les levures et mammifères. En plus de leur application thérapeutique potentielle, 6AP, GA et IQ sont actuellement les seuls inhibiteurs spécifiques du PFAR. Ils peuvent être considérés comme des outils précieux pour expliquer le rôle biologique du PFAR, qui n'a jusqu'à présent été que partiellement exploré, en particulier dans les maladies à prions et plus généralement dans les maladies à base d'amyloïde. (4,7,22,43,44)

 <p><b><u>Astémizole</u></b></p>	 <p><b><u>Curcumine</u></b></p>
 <p><b><u>Mémantine</u></b></p>	 <p><b><u>Flupirtine</u></b></p>
 <p><b><u>Imiquimod</u></b></p>	

Source : Wikipédia

### iii. Relations structure-activité et pharmacocinétique

Grace à un criblage haut débit, certaines classes de molécules ont pu être dégagées comme les plus efficaces et ont pu être testées sur des sujets de test.

#### 1. Les 2-aminothiazoles

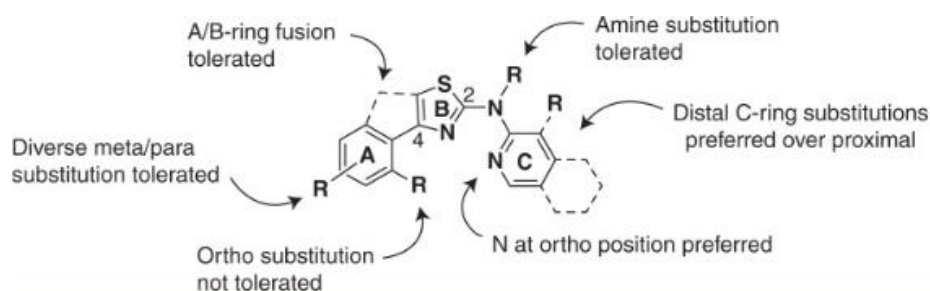


Figure n°16 Résumé des relations structure-activité pour les analogues de 2-AMT

Source : "Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases" Kurt Giles, Steven H. Olson and Stanley B. Prusiner

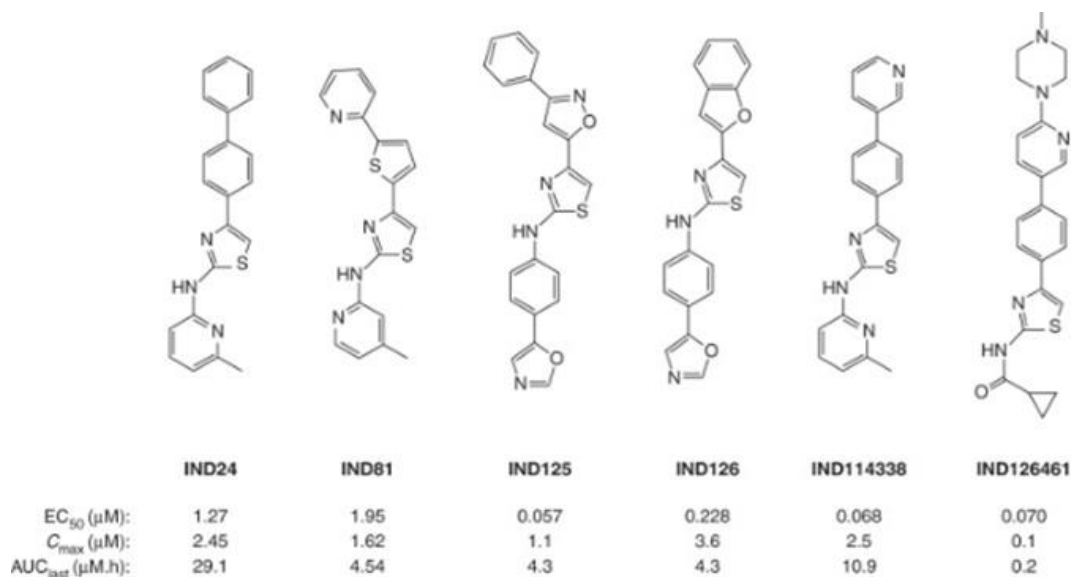


Figure n°17 : Structures chimiques et les paramètres pharmacocinétiques des composés 2-AMT, y compris la C<sub>max</sub> et l'ASC du cerveau, ont été conservés en dernier après un gavage oral de 10 mg/kg.

Source : "Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases" Kurt Giles, Steven H. Olson and Stanley B. Prusiner

## **2 candidats en sont ressortis, l'IND24 et l'IND81 (voir Figure n°16 et 17) :**

Pour un dosage de 200mg/kg/j, l'IND24 et l'IND81 ont prolongé la durée de vie des souris de 200j. Les souris sont bien mortes d'une maladie à prion, cependant le motif caractéristique à 3 bandes de la PrP non glycosylées, mono et di-glycosylées a été modifié, ce qui laisse penser que le traitement a altéré la souche prion. La distribution et l'intensité de vacuolisation ainsi que le dépôt de protéine PrP est significativement différent entre le sujet ayant reçu l'IND24 et ceux ayant reçu le véhicule pour plusieurs régions du cerveau.

On a inoculé à des cellules *in vitro* les souches de prions RML tirés des sujets ayant reçu le véhicule, elles ont développé la même souche de prion que celle inoculée aux sujets de départ. Mais pour celles ayant reçu les souches de prions tirés des sujets ayant été traité à l'IND24, les cellules ont développé une souche de prion résistante à l'IND24.

Le traitement par IND24 de souris infectées par la MDC ne semble pas altérer les caractéristiques de la souche, ce qui suggère que le développement de la résistance peut être dépendant de la souche.

La posologie prophylactique est très pertinente pour les maladies à prions génétiques dans lesquelles les porteurs sont porteurs de la mutation de l'embryogenèse mais ne manifestent généralement pas de maladie avant leur quatrième ou cinquième décennie.

IND114338, l'analogue pyridine-3-yle de IND24, avait une puissance cellulaire presque 20 fois plus élevée dans le test de cellules ScN2a-cl3, mais l'administration à long terme de souris WT donnait un indice de survie de 197, légèrement supérieur à celui de IND24. Un autre dérivé puissant du 2-AMT, IND126461, possède une substitution de cycle cyclopropylamide. Ce composé avait une valeur de CE<sub>50</sub> similaire à celle du IND114338, mais une exposition au cerveau environ 50 fois plus faible après gavage oral. Dans la lignée Tg, IND126461 avait un indice de survie de 133 seulement.

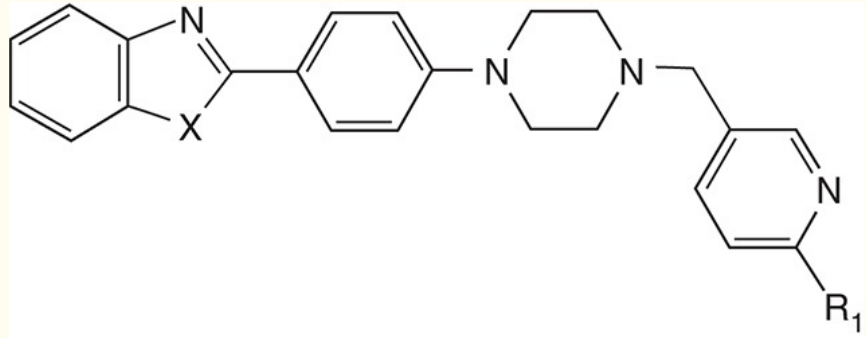
Fait intéressant, la distribution neuropathologique de la PrP<sup>Sc</sup> dans le cerveau des souris traitées était différente pour chacun des composés. Les souris traitées avec IND125, bien qu'elles aient survécu trois fois plus longtemps que les témoins traités avec le véhicule, avaient des taux de PrP<sup>Sc</sup> inférieurs à ceux des témoins dans plusieurs régions du cerveau, avec peu ou pas de dépôt dans le thalamus et une grande partie du cortex. Bien que leur survie ne soit que modérément longue, les souris traitées avec IND126 et IND126461 présentaient également des niveaux de dépôt de PrP<sup>Sc</sup> plus faibles dans tout le cerveau que les souris témoins.

En combinaison avec les données sur IND24, ces modifications du phénotype neuropathologique suggèrent que chacun des composés peut avoir un impact différent sur la souche

qui se propage, bien que des études plus approfondies sur le temps et la relation dose-réponse avec divers traitements soient nécessaires pour découvrir ces détails.

Comme avec IND24, aucun des 2-AMT améliorés n'a prolongé la survie des souris Tg inoculées avec des prions de la M<sup>CJ</sup>, soulignant ainsi la spécificité de la souche des composés identifiés par le test ScN2a-cl3 infecté par la RML. (4,7,22,43,44)

## 2. Les arylpipérazines



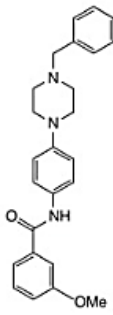
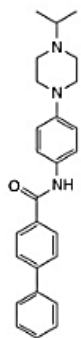
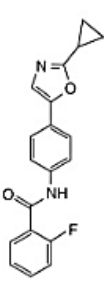
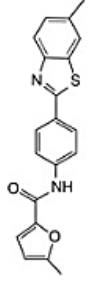
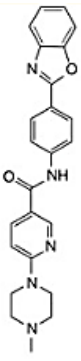
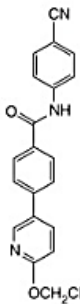
Composé	X	R <sub>1</sub>	CE <sub>50</sub> (μM)	C <sub>max</sub> (μM)	AUC (μM · h)	Stabilité microsomale, t <sub>1/2</sub> (min)	
						Souris	Humain
IND126255	O	H	0,25 ± 0,05	3,6 ± 0,9	14,2 ± 0,6	9,2	50,2
IND126471	S	H	0,36 ± 0,03	3,0 ± 0,5	14,4 ± 0,2	17,3	34,3
IND126463	O	F	0,38 ± 0,03	0,4 ± 0,1	1,3 ± 0,2	7,3	43,6
IND126466	O	OMe	1,11 ± 0,10	1,6 ± 0,8	3,0 ± 0,1	25,2	> 60

**Figure n°18 : Pouvoir anti-prion et paramètres pharmacocinétiques des arylpipérazines**

Source : “Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases” Kurt Giles, Steven H. Olson and Stanley B. Prusiner

Les plus actifs d'entre eux sont les N-arylpipérazines avec un groupe para- méthylcétone, alors que les composés avec d'autres substituants riches en électrons ou déficients en électrons sont inactifs. Une optimisation plus poussée a conduit à une gamme d'arylpipérazines très puissantes, avec une bonne exposition du cerveau et une stabilité métabolique (voir **Figure n°18**).

### 3. Les arylamides

						
	IND28484	IND116133	IND114378	IND114431	IND116135	IND126256
EC <sub>50</sub> (μM):	2.2	0.022	0.30	0.077	0.17	0.055
C <sub>max</sub> (μM):	2.52	6.12	2.59	16.4	5.75	2.49
AUC <sub>0-24h</sub> (μM.h):	7.48	16.8	16.4	24.0	7.81	

**Figure n°19 :** Les structures chimiques et les paramètres pharmacocinétiques des arylamides, y compris la C<sub>max</sub> et l'ASC du cerveau, ont été observés en dernier après un gavage oral de 10 mg/kg.

Source : “Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases” Kurt Giles, Steven H. Olson and Stanley B. Prusiner

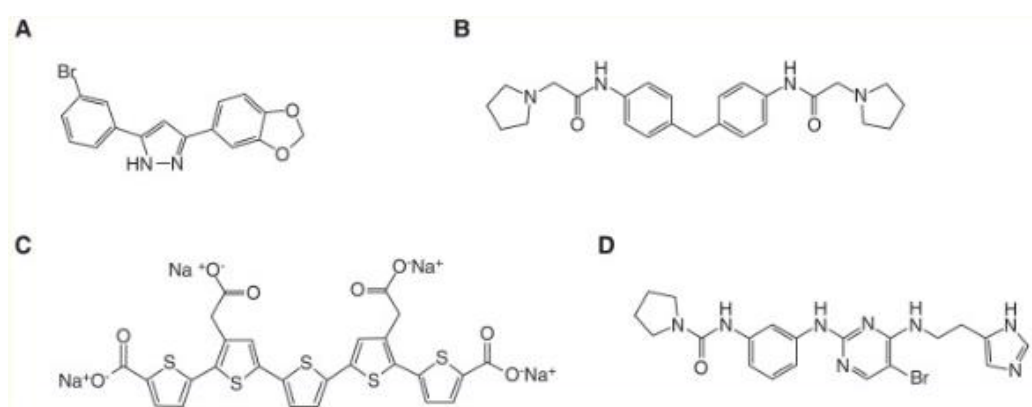
La posologie de IND116133 à environ 200mg/kg par jour a entraîné de bonnes concentrations cérébrales (75 μM) au bout de 3 jours, seulement le maintien de la posologie a entraîné une toxicité au bout d'un mois environ. Une administration à 25mg/kg par jour a entraîné un indice de survie de 181. Chacun des trois autres composés principaux entraînait une prolongation similaire de la survie malgré une activité différente dans le dosage cellulaire et de la pharmacocinétique : IND114431, IND116135 et IND126256 présentaient des indices de survie de 220, 233 et 227, respectivement, chez la souris Tg (voir Figure n°19).

Comme avec les traitements au 2-AMT, chaque composé semblait produire une signature neuropathologique unique. Cependant, contrairement à IND24 et IND81, le traitement avec l'un des quatre composés d'arylamides n'a pas modifié de manière significative le rapport glycoforme. Il est important de noter que lorsque les cellules CAD5 ont été infectées avec le cerveau de souris traitées à l'arylamide, elles ont propagé des souches sensibles à l'arylamide respectif, ce qui suggère que la résistance aux médicaments n'est pas un résultat inévitable de traitements anti-prions efficaces.

#### iv. Stratégie alternative dans l'identification des composés anti-prions

##### 1. Screening à haut débit complémentaires

Après l'identification d'un groupe de résultats présentant la structure de la 3,5-diphényl-pyrazone (DPP), une banque focalisée d'analogues de la DPP a été étudiée, ainsi qu'un test de propagation sans cellule basé sur l'amplification cyclique par repliement incorrect de protéines (PMCA) (voir **Figure n°20**). Le composé anle138b a été identifié comme principal. Sur des souris infectées par une souche RML, l'indice de survie pour l'anle138b était de 198. Seulement bien que la PrP humaine ait été étudiée avec ce composé et montrant une efficacité contre le prion humain, la survie des souris Tg infectées par la souche MCJ n'a pas été prolongée.



**Figure n°20 : Structures chimiques de composés supplémentaires qui prolongent la survie des souris infectées par le prion.**

Source: "Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases" Kurt Giles, Steven H. Olson and Stanley B. Prusiner

- A : Anle138b
- B : GN8
- C : LIN5044
- D : BX912

Un screening pour mesurer la réduction de la PrP<sup>C</sup> a été développé en utilisant une méthodologie basée sur le transfert d'énergie par résonance de fluorescence (FRET).

Le screening d'une base de données d'environ 1 300 médicaments approuvés pour l'utilisation humaine a permis d'identifier neuf molécules candidates. L'utilisation d'un screening orthogonal basé sur l'immunofluorescence de surface cellulaire a réduit ce nombre à deux : le tacrolimus et l'astémizole. Bien que les deux composés réduisent la PrP<sup>Sc</sup> en culture cellulaire, seul l'astémizole aurait un effet sur la survie des souris infectées par la LML, pour lequel un traitement de 13% à 34% de la période d'incubation normale (20–50 dpi) entraînait une survie, mais seulement avec indice de survie de 104. (4,7,22,43,44)



## *2. Les oligonucléotides*

C'est dans un but de stimulation de l'immunité innée que des oligodésoxynucléotides CpG ont été administrées après l'inoculation de prions à des souris. Une prolongation modeste de la survie fut constatée, mais seulement sur les souris inoculées de manière périphérique lorsque la dose a été administrée quelques heures après l'inoculation.

Les oligonucléotides phosphorothioates (PS-ON) résistent aux nucléases et ont donc une demie vie plus longue. Les PS-ON ont réduit les niveaux de PrP<sup>C</sup> et de PrP<sup>Sc</sup> en culture cellulaire de manière indépendante de la séquence. Ils étaient efficaces lorsqu'il était administré à titre prophylactique à des souris inoculées de manière périphérique ou lorsqu'ils étaient mélangés directement avec l'inoculum avant l'inoculation intracérébrale. L'administration intraventriculaire de PS-ON ciblant Prnp a également réduit les niveaux de PrP<sup>C</sup> dans le cerveau et, lorsqu'un traitement intraventriculaire a été instauré le lendemain de l'inoculation intracérébrale, l'indice de survie était de 142. (4,7,22,43,44)

## *3. Screening in silico*

Sur la base du concept selon lequel la stabilisation de la structure de PrP<sup>C</sup> arrêterait la formation de PrP<sup>Sc</sup>, un criblage in silico de 320 000 composés a été conduit pour identifier les composés qui se lient à une poche de la structure de PrP<sup>C</sup>. Dans le lot, 59 composés avaient au moins une liaison H à la PrP<sup>C</sup> ainsi que des caractéristiques à être un potentiel médicament. Le GN8 ayant un CE d 1-2 $\mu$ M a été administré en sous cutanée en commençant à 50% de la période d'incubation non traitée, ou par voie intraventriculaire à 35% de la période d'incubation non traitée, donnant des indices de survie de 114 et 115 respectivement. (4,7,22,43,44)

## *4. Les polythiophènes*

Des expériences ex vivo ont montré que les polythiophènes et les polythiophènes apparentés réduisaient également l'infectivité des prions en stabilisant la PrP<sup>Sc</sup>. Seulement les polythiophènes ont peu de chance de passer la BHE, il a donc été décidé de les injecter par voie intraventriculaire à des souris infectées par la souche RML.

Le LIN5001 a été premièrement injecté en prophylaxie et a donné un indice de survie de 136 et lors d'une injection à 30% de l'incubation un indice de survie à 120.

Le remplacement du soufre dans le noyau thiophène central par du sélénium a augmenté l'indice de survie prophylactique à 150. La modélisation moléculaire basée sur un amyloïde en feuille  $\beta$  non apparenté a conduit à la conception de LIN5044 avec un indice de survie de 188 pour un traitement prophylactique. (4,7,22,43,44)

### *5. Le ciblage des cascades toxiques*

Rappelons que le mécanisme de neurotoxicité des protéines prions est encore mal compris. L'échec de la transmission synaptique et la perte neuronale dans la maladie sont associés à la phosphorylation de PERK, qui phosphoryle eIF2 $\alpha$ , provoquant une inhibition de la traduction. Il a donc été postulé que la promotion traductionnelle devrait être neuroprotectrice. L'expression de GADD34, une eIF2 $\alpha$  phosphatase spécifique, a réduit eIF2 $\alpha$ -P et a ralenti la neurodégénérescence, alors qu'un inhibiteur de la phosphorylation de eIF2 $\alpha$ -P l'a augmentée. Seulement les indices de survie étaient respectivement de 103 et 95 respectivement.

Le dosage avec l'inhibiteur de PERK GSK2606414 a permis la récupération neuropathologique et comportementale mais n'a pas réussi à prolonger la survie en raison de la toxicité. La petite molécule ISRIB restaure la traduction en aval de eIF2 $\alpha$ . L'administration d'ISRIB chez des souris infectées par le prion a été initiée à environ 60% de la période d'incubation non traitée et s'est montrée neuroprotectrice, mais elle a conduit à un indice de survie de seulement 105 en raison d'une perte de poids excessive.

Une autre étude a montré que l'infection à prion activait la PDK1. PDK1 réduit l'activité de la sheddase qui clive la PrP<sup>C</sup>, qui à son tour augmente la PrP<sup>Sc</sup>. Inversement, l'inhibition de PDK1 devrait augmenter l'excrétion de PrP<sup>C</sup> et potentiellement prolonger la survie des souris infectées par le prion. Comme avec GSK2606414 et ISRIB, un traitement à long terme avec l'inhibiteur spécifique du PDK1 BX912 est connu pour être toxique. Lorsque des souris infectées par la souche 22L ont été traitées avec du BX912 à environ 75% de la période d'incubation non traitée, l'indice de survie était de 117. Le BX912 présente une similitude structurelle avec GN8. Que l'effet anti-prion de BX912 agisse par la stabilisation de la PrP ou que GN8 joue le rôle d'inhibiteur de PDK1 reste à déterminer.

