

Le point sur l'épidémiologie et la physiopathologie des encéphalopathies spongiformes des ruminants

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles sont des maladies dégénératives du système nerveux central, dont l'évolution est toujours fatale. Les plus connues sont l'ESB chez les bovins, la tremblante chez les ovins et la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme. Un de leurs points communs est l'absence, dans le système nerveux central, de tout agent infectieux classique détectable. Cet article fait le point sur les hypothèses et les expériences en cours tendant à mieux cerner la nature de l'agent pathogène, les conditions de transmission de la maladie et les mécanismes de son expression.

L'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en Grande-Bretagne, puis l'hypothèse de sa transmission à l'homme ont relancé l'intérêt du grand public, du monde politique et des scientifiques pour les encéphalopathies spongiformes en général, et pour celle des ruminants en particulier. Quelques

laboratoires, dont celui de D. Dormont en France, de S. Prusiner en Californie, et les équipes de Compton, Weybridge et Edinburgh au Royaume-Uni, avaient pourtant entrepris de longue date un effort de recherche particulier dans ce domaine étant donné l'intérêt médical, vétérinaire et scientifique de ces maladies.

Résumé

L'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) résulte de la consommation par les bovins de farines de viandes et d'os contaminées. En recyclant l'agent infectieux, ces farines ont permis d'amplifier la dissémination d'une maladie dont l'origine et l'agent responsable demeurent inconnus. Les hypothèses sur la nature protéique ou/et virale de l'agent sont évoquées, ainsi que l'éventualité d'une transmission à l'homme. Une grande partie de nos connaissances des encéphalopathies spongiformes résulte des études réalisées de longue date sur la tremblante des ovins. En particulier, l'idée que l'on peut se faire de la physiopathologie de l'infection des bovins est en grande partie extrapolée à partir du résultat d'infections expérimentales réalisées chez le mouton. Toutefois, la contamination des tissus lymphoïdes périphériques, qui est la règle au cours de la phase de dissémination dans l'organisme de l'agent de la tremblante, semble absente dans le cas de la maladie bovine. Il est donc possible que ce type de tissus, considéré comme infectieux en matière de tremblante, le soit peu au cours de la phase préclinique dans le cas de l'ESB. L'atteinte du système nerveux central des bovins pourrait alors résulter d'une dissémination empruntant les voies nerveuses.

Les mécanismes conduisant à la mort neuronale responsable des symptômes observés restent mal connus. La protéine PrP, protéine normale de la membrane de nombreux types cellulaires, et qui s'accumule sous sa forme pathologique PrP^{Sc} au niveau des lésions est indispensable au processus pathologique. Son polymorphisme influence considérablement le devenir de l'infection, mais elle ne peut être tenue pour seule responsable de la transmission de la maladie.

La tremblante du mouton (Scrapie en anglais) a été décrite en France il y a plus de deux siècles et demi. C'est une maladie naturelle des ovins et des caprins. Comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) chez l'homme, ou l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), elle appartient au groupe des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST).

1 / Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles

1.1 / Un ensemble de maladies aux caractères communs

Cette dénomination regroupe un ensemble de maladies touchant l'homme et l'animal et ayant en commun un certain nombre de caractères : longueur de la période d'incuba-

Tableau 1. Les encéphalopathies spongiformes humaines et animales.

Maladie	Hôte
Kuru Maladie de Creutzfeldt-Jakob Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker Insomnie fatale familiale	Homme
Tremblante (scrapie en anglais)	Mouton, chèvre, mouflon
Encéphalopathie transmissible du vison	Vison d'élevage
Encéphalopathie spongiforme bovine	Vache
Encéphalopathie spongiforme féline	Chat, puma, guépard
Encéphalopathie exotique des ongulés	Nyala, grand koudou, oryx...
Maladie du dépérissement chronique	Elan, cerf-mulet

tion, lésions spongiformes de l'encéphale se traduisant par des symptômes nerveux (troubles de la mémoire et du sommeil, ataxie, démence), caractère fatal inéluctable une fois les signes cliniques apparus (Kimberlin 1990, Dormont 1995). Mais c'est la possibilité de transmission d'une espèce à l'autre, au moins expérimentalement, qui distinguent les ESST des autres encéphalopathies, et, en particulier chez l'homme, de la maladie d'Alzheimer.

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles des animaux comprennent la tremblante des ovins et des caprins, et les encéphalopathies spongiformes des bovins, des ruminants sauvages, du vison et des félins (tableau 1).

La nature de l'agent (ou des agents) responsable des ESST n'a pas été élucidée, d'où l'emploi du terme ATNC : agent transmissible non conventionnel. Dans les tissus infectés, il est remarquablement résistant à la chaleur, aux agents classiques de décontamination chimique ou physique, ainsi qu'aux radiations. Une glycoprotéine présente à la surface des neurones, mais aussi de nombreux autres types cellulaires (Cashman *et al* 1990), la

PrP^C (C pour cellulaire) est impliquée dans le développement des ESST (Prusiner 1982, Caughey *et al* 1988). En effet, une forme anormale de cette protéine, la PrP^{Sc} (SC pour scrapie), également notée PrP^{res} (*res* pour résistante aux protéases) s'accumule dans le cerveau des individus affectés (cf. glossaire).

12 / Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC)

L'hypothèse du prion, développée par Stanley Prusiner, suppose que la protéine PrP^{Sc} est elle-même infectieuse (Prusiner *et al* 1982). La mise au point de souris dont le gène PRNP (codant pour la protéine PrP) a été invalidé (souris « knock out »), puis de souris transgéniques dans lesquelles ont été introduits soit le gène d'origine (souris « reconstituées »), soit le gène PrP d'une autre espèce (gène de hamster, humain ou bovin), a permis de caractériser le phénomène de « barrière d'espèce » : la transmission expérimentale de la maladie est d'autant plus aisée qu'il y a une compatibilité entre l'espèce d'origine de l'agent infectieux et le gène PRNP de l'hôte (Dormont 1995). Ainsi des souris dont le gène PRNP a été invalidé, puis « remplacé » par transgénèse par le gène du hamster sont beaucoup plus facilement infectées par une souche adaptée au hamster qu'elles ne le sont par une souche de souris.

