

## ESB – une maladie quasiment disparue grâce à une recherche intensive

Adriano Aguzzi: la recherche sur les prions est inimaginable sans modèle animal

Tout a commencé il y a 25 ans dans le comté du Kent, en Grande-Bretagne. Colin Whitaker, vétérinaire, a été appelé pour examiner une vache à lait malade, singulièrement craintive et agressive. Les tentatives de traitement qui ont suivi ont échoué, si bien que l'animal a finalement dû être abattu. Ce qui a dans un premier temps débuté avec quelques vaches dans le sud-est de l'Angleterre s'est ensuite répandu dans toute la Grande-Bretagne – plus tard, quelques cas sont même apparus au-delà des frontières britanniques – pour devenir une épizootie sans précédent: en 1992, au moment du pic de la maladie, les autorités britanniques ont enregistré 37 280 animaux touchés par l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), communément appelée «maladie de la vache folle». Très vite, il s'est agi de trouver une réponse à d'importantes questions: qu'est-ce qui avait déclenché cette maladie de la vache folle, jusqu'alors inconnue? Y avait-il un risque de contamination d'autres espèces, voire de l'homme?

### L'ESB combattue avec succès

Au jour d'aujourd'hui, l'ESB a depuis longtemps cessé de faire la une des journaux, la situation s'étant nettement apaisée. Ainsi, l'an dernier, seuls 11 cas d'ESB ont été recensés en Grande-Bretagne, 5 en France et 13 en Espagne. En Suisse, aucun nouveau cas n'a été enregistré l'an passé. Adriano Aguzzi, directeur du Centre national suisse de référence pour les maladies liées aux prions et responsable de l'Institut de neuropathologie de l'université de Zurich, estime que l'ESB est sous contrôle et qu'elle a quasiment disparu du cheptel.

«Cette réussite est à porter à l'actif des travaux de recherche rapides et intensifs menés par la communauté internationale, qui a très vite découvert que la maladie se transmettait par le biais de farine animale contaminée», déclare A. Aguzzi. Dès

juillet 1988, il a été interdit de nourrir les animaux avec de la farine animale – une mesure qui a permis de faire reculer sensiblement le nombre de cas d'ESB quelques années plus tard. Par ailleurs, il est rapidement apparu que cette maladie d'un genre nouveau qui frappait les vaches était une affection dégénérative chronique du système nerveux central. L'ESB entraîne la dégénérescence de cellules nerveuses et la formation de petits trous typiques, comparables à ceux d'une éponge, dans le tissu cérébral, qui se traduisent par des troubles spectaculaires du comportement et de la locomotion, caractéristiques de cette maladie dont l'issue est inévitablement fatale.

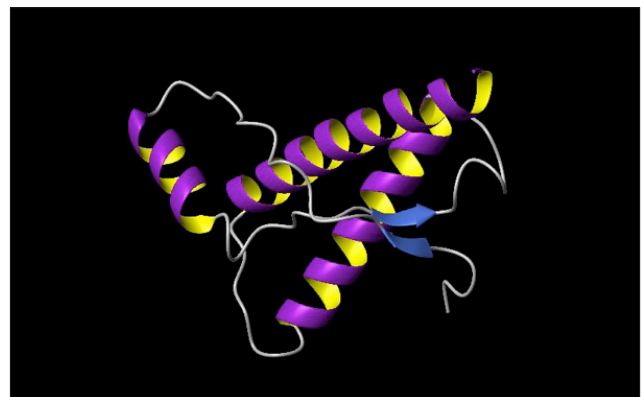


Fig. 1: Structure tridimensionnelle d'une protéine saine du prion bovin

### L'ESB est depuis longtemps un thème de recherche

Contrairement au grand public qui n'a été sensibilisé à l'ESB qu'au moment de l'épizootie, les scientifiques s'étaient déjà penchés sur les encéphalopathies spongiformes de nombreuses années auparavant. Dans ce groupe de maladies, on trouve également la scrapie, ou encore tremblante du mouton, connue depuis plus de 250 ans, mais aussi le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob, affection rare touchant l'être humain. Les vétérinaires français Jean Cuillé et Paul-Louis Chelle avaient décou-

## **«En effet, le nombre de personnes infectées par des protéines prions modifiées est peut-être largement supérieur aux quelque 200 personnes atteintes d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'ores et déjà décédées de cette maladie.»**

vert dès 1936 que ces maladies pouvaient se transmettre d'un individu à un autre. De fait, après avoir fait ingérer à des moutons sains des tissus cérébraux issus d'animaux atteints de scrapie, ils ont constaté que les moutons en question développaient à leur tour la maladie dans l'année ou les deux ans qui suivaient.