Le domaine intracellulaire de Notch-1 (NICD) est généré à partir du clivage catalysé par la  $\gamma$ -sécrétase de Notch-1. Le NICD augmente dans le cerveau des souris infectées par le prion avant l'atrophie et la perte dendritiques et est diminué par l'inhibiteur de la  $\gamma$ -sécrétase LY411575.

L'administration de LY411575 et de quinacrine à des souris infectées par RML à partir d'environ 40% de la période d'incubation a réduit la PrP<sup>Sc</sup> et empêché l'atrophie et la perte dendritiques.

Cependant, avec la toxicité de LY411575 aucune extension de la survie n'a été observée.

### **Conclusion**

Aucun traitement anti-prion connu à ce jour n'a montré d'efficacité sur des modèles de souris infectés par la souche MCJ. Les études et produits présentés ici sont les dernières avancées dans le domaine de la thérapeutique. Les mécanismes d'action de bon nombre des composés mentionnés ci-dessus ne sont pas encore déterminés et, en fin de compte, une stratégie thérapeutique pour les maladies à prions peut nécessiter de multiples méthodes d'intervention complémentaires.

Cependant les pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou Alzheimer permettent de progresser dans le domaine technique par la modélisation moléculaire et conformationnelle des protéines mal repliées. Ces pathologies très semblables de par la neuro-dégénérescence provoquée par des protéines se propageant de cellules en cellules et leur impact en termes de population touchée pourront permettre d'accélérer la découverte de nouveaux traitements.  
(4,7,22,43,44)

## v. L'immunothérapie, la clé des traitements anti-prions ?

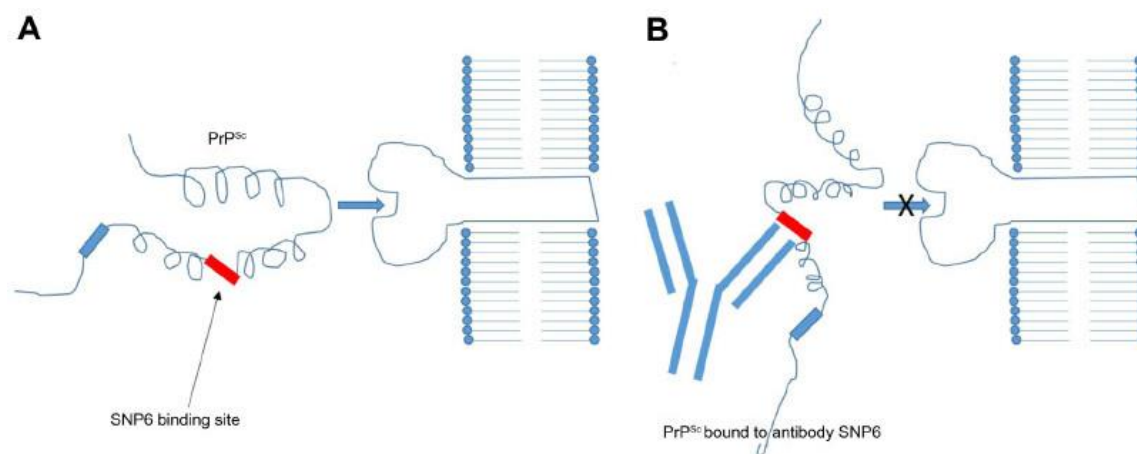
### 1. Les immunothérapies à base d'anticorps

#### a. Le ciblage d'épitopes spécifiques

Les stratégies d'immunisation actives et passives se sont révélées efficaces pour éliminer les protéines A $\beta$  mal repliées dans les modèles murins de la MA. (42)

#### b. L'immunisation passive

L'équipe de Madampage a mis au point un vaccin potentiel ciblant un épitope de la PrP exposé après un repliement erroné d'une protéine qui produit les réponses en anticorps spécifiques de la PrP<sup>Sc</sup>.



**Figure n°21 : mécanisme d'action de l'anticorps SN6b**

Source : Burchell JT, Panegyres PK. "Prion diseases ImmunoTargets and Therapy." 2016

L'anticorps polyclonal SN6b se lie à une protéine prion bovine avec une mutation de T194A (que l'on nommera bPrP T194A), or cette protéine est un homologue de la mutation T183A humaine de la PrP<sup>C</sup>, connue pour provoquer une démence familiale précoce. Une mutation du gène PRNP rompt deux liaisons hydrogène entre la deuxième feuille  $\beta$  et la deuxième hélice  $\alpha$ , exposant le site de liaison du SNP6 et permettant à la protéine plus souple d'interagir avec le récepteur. Le complexe PrP<sup>Sc</sup>-anticorps est trop gros pour s'intercaler avec le récepteur (**voir Figure n°21**).

Les résultats ont montré une fixation de l'IgG à la PrP<sup>Sc</sup> formant le complexe PrP<sup>Sc</sup>-IgG, sans effets néfastes sur la santé de l'animal. Des souris Tga20 sensibles aux prions ont été vaccinés avec l'antigène SN6b, aucun signe de la maladie clinique n'a pu être observé avant 255j après la vaccination et aucun signe de PrP résistante à la protéinase K. L'anticorps SN6b est alors très prometteur pour la vaccination des populations cervidés sensibles à la MDC aux USA et au Canada. (42)

### *c. L'immunisation active*

Le but des vaccins contre les maladies à prions est d'induire une réponse immunitaire anti-PrP forte et spécifique. Un moyen d'y parvenir consiste à utiliser un adjuvant tel que les oligodésoxynucléotides comme la désoxycityldésoxyguanosine CpG, qui stimule les lymphocytes B et T contre la PrP. A l'heure actuelle, les stratégies vaccinales opérées sur des souris se sont montrées efficaces pour une administration concomitante ou peu de temps après l'infection par les protéines prions.

Chez l'Homme, cette possibilité de traitement reposera avant tout sur une détection plus précoce des maladies à prions, car étant durant de nombreuses années asymptomatiques. (42)

### *d. Approche par Ac Anti-prion à base de gènes*

Plus récemment, des anticorps géniques ont été testés dans des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal sur des maladies neurodégénératives comme les maladies à prions mais aussi d'autres pathologies. On leur donne alors le nom d'intracorps, qui sont des fragments d'anticorps recombinants conçus pour bloquer ou modifier la fonction des protéines cibles.

Les intracorps sont prometteurs dans les maladies à prions car ils peuvent sélectionner spécifiquement les épitopes conformationnels de la PrP<sup>C</sup>. (42)

## *2. Difficultés rencontrées en immunothérapie par les épitopes spécifiques à une pathologie*

Le problème avec les protéines prions réside dans le fait que les PrP<sup>C</sup> sont des protéines du soi, le système immunitaire ne les reconnaît pas comme étrangère et ne génère pas de réaction humorale. La PrP<sup>Sc</sup> est hydrophobe, ce qui suggère une résistance à la dégradation protéolytique par les cellules présentatrices des antigènes, ce qui entraîne une altération de la présentation aux lymphocytes T. Pour contourner le soi, de nombreuses approches ont été entreprises à l'aide d'adjuvant et de schémas d'immunisation.

Plusieurs barrières s'opposent à la stratégie thérapeutique par immunothérapie :

- **La protéine PrP est hautement tolérée par le système immunitaire.**

Il a été constaté que les lymphocytes B et T présentant une affinité et une spécificité forte pour la PrP, qui sont donc les plus utiles sur le plan thérapeutique, sont détruits par le système immunitaire. Cela explique donc la difficulté actuelle de développer des vaccins permettant de générer une réponse immunitaire robuste envers la PrP.

- **Les Ac ne peuvent généralement pas franchir la BHE**

Les données scientifiques montrent cependant des tentatives d'administration intraventriculaire chez des souris via une pompe osmotique. Cette méthode a démontré le retardement de l'apparition et le ralentissement de la progression de la maladie lorsque le traitement commençait 120j après l'inoculation des prions pathogènes. Certains groupes ont développé des Ac à fragment variable à une chaîne Fv, de faible poids moléculaire pouvant pénétrer plus facilement le cerveau.

Une découverte récente a aussi prouvé une progression ralentie de la maladie (bien que les souris succombèrent aux lésions neurologiques), par l'insertion de gènes d'anticorps anti-Fv dirigés contre le récepteur de la laminine 37/67 kDa, un récepteur de prion connu. (42)

### *3. Difficultés liées à l'utilisation des vaccins à anticorps*

Classiquement, il existe une nette différence entre soi et non-soi. Cependant, la distinction entre les maladies à prions est moins claire. Dans les maladies à prions, le « soi » est la protéine correctement repliée, tandis que « non-soi » est la protéine mal repliée.

La principale difficulté ici est le fait que les lymphocytes B et T qui possèdent les récepteurs pour détecter les auto-protéines sont détruits et empêchés de déclencher une réponse immunitaire.

Le problème majeur est donc de vaincre la tolérance. Plusieurs possibilités sont envisageables :

- **Les changements conformationnels des protéines pathologiques laissent apparaître des épitopes spécifiques à une maladie.**

Dans une protéine normale, ces sites ne sont pas accessibles. Ces sites peuvent alors être visés par des anticorps afin de neutraliser les protéines.

- **Le passage de la BHE, encore un frein ici.**
- **Le coût économique par rapport à la population touchée.**

Un vaccin contre les prions pathogènes serait très utile pour les populations à risque, cependant le taux de maladie à prions chez l'Homme n'est pas assez important pour envisager une vaccination dans les populations entières.

Un exemple de population qui pourrait bénéficier de ce vaccin seraient :

- les chercheurs sur les prions,
- les patients ayant une propension génétique à pouvoir développer une maladie à prion,
- ceux soupçonnés d'avoir consommé de la viande infectée ou exposée à d'autres sources de prions.

La recherche progresse toujours dans ce domaine. Des vaccins utilisant le système d'épitope accessible via la conformation mal repliée sont en cours de développement, mais d'autres recherches sont nécessaires pour déterminer la spécificité des réponses anticorps épitope afin qu'elles ne détectent pas les protéines correctement repliées.

Il est à craindre que le fait de cibler la protéine PrP<sup>C</sup> à la surface des cellules puisse avoir des conséquences négatives : les anticorps anti PrP<sup>C</sup> pourraient interférer avec la fonction de la PrP<sup>C</sup>, ce qui pourrait conduire à une activation inappropriée du signal cellulaire ou une stimulation des lymphocytes T suppresseurs.

De plus, la liaison anticorps-PrP<sup>C</sup> provoque des altérations du signal de transduction dans les neurones humains. Il faut donc une réponse immunitaire spécifique sur le PrP<sup>Sc</sup> tout en épargnant la PrP<sup>C</sup> et donc de limiter les effets négatifs.

Le but serait de contourner le phénomène de tolérance en utilisant des vaccins à base de cellules tels que les traitements par les cellules CD ou CD4<sup>+</sup>. (42)

#### *4. Immunothérapie cellulaire*

##### *a. Les vaccins CD*

Une étude publiée il y a 10 ans a révélé que, combinés à un adjuvant, deux peptides de PrP (PrP 98-127 et PrP 158-187) restreints à la classe II du CMH pouvaient fortement stimuler les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> dans les cellules T déficientes en PrP (PrP - / -) mais pas chez les souris Wt.

Les CD pulsées deux fois avec ces peptides pourraient dépasser la tolérance chez les souris Wt en générant des cellules T CD4<sup>+</sup> capables de produire de l'IL-4 et de l'interféron- $\gamma$ . Fait intéressant, le

peptide PrP 158–187 produis une réponse à l'IL-4 et à l'interféron- $\gamma$ , alors que le peptide PrP 98-127 n'a produit qu'une réponse à l'IL-4. En utilisant le peptide PrP 98-127 pour pulser des CD, Bachy et ses collaborateurs ont pu démontrer un succès modeste dans le retardement de la progression de la maladie de la tremblante (souche 139A) chez la souris. Sur dix souris infectées, deux n'ont jamais succombé à la maladie et les huit autres avaient une survie prolongée par rapport aux témoins. (42)

### *b. Le transfert adoptif de LT CD4*

Une autre possibilité pour la conception d'une immunothérapie spécifique contre la maladie à prion est d'utiliser le lymphocyte CD4 +, car il joue un rôle crucial dans l'orchestration de la réponse immunitaire adaptative. Ce type de cellule peut générer une large gamme de réponses immunogènes car elles peuvent se différencier en une pléthore de types de cellules, y compris les cellules régulatrices TH1, TH2, TH17.

Il existe un certain nombre de théories concernant le rôle potentiel des CD4+ dans les maladies à prions :

- Sous la forme TH2, ils peuvent aider à différencier les plasmocytes producteurs d'anticorps en lymphocytes B. Ils peuvent augmenter le nombre et l'efficacité des Ac sécrétés par l'inducteur de la commutation phénotypique.
- Sécrétion de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires : elles pourraient potentiellement attirer les macrophages vers le cerveau et activer les cellules microgliales pour éliminer les dépôts de prions.
- Les lymphocytes T régulateurs pourraient diminuer l'inflammation en libérant de l'IL-10 ou l'TGF- $\beta$ .

Pour tester certaines hypothèses, Gourdain et son équipe ont extrait des CD4+ de souris déficientes en PrP et les ont injectés à des souris histocompatibles sensibles à la tremblante. Ils ont découvert que les CD4+ étaient encore capables de proliférer et de produire des cytokines jusque 3 mois après le transfert, suggérant que ces cellules étaient quelque peu résistantes à la tolérance. Cependant l'injection régulière d'antigène était nécessaire pour qu'elles restent fonctionnelles. Au final, ils ont constaté que ces cellules CD4 + transférées ont pu protéger les souris donneuses en atténuant de manière significative la progression des prions dans les organes lymphoïdes secondaires et ont pu retarder la progression de la maladie. Fait intéressant, les Ac anti PrP circulants étaient en faible quantité, ce qui suggère que la réponse fonctionnelle n'était pas médiée par les Ac.

L'équipe a également généré une souris transgénique qui exprime la chaîne  $\beta$  d'un récepteur de cellules T reconnaissant l'épitope PrP présenté par le complexe CMH de classe II.



Iken et son équipe ont démontré que les lymphocytes T porteurs de transgènes offrent une protection contre l'infection de la tremblante par une voie à médiation cellulaire impliquant la production d'IL-4. Ces résultats suggèrent que l'immunité à médiation cellulaire pourrait ne pas être aussi nocive dans les maladies à prions qu'on le croyait et qu'elle pourrait même être bénéfique si elle était contrôlée de manière adéquate. Le transfert adoptif de cellules CD4 + sensibilisées à la PrP pourrait favoriser des réponses humorales, à médiation cellulaire ou régulatrices, coordonner l'immunité adaptative et innée et avoir des effets à long terme. (42)

#### *vi. Utilisation de filtres bifonctionnels et leucofiltration*

Des rapports sur la vMCJ associée à la transfusion chez quatre receveurs qui n'ont pas subi de leucoréduction et de réduction érythrocytaire, transfusés entre 1996 et 1999 ont incité à des interventions visant à minimiser le risque de transmission de la vMCJ. Universal LR a été introduit vers 1999 à titre de mesure de précaution plusieurs années avant qu'il ne devienne clair que la transmission de la v-MCJ par transfusion avait effectivement eu lieu. Les filtres LR actuels n'éliminent qu'environ 40% de l'infectiosité totale de l'EST dans le sang infecté par voie endogène.

Le procédé de leucofiltration de composants sanguins est appliqué à titre de prévention contre les effets indésirables associés aux leucocytes et la transmission potentielle de la vMCJ.

Un filtre bifonctionnel nouvellement développé par Sepacell Prima et Asahi Kasei Medical a été évalué pour son élimination des prions, sa leucoréduction (LR) et son éventuelle incidence sur les globules rouges.

Les résultats de ce procédé montrent que l'efficacité de leucoréduction avec le Sepacell Prima était comparable à celui d'un filtre classique. Il n'y a pas de différences significatives entre les deux filtres en termes de perte d'hémoglobine, d'hémolyse, d'activation du complément et de biomarqueurs d'érythrocytes. La réduction *in vitro* des prions à pointe exogène par le filtre a dépassé 3 log. Le titre, 6,63 (log ID 50 / ml), du pouvoir infectieux avant filtration chez des hamsters en bonne santé a été réduit à 2,52 (log ID 50 / ml) après filtration. Le facteur de réduction a été calculé à 4,20 (log ID 50).

Avec une efficacité d'élimination confirmée pour la protéine prion exogène, ce nouveau filtre prion leucoréducteur bifonctionnel devrait réduire le risque résiduel de transmission de la vMCJ par transfusion sanguine sans ajouter de complexité au traitement des composants.

### **Limites de cette étude :**

Sur les seuls résultats de cette étude, on ne peut pas estimer la capacité totale d'éliminer l'infectiosité des prions dans des situations cliniques, car cette étude utilise un enrichissement exogène avec une charge de prions délibérément excessive. Il faut faire preuve de prudence lors de l'interprétation des résultats à partir d'une étude de pics contenant des prions très agrégés. Les résultats d'une autre enquête montrent que les expériences de validation précédentes réalisées avec des pics habituels ont surestimé l'ampleur de la capacité d'élimination des prions.

De plus il est difficile d'établir le niveau exact de performance de réduction des prions nécessaire pour prévenir la transmission de la vMCJ par transfusion sanguine entre humains. L'étude est limitée par le manque de données sur la réduction endogène des prions. Des recherches supplémentaires sur les prions pathogènes endogènes permettront de mieux comprendre ce nouveau filtre bifonctionnel. (45)

### *vii. Thérapeutique de l'insomnie fatale familiale*

De même que pour les autres maladies dues aux prions, certaines molécules testées ont montré une efficacité *in vitro*. Cependant elles n'ont pu prouver leur efficacité sur des modèles *in vivo*. Parmi les symptômes présents dans l'IFF, l'incidence des AVC a été détectée parmi tous les autres symptômes spécifiques, ainsi que l'aménorrhée qui se révèle fréquente chez les femmes.

La **supplémentation en vitamine et minéraux**, notamment en vitamine B6, B12, B9 et en fer améliore le bien être des patients et reste utile sur le plan nutritionnel à la gestion de la maladie. La consommation de fruits, légumes et poissons doit être privilégié afin de fournir ces nutriments. La consommation de produit laitiers apporte aussi ces nutriments, en plus du tryptophane qui lui aussi est bénéfique. Cela reste un « traitement » symptomatique de la maladie, ou tout du moins des règles diététiques à suivre ce qui conduit à un soulagement symptomatique prolongé et une restauration du sommeil pouvant durer 5 à 7 heures par nuit pendant plusieurs jours consécutifs.

La **mélatonine**, hormone du sommeil, peut être introduite dans les premiers stades de la maladie. En effet la teneur en mélatonine plasmatique est fortement réduite dans les cas de IFF.

Les tests sanguins révèlent une ferritine et des hormones thyroïdiennes basses chez les patients atteints de IFF. Ces résultats sont cependant à prendre avec précaution car tous les patients ne sont pas échantillonnés en raison d'une perte de poids excessive et de la difficulté à gérer les symptômes.

Les tests sanguins sont souvent accompagnés par des examens du liquide céphalo-rachidien (LCR), tous effectués à un stade précoce, n'indiquant aucune anomalie. Cependant, des études récentes ont montré que le test RT-QuIC était positif chez les patients FFI. Des analyses de sang au stade avancé ne sont pas toujours disponibles, en raison de la progression rapide du trouble, en particulier dans les cas familiaux.

En parallèle, certaines benzodiazépines anxiolytiques comme le **diazépam**, ou le **midazolam** utilisées pour la sédation, semblent apporter un soulagement aux patients souffrant à la fois de SFI et de MCJ.

- Le midazolam est généralement administré à un stade avancé de la maladie.
- L'efficacité du midazolam et du diazépam tiens du fait que le prion IFF présente une forte affinité pour les récepteurs gabaergiques.
- De même il a été démontré que le midazolam utilisé à forte dose présente des effets secondaires similaires aux symptômes de l'IFF.