Mais ces travaux n'ont pas à l'heure actuelle permis de démontrer que la protéine PrP est à elle seule responsable de la transmission de l'infection. De récents travaux français ont d'ailleurs montré que l'ESB peut être transmise à partir de cerveau de souris malades ne présentant aucune PrP^{Sc} détectable (Lasmézas *et al* 1997). Un second élément moléculaire paraît donc bien indispensable pour expliquer plusieurs aspects de la physiologie cellulaire de la protéine PrP. Ce deuxième élément pourrait être également de nature protéique, mais il pourrait aussi s'agir

Les ESST sont induites par des agents transmissibles dont la nature n'a pas encore été élucidée. On les qualifie de non conventionnels ou ATNC.

Glossaire ESST

Prion	Nom proposé par S. Prusiner (Prusiner 1982). Contraction de Proteinaceous infectious particle. S'applique à la forme « infectieuse » de la protéine, dans l'hypothèse proposée par Prusiner. L'emploi devenu habituel du terme « maladies à prions » pour désigner les ESST semble donc abusif puisque cette théorie, encore non démontrée, n'est pas admise par tous. Le terme d'ATNC paraît préférable tant que la nature exacte de l'agent des ESST reste inconnue.
ATNC	Initiales d'Agent transmissible non conventionnel, nom plus ancien donné de manière très générale aux agents responsables des ESST.
PrP ^C	Glycoprotéine cellulaire normale, présente à la surface des neurones et de nombreux autres types cellulaires dans l'organisme. Son rôle est encore mal connu. PM de 30-35 kDa.
PrP ^{Sc}	Isoforme résistante aux protéases de la PrP ^C . La PrP ^{Sc} (pour scrapie) est aussi parfois nommée PrP ^{res} (pour résistante). C'est cette protéine qui, non dégradée au cours du cycle cellulaire, s'agrège et s'accumule dans le cerveau pour former les plaques amyloïdes. Elle a le même PM et la même séquence primaire que la PrP ^C .
PrP ²⁷⁻³⁰	Protéine de PM 27-30 kDa, résultant du traitement à la protéinase K de la PrP ^{Sc} . Le même traitement détruit la PrP ^C .
SAF	Initiales de Scrapie associated fibrils. Fibrilles formées <i>in vitro</i> lors de la purification de la PrP ^{Sc} , après traitement aux détergents. Les fibrilles s'associent en une double hélice, caractéristique en microscopie électronique.

d'un acide nucléique comme le suggère de longue date l'hypothèse britannique du *virino* (Dickinson *et al* 1988), c'est-à-dire d'un acide nucléique de petite taille associé à une protéine qui pourrait être la PrP. Les hypothèses faisant appel à un virus plus classique, ou à un rétrovirus, ne sont néanmoins pas exclues. Quelle que soit l'hypothèse retenue, elle devra expliquer le phénomène des « souches ».

1.3 / Le concept de « souche »

Une variabilité des signes cliniques, des lésions induites, et de la durée d'incubation et d'expression des encéphalopathies spongiformes a en effet été décrite dès les premières observations publiées. Cette variabilité peut avoir deux origines, l'agent pathogène et l'hôte. Un effet de la « souche » de l'agent de la tremblante sur tous ces critères a été reconnu il y a plus de trente ans et largement démontré depuis (Bruce et Fraser 1991, Bruce *et al* 1994).

En l'absence d'agent pathogène identifié, le résultat de l'inoculation à des souris selon un protocole bien codifié d'un broyat de tissu infecté permet de différencier les isolats de tremblante les uns des autres en utilisant comme critères :

- le délai d'apparition des signes cliniques (durée d'incubation) ;
- le siège et la nature des lésions du système nerveux central (profil lésionnel).

Une équipe d'Edinburgh a montré que ces deux critères appliqués à plusieurs lignées de souris de laboratoire à « durée d'incubation courte ou longue » permettent de constituer une véritable carte d'identité des souches de tremblante ou d'autres ESST. Lorsque ce typage *in vivo* a été appliqué à des isolats d'ESB (ou à des isolats provenant de chats, d'antilope des zoos de Londres ou d'animaux domestiques infectés expérimentalement par l'agent de l'ESB), un seul « biotype » a pour l'instant pu être mis en évidence, conduisant à émettre l'hypothèse qu'une seule souche est sans doute responsable de l'épidémie d'ESB à laquelle nous assistons.

Le typage sur souris des souches d'ESST est le meilleur outil dont on dispose aujourd'hui pour différencier des isolats les uns des autres. A condition de réaliser au préalable 3 à 4 passages sur souris, afin d'adapter la souche à l'animal de laboratoire, les résultats de ces expérimentations sont extrêmement reproductibles. Ce système est utilisé à présent, en particulier par les laboratoires britanniques, pour typer les souches des cas atypiques de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme (voir ci-dessous). Etant donné la durée d'incubation de la maladie de la souris, de 100 jours à 2 ans, la totalité du processus demande 2 à 3 ans puisqu'il comporte 3-4 passages et le typage proprement dit. Les résultats concernant les cas atypiques de maladie de Creutzfeldt-Jakob de l'homme seront donc probablement disponibles courant 1997. En ce qui concerne les typages de souches ovines que nous avons entrepris à l'INRA, les résultats ne seront pas connus avant 1998.

2 / La tremblante des ovins

2.1 / Symptômes

Les noms « tremblante » et « scrapie » (de l'anglais *to scrape* : gratter) font allusion aux symptômes dominants rencontrés dans cette maladie neurodégénérative : troubles moteurs et prurit. La phase clinique de la maladie survient après une longue durée d'incubation, pouvant varier de 1 à 3 ans, voire plus. Les manifestations cliniques peuvent durer de un mois à un an (en moyenne 6 mois). De nature neurologique, les symptômes varient en nombre et en intensité selon l'animal et la « souche » de l'agent infectieux en cause. Discrets au début, ils s'aggravent progressivement. On distingue classiquement, associés ou non :

- 1) des troubles du comportement (perte de l'instinct grégaire, hyperexcitabilité, anxiété, agressivité) ;
- 2) un prurit localisé d'abord à la tête, puis au dos, puis au corps entier et qui entraîne des pertes de laine et des lésions parfois sévères des zones de grattage : érosions cutanées, hématomes des oreilles, etc. ;
- 3) des troubles moteurs (tremblements de la tête puis du corps entier, défaut de posture, troubles de la miction, incoordination locomotrice et difficultés au relever). L'animal en phase terminale est maigre, sale, présente une toison délabrée, des lésions de grattage et ne peut se tenir debout (Brugère-Picoux et Chatelain 1995).

Il peut exister des formes moins typiques, telles que la forme léthargique (drowsy en anglais) décrite chez la chèvre et transmissible au mouton, qui se résume à une paralysie sans prurit ni tremblement.