Pendant longtemps, les chercheurs ont en vain tenté de trouver ce qui déclenchait la maladie. On supposait généralement qu'elle était due à un mystérieux virus qui se multipliait lentement. Ce sont finalement des échantillons tissulaires de hamsters infectés par la scrapie qui ont permis de lever le voile sur la nature de l'agent pathogène: en 1982, l'équipe du chercheur américain Stanley Prusiner a découvert une protéine inhabituellement robuste qui résistait même aux «outils de coupe moléculaires» que sont les protéases.

### **Une structure spatiale déficiente de la protéine comme cause de la maladie**

Peu après cette découverte, il s'est avéré que cette «protéine prion» est issue d'une protéine endogène présente à la surface des cellules nerveuses. Elle se distingue de celle-ci uniquement par sa structure tridimensionnelle. En effet, un mauvais repliement provoque l'accumulation des protéines prions modifiées dans le tissu cérébral sous forme de particules en bâtonnets non solubles, ce qui entraîne apparemment les dommages neurologiques. Selon l'«hypothèse des prions» aujourd'hui communément reconnue, la protéine mal repliée – qui soit est transmise par un organisme atteint, soit se forme spontanément, par exemple en raison d'un défaut génétique – peut «imposer» sa structure tridimensionnelle altérée à des protéines prions «saines». Dans le cadre de ce que l'on pourrait qualifier de réaction en chaîne, de plus en plus de protéines modifiées

s'accumulent finalement dans le cerveau. De nombreuses études biochimiques et génétiques sont venues étayer l'hypothèse des prions. À commencer par les observations faites par Adriano Aguzzi et d'autres scientifiques au début des années 1990: des souris auxquelles on avait supprimé la protéine prion endogène par manipulation génétique ne développaient pas la maladie si on les exposait à du tissu cérébral infecté.

### **Malgré tout, la recherche doit continuer**

Même si l'épizootie d'ESB est aujourd'hui enrayée, la recherche sur les prions reste d'une grande utilité, notamment lorsqu'il s'agit de découvrir des voies de transmission et des risques d'infection potentiels. Dans ce contexte, les expérimentations sur l'animal vivant sont incontournables. Ainsi, une étude menée sur plusieurs années par l'équipe d'A. Aguzzi sur des moutons atteints de scrapie a récemment montré que les prions étaient transmis à la génération suivante par le lait si les glandes mammaires des femelles allaitantes sont enflammées en raison d'une infection virale. On ne peut par conséquent exclure que des protéines prions modifiées puissent de cette manière arriver dans la chaîne alimentaire.

### **Diagnostic accéléré grâce au test sur le modèle Hamster**

Il est également nécessaire d'agir dans le domaine du perfectionnement du diagnostic. Jusqu'ici, il n'est possible de mettre en évidence de manière fiable une maladie à prion chez l'homme et l'animal qu'après l'apparition de symptômes, sur la base d'échantillons de tissu cérébral. Il est par conséquent urgent de disposer, en particulier en Grande-Bretagne, de tests diagnostiques permettant un tel dépistage dans des échantillons sanguins de personnes qui n'ont pas encore développé la maladie.