L'amphotéricine B, antifongique systémique, a quant à elle prouvée une efficacité *in vitro* et *in vivo*. Bien qu'ayant été abandonné, elle pourrait servir de modèle pour une conception d'antifongique ciblant le thalamus et franchissant la BHE.

La famille des **phénothiazines**, de la classe des antipsychotiques, largement utilisés dans le traitement de l'insomnie, semble avoir du succès au court terme. De nombreux patients ont confirmés qu'après plusieurs jours d'insomnie, la **prométhazine** avait été efficace sur une durée de 24h. Cette classe est particulièrement importante en raison de leur capacité à se lier et à stabiliser les protéines prions.

Les **phénothiazines** permettent entre autres de traiter les symptômes comme les hallucinations et l'agitation. La **chlorpromazine** agit sur ces deux symptômes grâce à son action anxiolytique et est également efficace en temps qu'inducteur du sommeil. La majorité des personnes prenant la chlorpromazine pour le traitement de l'insomnie voient leur sommeil s'améliorer.

Seulement dans l'IFF, l'administration de chlorpromazine ou d'autres phénothiazines comme le **PHENERGAN®** n'est que temporaire (24h).

La chlorpromazine bien que montrant des effets très brefs est un bon candidat pour la conception de molécules anti-prions, de par sa bonne absorption par l'encéphale et sa résistance aux variations de l'environnement encéphalique. (46)

### *viii. Thérapeutique du Syndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker*

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de la pathologie. Seuls les symptômes sont pris en charge et dépendent de chaque cas. Les antidopaminergiques sont parfois utiles pour traiter les manifestations extrapyramidales. Il existe peu de données dans la littérature à ce sujet.

### *ix. Prise en charge de la MCJ*

#### *1. La prise en charge médicale*

La circulaire DGS/DHOS/DGAS/DSS n°2001 – 139 du 14 mars relative à la prise en charge de personnes atteintes d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles précise les informations nécessaires au diagnostic et à la prise en charge des patients ainsi qu'à l'accompagnement des familles.

Il existe une Cellule Nationale de Référence des ESST (créée en 2001 par le ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille) qui est à la disposition du grand public, des patients, des familles et des professionnels. Cette cellule n'assume pas en revanche la prise en charge directe des patients.

Elle a pour rôle :

- L'aide au diagnostic.
- L'aide à la prise en charge médicale et sociale.
- L'aide à la prise en charge psychologique des patients et de leur famille.

L'annonce de la probabilité du diagnostic doit être faite par le médecin qui a pris en charge le patient, en présence si possible d'un psychologue qui peut apporter un soutien immédiat au patient et son entourage. Ils seront d'ailleurs informés des possibilités concernant la prise en charge médicale, psychologique et sociale.

Les coordonnées du référent nommé par l'équipe soignante sont remises au patient et son entourage ainsi que les coordonnées :

- De la Cellule Nationale de Référence
- Des associations
- Des différents organismes locaux de proximité (services sociaux, de soins à domicile, location de matériel...)

Le référent médical aura alors un rôle de coordinateur dans la prise en charge sanitaire et sociale.

Ce référent devra faciliter :

- L'évaluation (et la réévaluation) des besoins du patient, de la famille et des aidants,
- La communication entre les professionnels fournissant des soins,
- L'accès à des structures d'accueil temporaire en cas de besoin,
- L'accès à des aides financières,
- L'accompagnement psychologique du patient, de la famille et des aidants,
- L'apport d'informations et d'aide à la famille pour la prise de décisions en fin de vie,
- L'accès à un soutien psychologique et à un suivi d'accompagnement de la famille en cas de décès du patient.

En coordination avec le patient et sa famille, le référent mettra en place un projet médico-social adapté au patient.

### **Les soins :**

Le patient atteint de MCJ bénéficie du remboursement des soins à 100 % du tarif de la Caisse d'Assurance Maladie au titre des affections de longue durée (ALD 30).

En fonction de l'évolution de la maladie, du plan de soins, différentes aides peuvent être proposées au patient et à sa famille. En concertation avec le médecin neurologue et/ ou le médecin traitant, le patient, son entourage et le référent, différentes filières de soins pourront être mises en place en établissement ou à domicile. En fonction des difficultés à accomplir les actes de la vie quotidienne, le médecin pourra prescrire des aides à domicile pour effectuer les soins personnels et des aides techniques pour faciliter la mobilité et l'autonomie du patient (fauteuil roulant, lit médicalisé...).  
(47,48)

## *2. La prise en charge sociale*

### *a. Les démarches administratives*

Dès l'annonce du diagnostic, il est nécessaire d'effectuer au plus vite les démarches administratives :

- **La prise en charge des soins à 100% par l'ALD** : à demander auprès du médecin traitant et l'envoyer au médecin conseil du centre d'assurance sociale du patient.
- **L'obtention d'indemnités journalières si la personne concernée est salariée du secteur privé (régime général de sécurité sociale) et si elle se trouve en arrêt de travail** : si l'arrêt de travail est supérieur à 6 mois, une demande de pension d'invalidité catégorie 3 (pension invalidité et majoration tierce personne) est possible si les conditions administratives sont réunies.

- **L'obtention d'un Congé de Longue Durée (au titre de la maladie mentale) si la personne est fonctionnaire** : si l'état de santé de l'agent nécessite un arrêt de travail de plus de 3 mois, l'agent doit demander au médecin un certificat médical détaillé pour pouvoir bénéficier d'un congé de longue durée. Il devra envoyer au comité médical de son administration, le certificat médical détaillé sous pli confidentiel.
  
- **La reconnaissance de personne handicapée** : Demander le dossier administratif et le certificat médical d'une personne adulte handicapée au centre communal d'action sociale de la commune où demeure le patient, ou à la maison départementale du handicap. Selon l'état de santé, la personne pourra obtenir :
  - **La carte d'invalidité**
  - **La carte européenne de stationnement**
  - **La prestation de compensation du handicap à domicile**
  - **L'allocation adulte handicapé et ses compléments**
  
- **La demande d'Allocation Personnalisée d'Autonomie à Domicile concernant les personnes âgées de plus de 60 ans** : une équipe pluridisciplinaire du conseil général se déplacera au domicile du patient pour évaluer les besoins spécifiques du patient et déterminer le montant de la participation financière. (49,50)

#### *b. Les aides à domicile*

Selon le type d'aide, la famille peut faire appel à :

- Une aide-ménagère : elles assurent les tâches domestiques,
- Une auxiliaire de vie : elles assurent les actes essentiels de l'existence,
- Une garde malade,
- Une infirmière sur prescription médicale,
- Les soins palliatifs à domicile sur prescription médicale,
- L'hospitalisation à domicile sur prescription médicale.

Selon les besoins à compenser, le patient peut bénéficier d'aides techniques facilitant son autonomie ou la prise en charge de l'entourage : lit médicalisé, lève-personne, siège de douche, fauteuil roulant etc. (49,50)

### *c. Les mesures de protection*

Les mesures de protection s'adaptent au degré de dépendance de la personne. Ce sont par ordre d'importance croissante :

- **Premier niveau de protection** : Le placement sous sauvegarde de justice (articles 433 à 439 du Code Civil) : c'est une mesure temporaire. Elle a pour finalité de protéger la personne dans les actes de la vie civile.
- **Deuxième niveau de protection** : Le placement sous curatelle (articles 425 à 432 du Code Civil, articles 440 à 476 du Code Civil) : c'est un régime intermédiaire entre la sauvegarde de justice et la tutelle. Il permet à la personne d'être accompagnée, conseiller et contrôler dans les actes de la vie civile, sans perdre ses droits civiques et civils.
- **Troisième niveau de protection** : Le placement sous tutelle (articles 425 à 432 du Code Civil, articles 440 à 476 du Code Civil) : c'est la mesure la plus rigoureuse, elle ne permet plus à la personne d'exprimer sa volonté. La personne est donc représentée de manière continue dans les actes de la vie civile. La personne perd ses droits civiques et civils hormis le droit de vote qui lui est conservé. Cette mesure s'applique aux personnes incapables d'exercer les actes de la vie civile. (49,50)

### *3. La prise en charge psychologique*

Elle est mise en place pour aider le patient et sa famille aux différents stades de la maladie :

Avant l'annonce du diagnostic, elle aide à gérer l'attente, les incertitudes, les tensions générées par le manque de savoir.

Une fois le diagnostic tombé, elle aide à gérer le choc produit par l'annonce, à rationaliser le comportement de la famille et du patient envers le médecin. (51)

#### 4. Les traitements symptomatiques

En raison de l'absence de traitement curatif pour le moment, la prise en charge médicamenteuse visera uniquement à protéger le confort du patient en gérant les symptômes de la maladie.

<b><u>Gestion des troubles mnésiques</u></b>	L'HAS précise qu'il n'existe aucun traitement des troubles mnésiques spécifiques à la MCJ, et qu'il n'est pas recommandé d'utiliser les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer.
<b><u>Gestion des troubles moteurs</u></b>	<p>La forme galénique utilisée dépendra de l'état clinique du patient. Si les médicaments per os ne sont plus adaptés en raison de troubles de l'alimentation, on passera à des formes injectables (or tous les médicaments ne sont pas injectables, comme par exemple l'halopéridol). Les médicaments pouvant être utilisés sont :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'<b>halopéridol</b> à faible dose : 1.5mg/j pour les mouvements choréiques et la dystonie.</li><li>• Les <b>benzodiazépines</b> et le <b>baclofène</b> pour la spasticité et les crampes musculaires.</li><li>• La prednisone et la lévodopa ont donné des résultats peu satisfaisants.</li></ul>
<b><u>Gestion de l'épilepsie</u></b>	<p>Il s'avère que les patients MCJ présentent des épilepsies résistantes à de nombreux traitements antiépileptiques. De même il existe peu d'évaluations cliniques et les traitements utilisés proviennent principalement d'études de cas. On retrouve parmi ceux-ci l'utilisation de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Le <b>diazépam IV</b>.</li><li>• L'association de <b>phénytoïne</b> et de <b>clonazépam</b> pour les clonies.</li><li>• Le <b>midazolam</b> cité précédemment ayant aussi un effet antiépileptique.</li></ul>



<p><b><u>Gestion des troubles</u></b> <b><u>psychiatriques</u></b></p>	<p>Ce sont les travaux de Christopher Wall qui ont pu rétrospectivement montrer la sensibilité à certaines molécules, notamment par son étude portant sur 237 patients atteints de la MCJ :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les BZD : le <b>clotiazépam</b>, l'<b>oxazépam</b>, le <b>lorazépam</b>, l'<b>alprazolam</b> pour gérer les troubles anxieux.</li> <li>• Les manifestations dépressives sont peu sensibles aux traitements, la littérature a par exemple montré l'inefficacité de l'amitriptyline, du clomipramine et de la venlafaxine.</li> <li>• Les <b>antipsychotiques</b> sont assez efficaces pour gérer les manifestations psychotiques, et ils le sont d'autant plus lorsqu'il existe des hallucinations et une agitation. Les anxiolytiques peuvent également être utilisés.</li> <li>• Les BZD sont aussi utilisés pour gérer les troubles du sommeil comme l'insomnie, le <b>zolpidem</b>, <b>zopiclone</b>, <b>loprazolam</b>, <b>estazolam</b>, et <b>lormétazépam</b> sont couverts par l'ALD. (5)</li> </ul>
--	---

### *5. Le maintien de l'autonomie motrice*

Le maintien de l'autonomie peut se faire par une prise en charge par de la kinésithérapie et de l'ergothérapie, qui s'adaptera en fonction de l'évolution clinique du patient.

Pour rappel, la masso-kinésithérapie prévient, restaure, réduit ou compense les mouvements et attitudes pathologiques. Elle intervient sur l'autonomie, la respiration, la douleur et la relaxation, la prévention de l'enraidissement articulaire, les rétractions tendineuses et les attitudes vicieuses.

L'ergothérapie quant à elle va chercher le recouvrement et le maintien d'une autonomie optimale. On touche alors aux occupations quotidiennes et aux habitudes de vie. On aura alors un témoin fonctionnel de l'évolution de la maladie. Le but sera d'aménager les tâches et l'environnement au handicap du patient. (52)

## VIII. Surveillance sanitaire et épidémiologie

### a. Surveillance sanitaire des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées

#### *i. Présentation et contexte de la création du Réseau National de Surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées*

La surveillance sanitaire de la MCJ débute en 1992 grâce à un réseau d'épidémiologie-surveillance, constitué de neurologues et neuropathologistes volontaires, et ce coordonné par l'Unité 975 de l'INSERM. Or à partir de 1996, les ESST humaines sont inscrites sur la liste des maladies à déclaration obligatoire et depuis, l'INSERM collabore étroitement avec l'InVS afin d'en tirer des données statistiques dans un contexte de santé publique et de veille sanitaire.

Cette surveillance sera renforcée à partir des années 2000 en partie à cause de l'émergence de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) ainsi que de la recherche de la protéine 14-3-3 comme critère de présomption de la MCJ. C'est alors l'InVS qui décide de la création du Réseau National de Surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées. Le réseau est coordonné par l'InVS et formalisé par une convention tri-annuelle entre l'InVS et l'INSERM. (53)

#### *ii. Partenaires du réseau*

Le réseau est constitué de :

- Neurologues,
- l'unité 975 de l'INSERM,
- du Centre National de Référence (CNR) des ATNC composé de 4 laboratoires :
  - le service d'anatomie pathologique-neurologie du Centre hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris qui coordonne le Réseau de neuropathologie pour la MCJ composé de 22 centres régionaux de neuropathologie,
  - le service de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital Lariboisière (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), qui anime un réseau de laboratoires,
  - le service d'étude des prions et infections atypiques (SépiA) du Commissariat à l'énergie atomique (CEA),
  - l'Equipe Inserm Avenir – Maladies à prions chez l'homme, IFR des neurosciences, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
- de la cellule nationale de référence des MCJ,
- des Agences Régionales de Santé (ARS),
- de l'InVS. (53)

### *iii. Objectifs du réseau*

Les objectifs sont définis ainsi :

- détecter tous les cas d'ESST humaines, et plus particulièrement les cas de vMCJ,
- les classer par étiologie,
- en estimer l'incidence,
- décrire leur répartition temporo-spatiale, leurs tendances évolutives,
- détecter des cas groupés. (53)

### *iv. Fonctionnement du réseau*

Les neuropathologistes, neurologues, biologistes, laboratoires qui réalisent le dosage de la protéine 14-3-3 ainsi que le CNR des ATNC signalent une suspicion de cas à l'Unité 360 de l'INSERM. En parallèle, les médecins doivent également déclarer à l'ARS du département une suspicion de MCJ par le biais du formulaire de déclaration obligatoire.

Les ARS transmettent les notifications à l'InVS, qui assure la validation et qui les transmet ensuite à l'unité 975 de l'INSERM (elle centralise les signalements).

L'unité 975 va alors suivre chaque signalement et classer selon le type (sporadique, iatrogène...) et selon le degré de certitude (de cas probable à cas confirmé). Pour chaque signalement il y aura alors une collecte d'informations épidémiologiques, génétiques et des résultats des examens anatomo-pathologiques réalisés lors de l'autopsie (environ 65% des patients suspects décédés sont autopsiés) dans le cadre du Réseau de neuropathologies et d'éventuels résultats de typage de souches réalisées par le CNR des ATNC.

Il y a cependant un délai d'attente de 6 mois à 2 ans afin que l'unité 975 puisse infirmer ou confirmer une suspicion et la classer. Des tests de dépistages rapides de la v-MCJ sont mis à disposition pour le diagnostic des patients vivants.

Les informations sont diffusées tous les mois par l'InVS ainsi qu'une publication annuelle des résultats de surveillance. (53)

## *b. Notification, signalement et épidémiologie*

Tout médecin ou biologiste suspectant une MCJ ou maladie apparentée doit d'abord faire un signalement sans délai et par tout moyen approprié (téléphone ou télécopie) au médecin de l'ARS du département du lieu d'exercice. Une fois que toutes les informations sont parvenues à l'ARS, celle-ci les transmet à l'InVS, en particulier les données concernant un potentiel donneur de sang (il faudra alors préciser la date et le lieu du dernier don). Il permettra aux médecins de l'ARS et aux épidémiologistes de l'InVS de mettre en place les investigations et les mesures nécessaires.

Ensuite ceux-ci doivent en faire une notification au médecin de l'ARS du lieu d'exercice via une **fiche de notification spécifique de suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob**. Le suivi des suspicions est réalisé par l'unité 975 de l'InVS et il aboutit à la confirmation ou l'infirmité de la MCJ ainsi que la classification afin de suivre l'évolution épidémiologique des maladies.

Dès que la fiche de notification de suspicion arrive à l'ARS elle est validée, anonymisée et transmise à l'InVS sans attendre les éléments d'évolution de la maladie ni la confirmation du diagnostic.

Le médecin délivre ensuite une fiche d'information sur la notification des maladies à déclaration obligatoire (MDO).

i. Chez l'animal

1. L'ESB

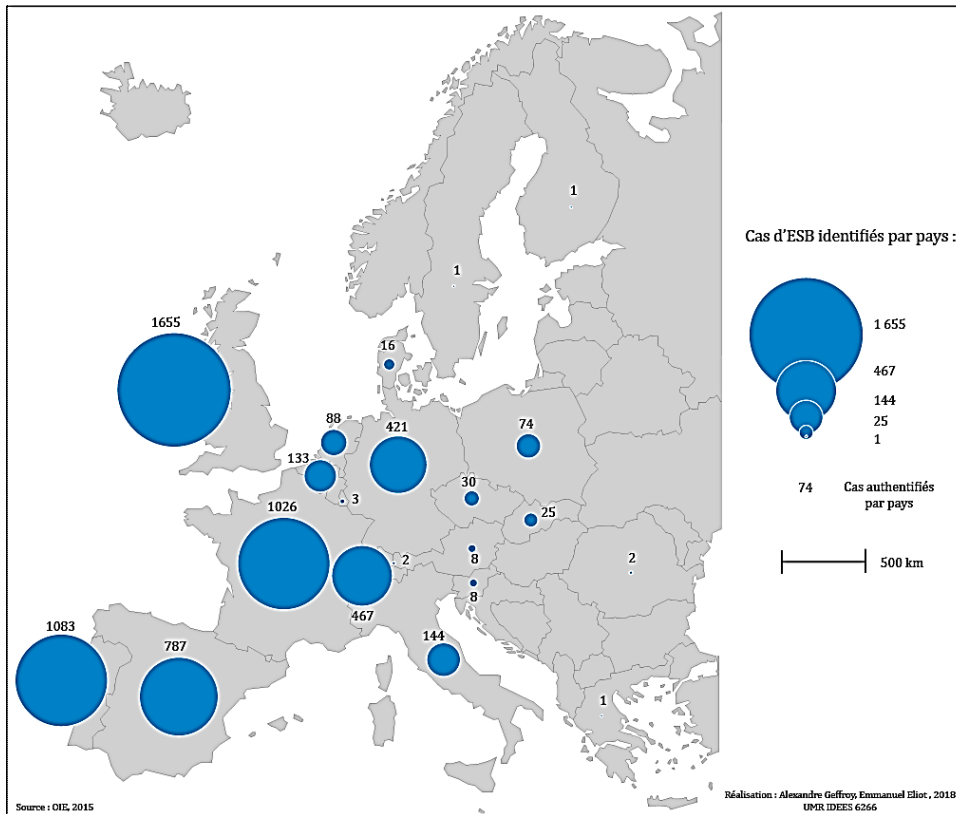


Figure n°22 Nombre de cas d'ESB officiellement authentifiés par pays européen entre 1987 et 2014

Source : <https://journals.openedition.org/espacepolitique/5540>

Les pays ayant été les plus touchés par l'ESB en Europe sont le Royaume-Uni, le Portugal et la France (voir Figure n°22). Si on se concentre uniquement sur la France, les données épidémiologiques sur le nombre de cas signalés d'ESB par années sont les suivantes, ainsi que l'incidence\* :

1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
0	0	5	0	1	4	3	12	6	18
0	0	0,45	0	0,09	0,27	1,09	0,54	1,64	2,82
1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
31	162	274	239	137	54	31	8	9	8
14,73	19,70	20,96	12,01	4,74	2,72	0,76	0,85	0,75	0,94
2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
10	5	3	1	2	3	0	1		
0,47	0,29	0,10	0,19	0,29	0	0	0		

Source : OIE.int

\* Nombre de cas autochtones par million de bovins âgés de plus de 24 mois pendant l'année.