2.2 / Lésions

a / Macroscopiques

Elles sont essentiellement dues au grattage (perte de laine, lésions cutanées, hématomes) et aux troubles moteurs (amaigrissement, lésions de décubitus) et sont peu spécifiques. L'autopsie ne permet pas la détection de lésions macroscopiques spécifiques de la maladie.

b / Microscopiques

Les lésions microscopiques rencontrées au niveau du système nerveux central (SNC), encéphale et moelle épinière, sont caractéristiques des ESST. Ce sont essentiellement :

- 1) une vacuolisation des neurones au niveau des corps cellulaires ou des prolongements (le « neuropile ») à l'origine de la spongieuse (d'où le qualificatif spongiforme donné à ces affections) ;
- 2) une perte neuronale plus ou moins marquée ;
- 3) la présence, assez rare comparée à d'autres ESST, de « plaques amyloïdes » (colo-

Pour la tremblante du mouton, plusieurs souches d'ATNC ont été mises en évidence, qui correspondent à des formes de la maladie différant par la durée d'incubation, les signes cliniques et les lésions induites.

rables au rouge Congo) correspondant à l'accumulation de PrP^{Sc} sous forme agrégée ;

4) une multiplication des astrocytes (astrocytose), cellules du cerveau à fonction immunitaire et nourricière vis-à-vis des neurones, dont la signification reste à déterminer.

Ces lésions se répartissent de façon variable dans diverses zones de l'encéphale (bulbe, protubérance, cervelet, mésencéphale principalement chez le mouton). L'intensité et la répartition des lésions de vacuolisation constituent un profil lésionnel qui dépend à la fois de la souche et de l'espèce hôte concernée.

Des dépôts de protéine PrP^{Sc} peuvent également être mis en évidence dans un certain nombre d'organes du système immunitaire (amygdales, rate, ganglions lymphatiques), avant l'apparition de ces dépôts dans le cerveau et avant la manifestation des signes cliniques.

Des lésions d'organes autres que le système nerveux central (organes lymphoïdes secondaires, glandes surrénales, glande pituitaire, rétine, muscle...) ont également été décrites ; elles ne s'accompagnent pas nécessairement d'une accumulation de protéines PrP^{Sc} (Bosanquet *et al* 1956, Hulland 1958, Westaway *et al* 1994)

2.3 / Epidémiologie

La tremblante est une maladie évoluant habituellement sur le mode sporadique avec une incidence clinique faible. Elle peut parfois prendre une allure épidémique caractérisée par une incidence clinique élevée et par une diminution de la durée d'incubation et de l'âge des animaux atteints.

Bien que ces formes épidémiologiques de la maladie aient été décrites dès les années 1960, elles obligent à se poser la question de la nature des souches impliquées et de leur lien éventuel avec la souche responsable de l'ESB. Le typage de ces souches, tel que mis en œuvre à l'INRA au moyen du « modèle souris » développé par les chercheurs écossais, devrait pouvoir apporter une réponse. De même, la comparaison des profils lésionnels des cerveaux de ces animaux avec ceux des moutons infectés expérimentalement par l'ESB en Grande-Bretagne pourrait apporter une première indication.

L'incidence globale de la tremblante est très mal connue, en France comme dans les autres pays considérés comme infectés. Une des causes de ce manque d'information réside dans la difficulté et la lourdeur du diagnostic. C'est pourquoi le réseau d'épidémiologie de la tremblante, en cours d'établissement en France, est considéré comme une priorité, y compris par de nombreux acteurs de la filière ovine.

a / Transmission intra-espèce

Transmission horizontale

Il semble que la contamination des animaux se fasse plutôt par voie orale. L'infection par

consommation de placentas de brebis infectées a été démontrée (Pattison *et al* 1972), de même que la contamination des pâtures - par ces mêmes placentas ? - qui pourraient rester infectées au moins trois ans, en raison de l'extrême résistance de l'agent pathogène dans le milieu extérieur (Brown et Gajdusek 1991). En revanche, les fèces, ainsi que le lait et le colostrum, au moins dans le cas où ils ne proviennent pas d'animaux atteints de mammites, ne sont pas infectieux.

Récemment, une équipe islandaise a réussi la transmission de l'infection à la souris à partir de broyats d'acariens du foin, ce qui laisse supposer que les fourrages pourraient servir de réservoirs (Wisniewski *et al* 1996). Un rôle vecteur ou inoculateur des parasites gastro-intestinaux des ruminants a également été suspecté. L'INRA a prévu un certain nombre d'expériences pour tenter de confirmer ou d'infirmer un tel rôle du parasitisme.

On sait également que la plupart des ruminants domestiques ou sauvages sont sensibles à l'ESB et peuvent être infectés par ingestion de cerveaux de bovins ou de farines de viande et d'os (FVO) contaminés. Il semble aujourd'hui difficile d'écarter une possibilité de contamination de certains troupeaux ovins par les FVO ou d'autres produits alimentaires contaminés, notamment en Grande-Bretagne.

Transmission verticale

La possibilité d'une transmission de la tremblante de la mère au jeune est très controversée. Deux expériences importantes de transfert d'embryon, une écossaise et une américaine, ont produit des résultats opposés quant à la possibilité d'une transmission verticale. La différence de traitement des embryons dans les deux expériences résidait essentiellement dans le lavage des embryons avant transfert, qui semble réduire les risques d'infection de l'agneau. Ces résultats ont conduit à proposer l'hypothèse d'une transmission plutôt latérale, c'est-à-dire contamination de l'agneau, au moment de la naissance, par les annexes fœtales et les sécrétions génitales.

b / Transmission inter-espèces

Comme la plupart des ESST, la tremblante est transmissible expérimentalement à de nombreuses espèces de mammifères (souris, hamster, cobaye, bovins, caprins, vison, singes), par voies intra-cérébrale, intra-péritonéale ou orale.

Jusqu'à ce jour, les seules espèces ayant pu être contaminées, dans les conditions naturelles, à partir du mouton, sont la chèvre et le vison d'élevage. Aucune enquête épidémiologique n'a pu montrer un lien significatif entre la présence de tremblante ou la consommation de produits d'origine ovine et une incidence particulière de la MCJ. En particulier la MCJ a la même incidence (environ un cas par million d'habitants et par an) dans les pays d'élevage ovins atteints ou non de tremblante (Nouvelle-Zélande, par exemple) et dans les pays qui consomment peu ou pas de mouton.

La tremblante a pu être transmise expérimentalement à plusieurs espèces, mais, en conditions naturelles, seuls la chèvre et le vison d'élevage ont pu être contaminés à partir du mouton.

3 / L'épidémie britannique d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

3.1 / Origine de la maladie

Les premiers cas d'ESB datent de 1985. Il a fallu environ un an pour comprendre la nature de la maladie et confirmer histologiquement. Les études épidémiologiques menées par les chercheurs britanniques ont rapidement permis de mettre en relation l'épidémie d'ESB avec la consommation, en particulier par les veaux et les vaches laitières, de farines de viande et d'os (FVO) issues de déchets d'abattoirs (à 80 %) et d'équarrissage, et incorporées comme suppléments protéiques et minéraux dans les rations de concentrés distribuées aux animaux. La crise pétrolière et l'augmentation du cours du soja avaient en effet conduit les fabricants d'aliments à diminuer, à partir de 1978, les températures de fabrication des farines, et à supprimer la phase d'extraction des graisses par des solvants (hexanes) qu'ils utilisaient auparavant (Anderson *et al* 1996). Si l'origine de la contamination des FVO n'est pas connue avec certitude, celles-ci ont en tous cas permis la dissémination de la maladie et son amplification, l'agent de l'ESB étant recyclé par l'utilisation des déchets contaminés. Des ruminants ou des carnivores sauvages maintenus en captivité, ainsi que des chats ont également été contaminés. L'interdiction d'utiliser les FVO dans l'alimentation des bovins en 1988 a été suivie en 1993, soit 5 ans plus tard - durée moyenne d'incubation de l'ESB - par l'amorce d'une diminution du nombre de cas qui s'est confirmée jusqu'à aujourd'hui (figure 1).

La maladie a également été identifiée et déclarée dans de nombreux autres pays, mais elle y sévit de manière sporadique. Ainsi, au 15 janvier 1997, 26 cas seulement ont été confirmés en France par le réseau d'épidémiologie mis en place dès 1990, alors qu'à la même date, plus de 167 000 animaux atteints ont été dénombrés au Royaume-Uni.

3.2 / Prophylaxie

Plusieurs interdictions visant à empêcher le recyclage de tissus contaminés ont été mises en place en Grande-Bretagne à partir de 1988, dès que les chercheurs britanniques ont compris le rôle joué par les FVO, jusqu'à l'interdiction complète en 1996 de la consommation de farines de viande et d'os par les ruminants. Ces interdictions successives de la consommation des FVO par les ruminants s'expliquent par la découverte de contaminations entre les circuits de fabrication ou de distribution des farines de viande. Les premières mesures ont néanmoins permis d'assister à une stabilisation du nombre de cas en 1992 et 1993, puis à leur diminution rapide depuis 1995.

3.3 / Perspectives

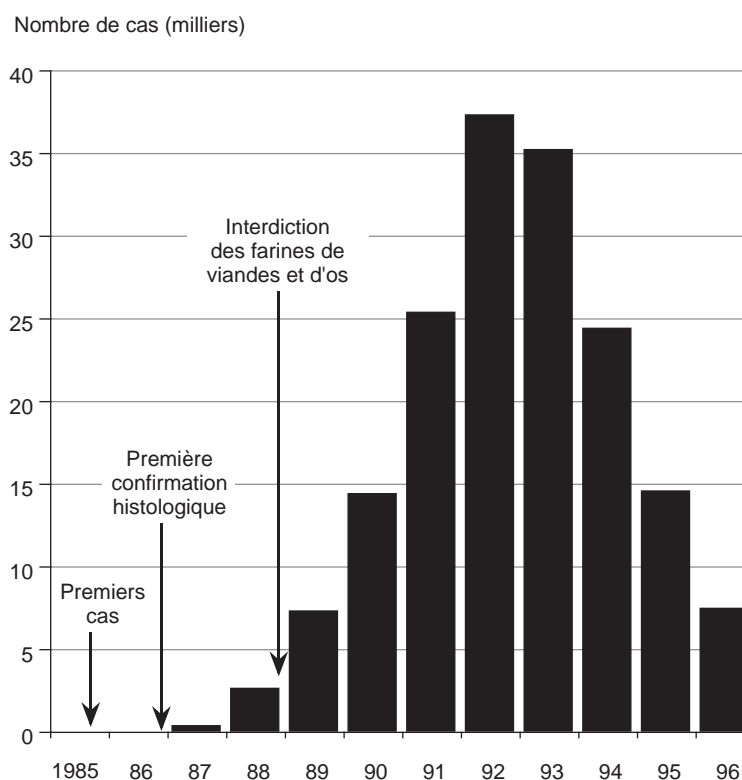
La persistance de la maladie en Grande-Bretagne dépendra de l'existence ou non d'une transmission horizontale et/ou verticale de la maladie. Aucun argument épidémiologique ou expérimental en faveur d'une transmission horizontale de l'infection n'a pour l'instant été rapporté, bien qu'elle ne puisse être totalement écartée. En revanche, l'existence d'une transmission verticale fait l'objet de controverses. Elle paraît théoriquement possible, sinon probable, mais ne semble pas avoir une incidence élevée. Selon une récente étude épidémiologique (Anderson *et al* 1996), elle ne devrait pas influencer de façon notable la diminution du nombre des cas. On peut en revanche estimer qu'elle pourrait permettre la persistance à un niveau très faible de la maladie dans les troupeaux. Un test diagnostique spécifique et sensible, capable de mettre en évidence les quelques animaux qui resteraient porteurs de l'infection, sera probablement indispensable pour éradiquer totalement la maladie.

3.4 / Risques de transmission à l'homme

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) constitue actuellement la plus fréquente des ESST affectant l'homme (Goodbrand *et al* 1995). Son incidence annuelle, remarquablement constante dans tous les pays industrialisés, est d'environ un cas par million d'habitants. On distingue, en fonction de leur mode de transmission, des formes sporadiques,

L'épidémie britannique d'ESB est liée à la consommation de farines de viandes et d'os contaminées. L'origine de la contamination de ces farines n'est pas connue avec certitude.

Figure 1. Nombre de cas d'ESB par année dans les pays du Royaume-Uni de 1985 à 1996.



L'agent de l'ESB se transmet par voie orale. Jusqu'à présent, aucun argument en faveur d'une transmission entre congénères n'a été rapporté. La transmission de la vache au veau est possible, mais serait d'incidence faible.