On remarque que c'est entre 1999 et 2005 que le plus grand nombre de cas est répertorié et qu'ensuite, le nombre de cas diminue chaque année, en grande partie grâce aux nombreuses mesures préventives dans l'industrie agro-alimentaire. (23,25,54–57)

## *2. La tremblante*

Tout comme l'ESB, la tremblante est surveillée par les services vétérinaires, il existe 2 types de surveillances :

- **La surveillance événementielle** : déclaration des cas de suspicion clinique. Elle est opérée par le vétérinaire, dans la ferme ou dans l'abattoir lors de l'examen ante mortem de l'animal.
- **La surveillance programmée** : elle est effectuée sur les ovins et caprins de plus de 18 mois. Les abattoirs doivent tester 10 000 ovins et 10 000 caprins par an. Pour les centres d'équarrissages, ce nombre s'élève à 40 000 ovins et tous les caprins par an. Pour se faire, les abattoirs et les centres d'équarrissage se basent sur un échantillon de l'obex (partie du tronc cérébral de l'animal) dans lequel on va essayer de détecter la PrP<sup>SC</sup> par une méthode de criblage. Si un test se révèle non négatif, l'échantillon est acheminé au laboratoire de l'ANSES à Lyon.

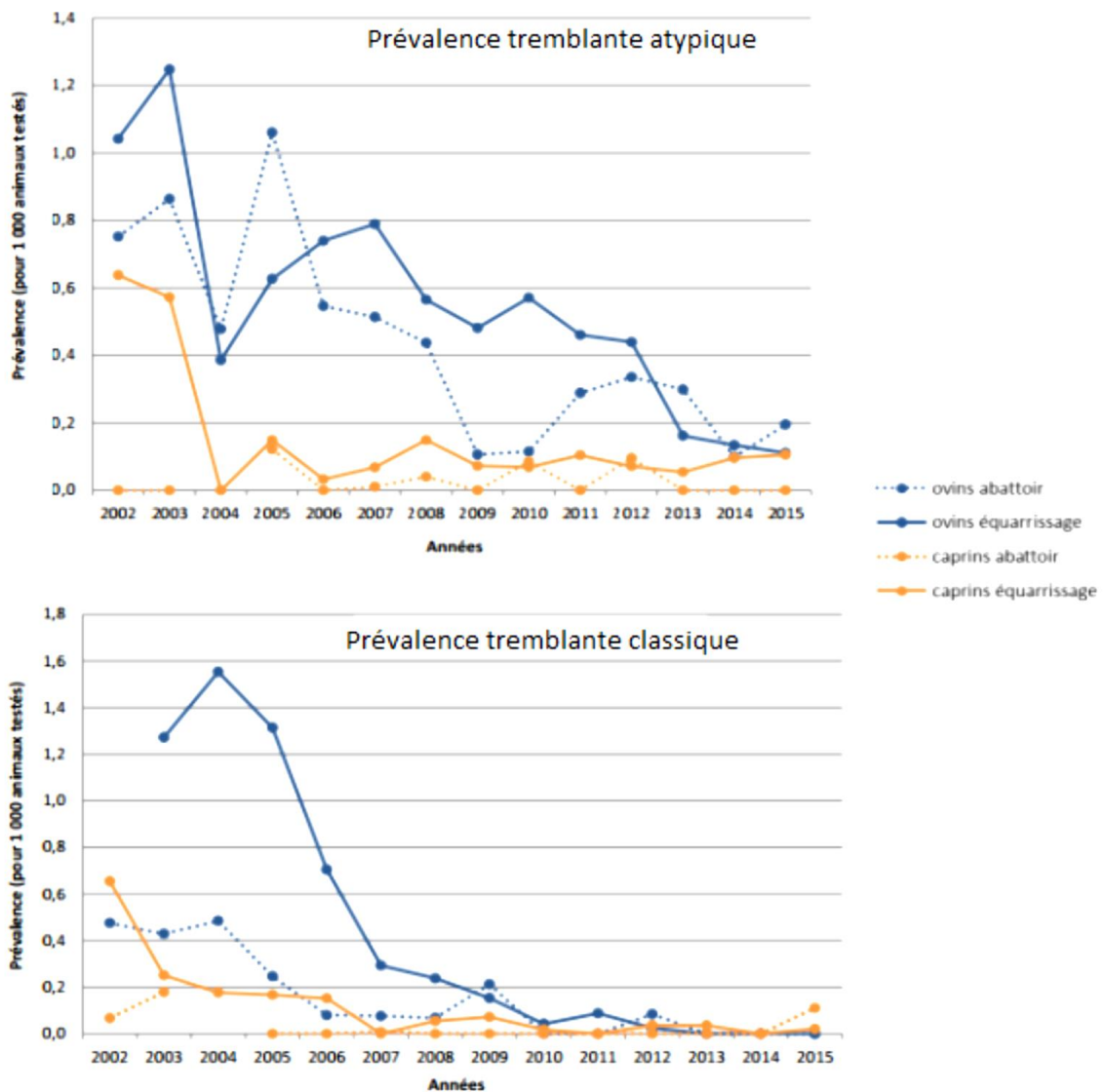


Figure n°23 : Evolution de la tremblante classique de 2002 à 2015

Source : « Surveillance des encéphalopathies spongiformes des petits ruminants en 2015 » Cazeau.2017

On remarque le nombre d'ovins et caprins contaminés a fortement diminué depuis le début des années 2000, montrant une certaine efficacité des mesures de préventions mises en place.

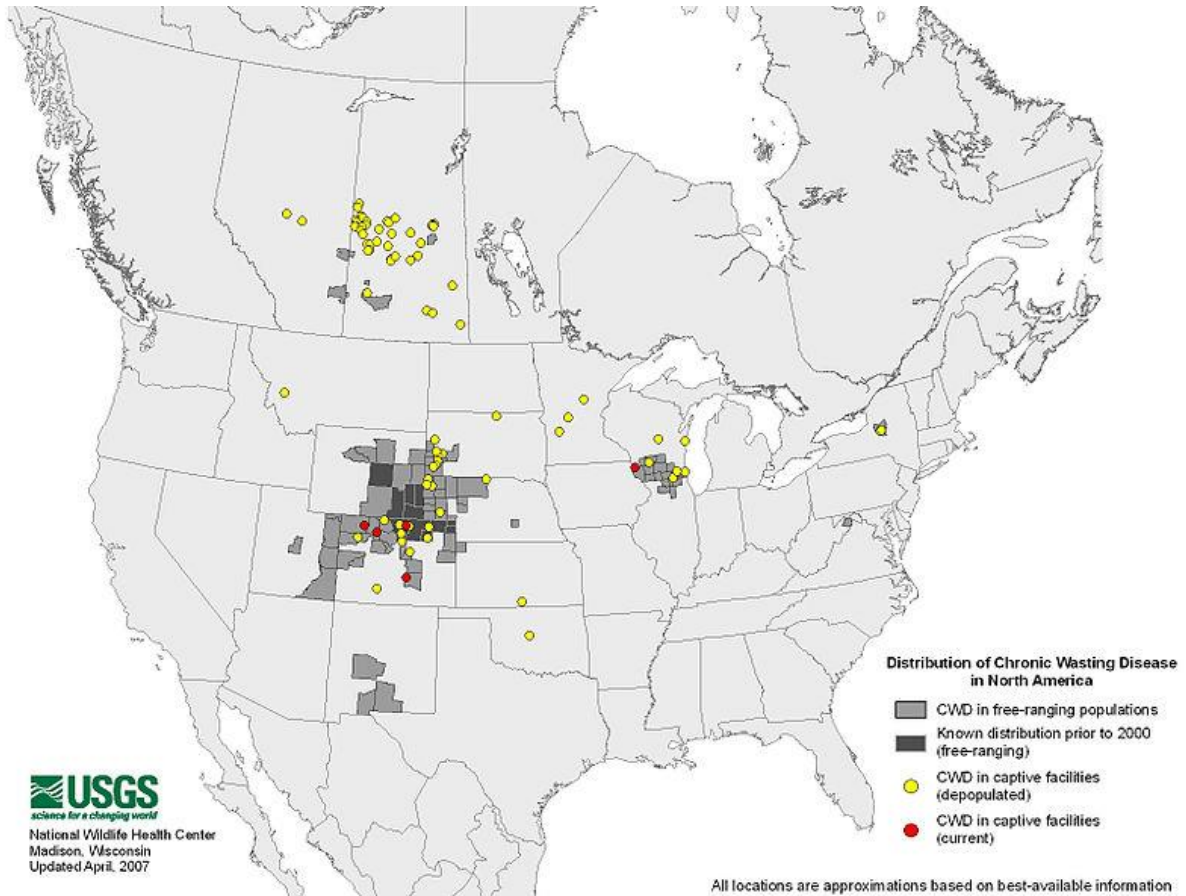
On compte depuis le 14 juin 1996 jusque fin 2012 :

- 1399 foyers de tremblante identifiés en France,
- 32 foyers identifiés en 2012.
  - 2 ovins et 2 caprins atteints de tremblante classique,
  - 22 ovins et 6 caprins atteints de tremblante atypique.

Les dernières données épidémiologiques nous montrent de moins en moins de cas chaque année, voir une absence de cas détecté. (23,25,54–57)

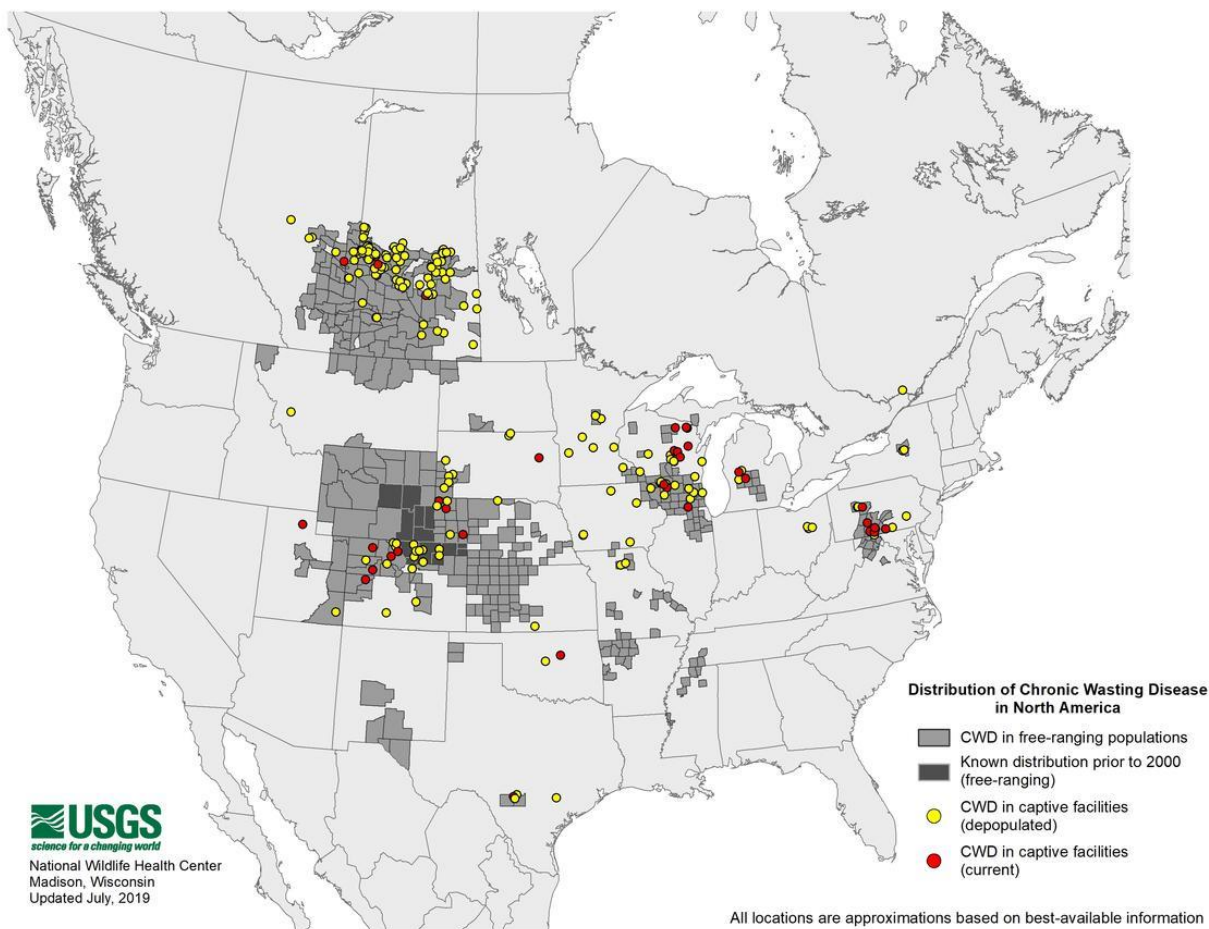
### 3. *La maladie débilitante chronique*

L'épidémiologie exercée par le MAPAQ (Ministère de l'Agriculture, Pêcheries et Alimentation Québec) vise à identifier les problèmes de santé animale afin de protéger la santé publique et animale. Parmi les éléments qui viennent appuyer cette surveillance, notons les diagnostics établis dans les laboratoires de santé animale et les abattoirs ainsi que les données recueillies à l'occasion d'études effectuées sur la santé des animaux. Plusieurs programmes de surveillance concernent les maladies de la famille des EST.



**Figure n°24 : Cartographie de la MDC en Amérique du Nord, 2007**





**Figure n°25 : Cartographie de la MDC en Amérique du Nord, actualisée en juillet 2019**

Source : [https://www.usgs.gov/centers/nwhc/science/expanding-distribution-chronic-wasting-disease?qt-science\\_center\\_objects=0#qt-science\\_center\\_objects](https://www.usgs.gov/centers/nwhc/science/expanding-distribution-chronic-wasting-disease?qt-science_center_objects=0#qt-science_center_objects)

- MDC dans la population en liberté
- Distribution connue avant les années 2000
- MDC dans la population en captivité (dépeuplée)
- MDC dans la population en captivité (actuel)

De nombreux cas ont été recensés ces 10 dernières années dans toute l'Amérique du Nord (**voir Figure 24 et 25**). En Europe, seuls quelques cas sont recensés.

Les données épidémiologiques montrent une contamination grandissante dans la population de cervidés, en partie due à la haute infectiosité du prion en cause, et par la facilité de transmission et dissémination dans l'environnement.

En ce qui concerne la surveillance individuelle, ce sont les chasseurs et les propriétaires de cervidés qui pourront envoyer les têtes d'animaux morts suspectés au laboratoire de santé animal de St-Hyacinthe ou de Québec et les résultats seront acheminés au médecin vétérinaire praticien.

Pour les abattoirs québécois qui alimentent les établissements de détail et de restauration, l'inspection par un médecin vétérinaire est permanente, tous les animaux, avant et après abattage sont examinés, afin de pouvoir retirer immédiatement les individus suspects. Tous les animaux de plus de 12 mois sont testés pour la maladie dans le cadre de la surveillance de la MDC. Pour les animaux sauvages la surveillance se fait dans le cadre du Programme de surveillance de la MDC. (23,25,54-57)

ii. Chez L'Homme

1. La MCJ

Année	Suspensions signalées	MCJ sporadique	MCJ iatrogène hormone de croissance	Autre MCJ iatrogène	MCJ génétique	vMCJ certain ou probable décédé	vMCJ 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	1614	151	0	0	10	0	0	161
2011	1609	115	0	0	6	0	0	121
2012	1693	131	0	1	11	0	0	143
2013	1744	119	0	0	6	1	0	126
2014	1721	115	0	0	16	1	0	132
2015	1959	103	1	0	8	0	0	112
2016	1952	103	0	0	11	0	0	114
2017	2091	92	1	0	18	0	0	111

**Figure n°26 Nombre de cas décédés certains ou probables de MCJ en France par année de signalement pour les suspicions, par année de décès pour les cas de MCJ décédés (Mise à jour du 03/09/2018)**

\* 4 décès de MCJ iatrogènes par hormone de croissance extractive sont survenus en 1991.

Au total, 27 cas de vMCJ certains ou probables ont été identifiés en France. Tous sont décédés. Ces 27 cas de vMCJ présentent les caractéristiques suivantes : il s'agit de 12 hommes et 15 femmes, la médiane des âges lors de leur décès ou de leur diagnostic est de 36 ans (entre 19 et 58 ans). Parmi eux, 8 personnes résidaient en Ile-de-France et 19 dans d'autres régions. Pour les 27 cas décédés de vMCJ, les décès sont intervenus en 1996 (1 cas), 2000 (1 cas), 2001 (1 cas), 2002 (3 cas), 2004 (2 cas), 2005 (6 cas) en 2006 (6 cas), 2007 (3 cas), 2009 (2 cas), 2013 (1 cas) et 2014 (1 cas).

Tous les cas identifiés à ce jour étaient homozygotes Met-Met pour le codon 129 du gène de la protéine prion (PRNP). Ils ne présentaient aucun facteur de risque identifié pour les autres formes reconnues de MCJ. Un cas avait séjourné très régulièrement au Royaume-Uni pendant une dizaine d'années à partir de 1987.

➤ **MCJ sporadique : mortalité maximale entre 70 et 79 ans.**

- Polymorphisme du codon 129 du gène de la PrP.
  - Dans la population générale, il y a 41% de met/met, 10% de val/val, 49% de met/val
  - Dans la MCJ sporadique, il existe 72% de met/met, 17% de val/val, 11% de met/val
  - Être homozygote et surtout met/met pour le codon 129 est alors un facteur de risque de MCJ sporadique.

➤ **Formes génétiques : les formes les plus fréquentes**

- C'est la mutation du codon 200 (E200K) qui est la plus fréquente en France (65% des cas), elle touche surtout les familles d'origine d'Afrique du Nord.
- Quelques foyers génétiques en Israël et Slovaquie.
- Il existe quelques mutations qui sont plus rares comme : V210I, D178N-129V, V203.