Actuellement le diagnostic ante-mortem d'ESST repose sur des observations cliniques. Des tests de laboratoire sont en cours de mise au point mais leur utilisation en routine et à grande échelle paraît encore difficile à envisager.

génétiques, et iatrogènes. La forme sporadique est de loin la plus fréquente (80 % des cas). Elle touche généralement des individus de plus de 60 ans (75 % des patients). Le risque potentiel pour la santé humaine que représente l'épidémie d'ESB en Grande-Bretagne s'est concrétisé depuis 1994 par l'apparition de cas atypiques de maladie de Creutzfeldt-Jakob (V-MCJ, pour variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob) touchant de jeunes adultes. Les quinze cas confirmés aujourd'hui (14 en Grande-Bretagne, un cas en France) sont caractérisés au niveau des lésions cérébrales par la présence de dépôts amyloïdes et de vacuoles associés en forme de « plaques florides ». La relation temporelle et géographique entre l'épidémie bovine et l'apparition de ces cas, et l'observation de plaques similaires chez le macaque expérimentalement infecté par l'agent de l'ESB (Lasmézas *et al* 1996), ont conduit à émettre l'hypothèse d'une possible transmission de l'agent bovin à l'homme.

3.5 / Tissus infectieux

Le caractère infectieux des divers organes a été quantifié (Hadlow *et al* 1982) par inoculation intra-cérébrale à la souris de broyats de tissus de moutons atteints de tremblante. Selon l'OMS (1991), sont considérés comme ayant une infectivité :

- élevée : le cerveau et la moelle épinière ;
- moyenne : les amygdales, la rate, l'iléon distal, le côlon proximal, le placenta ;
- faible : l'hypophyse, le liquide céphalo-rachidien, le nerf sciatique, les ganglions lymphatiques, les surrénales, le côlon distal, la muqueuse nasale ;
- très faible ou exceptionnelle : le thymus, le pancréas, le foie, la moelle osseuse ;
- non détectable : le caillot sanguin, la salive et les glandes salivaires, la thyroïde, le cœur, les poumons, les reins, les testicules, la vésicule séminale, les ovaires, l'utérus, le fœtus, la glande mammaire, les muscles squelettiques.

A titre de comparaison, et en l'état actuel des connaissances, chez les bovins adultes atteints d'ESB, seuls le cerveau et la moelle épinière présenteraient une infectiosité détectable chez la souris. Toutefois, chez le veau infecté expérimentalement par voie orale à l'âge de 4 mois, une infectiosité a été mise en évidence dans l'iléon distal entre 6 et 10 mois après inoculation (cette expérimentation se poursuit actuellement en Grande-Bretagne) (Wells *et al* 1994).

4 / Le diagnostic des encéphalopathies spongiformes

4.1 / Diagnostic épidémiologique

Chez les ovins, l'apparition de signes neurologiques chez des animaux vivant dans ou à proximité de troupeaux infectés par la trem-

blante doit faire suspecter la maladie. Chez les bovins, l'apparition de la maladie est liée à la consommation de FVO contaminées.

4.2 / Diagnostics clinique et différentiel

Les éléments cliniques peuvent permettre de suspecter la tremblante, lorsqu'elle est classique (troubles moteurs associés au prurit). Mais elle peut être confondue avec la listériose, courante dans les élevages ovins et qui constitue le diagnostic différentiel principal, avec certains troubles métaboliques (tétanies, toxémie de gestation, nécrose du cortex...), avec certaines intoxications ou encore avec d'autres maladies infectieuses à tropisme nerveux, mais beaucoup plus rares, comme la rage. La forme léthargique peut être confondue avec des maladies cachectisantes comme la paratuberculose ou le parasitisme. Chez les bovins, la maladie se traduit d'abord par des troubles du comportement (anxiété) puis par l'apparition de troubles moteurs. Dans tous les cas, les seuls éléments cliniques ne permettent pas un diagnostic de certitude.

4.3 / Diagnostic de laboratoire

a / Ante-mortem

Sérologique - En l'absence de toute réaction immunitaire classique détectable, la possibilité d'un diagnostic de type sérologique sur l'animal vivant n'existe pas.

Microbiologique - De même, la nature de l'agent pathogène étant inconnue, il n'est actuellement pas possible de réaliser son isolement et son identification comme c'est le cas pour d'autres maladies infectieuses.

Biochimique - La détection, dans le liquide céphalo-rachidien des individus atteints, d'un marqueur spécifique des ESST, est en cours d'étude chez l'homme et les bovins (un brevet a été déposé aux USA). Sa sensibilité serait de 95 % et sa spécificité de 98 %. Ce test pourrait probablement être mis au point chez les ovins. Sans préjuger de son éventuelle efficacité chez le mouton, la technique sera difficile à utiliser en routine pour une espèce chez laquelle la ponction rachidienne est difficile. Par ailleurs, une équipe de l'Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort a mis au point une méthode de détection électrochimique d'un marqueur urinaire présent chez l'homme atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, chez les bovins atteints d'ESB et les ovins atteints de tremblante ; elle est actuellement en cours d'évaluation. Ce test serait également positif lors d'autres atteintes du système nerveux (maladie d'Alzheimer, encéphalopathies à virus herpès).

Immunochimique - Une équipe hollandaise a montré que la Pr^{PSC} peut être détectée à partir de biopsies d'amygdales (Ikegami *et al* 1991, van Keulen *et al* 1996). Cette méthode permettrait un diagnostic relativement précoce (à mi-incubation), mais paraît également bien difficile à envisager en routine et à grande échelle.

b / Post-mortem

Histologique - Le diagnostic histologique, sur coupes de cerveau ou de moelle épinière, (mise en évidence des lésions caractéristiques de spongieuse et d'éventuelles plaques amyloïdes) permet le diagnostic de certitude de la tremblante.

Immunologique - De même, l'immunodétection de la PrP^{Sc}, si elle est en concentration suffisante, peut être effectuée à partir d'échantillons de système nerveux ou du système lymphoïde périphérique (Miller *et al* 1993). La limite inférieure de détection de la PrP^{Sc} par ces techniques reste élevée et elles sont surtout utilisées comme un complément d'information par rapport à l'histologie classique (Hayward *et al* 1994).

Par inoculation à l'animal de laboratoire - Le caractère infectieux des tissus et organes d'un mouton atteint de tremblante peut être mis en évidence par l'inoculation d'un broyat de ces organes à un animal « sensible » : la souris (ou le hamster) en général et, plus rarement, pour des raisons de coût et de durée d'incubation, le mouton lui-même. La technique est lourde, relativement lente (de 100 à 750 jours d'incubation chez la souris) et pas toujours assez sensible (barrière d'espèce). L'utilisation de souris transgéniques ayant incorporé le gène PrP ovin, supprimant ainsi la barrière d'espèce, devrait permettre d'abaisser le seuil de détection de l'agent pathogène et de réduire les durées d'incubation.

Par l'infection in vitro de cellules permissives - La disponibilité de modèles *in vitro* de cultures cellulaires pour la mise en évidence du caractère infectieux d'un échantillon permettrait à la fois de s'affranchir de l'animal de laboratoire, de réduire les durées d'incubation et d'envisager des études approfondies du rôle des différents allèles de résistance du gène ovin en combinaison avec différentes souches d'agent pathogène (Butler *et al* 1988, Mc Kinley 1991, Kristensson *et al* 1993).

5 / Physiopathologie des encéphalopathies spongiformes

5.1 / Modes de contamination et dissémination dans l'organisme

La voie de contamination la plus probable de la tremblante naturelle est la voie orale (Hadlow *et al* 1982). En phase précoce du processus infectieux, des sites primaires de répliation de l'agent infectieux ont été localisés au niveau de l'oropharynx et/ou de l'intestin, puis au niveau des ganglions lymphatiques drainant ces sites d'entrée (amygdales, ganglions rétropharyngiens et mésentériques). A un stade plus avancé de l'infection, la détection de titres infectieux à partir de ganglions

périphériques, tels que les ganglions préscapulaires et médiastinal, ainsi qu'à partir de la rate, a laissé supposer l'existence d'une étape de dissémination de l'agent pathogène par voie lymphatique à l'ensemble des organes lymphoïdes de type secondaire (McBride *et al* 1992). La longue phase d'incubation précédant l'apparition des symptômes cliniques correspondrait à une phase de répliation silencieuse de l'agent, pendant plusieurs mois ou années, dans ces organes lymphoïdes et dans l'intestin.

Durant cette phase d'incubation, l'agent de la tremblante atteindrait le système nerveux central (Dormont 1995), son organe cible, vraisemblablement par l'intermédiaire des fibres nerveuses innervant les organes lymphoïdes (Kimberlin 1990, Ader *et al* 1995). Dans la phase terminale de la maladie, au cours de laquelle les animaux expriment les symptômes cliniques, des sites secondaires de répliation ont été définis au niveau de la moelle épinière et de certaines régions du cerveau.

L'ensemble de ces données bibliographiques met donc en évidence le rôle éventuel :

- des ganglions lymphatiques comme sites de répliation de l'agent de la tremblante (Race 1992 et 1994) ;
- des fibres nerveuses innervant les organes lymphoïdes secondaires comme voie possible de dissémination de l'agent pathogène vers le système nerveux central.

5.2 / Rôle de la protéine PrP

La protéine PrP (pour Protease resistant protein, devenue prion protein à la suite de l'hypothèse de Prusiner en 1982) joue sans aucun doute un rôle essentiel dans le déroulement de la maladie, comme le démontrent les expérimentations évoquées plus haut à l'aide de souris transgéniques. L'hypothèse la plus courante est que l'accumulation intracellulaire d'une forme anormale agrégée de la protéine PrP, la PrP^{Sc}, provoquerait la mort des neurones concernés (Forloni *et al* 1993). Le relargage dans l'espace extra-cellulaire de la PrP^{Sc} aurait pour conséquences (i) une activation des cellules gliales qui amplifierait le phénomène de mort neuronale par l'intermédiaire de signaux d'apoptose (Fairbairn *et al* 1994, Meda *et al* 1995), c'est-à-dire de mort cellulaire programmée, (ii) la multiplication des astrocytes aux sites des lésions et la synthèse accrue par ces cellules de protéine gliale fibrillaire acide (GFAP), et enfin (iii) une inflammation locale liée à la synthèse d'un certain nombre de cytokines proinflammatoires (TNF et IL-1 en particulier).

Les modifications de conformation de la PrP^C sont responsables de l'acquisition par la protéine PrP^{Sc} de ses propriétés de résistance aux protéases et peut-être de son rôle pathologique. Mais le mécanisme post-translationnel de changement de conformation reste inconnu, et les structures des protéines normales ou pathologiques n'ont pas encore pu être totalement élucidées, étant donné les dif-

La protéine PrP joue un rôle essentiel dans le développement des ESST, mais on ignore les mécanismes qui conduisent à l'expression ou non de la maladie.

ficultés considérables qu'entraînent la localisation membranaire de la PrP^C et l'insolubilité de la PrP^{Sc} pour leur isolement et leur purification.

5.3 / Contrôle génétique de la résistance de l'hôte

L'existence d'un contrôle génétique de la sensibilité à la tremblante est bien établie (Dickinson *et al* 1968, Dickinson 1976, Hunter *et al* 1989, Hunter 1993). Une sélection expérimentale entreprise en Grande-Bretagne dans les années 70 a montré en race Cheviot le rôle d'un gène à effet majeur autosomal, Sip (Scrapie Incubation Period), avec deux allèles sA et pA. Les animaux de génotype pApA sont plus résistants à cette pathologie, expérimentalement et naturellement, ce qui se traduit par une durée plus longue d'incubation de la maladie. Une forte liaison génétique a été montrée entre les loci de Sip et de PrP, qui constituent probablement un seul et même gène. Le locus PrP est polymorphe avec une variabilité connue : les polymorphismes aux codons 136, 154 et 171 sont liés à des différences de sensibilité à la tremblante expérimentale et naturelle (Goldmann *et al* 1990 et 1991, Laplanche *et al* 1993, Belt *et al* 1995). Il se confirme, avec des observations relatives à plusieurs races élevées dans des milieux différents, que les allèles Alanine en 136 et Arginine en 171 sont associés à une moindre sensibilité tandis que les allèles Valine en 136 et Glutamine en 171 sont associés à une sensibilité plus grande (Cloucard *et al* 1995). L'universalité de ce phénomène reste à confirmer : une équipe écossaise a en effet montré, en race Cheviot, une inversion de résistance à la tremblante en fonction de la souche administrée (Foster *et al* 1988). Il n'est pas non plus établi que le polymorphisme en ces codons du gène PrP explique toute la variabilité génétique existante pour la susceptibilité à la tremblante, d'autres mutations en ce locus, ou d'autres polymorphismes en des locus différents pouvant également intervenir.

Ces résultats sont présentés en détail dans l'article de J.M. Elsen et collaborateurs (ce numéro). La possibilité qu'une résistance

génétique à la majorité des souches de tremblante sévissant actuellement puisse être sélectionnée - ce qui constituerait un moyen de lutte efficace contre cette maladie - est discutée par ces auteurs. La restriction essentielle à la généralisation de ce procédé de lutte contre la tremblante réside dans la nécessité de vérifier que les animaux à durée d'incubation longue (« résistants ») ne soient pas porteurs et excréteurs de prions, donc potentiellement contaminants.