➤ **MCJ iatrogènes :**

- Premier cas identifié en 1974 secondaire à une greffe de cornée.
- Plusieurs accidents iatrogènes ont été identifiés, le nombre mondial indiqué est variable :

<b>Hormone de croissance fabriquée à partir d'hypophyse humaine</b>	200 cas (dont 120 en France, les Etats Unis et la Grande Bretagne ont également été fortement touchés)
<b>Hormone gonadotrope fabriquée à partir d'hypophyse humaine</b>	4 cas
<b>Greffe de dure-mère</b>	200 cas (dont 14 en France, mais surtout au Japon 150 cas)
<b>Greffe de cornée</b>	3 cas
<b>Instruments de neurochirurgie</b>	5 cas
<b>Aiguilles de stéréotaxie pour repérage neurochirurgical</b>	2 cas
<b>Total</b>	<b>414 cas</b>

Le nombre de cas mondial de MCJ iatrogène est donc limité, tous ces accidents ont été provoqués par un contact direct avec le système nerveux central. Les principaux accidents causés par des instruments chirurgicaux datent des années 1980, cependant à l'heure actuelle la stérilisation permet de ne plus voir de cas similaire. Depuis 1998, on utilise l'hormone de croissance synthétique en France, et depuis 1994 les greffes de dure-mère humaine sont interdites en France. (54,58–60)

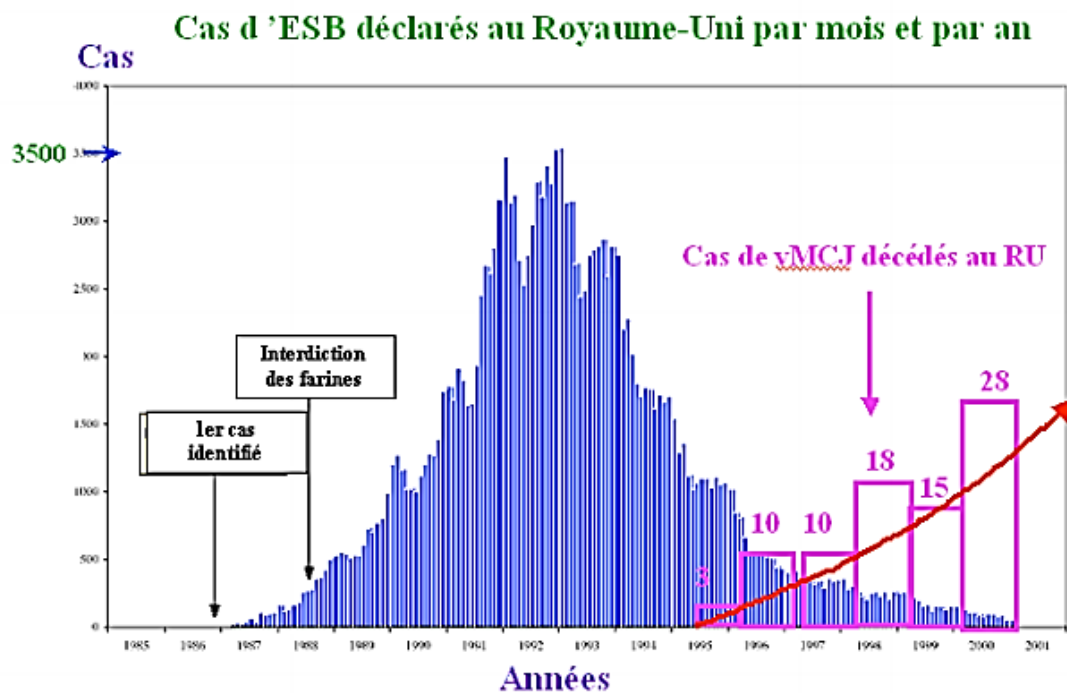


Figure n°27 : Cas d'ESB déclarés au RU et cas de vMCJ décédés au RU

Source : <http://pitiealpetriere.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/58/files/2017/11/donnees.pdf>

➤ **vMCJ (voir Figure n°27)**

- Forme suspectée dès 1994 au Royaume-Uni
- 1996 : 10 premiers cas britanniques et 1<sup>er</sup> cas français.
- C'est la seule ESST liée à l'ESB, apparu 10 ans après l'épizootie d'ESB (en accord avec les connaissances sur la durée moyenne d'incubation de ces maladies chez l'Homme)
- Plus de 95% des cas de vMCJ ont moins de 40 ans (âge moyen de 28 ans)
  - Contamination pour la plupart dans l'enfance ou l'adolescence.
  - Tous les patients sont met/met au codon 129 sauf 1 britannique met/val, s'agit-il d'une sensibilité particulière des personnes met/met à l'agent de l'ESB ?
  - Durée d'incubation variable en fonction des génotypes ? Y'a-t-il une apparition dans un deuxième temps des patients met/val ou val/val ?

*2. L'IFF*

- Elle est liée à une mutation 178 portée par un allèle codant pour une méthionine au codon 129 (D178N-129M)
- Elle débute généralement vers 40 - 50 ans, et évolue progressivement jusqu'à la mort du patient entre 6 – 32 mois.
- La prévalence est de moins d'1 / 1 000 000.
- Actuellement une quarantaine de famille en France est touchée. (54,58–60)

*3. Le syndrome de GSS*

- Elle survient en général vers 40 ans, la durée d'évolution varie entre 1 et 11 ans, avec un tableau clinique qui peut être différent pour les individus d'une même famille.
- La prévalence n'est pas connue, ne touche que quelques familles dans le monde la mutation la plus connue étant sur le codon (P102L) et 117 (A117V) (on retrouve d'autres mutations, beaucoup plus rare chez des familles alsacienne, allemande, américaine, suédoise, japonaises) (54,58–60)

## ***IX. Méthodes de prévention***

### ***a. Généralités***

Du fait de la période d'incubation relativement longue des ESST et de leur caractère assez récent en termes de découverte, il est encore difficile de mettre en évidence des cas de contamination par le matériel professionnel. Les parties suivantes relèveront donc du principe de précaution., de l'identification des pratiques et domaines à risque, car en effet l'absence de certitude ne doit pas retarder la mise en place de mesures effectives et proportionnées afin de prévenir des dommages potentiellement graves et irréversibles.

On retrouve parmi les métiers les plus à risques de contamination ceux des secteurs de la santé humaine et vétérinaire, agro-alimentaire ainsi que ceux de l'examen des cadavres (médecine légale, autopsies, police scientifiques) qui peuvent être concernés.

On évalue ainsi le risque professionnel impliquant un agent infectieux en suivant la démarche de la chaîne épidémiologique, qui s'appliquera pour toutes les ESST, qui se déroule en 4 étapes :

- **Identifier le réservoir** : les réservoirs sont ici tous les organes dans lesquels les agents peuvent s'accumuler et proliférer. Dans les cas des ESST, les réservoirs sont les suivants :
  - **Cerveau**
  - **Moelle épinière**
  - **Organes de la vue (œil, nerf optique)**
  - **Organes lymphoïdes (rate, intestins, amygdales)**

Ainsi les activités et postes de travail manipulant ces organes sont potentiellement à risque.

- **Etablir la possibilité de migration de l'agent vers le milieu extérieur ;**
- **Etablir la possibilité de migration de l'agent vers la personne cible de manière :**
  - Directe : produits absorbés, alimentation, air...
  - Semi-directe : contact manuel ou physique
  - Indirect par l'intermédiaire de vecteurs (poussières, insectes)
- **Identifier les portes d'entrées d'un hôte récepteur :**
  - Peau, muqueuses
  - Voies respiratoires
  - Etc..

Ce n'est qu'après l'identification du réservoir que des mesures pourront être mises en place au niveau des 3 autres maillons de la chaîne épidémiologique. Le but sera de mettre des moyens de protection dans le dispositif professionnel pour s'interposer entre la protéine prion et l'individu cible potentielle. (61)

### *b. Dans l'industrie pharmaceutique : aspects réglementaires en France*

En France, ce sont l'INRS et les textes du Ministère de la Santé qui fournissent une vision complète de la réglementation actuelle. Cette partie sera en grande partie inspirée de la circulaire N° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs, applicable au 1<sup>er</sup> janvier 2012, elle se base sur les textes de référence suivants :

- *Arrêté du 22 juin 2001* relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière ;
- *Circulaire DGS/DH n° 51 du 29 décembre 1994* relative à l'utilisation des dispositifs médicaux à usage unique ;
- *Lettre circulaire DH n° 987262 du 15 juillet 1998* relative à la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux ;
- *Circulaire DGS/DPPR n° 2000/292 du 29 mai 2000* relative à diverses mesures concernant les appareils de désinfection des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés ;
- *Circulaire DHOS/E2/DGS/SD5C/2003/N°591 du 17/12/2003* relative aux modalités de traitement manuel pour la désinfection des endoscopes non autoclavables dans les lieux de soins ;
- Guide de bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux, Conseil supérieur d'hygiène publique de France, Comité technique des infections nosocomiales, 1998
- Désinfection des dispositifs médicaux en anesthésie et en réanimation. CTINILS, DGS, DHOS. 2003, 25 pages.
- Guide pour l'utilisation des laveurs désinfecteurs d'endoscopes. CTINILS. 2003, 37 pages.
- Guide pour l'entretien manuel des dispositifs médicaux en endoscopie digestive. CTINILS 2004, 38 pages.
- Traitement des dispositifs médicaux en ophtalmologie et en contactologie : bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux. CTINILS. 2005, 31 pages.
- Éléments d'assurance qualité en hygiène relatifs au contrôle microbiologique des endoscopes et à la traçabilité en endoscopie. CTINILS 2007, 57 pages. (61–63)



## *i. Evaluation des risques liés aux ATNC*

### *1. Niveaux de risque des patients*

On distingue 2 profils de patients :

#### ➤ **Patients ni suspects ni atteints d'EST :**

- Patients sans caractéristiques particulières.
- Patients présentant des facteurs de risques individuel appartenant aux groupes suivants :
  - Antécédents de traitement par hormone de croissance d'origine humaine ;
  - Antécédents de greffe de dure-mère d'origine humaine ;
  - Antécédents, dans la famille génétique, d'un cas d'EST liée à une mutation codant la PrP.

#### ➤ **Patients suspects ou atteints d'EST :**

- Le diagnostic d'EST doit être suspecté sur la présence, l'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission d'au moins 1 signe clinique neurologique associé à des troubles intellectuels ou psychiatriques et après élimination de toute autre cause. Il ne pourra être confirmé que suite à un examen neuropathologique.

Le classement des patients se fait après une évaluation médicale parfois spécialisée. Il est important que ces données figurent dans le dossier médical du patient, en particulier si un acte invasif nécessitant l'utilisation d'un dispositif médical est programmé, afin que ce classement soit connu et que des mesures soient prises.

Au cas où le statut ne puisse être déterminé, surtout en cas d'urgence, il est nécessaire de procéder à une inactivation totale des DM si l'intervention est sur des tissus à haute infectiosité.

Pour les patients ayant des antécédents de transfusion par produits sanguins labiles provenant de donneurs rétrospectivement atteints de v-MCJ (les formations lymphoïdes organisées sont des tissus à haut risque infectieux pour ces patients), il convient de se référer à la circulaire N°DGS/SD5C/DHOS/2005/435 du 23 septembre 2005. (61–63)

## 2. Classement d'infectiosité des tissus humains

Ce classement sera en grande partie inspiré des travaux de l'OMS. Cependant le lien entre infectiosité et présence de PrP<sup>RES</sup> n'a pas été étudié pour tous les tissus.

- **Pour toutes les formes d'EST** (ces tissus sont considérés comme étant hautement infectieux) :
  - SNC (y compris l'hypophyse, la moelle épinière et la dure-mère),
  - Rétine et nerf optique,
  - Ganglions spinal et trijumeau,
  - Muqueuse olfactive.
  
- **Uniquement pour la v-MCJ** : les formations lymphoïdes organisées :
  - Rate,
  - Ganglions lymphatiques,
  - Amygdale,
  - Appendice,
  - Thymus,
  - Et celles présentes dans le jéjunum, l'iléon, le colon, le caecum et le rectum.

*La classification entière selon l'OMS (datant de 2010) est disponible en annexe 5 et répertorie les différents niveaux d'infectiosité tissus par tissus. (61–63)*

## 3. Actes invasifs à risque vis-à-vis des ATNC

Il a été démontré par des preuves expérimentales le portage, même lors d'un bref contact, du prion sur un support. Il n'existe pas de temps de contact minimal, tout contact aussi bref soit il est à risque de contamination.

Afin d'optimiser le choix de la procédure à adopter, on considèrera comme actes invasifs à risque pour les prions :

- **Pour tous les patients**, les actes invasifs réalisés dans les spécialités suivantes :
  - Neurochirurgie (à l'exclusion du rachis),
  - Ophtalmologie chirurgicale touchant la rétine ou le nerf optique,
  - Chirurgie ou endoscopie ORL touchant la muqueuse olfactive.

*Remarque : les types d'interventions à risques selon les spécialités sont résumés dans l'annexe 6.*

- **Uniquement chez un patient atteint ou suspect de la forme variante de MCJ**, les actes invasifs chirurgicaux avec contact, biopsie ou curage d'un ganglion, ou contact, biopsie ou exérèse d'une formation lymphoïde organisée, les intubations ou utilisations de masque laryngé, les endoscopies ou échographies passant par le carrefour aérodigestif, les endoscopies par voie rectale. (61–63)

## *ii. Produits et procédés efficaces contre les ATNC*

### *1. Préambule : Le Protocole Standard Prion*

#### (Extrait de l'introduction du document)

« Le protocole Standard Prion est un protocole opératoire devant permettre aux fabricants d'évaluer les performances de produits et procédés en termes d'élimination et d'inactivation des ATNC présents sur les dispositifs médicaux réutilisables après la réalisation d'un acte invasif.

*L'évaluation des performances du produit ou procédé repose sur 2 études in vivo permettant d'évaluer l'efficacité en comparaison avec celle d'au moins 2 des traitements comparateurs sous la forme de facteurs de réduction de l'infectiosité dans chaque étude.*

*Des études in vitro sont conduites en complément pour renseigner les mécanismes d'action du produit ou du procédé en permettant de discriminer l'élimination de l'inactivation des protéines prions en réalisant une étude sur le support parallèlement à une étude dans l'effluent ou en solution.*

*Pour les études in vivo comme pour les autres études in vitro, le protocole repose sur la contamination d'un support modèle par un homogénat de cerveau infecté par la souche définie.*

*Les essais sont effectués à l'aide d'un support modèle, un fil d'acier inoxydable qui modélise les DM thermorésistants ou thermosensibles. Ce support est ensuite traité avec le produit ou procédé.*

*Afin de revendiquer l'inactivation des ATNC au regard du PSP, le fabricant adresse un dossier à l'ANSM et renseigne le formulaire de déclaration disponible sur le site internet de l'agence » (64)*

## 2. Produits et procédés, inactivation et élimination

Les ATNC sont extrêmement résistants aux procédés habituels de stérilisation et de désinfection. On dénote dans la littérature une certaine hétérogénéité des résultats quant aux produits et méthodes utilisées, en effet de nombreux paramètres influent sur les résultats, comme le temps de contact, les surfaces de test ou encore la température ou les animaux modèles utilisés. Il y a donc une difficulté à classer précisément l'efficacité de ces produits et méthodes.

Le terme « efficacité » renverra ici à l'inactivation ou l'élimination des ATNC :

- On entend par inactivation : traitement qui réduit l'infectiosité du DM traité et dans les liquides ayant servi à son traitement. On parle d'« inactivation totale » lorsque l'infectiosité n'est plus détectable par les analyses définies par le protocole Standard Prion.
- On entend par élimination : traitement qui réduit l'infectiosité du DM traité mais pas dans les liquides ayant servi à son traitement, il peut y avoir un transfert complet ou partiel dans ses liquides.

En pratique, les procédés garantissant une inactivation totale des prions sont :

- l'immersion dans l'hypochlorite de sodium à la concentration de 2 % de chlore actif soit une quantité de chlore actif de 20,4 g/L (eau de Javel à 20 000 ppm) pendant 60 minutes à température ambiante. Seulement ce procédé est incompatible avec de nombreux DM du fait de son pouvoir corrosif.
- l'immersion dans la soude molaire (1N) pendant 60 minutes à température ambiante. De même, la soude est incompatible avec l'aluminium.

La stérilisation à l'autoclave par vapeur d'eau à 134° pendant 18 min est certes très répandue et facile d'accès, mais l'inactivation bien qu'importante laisse une infectiosité résiduelle détectable.

Les produits ou procédés qui entraîneraient une fixation des souillures résiduelles sont susceptibles de stabiliser l'infectiosité résiduelle liée aux ATNC (cas par exemple des formulations à base d'aldéhydes ou d'un DM souillé non pris en charge immédiatement).

L'acide peracétique n'entre pas actuellement dans les produits assurant une inactivation totale vis-à-vis des ATNC mais peut être utilisé pour son activité désinfectante pour ceux-ci.

Il appartient au fabricant du produit ou du procédé de faire la preuve de l'efficacité revendiquée vis-à-vis des ATNC par une étude de performance réalisée conformément au PSP en vigueur.

Seule l'incinération à une température supérieure à 800°C est susceptible de garantir la destruction complète de l'infectiosité.

Le site de l'ANSM <https://ansm.sante.fr/> référence tous les produits et procédés encadrés par une procédure. (61–63)

### *iii. Les dispositifs médicaux (DM)*

#### *1. Sélection des DM et procédures permettant de prévenir et limiter le risque*

##### *a. Choix du DM*

On recommandera pour les actes invasifs à risque de contamination par les prions l'utilisation de :

- DM à usage unique ou disposant d'une protection à usage unique, dans le respect de la sécurité et de l'efficacité de l'acte pour le patient.
- A défaut un DM permettant de supporter un traitement inactivateur total des ATNC et stérilisable à la vapeur d'eau.
- A défaut un DM réutilisable thermosensible pouvant supporter un produit ou un procédé entraînant une inactivation totale des ATNC. (61–63)

##### *b. Choix de la procédure*

Les modalités des traitements de stérilisation et de désinfection des DM réutilisables sont pour la plupart décrites dans des textes réglementaires cités plus haut.

**Remarque** : les DM non invasifs ne sont pas concernés par les mesures d'inactivation mais ils doivent subir les procédures habituelles de traitement des DM.

On aura à faire face à 2 cas de figures résumés dans les tableaux ci-dessous.

**Si le DM est stérilisable à la vapeur d'eau à 134° pendant 18min :**

Niveau de risque de l'acte / Niveau de risque du patient	Acte invasif à risque vis-à-vis des ATNC	Autre acte invasif
<b>Patient ni suspect ni atteint d'EST</b>	Nettoyage + Inactivation totale <sup>a</sup> + Stérilisation 134°C 18 min	Nettoyage + Stérilisation 134°C 18 min <sup>c</sup>
<b>Patient suspect ou atteint d'EST</b>	Double nettoyage manuel + Inactivation totale <sup>a</sup> + Séquestration <sup>b</sup>	Nettoyage manuel + Inactivation totale <sup>a</sup> + Stérilisation 134°C 18 min

<sup>a</sup> Si le DM ne supporte pas le procédé d'inactivation totale alors il sera détruit

<sup>b</sup> Se référer au 2. Techniques et modalités de traitement des DM

<sup>c</sup> Se référer au paragraphe sur la stérilisation 2.a.4

**Si le DM n'est pas stérilisable à la vapeur d'eau à 134° pendant 18min**

Niveau de risque de l'acte / Niveau de risque du patient	Acte invasif à risque vis-à-vis des ATNC	Autre acte invasif
<b>Patient ni suspect ni atteint d'EST</b>	Double nettoyage + Inactivation totale <sup>b</sup> + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température <sup>c</sup> ou à défaut désinfection <sup>d</sup>	Double nettoyage <sup>a</sup> + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température <sup>c</sup> ou à défaut désinfection <sup>d</sup>
<b>Patient suspect ou atteint d'EST</b>	Double nettoyage manuel + Inactivation totale <sup>b</sup> + Séquestration <sup>e</sup>	Double nettoyage manuel + Inactivation totale <sup>b</sup> + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température <sup>c</sup> ou à défaut désinfection <sup>d</sup>

*<sup>a</sup> A l'exception des endoscopes sans canal opérateur pour lesquels un seul nettoyage suffit sauf en cas de saignement laissant supposer un contact par effraction des tissus lymphoïdes potentiellement infectieux vis-à-vis des ATNC*

*<sup>b</sup> Si le DM ne supporte pas le procédé d'inactivation totale, il sera détruit*

*<sup>c</sup> Stérilisation utilisant l'agent stérilisant à basse température en conformité avec la norme NF EN 14937*

*<sup>d</sup> Niveau de désinfection selon la destination finale du DM*

*<sup>e</sup> Se référer au 2. Techniques et modalités de traitement des DM*

A noter que si le procédé de nettoyage, la stérilisation à basse T° ou la désinfection permet une inactivation totale comme décrite dans le PSP, alors le nettoyage, stérilisation ou désinfection et l'inactivation peuvent être confondues.

Si le produit ou le procédé d'inactivation totale des ATNC est également utilisé comme procédé de stérilisation ou de désinfection, son efficacité vis-à-vis des agents transmissibles conventionnels doit être prise en compte.

On privilégiera toujours, à efficacité égale des produits présentant la moindre toxicité et le respect de l'environnement.