Aucune relation entre le génotype des bovins au locus PrP et le développement de l'ESB n'a pour l'instant été décrite.

Conclusions

L'étude des interactions hôte-agent pathogène a essentiellement été effectuée dans le cadre de l'étude de la tremblante qui représente à la fois une maladie importante pour l'avenir des productions ovines et un excellent modèle d'étude des ESST des ruminants. Entrepris dès la fin des années 1950 par les chercheurs britanniques de Compton, puis d'Edinburgh, ce travail a permis d'améliorer notre connaissance de la physiopathologie de l'infection, et de démontrer l'influence profonde du génome de l'hôte sur le devenir de la maladie naturelle et expérimentale (Dickinson et Outram 1988, Hunter 1993, Cloucard *et al* 1995).

Mais notre connaissance des interactions hôte-agent pathogène demeure insuffisante. Non seulement, nous ne connaissons pas la nature de l'agent pathogène, mais nous ignorons également les conditions de transmission de la maladie naturelle et les mécanismes qui conduisent ou non à l'expression de la maladie chez les animaux sensibles ou résistants. En outre, l'absence de diagnostic précoce, pendant la longue période d'incubation de la maladie, rend difficile l'étude de cette phase puisque nous ignorons quels sont les animaux atteints et en quelle mesure ils peuvent transmettre l'infection au cours de cette période.

Cet article a été présenté lors des troisièmes journées 3R, les 4 et 5 décembre 1996 à Paris.

Références bibliographiques

Anderson R.M., Donnelly C.A., Fergusson N.M., Woolhouse M.E.J. *et al*, 1996. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 382, 779-788.

Ader R., Cohen N., Felten D., 1995. Psychoneuroimmunology : interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 345, 99-103.

Belt P.B.G.M., Muileman I.H., Schreuder B.E.C., Bos de Ruijter J., Gielkens A.L.J., Smits M.A., 1995. Identification of five allelic variants of the sheep PrP gene and their association with natural scrapie. *J. Gen. Virol.*, 76, 509-518.

Bosanquet F., Daniel P.M., Parry H.B., 1956. Myopathy in sheep ; its relationship to scrapie and to dermatomyositis and muscular dystrophy. *Lancet*, 271, 737-746.

Brown P., Gajdusek D.C., 1991. Survival of scrapie virus after 3 years'interment. *Lancet*, 337, 269-270.

Bruce M.E., Fraser H., 1991. Scrapie strain variation and its implications. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 172, 125-138.

Bruce M., Chree A., McConnell I., Foster J., Pearson G., Fraser H., 1994. Transmission of bovine spongi-

- form encephalopathy and scrapie to mice : strain variation and the species barrier. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 343, 405-411.
- Brugère-Picoux J., Chatelain J., 1995. La tremblante du mouton et l'encéphalopathie transmissible du vison. *Path. Biol.*, 43, 81-90.
- Butler D.A., Scott M.R., Bockman J.M., Borchelt D.R., Taraboulos A., Hsiao K.K., Kingsbury D.T., Prusiner S.B., 1988. Scrapie-infected murine neuroblastoma cells produce protease-resistant prion proteins. *J. Virol.*, 62, 1558-1564.
- Cashman N.R., Lœrtscher R., Nalbantoglu J., Shaw I., Kascsak R.J., Bolton D.C., Bendheim P.E., 1990. Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell*, 61, 185-192.
- Caughey B., Race R.E., Chesebro B., 1988. Detection of prion protein mRNA in normal and scrapie-infected tissues and cell lines. *J. Gen. Virol.*, 69, 711-716.
- Cloucard C., Beaudry P., Elsen J.M., Milan D., Dussaucy M., Bounneau C., Schelcher F., Chatelain J., Launay J.M., Laplanche J.L., 1995. Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *J. Gen. Virol.*, 76, 2097-2101.
- Dickinson A. G., 1976. Scrapie in sheep and goats. In R.H. Kimberlin (ed), *Slow virus diseases of animals and man*, 209-241. Amsterdam, North Holland.
- Dickinson A.G., Outram G.W., 1988. Genetic aspects of unconventional virus infections : the basis of the virino hypothesis. In : G. Bock and J. Marsh (eds), *Novel Infectious Agents and the Central Nervous System*, 63-83. CIBA Symposium n° 135. Wiley, Chichester.
- Dickinson A.G., Stamp J.T., Renwick C.C., Rennie J.C., 1968. Some factors controlling the incidence of scrapie in Cheviot sheep infected with a cheviot-passaged scrapie agent. *J. Comp. Pathol.*, 78, 313-321.
- Dormont D., 1995. La nature et les propriétés physico-chimiques et biologiques des agents transmissibles non conventionnels ou prions : conséquences pour la santé publique. *Path. Biol.*, 43, 124-136.
- Fairbairn D.W., Carnahan K.G., Thwaites R.N., Grigsby R.V., Reed Holyoak G., O'Neill K.L., 1994. Detection of apoptosis induced DNA cleavage in scrapie-infected sheep brain. *FEMS Microbiol. Lett.*, 115, 341-346.
- Forloni G., Angeretti N., Chiesa R., Monzani E., Salmona M., Bugiani O., Tagliavini F., 1993. Neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature*, 362, 543-546.
- Foster J.D., Dickinson A.G., 1988. The unusual properties of CH1641, a sheep-passaged isolate of scrapie. *Vet. Rec.*, 123, 5-8.
- Goldmann W., Hunter N., Foster J.D., Salbaum J.M., Beyreuther K., Hope J., 1990. Two alleles of a neural protein gene linked to scrapie in sheep. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 2476-2480.
- Goldmann W., Hunter N., Benson G., Foster J.D., Hope J., 1991. Different scrapie-associated fibril proteins (PrP) are encoded by lines of sheep selected for different alleles of the Sip gene. *J. Gen. Virol.*, 72, 2411-2417.
- Goodbrand I.A., Ironside J.W., Nicolson D., Bell J.E., 1995. Prion protein accumulation in the spinal cords of patients with sporadic and growth hormone associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci. Lett.*, 183, 127-130.
- Hadlow W.J., Kennedy R.C., Race R.E., 1982. Natural infection of Suffolk sheep with Scrapie virus. *J. Infec. Dis.*, 146, 657-664.
- Hayward P.A.R., Bell J.E., Ironside J.W., 1994. Prion protein immunocytochemistry : reliable protocols for the investigation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 20, 375-383.
- Hulland T.J., 1958. The skeletal muscle of sheep affected with scrapie. *J. Comp. Pathol.*, 68, 264-274.
- Hunter N., 1993. Genetic control of scrapie. Incidence in sheep and its relevance for bovine spongiform encephalopathy in cattle. *Rev. Med. Virol.*, 3, 195-200.
- Hunter N., Foster J.D., Dickinson A.J., Hope J., 1989. Linkage of the gene for the scrapie-associated fibril protein (PrP) to the Sip gene in Cheviot sheep. *Vet. Rec.*, 124, 364-366.
- Ikegami Y., Ito M., Isomura E., Momotani E., Sasaki K., Muramatsu Y., Ishiguro N., Shinagawa M., 1991. Pre-clinical and clinical diagnosis of scrapie by detection of PrP protein in tissues of sheep. *Vet. Rec.*, 128, 271-275.
- Kimberlin R.H., 1990. Transmissible Encephalopathies in Animals. *Can. J. Vet. Res.*, 54, 30-37.
- Kristensson K., Feuerstein B., Taraboulos A., Hyun W.C., Prusiner S.B., DeArmond S.J., 1993. Scrapie prions alter receptor-mediated calcium responses in cultured cells. *Neurology*, 43, 2335-2341.
- Laplanche J.L., Chatelain J., Westaway D., Thomas S., Dussaucy M., Brugère-Picoux J., Launay J.M., 1993. PrP polymorphisms associated with natural scrapie discovered by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics*, 15, 30-37.
- Lasmézas, C.I., Deslys J.-P., Demaimay R., Adjou K.T., Lamoury F., Dormont D., Robain O., Ironside J., Hauw J.-J., 1996. BSE transmission to macaques. *Nature*, 381, 743-744.
- Lasmézas C.I., Deslys J.-P., Robain O., Jaegly A., Beringue V., Peyrin J.-M., Fournier J.-G., Hauw J.-J., Rossier J., Dormont D., 1997. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science*, 275, 402-405.
- McBride P.A., Eikelenboom P., Kraal G., Fraser H., Bruce M.E., 1992. PrP protein is associated with follicular dendritic cells of spleen and lymph nodes in uninfected and scrapie-infected mice. *J. Pathol.*, 168, 413-418.
- McKinley M.P., Taraboulos A., Kenaga L., Serban D., Stieber A., DeArmond S.J., Prusiner S.B., Gonas N., 1991. Ultrastructural localization of scrapie prion proteins in cytoplasmic vesicles of infected cultured cells. *Lab. Invest.*, 65, 622-630.
- Meda L., Cassatella M.A., Szendrei G.I., Otvos L., Baron P., Villalba M., Ferrari D., Rossi F., 1995. Activation of microglial cells by b-amyloid protein and interferon-g. *Nature*, 374, 647-650.
- Miller J.M., Jenny A.L., Taylor W.D., Marsh R.F., Rubenstein R., Race R.E., 1993. Immunohistochemical detection of prion protein in sheep with scrapie. *J. Vet. Diagn. Investig.*, 5, 309-316.

OMS, Organisation Mondiale de la Santé, 1991. Report off a WHO consultation on public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies. Geneva, 12-14 november 1991.

Pattison I.H., Hoare M.N., Jebbett J.N., Watson W.A., 1972. Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep. *Vet. Rec.*, 90, 465-468.

Prusiner S.B., 1982. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216, 136-144.

Race R., Ernst D., Jenny A., Taylor W., Sutton D., Caughey B., 1992. Diagnostic implications of detection of proteinase K-resistant protein in spleen, lymph nodes, and brain of sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 53, 883-889.

Race R.E., Ernst D., Sutton D., 1994. Severe autolysis does not prevent scrapie diagnosis in sheep. *J. Vet. Diagn. Investig.*, 6, 486-489.

van Keulen L.J.M., Schreuder B.E.C., Meløen R.H., Mooij-Harkes G., Vromans M.E.W., Langeveld J.P.M., 1996. Immunohistochemical detection of prion protein in lymphoid tissues of sheep with natural Scrapie. *J. Clin. Microbiol.*, 34, 1228-1231.

Wells G.A.H., Dawson M., Hawkins S.A.C., Green R.B., Dexter I., Francis M.E., Simmons M.M., Austin A.R., Horigan M.W., 1994. Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.*, 135, 40-41.

Westaway D., DeArmond S.J., Cayetano-Canlas J., Groth D., Foster D., Yang S.L., Torchia M., Carlson G.A., Prusiner S.B., 1994. Degeneration of skeletal muscle, peripheral nerves and the central nervous system in transgenic mice overexpressing wild-type prion proteins. *Cell*, 76, 117-129.

Wisniewski H.M., Sigurdarson S., Rubenstein R., Kacsak R.J., Carp R.I., 1996. Mites as vectors for scrapie. *Lancet*, 347, 1114.

Abstract

An update on the epidemiology and the physiopathology of spongiform encephalopathies in ruminants.

The bovine spongiform encephalopathy epidemic resulted from cattle feeding with contaminated meat and bone meal (MBM). The recycling of infected carcasses into MBM amplified the dissemination of the infectious agent. The origin of the disease and the nature of the agent – infectious protein, virus, ... – as well as the possibility of its transmission to humans remain unknown. Most of the current knowledge about spongiform encephalopathies, including the physiopathology of BSE, has been extrapolated from results of many year studies of scrapie in sheep. But some differences exist between diseases according to the host species. One of these differences is the absence of infection in lymphoid tissue of cattle whereas it has been showed to be one of the main features of the disease in sheep. It can then be

postulated that dissemination of the agent could occur mainly by the nervous route in the bovine, whereas lymphoid system is likely to be an important and early replication site in sheep.

Origin of neuronal death, which could explain symptoms encountered in these conditions, is still poorly understood. PrP, a normal protein found at the membrane of numerous cell types, accumulates in its pathological isoform, PrP^{sc}, in the central nervous system and is strongly involved in the pathological process, since its presence and its genetic polymorphism considerably influences the progress of infection. But PrP is probably not the only protein involved in the transmission and the spread of the agent in the infected host.

Sarradin P., Berthon P., Lantier F., 1997. Le point sur l'épidémiologie et la physiopathologie des encéphalopathies spongiformes des ruminants. *INRA Prod. Anim.*, 10 (2), 123-132.