Les informations concernant la compatibilité des DM avec les produits et procédés doivent être fournies par le fabricant. (61–63)

## 2. Techniques et modalités de traitement des DM réutilisables

### a. Procédure

<b><u>1. Pré-désinfection</u></b>	<p>Elle se fait immédiatement ou par traitement sans délai par laveur-désinfecteur, afin d'éviter le séchage des souillures sur le DM.</p> <p>Elle se fait par trempage aussitôt dans un mélange de détergent-désinfectant, ne contenant pas d'aldéhyde (car pouvant se fixer aux protéines).</p> <p>Pour les actes à risques pour les ATNC, le bain est renouvelé à chaque utilisation, et pour les autres toutes les 24h et chaque fois qu'il est souillé de manière macroscopique. Exception des endoscopes qui doit être renouvelé après chaque utilisation et pour chaque endoscope.</p> <p>Pour les patients atteints ou suspects, le bain, le rinçage et les bacs seront éliminés ou traités de manière spécifique (cf. 3. Traitement des déchets et effluents).</p>
<b><u>2. Nettoyage</u></b>	<p>C'est une phase essentielle, faite de manière soigneuse, afin de réduire la transmission d'agent conventionnels et non conventionnels. Un mauvais nettoyage peut compromettre l'ensemble du traitement.</p> <p>Le double nettoyage est une succession de 2 lavages + rinçage, il peut être réalisé en laveur désinfecteur sauf en cas de séquestration où il devra être obligatoirement manuel.</p> <p>Les agents détergents auront donc plusieurs fonctions :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Elimination des agents conventionnels,</li><li>➤ Potentiel pouvoir inactivant,</li><li>➤ Réduction du titre infectieux des ATNC de par leur capacité à éliminer les souillures et donc les protéines.</li></ul> <p>Le choix d'un détergent se fera davantage sur ces capacités à éliminer les souillures (pouvoir détergent) plutôt que sur leurs propriétés biocides.</p>



	<p>Il existe 3 types de nettoyages possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Nettoyage en laveur désinfecteur :</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Le lavage en laveur-désinfecteur ne peut être utilisé pour les patients atteints ou suspects.</li> <li>○ <b>Lave-instruments</b> : les eaux de lavage et de rinçage ne seront pas recyclées (pas plus d'1 cycle).</li> <li>○ <b>Lave-endoscopes</b> : Préférer l'utilisation de lavage endoscope ne recyclant pas les solutions de nettoyage et désinfection.</li> </ul> </li>   <li>- <b><u>Nettoyage manuel</u></b> : obligatoire pour le nettoyage avant séquestration pour le matériel utilisé chez les patients suspects ou atteints. Pour les ni atteints ni suspects, les DM d'un acte invasif à risque d'ATNC peuvent être mélangés avec d'autres DM d'un autre acte, mais il faudra utiliser un détergent inactivant (inactivation totale).</li>   <li>- <b><u>Nettoyage en bac à ultrasons</u></b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ En cas d'utilisation d'un bac à ultra-sons, les principes décrits ci-dessus pour le nettoyage manuel de matériel utilisé doivent être respectés.</li> <li>○ Le lavage en bac à ultrasons ne peut être utilisé pour les patients atteints ou suspects.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b><u>3. Inactivation des ATNC</u></b></p>	<p>Pour rappel, cette étape n'est pas utile si le détergent utilisé lors du lavage ou si le procédé de stérilisation ou désinfection permet une inactivation totale conformément au PSP en vigueur.</p> <p>Pour les DM qui sont compatibles avec la soude, on utilisera donc un bain de soude molaire (1N) pendant 1h, qui sera suivi d'un rinçage soigneux et abondant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Pour les patients suspects ou atteints</u></b> : le bain doit être renouvelé après chaque patient.</li> <li>- <b><u>Pour les patients ni atteints ni suspects</u></b> : ne pas conserver le bain plus de 7j.</li> </ul>

	Le transport vers la stérilisation doit se faire dans un contenant fermé et isolé des autres instruments qui ne doivent pas subir un traitement d'inactivation.
<b><u>4. Stérilisation</u></b>	Conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH), il s'agit d'une stérilisation dans un autoclave à vapeur d'eau et à charge poreuse avec un plateau de stérilisation de 18 minutes à 134°C.
<b><u>5. Désinfection</u></b>	<p>Dans les cas les plus fréquents, on opère à une immersion du DM dans un bain de désinfectant, qui doit respecter les niveaux de désinfection à atteindre selon la destination du DM. Il faudra choisir le désinfectant selon ses modalités d'utilisation, qui influera sur la fréquence de renouvellement du bain de désinfection.</p> <p>L'eau utilisée pour le rinçage final du DM est elle aussi dépendante de la destination du DM.</p>
<b><u>6. Maintenance du DM</u></b>	Tout DM adressé à un fabricant, à un distributeur ou à un tiers pour réparation, révision ou maintenance, doit impérativement avoir subi au préalable la procédure complète de traitement en fonction du risque (y compris l'étape de stérilisation ou de désinfection) et être accompagné de l'information attestant du traitement effectué.
<b><u>7. DM en prêt</u></b>	Tout DM utilisé pour un acte à risque vis-à-vis des ATNC prêté par un fabricant ou un établissement de soins, ou rendu à ces derniers, doit impérativement avoir subi au préalable la procédure complète de traitement et être accompagné de l'information attestant du traitement effectué. En cas de séquestration d'un dispositif en prêt, celle-ci est assurée dans les locaux de l'établissement de santé ou du prestataire de soins ayant réalisé les actes à risque, selon des conditions de stockage définies permettant notamment d'assurer le maintien de la traçabilité. (61–63)

*b. Modalités particulières de prise en charge des DM*

<b>DM ne supportant aucun produit ou procédé d'inactivation</b>	Lors d'un acte invasif à risque pour un patient ni atteint ni suspect, le DM devra être détruit s'il ne supporte pas l'inactivation.
<b>Endoscopes non autoclavables</b>	Concernant le traitement des endoscopes non autoclavables, il importe de se référer aux mesures décrites dans la circulaire n°2003-591 du 17 décembre 2003 relative aux modalités de traitement manuel pour la désinfection des endoscopes non autoclavables dans les lieux de soins et dans le guide pour l'utilisation des laveurs désinfecteurs d'endoscopes, Ministère de la Santé, 2003. Ces documents pourront être mis à jour et leur lecture doit être faite en fonction de la présente instruction pour ce qui concerne les produits.
<b>Sous traitance de l'activité de stérilisation</b>	En cas de sous-traitance de l'activité de stérilisation à une autre structure (art R.6111-21 du CSP), il est important de s'assurer de façon contractuelle que les risques en relation avec le transport des DM et la protection du personnel sont également pris en compte.
<b>Traçabilité</b>	<p>La traçabilité inclue la relation entre patient, acte et matériel, la traçabilité doit être effectuée pour tout matériel réutilisable.</p> <p>Elle est difficile mais nécessaire au cas où une pathologie se déclenche à posteriori de l'acte. Le nombre d'instruments à détruire sera plus réduit, et donc limite les recherches. (61–63)</p>

*c. Modalités de séquestration, destruction et remise en service des DM*

**- Pour les patients suspects ou atteints avant l'acte invasif :**

- **Pour un acte invasif vis-à-vis des prions** : les DM sont traités manuellement (double nettoyage + inactivation totale) séparément des autres DM et séquestrés.
  - Si le diagnostic d'EST est confirmé, ou qu'il ne peut être écarté : destruction des DM.
  - Si le diagnostic d'EST est écarté : remise en service des DM.
  
- **Si l'acte invasif concerne des tissus dont l'infectiosité dépend du type de prions** :  
Séquestration des DM
  - Si l'autopsie permet d'identifier le type de prion :
    - En cas de forme variante : les DM sont détruits ;
    - En cas de forme classique : les DM sont remis en circulation ;
  - Si l'autopsie ne permet pas d'identifier le type de prion : les DM sont détruits.
  
- **Pour les autres actes invasifs** : les DM sont traités manuellement :
  - Nettoyage (simple pour le matériel stérilisable à 134° ou double nettoyage dans les autres cas
  - + Inactivation totale
  - Puis remis en service après la procédure de stérilisation ou désinfection.

**- Cas des patients identifiés suspects ou atteints après l'acte invasif :**

Lorsque l'acte a été effectué dans les 6 mois précédant le début des symptômes évoquant ou suspectant une EST au diagnostic, une enquête sur les procédures de traitement des DM doit être effectuée par une équipe opérationnelle d'hygiène.

C'est un délai considéré comme raisonnable fixé par rapport au risque de persistance d'infectiosité résiduelle suite aux retraitements du DM.

Au vu des résultats de cette enquête, en s'appuyant sur un protocole validé par la CME, l'équipe opérationnelle d'hygiène en lien avec le coordinateur de la gestion des risques associés aux soins pourra être amenée à prendre une des décisions suivantes :

- si les procédures de traitement du DM mises en œuvre sont **conformes** aux recommandations, le matériel ne sera pas séquestré et pourra continuer à être utilisé quel que soit l'acte (y compris lorsqu'il porte sur des tissus de haute infectiosité).

- si les procédures de traitement du DM mises en œuvre ne sont **pas conformes** aux recommandations, tout le matériel susceptible d'avoir été utilisé devra être détruit. (61–63)

### *3. Traitement des effluents liquides et déchets issus du traitement*

Les activités de traitement des DM génèrent beaucoup d'effluents liquides et de déchets potentiellement infectieux qui doivent suivre une filière spécifique. Les recommandations suivantes sont celles établies par l'OMS.

#### **Pour les patients ni suspects ni atteints :**

- ✓ Elimination sans traitement particulier

#### **Pour les patients suspects ou atteints :**

- Pour les liquides de pré-désinfection et de nettoyage des DM :
  - ✓ Inactivation totale
  - ✓ Ou Procédé de gélification + conditionnement en fût étanche + incinération  $T^{\circ} > 800^{\circ}$ .
- Pour les bacs utilisés pour la pré-désinfection, le lavage et le rinçage
  - ✓ Inactivation sauf s'ils ont été utilisé pour l'inactivation des DM

L'incinération à  $T^{\circ} > 800^{\circ}$  à combustion ou pyrolyse est à appliquer aux déchets de traitement des DM à risque infectieux vis-à-vis des ATNC et aux DM utilisés chez les patients suspects ou atteints, si le diagnostic est confirmé ou s'il ne peut être ni confirmé ni infirmé, conformément à l'article R1335-8 du code de la santé publique.

En cas d'utilisation de soude :

- ✓ Neutralisation entre pH 6,5 – 8,5
- ✓ La soude neutralisée et l'eau de Javel (2% de chlore actif) peuvent être rejetées dans les égouts

Conformément à la circulaire n°DGS/DPPR/2000/292 du 29 mai 2000, la désinfection (banaliseurs) de ces déchets est interdite, même lorsque les déchets désinfectés sont destinés à l'incinération.

## Le cas des endoscopes :

L'étape d'inactivation n'est à réaliser que si l'acte :

- Concerne un tissu de haute infectiosité,
- Ou s'il est pratiqué sur un patient suspect ou atteint d'EST, et dans ce cas l'endoscope est séquestré dans l'attente du résultat de l'autopsie.

Dans le cas d'une endoscopie réalisée avec un endoscope souple chez un patient suspect ou atteint, le test d'étanchéité est réalisé avec de l'eau et l'eau devra être inactivée.

### ➤ Inactivation d'un endoscope souple

Lorsque le patient est suspect ou atteint, la réalisation de l'inactivation d'un endoscope souple ne passe pas par l'utilisation d'un LDE mais par une isolation du DM afin de réaliser un double nettoyage, puis une inactivation totale. Le DM sera ensuite séquestré en attendant l'autopsie.

En effet, aucun produit connu à ce jour pouvant être utilisé en LDE ne correspond au PSP en vigueur.

### ➤ Les gaines à usage unique

L'utilisation d'une gaine de protection à usage unique doit se faire conformément aux recommandations du rapport du HCSP du 14 décembre 2007 et de l'avis du HCSP du 17 octobre 2008 relatif à la désinfection des sondes à échographie endocavitaire.

L'usage d'une gaine évite tout contact direct avec un tissu à risque quel que soit son niveau d'infectiosité, mais pour limiter le risque de rupture au cours de l'examen, les utilisateurs doivent orienter leur choix vers des gaines disposant du marquage CE et spécifiquement conçues pour le dispositif à protéger.

En cas de rupture de la gaine :

- Pour les DM **en contact** avec les formations lymphoïdes organisées :
  - Procédure manuelle avec double nettoyage et inactivation, séquestration puis attente des résultats d'autopsie.
- Pour les DM n'ayant pas été en contact avec les formations lymphoïdes organisées :
  - Procédure de double nettoyage manuel, inactivation totale puis stérilisation à la vapeur d'eau à 121° ou à basse T° ou une désinfection de haut niveau, mais pas de séquestration.

➤ **Inactivation totale et intégrité du DM**

L'inactivation du matériel peut avoir un effet délétère, c'est en effet une contrepartie de leur efficacité. Il est du rôle des fabricants de produits ou de procédés d'inactivation totale des prions de fournir dans leur notice des conditions d'utilisation des produits et procédés. Ils doivent alors évoquer les incompatibilités possibles entre ceux-ci et les DM réutilisables pour lesquels ils sont destinés. Sans contre-indication de ce type, le fabricant prend la responsabilité en cas de détérioration du DM réutilisable, si celle-ci est imputable à son produit ou procédé.

Un fabricant de DM réutilisable peut quant à lui préciser dans sa notice les incompatibilités avec des produits ou procédés de retraitement et ainsi se limiter ou s'affranchir des conditions de garantie en cas de dégradation de son dispositif. (61–63)

*iv. Prévention des risques professionnels*

Il existe plusieurs types de risques pour les personnes en charge de l'inactivation des ATNC sur les DM. Des recommandations se situent à chaque étape du traitement afin de minimiser ce risque pouvant être de nature chimique ou infectieux.

*1. Prévention des risques chimiques*

Les risques chimiques proviennent majoritairement de l'utilisation d'hypochlorite de sodium et de soude. En effet ces produits sont corrosifs et irritants pour la peau et les muqueuses. Pour ce qui est des eaux de Javel, elles n'émettent pas de chlore dans l'air en quantité significative, sauf en cas de mélange avec l'acide ou des matériaux finement divisés comme les fibres de textiles ou de bois.

En ce qui concerne les solutions de soude, elles émettent des vapeurs d'hydroxyde de sodium, dont la limite moyenne d'exposition professionnelle est fixée à 2mg/m<sup>3</sup> en France.

Les mesures de précautions suivantes sont à respecter :

- **Favoriser la centralisation de l'ensemble des activités d'inactivation des ATNC :**
  - Limite le nombre de sites d'inactivation et donc le nombre de personnes exposées.
  - Ne règle pas le problème lié au conditionnement, transport ou disponibilité du parc matériel mais favorise néanmoins la mise en œuvre de protections collectives.
  
- **Ventiler les locaux :**
  - La ventilation est indispensable.
  - Ils sont classés comme locaux à pollution spécifique.
  - La ventilation générale mécanique doit garantir un débit d'air neuf d'au moins 60 m<sup>3</sup>/h/personne.
  
- **Fournir et faire porter des équipements de protection individuelle (EPI)**
  - Equipements :
    - Tablier,
    - Lunettes de protection,
    - Gants de protection à manches longues,
    - Ils doivent être adaptés aux produits manipulés.
  - La présence d'une douche et d'un lave-œil est requise à proximité de la zone d'inactivation.
  
- **Informier et former le personnel**
  - Information et formation sur les risques et les moyens de prévenir ces risques.
  - Affichage de la conduite à tenir en cas d'accident prêt de la zone de manipulation.
  
- **Conduite à tenir en cas d'accident :**
  - En cas de contact accidentel avec la peau et les muqueuses, des moyens de lavages doivent être prévus ainsi qu'une formation adaptée et une information du personnel sur la conduite à suivre. En cas de contact ou de projection en cours de manipulation :
    - Laver abondamment pendant 15min,
    - Consulter un médecin en urgence,
    - Faire une déclaration d'accident de travail. (61–63)



## 2. Prévention des risques infectieux

Le risque vis-à-vis des ATNC pourrait résulter d'un accident exposant aux tissus ou liquides biologiques avec un DM ayant été utilisé et n'ayant pas encore subi la procédure de pré-désinfection et d'inactivation des ATNC.

Cela peut survenir par :

- Une piqûre ;
- Un contact entre le dispositif et la peau lésée ou une muqueuse ;
- Une projection de liquide biologique présent sur ou à l'intérieur du DM ;
- Une génération d'aérosol ou de projection de gouttelettes lors de l'immersion du DM dans les bacs de pré-désinfection ou d'inactivation.

Les études ne montrent pas d'incidence supérieure de la MCJ dans la population des soignants par rapport à la population générale, cependant le principe de précaution doit faire prendre ce risque en considération. Il va de soi que les risques provoqués par de tels accidents, notamment concernant les virus, bactéries, parasites, sont envisagés en plus du risque des prions.

La prévention primaire des accidents infectieux passe par le respect des précautions standard, pour toute manipulation de DM ayant été utilisé chez un patient comme le port de :

- gants,
- masques,
- protections oculaires,

dans le cas où une projection de gouttelettes ou d'aérosol contenant du matériel biologique est possible.

Tout accident impliquant une piqûre, une coupure ou une projection dans les yeux ou sur une muqueuse doit être traité de façon identique à un accident exposant au sang.

Plusieurs cas sont envisageables concernant le risque vis-à-vis des ATNC en cas de contact avec un tissu ou un liquide contaminé :

- **En cas de plaie cutanée :**
  - Laver immédiatement la plaie avec du savon et de l'eau et immergée ou mise en contact pendant au moins 5min exclusivement avec une solution d'hypochlorite de sodium à une concentration de 2% de chlore actif (eau de Javel).

- En cas de sensation douloureuse liée au contact de l'eau de Javel, arrêter le traitement.
  - Puis rincer abondamment avec de l'eau.
- **En cas de projection oculaire ou sur une muqueuse :**
- Laver avec au moins 250ml de sérum physiologique ou à défaut avec de l'eau si possible avec un rince-œil adapté à usage unique.
  - Ne pas utiliser d'hypochlorite de sodium.
- **Mesures générales :**
- La conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang ou aux liquides biologiques doit être mise en évidence ou affichée à chaque poste de travail.
  - Une consultation dans le service de santé du travail est nécessaire après les premières mesures effectuées.
  - Tout accident doit être déclaré comme accident de travail.
  - Les circonstances seront analysées pour faire progresser l'évaluation des risques et la prévention.
  - Une surveillance sérologique n'est pas nécessaire en ce qui concerne le risque vis-à-vis des ATNC car il n'existe actuellement pas de test de dépistage des maladies à prions.
  - Le médecin du travail doit disposer d'une liste recensant les personnes exposées à ce risque. (61–63)

#### v. *Impact économique*

On pourrait penser que le traitement spécifique des DM utilisés dans les blocs de neurologie, ophtalmologie et oto-rhino-laryngologie entraînerait un surcoût économique pour les établissements. En réalité, l'inactivation en routine ne concerne que les DM utilisés pour les actes en contact avec les tissus à haute infectiosité.

Des produits revendiquent d'assurer en même temps pré-désinfection, détergence et inactivation totale. On rappelle que l'étape de « pré-désinfection » avec ce type de produit ne se substitue pas à l'étape « d'inactivation ». Il importe dans cette situation de respecter les temps et actions à mettre en œuvre : dans un premier temps, la pré-désinfection dans le produit pendant la durée indiquée et, dans un deuxième temps, le nettoyage dans ce même produit pour la durée indiquée d'inactivation totale.

Inclure une étape d'inactivation totale des ATNC systématique dans les cycles de lavage en LDI (DM stérilisables), c'est-à-dire que les actes soient à risque ou non, et quel que soit le niveau de risque des patients ne dispense pas de catégoriser le patient.

En l'absence de tri, le traitement des instruments au sein du service de stérilisation centrale nécessite une inactivation systématique avec utilisation du cycle prion en LDI. Le cycle prion consomme davantage de détergent alcalin (en moyenne 3 fois plus), tandis que les mêmes quantités de neutralisant et d'activateur de séchage sont utilisées.

Certains établissements à forte activité ont prévu l'achat de laveurs-désinfecteurs LDI dédiés à proximité des blocs opératoires concernés. C'est une stratégie possible pour la neurochirurgie, et pour les interventions à haut risque en ophtalmologie et en ORL lorsque le tri des instruments n'est pas réalisable. Une telle stratégie, qui ne s'impose pas aux autres spécialités, relève de l'organisation interne de l'établissement mais doit se faire selon une procédure conforme aux recommandations de l'instruction.

Pour les établissements concernés cela va représenter un surcoût qui ne pouvait être évalué par l'instruction car dépendant des organisations pour le traitement de ces DM (inactivation globale ou ciblée notamment). Cependant cette élévation du niveau de traitement permet une meilleure gestion de la séquestration et de la destruction de DM elles aussi très coûteuses.

L'achat de LDI dédié aux patients suspects ou atteints est inutile car les DM doivent être traités manuellement. (36)

## *vi. Cas particuliers*

### *1. Cas des Produits Sanguins Labiles (PSL):*

Les patients ayant reçu des PSL issus de donneurs diagnostiqués a posteriori comme atteint de v-MCJ seront identifiés et informés.

→ Identification des patients éventuellement contaminés :

- La traçabilité permet à l'EFS d'identifier les personnes ayant reçu un produit sanguin labile (PSL) issu d'un donneur rétrospectivement diagnostiqué positif à la v-MCJ.
- Les personnes concernées sont averties par le médecin prescripteur du PSL.
- Il leur sera demandé à ces mêmes personnes de signaler le risque en lien avec cet antécédent transfusionnel à leur médecin et pour toute intervention chirurgicale, d'endoscopie, ou s'ils consultent un neurologue ou ophtalmologiste (considérés comme spécialités à risque). (36)

## *2. Cas des médicaments dérivés du sang*

Les MDS présentent une marge de sécurité suffisante, en effet leur préparation implique des étapes de réduction des charges potentiellement infectieuses présentes au départ dans le plasma du donneur. Le risque de transmission de la v-MCJ et la MCJ sporadique par les MDS reste théorique. La circulaire du 23 septembre 2015 ne s'applique pas dans le cas présent et le patient ayant reçu le MDS ne peut être considéré comme suspect ou atteint d'EST.

Compte tenu du fait que le risque résiduel de transmission de la vMCJ et de la MCJ sporadique par les MDS est considéré comme théorique et bien qu'une mesure de précaution consiste à rappeler les lots de MDS impactés par un donneur ayant développé ultérieurement une MCJ (forme variante et sporadique), les patients ayant reçu ces lots **n'en sont pas informés** à l'exception des patients hémophiles lorsque l'information concerne des fractions coagulantes impactées par un donneur ayant développé une v-MCJ et les patients détenant des MDS à leur domicile.

Concernant les retraits de lots des MDS, ils ne sont effectués que pour les cas probables et les cas certains/définis. Les cas certains sont ceux pour lesquels une analyse anatomo-pathologique de confirmation été rendue possible par une autopsie. Les cas probables sont ceux pour lesquels cette analyse n'a pas été réalisée en l'absence d'autopsie. Il n'y a pas de retrait au stade de suspicion clinique ni même au stade de cas possible. (36)

## *3. Cas des patients suspects ou atteints dialysés*

Il n'y a pas de procédure particulière pour le traitement d'un générateur de dialyse utilisé chez un patient suspect ou atteint., car en effet la membrane est à usage unique. De plus il n'y pas de contact avec le sang pour le générateur. En revanche, si cas exceptionnel, la membrane se rompt, le générateur sera traité par une procédure d'inactivation totale avec de l'eau de Javel à 2% de chlore actif avant la remise en service. (36)

## *4. Cas d'une intervention pratiquée en urgence*

Lorsque le statut infectieux du patient ne peut être déterminé dans le cadre d'une urgence, la séquestration des DM ayant été en contact avec des tissus à hauts risques n'est pas recommandée. En effet la probabilité d'être en présence d'un patient suspect ou atteint d'EST est très faible et la balance bénéfice/risque n'oriente pas vers une attitude maximaliste. Dans ces situations il faut bien préciser ce que l'on entend par urgence et essayer dans la mesure du possible de catégoriser le patient, par un interrogatoire de lui ou sa famille, du dossier patient... (36)

### *c. Dans l'industrie agro-alimentaire*

#### *i. Prévention et contrôles*

Conformément au code Sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE, toute stratégie efficace pour prévenir l'introduction de l'ESB ou lutter contre les cas observés doit inclure :

- surveillance ciblée des cas de maladie neurologique clinique ;
- transparence des déclarations portant sur les cas d'ESB découverts ;
- précautions relatives aux importations de ruminants sur pied ou de leurs produits ;
- élimination des matières à risque spécifiées (MRS) (encéphale, moelle épinière etc.) à l'abattoir et lors du traitement des carcasses, ainsi qu'au moment de leur entrée dans les chaînes alimentaires humaine et animale ;
- interdiction d'inclure des MRS dans les aliments pour animaux afin d'éliminer les matières potentiellement contaminées de la chaîne alimentaire ;
- abattage de tous les animaux suspects exposés à des aliments contaminés par le prion ;
- interdiction de l'utilisation de farines de viande et d'os dans l'alimentation des ruminants (interdiction de nourrir des ruminants avec des aliments provenant de ruminants, renforcée par l'interdiction de les nourrir avec des aliments provenant de mammifères) ;
- destruction appropriée des animaux morts et de tous les produits d'origine animale ;
- identification des animaux d'élevage permettant une surveillance efficace et un suivi des cas suspects. (25)

#### *ii. Exemple de la protection des troupeaux canadiens contre la tremblante*

L'Agence Canadienne d'Inspection des Aliments, avec l'appui des industriels a pour but d'éradiquer la tremblante au Canada. L'agence surveille activement la maladie et prend des mesures pour lutter contre celle-ci dans les exploitations infectées et appui le programme de certification des troupeaux à l'égard de la tremblante.

La tremblante du mouton est une « maladie à déclaration obligatoire » en vertu de la Loi sur la santé des animaux. Par conséquent, tous les cas suspects doivent être déclarés à l'ACIA pour qu'une enquête soit immédiatement déclenchée.

Pour cela l'ACIA soumet l'importation d'animaux ou de produits d'animaux provenant de pays où la maladie est présente à des règlements très rigoureux, et inspecte les portes d'entrée avec l'aide des services frontaliers.

Comme vu dans la partie sur la tremblante, certains génotypes chez les moutons leur confèrent une résistance à la tremblante. Les éleveurs sont alors autorisés à pratiquer la reproduction sélective afin d'augmenter la résistance à la maladie. Les éleveurs peuvent :

- isoler leur troupeau ;
- acheter des animaux provenant de troupeaux certifiés indemnes de la tremblante ;
- procéder à des analyses de dépistage de la tremblante chez le cheptel adulte mort.

Ces efforts consacrés à la gestion du risque de la tremblante dans les installations individuelles peuvent être reconnus grâce à une participation officielle au programme de certification des troupeaux à l'égard de la tremblante.

Mêmes si les éleveurs ne peuvent mettre en œuvre des mesures particulières de minimalisation du risque de tremblante dans leurs exploitations, il leur est recommandé de mettre en œuvre des bonnes pratiques de gestion en biosécurité comme :

- l'identification individuelle des animaux;
- la tenue de registres;
- l'isolement rapide des animaux malades;
- la séparation des femelles qui mettent bas;
- l'amélioration de la propreté de l'environnement de mise bas;
- la désinfection de l'équipement entre chaque animal;
- l'utilisation d'aiguilles à usage unique pour les injections.

L'ACIA prévoit certaines mesures en cas d'éclosion de cas de tremblante. Lorsqu'une analyse de dépistage de la tremblante positive est confirmée par l'ACIA, ces mesures, scientifiquement reconnues sont mises en place. Elles comprennent par exemple :

- L'imposition de mesures strictes de quarantaine et de contrôle des déplacements des animaux pour empêcher la propagation de la maladie ;
- Destruction et élimination sans cruauté de tous les animaux infectés ou à risque ;
- Enquête sur les animaux potentiellement infectés ou à risque élevé qui pourraient propager la maladie à de nouvelles installations et enquête sur les exploitations sources potentielles ;
- Nettoyage et désinfection en bonne et due forme des lieux contaminés ;
- Suivi des exigences de surveillance du cheptel mort.

De plus, l'ACIA prévoit une indemnisation possible des éleveurs pour compenser les pertes liées à la gestion du troupeau infecté. L'application de mesures de lutte contre la maladie permet aux

propriétaires de faire en sorte que leurs installations retrouvent leur état sanitaire antérieur, de maintenir la santé du troupeau national et de protéger la réputation des industries ovines et caprines canadiennes. (29)

*iii. La sélection des individus génétiquement résistants à la tremblante en France*

Des études génétiques ont été menées chez les ovins et caprins, montrant que pour les ovins, il existe une population qui est plus résistante à l'agent de la tremblante. Seulement ces gènes de résistance n'ont pas encore pu être exploités chez la chèvre. Les moutons homozygotes ARR sont quasiment résistants à la tremblante classique, et les allèles VRQ, ARG, AHQ correspondent à des sensibilités décroissantes. Les individus présentant donc les 2 allèles VRQ sont donc les plus à risque, à savoir aussi que l'allèle VRQ est dominante chez les hétérozygotes. De plus une sensibilité accrue est en relation avec un court temps d'incubation de la maladie.

La sensibilité à la tremblante atypique chez les ovins est liée à la présence des allèles AHQ et AF141RQ.

La sélection des ovins de génotype ARR/ARR a donc été privilégiée dans les élevages français dans le but d'éviter la contamination des cheptels sains et de limiter la propagation de la maladie dans les troupeaux. Par mesure de précautions, des ovins contenant les autres allèles sont conservés pour éviter un appauvrissement génétique et l'extinction de la variabilité allélique.

Les résultats obtenus sont cependant en demi-teinte, une étude a démontré que selon la souche du prion ou s'il y avait une introduction d'une nouvelle race dans un troupeau, les allèles de résistance sont parfois dépassés. (23,65)

#### *d. Dans la population en générale*

Dans un but de prévention en l'absence de données excluant totalement le risque chez l'Homme en ce qui concerne la MDC, il convient de respecter certaines règles, particulièrement pour les chasseurs. En effet on ignore si une consommation de viande contaminée peut déclencher une maladie à prion chez l'Homme.

Les chasseurs devront alors prendre en compte de nombreux facteurs afin de déterminer si la viande peut être mangée ou s'il est préférable de ne pas la consommer, en particulier dans les zones à risque de MDC.

Le CDC recommande alors de faire de tester les animaux en zone à risques avant de les consommer. Il existe une panoplie de tests de dépistage et d'outils de surveillance que certains responsables de la faune sauvage utilisent pour évaluer le risque. Il convient de souligner qu'un test négatif ne garantit pas qu'un animal isolé n'est pas infecté, mais le rend moins probable et diminue le risque d'exposition à la MDC.

Les chasseurs doivent suivre les étapes suivantes lorsqu'ils chassent dans des zones où la MDC est présente :

- Ne pas tirer, manipuler ou manger de viande de chevreuil ou wapiti qui ont l'air malade, agissent étrangement ou sont retrouvés morts (par exemple tués sur la route) ;
- Lorsque l'on découpe l'animal :
  - Porter des gants en latex ou caoutchouc y compris lors de la manipulation de la viande
  - Réduire le risque au minimum la manipulation des organes en particulier le cerveau et la moelle épinière
  - Ne pas utiliser de couteau ménager ni d'autres ustensiles de cuisine sur le terrain ;
- Vérifier les conseils de l'état de la faune et de santé publique si le test est recommandé ou requis ;
- Faire tester l'animal avant de le consommer ;
- S'il sera vendu dans le commerce, indiquer qu'il devra être séparé des autres individus pour ne pas risquer de contaminer les autres morceaux ;
- Si le test est positif, ne pas manger l'animal. (66)



## *X. Conclusion*

Bien qu'il existe encore des éléments encore incompris quant aux mécanismes d'action et des rôles physiologiques des protéines PrP<sup>C</sup> et PrP<sup>SC</sup>, on sait maintenant comment caractériser ou diagnostiquer une maladie à prion chez l'Homme et l'animal, parfois du vivant de l'individu mais le plus souvent en post mortem. La recherche génétique ayant beaucoup évoluée, il est possible de distinguer certaines formes familiales des formes sporadiques.

Du fait de la taille moléculaire de cet agent, sa localisation dans le SNC, et sa structure proche d'une protéine du soi en font un défi de taille dans la recherche thérapeutique. La recherche de ces dix dernières années à trouver un candidat médicament valable n'a pas conduit à la production d'une molécule curative, mais elle a permis d'identifier les points d'action et les structures chimiques potentielles pour de nouveaux candidats. De plus la documentation pour le traitement symptomatique s'agrandie.

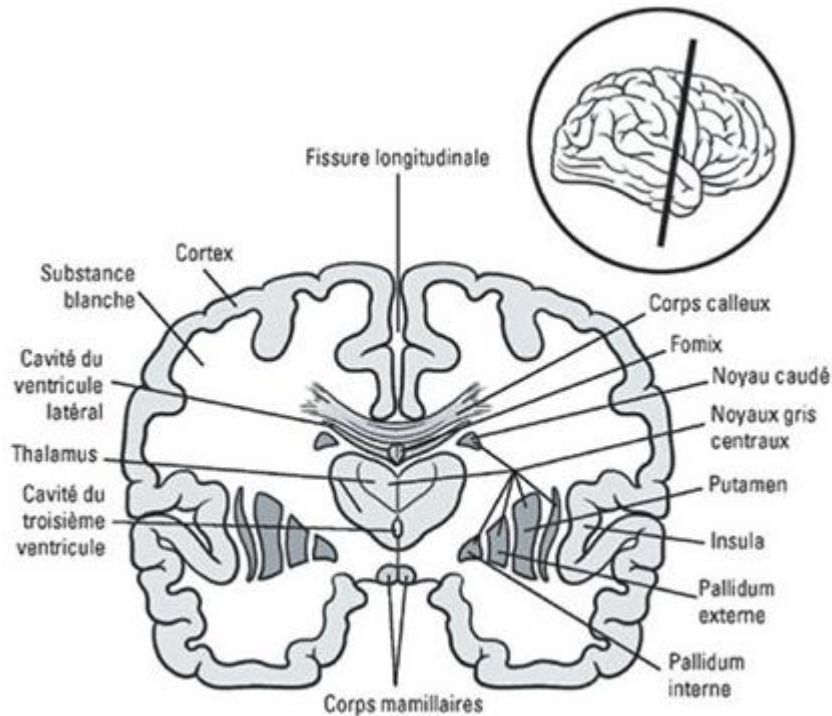
Les récents rapprochements physiopathologiques entre les pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou Alzheimer ont confirmé l'intérêt à porter à ces protéines pour comprendre les mécanismes pathologiques et d'envisager un possible traitement.

Bien qu'il n'y ai pas encore de traitement curatif pour les pathologies citées pour l'Homme et l'animal, tout est mis en œuvre pour soulager l'individu et améliorer la qualité de vie par le traitement symptomatique. Ceci n'est valable que pour l'Homme car chez l'animal la contraction de la maladie conduit fatalement à la mort naturelle ou par euthanasie de l'animal, voir des troupeaux entiers par mesure de prévention. Les vaccins sont également des pistes thérapeutiques réfléchies et en développement.

Des mesures de prévention et protections sont alors mises en place dans différents secteurs d'activités, comme en santé et en agro-alimentaire, car comme nous avons pu le voir, la présence de ces protéines pathogènes dans l'alimentation peut contaminer un individu humain ou animal. L'interdiction des farines animales, le contrôle plus rigoureux des industriels et la déclaration obligatoire font que la transmission de l'agent de l'ESB et de la tremblante est quasiment nulle en France. De même dans le secteur de la santé avec les nombreuses règles d'hygiènes inhérentes aux opérations chirurgicales et la fabrication des médicaments, ce risque est proche de 0 en France. Certaines mesures sont aussi mises en place à une échelle plus petite comme pour les chasseurs afin de pouvoir exercer leur activité et consommer une viande qui ne soit pas contaminée par les prions.

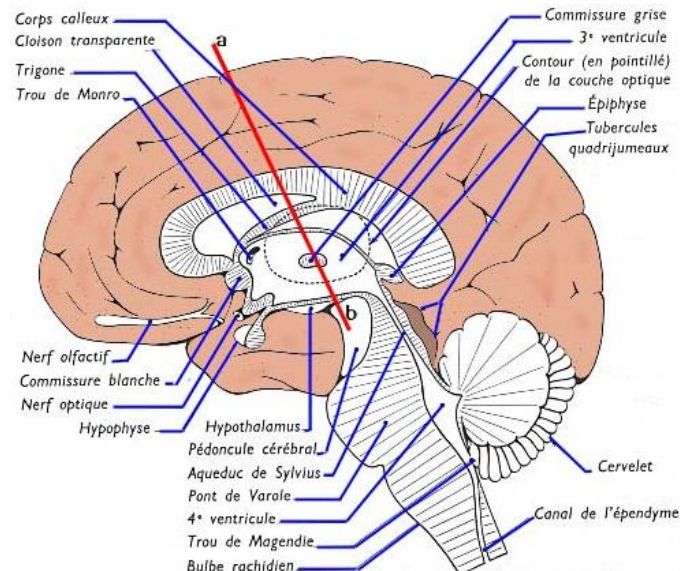
## XI. Annexes

### a. Annexe 1



**Figure n°28** Vue en coupe transversale de l'intérieur du cerveau

Source : <https://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>



**Figure n°29** : Coupe longitudinale de l'encéphale

Source : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/demarches-pedagogiques/demarche-somatotopie/images-pour-la-sequence-1e-s/coupe%20sagittale.jpg/view>

## b. Annexe 2

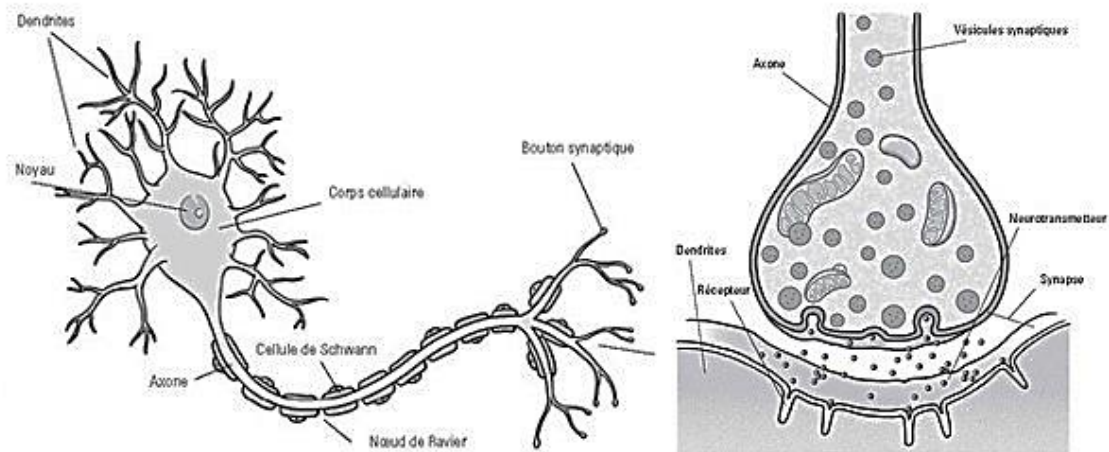


Figure n°30 : Schéma du neurone et de la fente synaptique

Source : <https://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>

## c. Annexe 3

Disease	Natural host species	Route of transmission or disease-induction mechanism	Other susceptible species
Sporadic CJD	Humans	Unknown	Primates, hamsters, guinea pigs, bank voles, humanized and chimeric human–mouse transgenic mice, and wild-type mice
Iatrogenic CJD	Humans	Accidental medical exposure to CJD-contaminated tissues, hormones or blood derivatives	Primates, humanized and chimeric human–mouse transgenic mice, and wild-type mice
Familial CJD	Humans	Genetic (germline <i>PRNP</i> mutations) <sup>†</sup>	Primates, bank voles, chimeric human–mouse transgenic mice and wild-type mice
Variant CJD	Humans	Genetic (germline <i>PRNP</i> mutations)	Primates, guinea pigs, humanized transgenic mice and wild-type mice
Kuru	Humans	Ritualistic cannibalism	Primates and humanized transgenic mice
Fatal familial insomnia	Humans	Genetic (germline <i>PRNP</i> mutations)	Humanized and chimeric human–mouse transgenic mice, and wild-type mice
Sporadic fatal insomnia	Humans	Unknown	Chimeric human–mouse transgenic mice
Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome	Humans	Genetic (germline <i>PRNP</i> mutations)	Primates, guinea pigs, mutated <i>Pmp</i> transgenic mice and wild-type mice
Scrapie	Sheep, goat and mouflon	Horizontal and possibly vertical	Primates, elk, hamsters, raccoons, bank voles, ovinated transgenic mice (which express sheep PrP <sup>C</sup> ) and wild-type mice
Atypical scrapie	Sheep and goat	Unknown	Ovinized transgenic mice and porcized transgenic mice (which express pig PrP <sup>C</sup> )
Chronic wasting disease	Mule deer, white-tailed deer, Rocky Mountain elk and moose	Horizontal and possibly vertical	Primates, ferrets, cattle, sheep, cats, hamsters, bank voles, cervidized transgenic mice (which express deer PrP <sup>C</sup> ) or murine <i>Pmp</i> -overexpressing transgenic mice
BSE	Cattle	Ingestion of BSE-contaminated food	Primates, guinea pigs, humanized and bovinized transgenic mice, and wild-type mice
Atypical BSE	Cattle	Unknown	Primates, humanized and bovinized transgenic mice, and wild-type mice
Feline spongiform encephalopathy	Zoological and domestic felids	Ingestion of BSE-contaminated food	Wild-type mice
Transmissible mink encephalopathy	Farmed mink	Ingestion of BSE-contaminated food	Primates, cattle, hamsters and raccoons
Spongiform encephalopathy of zoo animals	Zoological ungulates and bovids	Ingestion of BSE-contaminated food	Wild-type mice

BSE, bovine spongiform encephalopathy; CJD, Creutzfeldt–Jakob disease; *PRNP*, gene encoding prion protein; PrP<sup>C</sup>, cellular prion protein. \*Data from REF. 1 2. <sup>†</sup>One case of somatic mosaicism<sup>179</sup>.

Figure n°31 Tableau des différentes pathologies à prions, voies de transmission et contaminations inter-espèces

Source : “The immunobiology of prion diseases” Adriano Aguzzi, Mario Nuvolone & Caihong Zhu Nature Reviews Immunology volume 13, pages 888–902 (2013)

d. Annexe 4

<b>MCJ sporadique</b>		<b>vMCJ sporadique</b>	
<b>I</b>	Démence rapidement progressive	<b>I</b>	A : troubles neuropsychiques progressifs B : durée de la maladie > 6 mois C : examens de routine non en faveur d'un autre diagnostic D : pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle E : Pas d'arguments pour une forme familiale d'EST
<b>II</b>	A : Myoclonies B : Anomalies visuelles ou cérébelleuses C : Syndrome (extra)pyramidal D : Mutisme akinétique	<b>II</b>	A : symptômes psychiatriques précoces(a) B : symptômes sensitifs douloureux persistants C : ataxie D : myoclonies ou chorée ou dystonie E : démence
<b>III</b>	EEG typique	<b>III</b>	A : pas d'EEG typique de MCJ sporadique(c) (ou pas d'EEG enregistré) B : « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM
		<b>IV</b>	A : Biopsie d'amygdale positive
<b>Possible</b>	I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans	<b>Possible</b>	I + 4/5 de II et IIIA
<b>Probable</b>	I + 2 de II +III	<b>Probable</b>	I et 4/5 de II et IIIA et B
<b>Définie</b>	Confirmation neuropathologique ou immunohistochimique	<b>Définie</b>	IA et preuve neuropathologique de vMCJ

<b>MCJ iatrogène</b>		<b>Maladies à prions génétiques</b>	
<b>Probable</b>	Syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire  Ou  MCJ probable avec un facteur de risque iatrogène reconnu (greffe de dure-mère humaine, greffe de cornée provenant d'un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable, exposition à des instruments de neurochirurgie utilisés au préalable chez un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable)	<b>Probable</b>	Trouble neuropsychiatrique progressif + maladie à prions définie ou probable chez un apparenté du 1er degré  Trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène de PRNP
<b>Définie</b>	MCJ définie avec un facteur de risque iatrogène reconnu	<b>Définie</b>	EST définie + EST définie ou probable chez un apparenté du 1er degré  EST définie avec une mutation pathogène de PRNP

**Figure n°32 : Critères diagnostiques des différentes pathologies à prions chez l'Homme. (67)**

### e. Annexe 5

Ce tableau considère les résultats provenant soit des données histopathologiques soit de la détection de PrP<sup>SC</sup> dans les tissus (et fluides) humains testés. Les résultats qui y figurent pourront être révisés à mesure de l'avancée des connaissances.

- **H** : Tissu à haute infectiosité, pour lesquels un niveau ou un titre élevé d'infectiosité est observé en phase terminale de l'ensemble des EST humaines.
- **B** : Tissu à niveau d'infectiosité inférieur aux tissus classés H mais à infectiosité démontrée pour au moins une EST humaine.
- **S** : Tissu sans infectiosité détectée pour lesquels les résultats des tests ont été à ce jour constamment négatifs pour l'ensemble des EST humaines.
- **NT** : Tissu à infectiosité non testée.
- +/- : Tissus à infectiosité possible, pour lesquels des résultats préliminaires positifs sont à confirmer.

Localisation anatomique des tissus	EST humaines	
	v-MCJ	Autres EST humaines
Système nerveux central (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière	H	H
Liquide céphalo-rachidien	S	B
Œil		
Rétine/Nerf optique	H	H
Cornée	NT	B
Ganglion spinal	H	H
Ganglion trijumeau	H	H
Dure-mère	H	H
Muqueuse nasale olfactive	NT	H
Muqueuse nasale (hors muqueuse olfactive)	NT	S
Nerfs périphériques	B	B
Formations lymphoïdes organisées		
Rate	B	B
Ganglions lymphatiques	B	B
Amygdale	B	S
Appendice	B	S
Thymus	B	NT
Jéjunum, iléon, colon, caecum, rectum	B	S
Sang, leucocytes et plaquettes	B	S
Vaisseaux sanguins	B	B
Tissu musculo-squelettique	B	B
Rein	+/-	B
Poumon	S	B

**Figure n°33 : Tableau de classification des tissus à risque pour les prions selon l'OMS 2010**

Source : OMS



f. Annexe 6

<b>Neurochirurgie</b>	Tous les actes sont considérés à risque s'ils touchent le SNC, car les tissus sont de haute infectiosité, y compris l'hypophyse, la moelle épinière et la dure-mère.
<b>ORL et chirurgie maxillo-faciale</b>	<p><b><u>A titre d'exemples, sont considérées à risque les interventions suivantes :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie de l'étage antérieur de la base du crane : fractures crânio-faciales, ostéotomie de Lefort III, brèche dure-mérienne, tumeurs de la partie antérieure de la base du crâne,</li> <li>- Actes sur l'ethmoïde par voie endonasale : chirurgie tumorale, endoscopie de dépistage d'adénocarcinome ou de tumeur chez les travailleurs du bois</li> </ul> <p>A titre d'exemples également, sont considérés comme sans contact avec la muqueuse olfactive les interventions suivantes : rhinoplastie, ponction de sinus par voie externe (sinus frontaux) ou endonasale basse (sinus maxillaires).</p> <p><b><u>Remarque sur le cas des endoscopes :</u></b></p> <p>Si une endoscopie ORL est pratiquée chez un patient suspect ou atteint, et que le DM touche une formation lymphoïde (amygdales par exemple) il faut inactiver et séquestrer le DM. L'usage d'une gaine de protection de l'endoscope est possible chez les patients suspects ou atteints. L'intégrité de la gaine vérifiée après l'acte permet dans ce cas de ne pas inactiver et de ne pas séquestrer le DM.</p>
<b>Ophthalmologie</b>	<p><b><u>A titre d'exemples :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enucléations,</li> <li>- Chirurgie du segment postérieur (chirurgie de la rétine, vitrectomie...),</li> <li>- Chirurgie ophtalmologique par voie trans-nasale (proximité de la muqueuse olfactive).</li> </ul>

**Figure n°34 : Tableau des actes à risques de transmission des prions**

Source : [http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2011/Instruction/FAQ\\_01122011.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2011/Instruction/FAQ_01122011.pdf)

## *XII. Bibliographie*

1. Goudeau A. Maladie de la vache folle, prions et encéphalites spongiformes [Internet]. 2017 [cité 15 sept 2018]. Disponible sur: [http://microbiologie.univ-tours.fr/uel\\_\\_al\\_prion.pdf](http://microbiologie.univ-tours.fr/uel__al_prion.pdf)
2. Prusiner SB, Scott MR, DeArmond SJ, Cohen FE. Prion Protein Biology. *Cell*. mai 1998;93(3):337-48.
3. Universalis E. DÉCOUVERTE DU PRION [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-du-prion/>
4. Oumata N, Nguyen P hai, Beringue V, Soubigou F, Pang Y, Desban N, et al. The Toll-Like Receptor Agonist Imiquimod Is Active against Prions. *PLOS ONE*. 16 août 2013;8(8):e72112.
5. Rabaux C. Maladie de Creutzfeldt-Jakob perspectives thérapeutiques.PDF [Internet]. 2001 [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/\\_documents/editos/tt-mcj-01.PDF](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/editos/tt-mcj-01.PDF)
6. Comparison of the Anti-Prion Mechanism of Four Different Anti-Prion Compounds, Anti-PrP Monoclonal Antibody 44B1, Pentosan Polysulfate, Chlorpromazine, and U18666A, in Prion-Infected Mouse Neuroblastoma Cells [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4152300/>
7. Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. févr 2014;13(2):150-8.
8. Les prions - Nature de l'agent [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p\\_pri\\_natag.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_pri_natag.htm)
9. PRND - Prion-like protein doppel precursor - Homo sapiens (Human) - PRND gene & protein [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9UKY0>
10. Prnp - Major prion protein precursor - Mus musculus (Mouse) - Prnp gene & protein [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.uniprot.org/uniprot/P04925>
11. PRNP - Major prion protein precursor - Bos taurus (Bovine) - PRNP gene & protein [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.uniprot.org/uniprot/P10279>
12. PRNP - Major prion protein precursor - Ovis aries (Sheep) - PRNP gene & protein [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.uniprot.org/uniprot/P23907>
13. Liao YC, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science*. 18 juill 1986;233(4761):364-7.



14. Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Wälchli M, Groth DF, et al. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell*. 1 août 1986;46:417-28.
15. Inoue S, Tanaka M, Horiuchi M, Ishiguro N, Shinagawa M. Characterization of the Bovine Prion Protein Gene: The Expression Requires Interaction between the Promoter and Intron. *J Vet Med Sci*. 1997;59(3):175-83.
16. Westaway D, Mirenda CA, Foster D, Zebajadian Y, Scott M, Torchia M, et al. Paradoxical shortening of scrapie incubation times by expression of prion protein transgenes derived from long incubation period mice. *Neuron*. 1 juill 1991;7(1):59-68.
17. Colby DW, Prusiner SB. Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 janv 2011;3(1):a006833-a006833.
18. Atkinson CJ, Zhang K, Munn AL, Wiegmanns A, Wei MQ. Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein. *Prion*. 8 déc 2015;10(1):63-82.
19. Liautard J-P, Alvarez-Martinez M-T, Féraudet C, Torrent J. La protéine prion : structure, dynamique et conversion *in vitro*. *médecine/sciences*. janv 2002;18(1):62-9.
20. Singh J, Udgaonkar JB. Molecular Mechanism of the Misfolding and Oligomerization of the Prion Protein: Current Understanding and Its Implications. *Biochemistry*. 28 juill 2015;54(29):4431-42.
21. Aguzzi A, Nuvolone M, Zhu C. The immunobiology of prion diseases. *Nat Rev Immunol*. 5 nov 2013;13:888.
22. Das AS, Zou W-Q. Prions: Beyond a Single Protein. *Clin Microbiol Rev*. juill 2016;29(3):633-58.
23. Fabre AMA. LES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES : HISTORIQUE, ACTUALITÉS, PERSPECTIVES. 2019.
24. Ragagnin A. Mort neuronale et maladies à prions. 2014.
25. Encéphalopathie spongiforme bovine: OIE - World Organisation for Animal Health [Internet]. 2018 [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/maladies-animales/Encephalopathie-spongiforme-bovine/>
26. Maladies animales : l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) | Alim'agri [Internet]. 2014 [cité 24 mars 2019]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/maladies-animales-lencephalopathie-spongiforme-bovine-esb>
27. Muriel MC. DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC). 2006;137.
28. NSEI: Fiche d'information sur la tremblante [Internet]. 2001 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.eradicatescrapie.org/About%20Scrapie/Fact%20Sheet.html>
29. Gouvernement du Canada A canadienne d'inspection des aliments. Fiche de renseignements - Tremblante [Internet]. 2012 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur:

<http://www.inspection.gc.ca/animaux/animaux-terrestres/maladies/declaration-obligatoire/tremblante/fiche-de-renseignements/fra/1356131973857/1356132310673>

30. Maladie débilante chronique (MDC) | Maladies à prions | CDC [Internet]. 2019 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/prions/cwd/index.html>
31. Kurt TD, Sigurdson CJ. Cross-species transmission of CWD prions. *Prion*. 25 janv 2016;10(1):83-91.
32. Aguilar-Calvo P, García C, Espinosa JC, Andreoletti O, Torres JM. Prion and prion-like diseases in animals. *Virus Res*. 2 sept 2015;207:82-93.
33. Les 3 formes de la MCJ [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_info\\_3form\\_sympt.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_info_3form_sympt.htm)
34. Haïk S, Brandel J-P. Diagnostic et prise en charge des maladies à prions. *EMC - Traitée Médecine AKOS*. janv 2011;6(2):1-7.
35. Lemahieu J, Decoster A. atnc05.pdf [Internet]. 2008 [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://anne.decoster.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/atnc05.pdf>
36. Ministère des affaires sociales et de la santé. Réponses à des questions fréquemment posées au sujet de l'application de l'instruction n° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs. [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.sf2s-sterilisation.fr/wp-content/uploads/2016/08/FAQ-DGS-de-juillet-2012.pdf>
37. Banaei L. rapport\_detection\_de\_la\_proteine\_14-3-3\_dans\_le\_lcr.pdf [Internet]. 2007 [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_detection\\_de\\_la\\_proteine\\_14-3-3\\_dans\\_le\\_lcr.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_detection_de_la_proteine_14-3-3_dans_le_lcr.pdf)
38. Belay ED. Transmissible Spongiform Encephalopathies in Humans. *Annu Rev Microbiol*. oct 1999;53(1):283-314.
39. National Organization for Rare Disorders (NORD). Fatal Familial Insomnia [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2018 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://rarediseases.org/rare-diseases/fatal-familial-insomnia/>
40. Haïk S. Actualités sur les maladies à prions chez l'Homme - PDF.pdf [Internet]. 2013 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/11683527-Actualites-sur-les-maladies-a-prions-chez-l-homme.html>
41. Gerstmann-Straussler-Scheinker disease | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7690/gerstmann-straussler-scheinker-disease>
42. Burchell JT, Panegyres PK. Prion diseases [Internet]. *ImmunoTargets and Therapy*. 2016 [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/prion-diseases-immunotargets-and-therapy-peer-reviewed-fulltext-article-ITT>

43. Giles K, Olson SH, Prusiner SB. Developing Therapeutics for PrP Prion Diseases. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. avr 2017 [cité 21 avr 2019];7(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378016/>
44. Nouvelle arme contre les prions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2013 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/nouvelle-arme-contre-prions>
45. Yokomizo T, Kai T, Miura M, Ohto H. Development of a bifunctional filter for prion protein and leukoreduction of red blood cell components. Transfusion (Paris). 2015;55(2):330-6.
46. Tabae Damavandi P, Dove MT, Pickersgill RW. A review of drug therapy for sporadic fatal insomnia. Prion. 4 oct 2017;11(5):293-9.
47. Prise en charge médicale [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_pec\\_med\\_1.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_pec_med_1.htm)
48. Prise en charge médicale [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_pec\\_med\\_2.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_pec_med_2.htm)
49. Prise en charge sociale [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_pec\\_soc\\_1.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_pec_soc_1.htm)
50. Prise en charge sociale [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_pec\\_soc\\_2.htm#protection](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_pec_soc_2.htm#protection)
51. Prise en charge psychologique [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp\\_pec\\_psy.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_pec_psy.htm)
52. Maladie de Creutzfeldt-Jakob perspectives thérapeutiques.PDF.
53. Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées / Maladie de Creutzfeldt-Jakob / Maladies à déclaration obligatoire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Reseau-national-de-surveillance-des-maladies-de-Creutzfeldt-Jakob-et-maladies-apparentees>
54. Données épidémiologiques / Maladie de Creutzfeldt-Jakob / Maladies à déclaration obligatoire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques>
55. agriculture.gouv. STATISTIQUES TREMBLANTE 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/Stat\\_tremblante\\_2012\\_cle06eaa7.pdf](https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/Stat_tremblante_2012_cle06eaa7.pdf)
56. Maladie débilante chronique (MDC) [Internet]. MAPAQ. [cité 20 août 2019]. Disponible sur:

<https://www.mapaq.gouv.qc.ca/fr/Productions/santeanimale/maladies/soussurveillance/MDC/Pages/maladiedebilitante.aspx>

57. Expanding Distribution of Chronic Wasting Disease [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: [https://www.usgs.gov/centers/nwhc/science/expanding-distribution-chronic-wasting-disease?qt-science\\_center\\_objects=0#qt-science\\_center\\_objects](https://www.usgs.gov/centers/nwhc/science/expanding-distribution-chronic-wasting-disease?qt-science_center_objects=0#qt-science_center_objects)
58. Épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://pitialespetriere.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/58/files/2017/11/donnees.pdf>
59. Clinique et examens complémentaires - Formes génétiques [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p\\_clinexaco\\_genetiq.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_clinexaco_genetiq.htm)
60. RESERVES IU--TD. Orphanet: Syndrome de Gerstmann Straussler Scheinker [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=809&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Gerstmann-Straussler-Scheinker&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Gerstmann-Straussler-Scheinker&title=Syndrome%20de%20Gerstmann-Straussler-Scheinker&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=809&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Gerstmann-Straussler-Scheinker&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Gerstmann-Straussler-Scheinker&title=Syndrome%20de%20Gerstmann-Straussler-Scheinker&search=Disease_Search_Simple)
61. Élie F. maladies a prions. 2010;13.
62. Code de la santé publique - Article D3113-6. Code de la santé publique.
63. Secrétariat d'état à la santé. Circulaire N° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs [Internet]. déc 1, 2011. Disponible sur: [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2011/12/cir\\_34277.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2011/12/cir_34277.pdf)
64. ANSM. Le Protocole Standard Prion.pdf [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d58d9f2beec29bb3554d414ef7b21cc9.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d58d9f2beec29bb3554d414ef7b21cc9.pdf)
65. Cazeau G, Chasset P, Loywyck V, Bouffartigue B, Calavas D. Surveillance des encéphalopathies spongiformes des petits ruminants en 2015 : 2015;5.
66. Prévention | Maladie débilante chronique (MDC) | Maladie à prions | CDC [Internet]. 2018 [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/prions/cwd/prevention.html>
67. Laurène Peckeu. La surveillance des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) en France, données 2009-2010. 2013.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom : MARTEAUX**

**Prénom : Konny**

**Titre de la thèse : « Les maladies à prions : pathologies, traitements et prévention »**

**Mots-clés :**

« Encéphalopathies spongiformes transmissibles », « prions », « PrP », « Creutzfeldt-Jakob », « Insomnie fatale familiale », « Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker », « Kuru », « Encéphalopathie spongiforme bovine », « vache folle », « tremblante », « dépérissement du cervidé ».

**Résumé :**

Bien que l'on retrouve des écrits datant du XVIII<sup>e</sup> siècle évoquant une pathologie proche de la tremblante actuelle, ce n'est qu'à partir des années 1930, et surtout avec l'épidémie de la vache folle dans les années 90 que l'intérêt pour les protéines prions a pris de l'ampleur. La découverte de ce nouvel agent infectieux à l'échelle moléculaire a entraîné des conséquences en termes de santé publique de par les pathologies que ces protéines peuvent entraîner. Les dernières recherches à l'heure actuelle tendent à expliquer de plus en plus la physiopathologie mais il reste encore de nombreuses zones d'ombres. De plus, l'absence de traitement spécifique pour les pathologies que peuvent entraîner les protéines PrP<sup>SC</sup> pathogènes font qu'il existe un véritable engouement à connaître ses mécanismes. L'enjeu est d'autant plus grand que cela concerne à la fois l'Homme et les animaux. La similarité avec certaines pathologies humaines comme la maladie de Parkinson ou Alzheimer renforce cette volonté de comprendre et de trouver un traitement. En attendant, de nombreuses mesures sont mises en place en France et à l'international pour prévenir la transmission intra et inter-espèce.

**Membres du jury :**

**Président :** Gervois Philippe, Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Hermann Emmanuel, Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Linxe Olivier, Docteur en Pharmacie