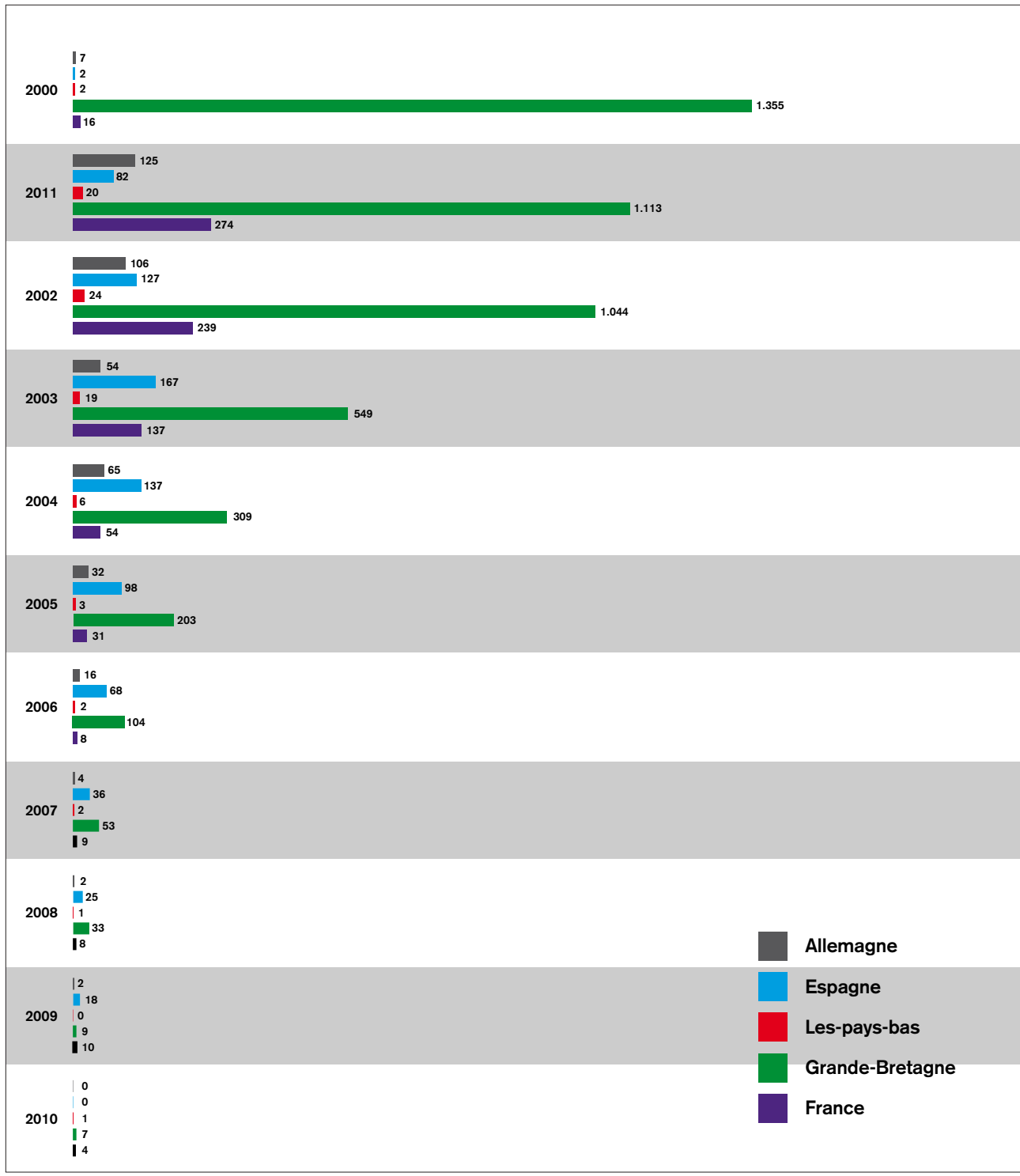


Fig. 2: Nombre de cas d'ESB dans les élevages de bovins en Europe entre 2000 et 2010

## «Nous disposons de Modèles animaux de prions très précis à l'aide desquels des maladies de civilisation telles que la maladie d'Alzheimer peuvent être étudiées plus avant.»

En effet, le nombre de personnes infectées par des protéines prions modifiées est peut-être largement supérieur aux quelque 200 personnes atteintes – en Grande-Bretagne principalement – d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ou d'ores et déjà décédées de cette maladie. Des études épidémiologiques et des expérimentations sur des modèles animaux donnent à penser que cette nouvelle forme de la MCJ a été déclenchée par la consommation d'aliments infectés par l'ESB. Des approches prometteuses, qui reproduisent des protéines prions modifiées dans un échantillon sanguin (processus comparable à la méthode PCR) afin d'en faire passer la quantité au-dessus du seuil de détection, ont déjà été testées avec succès sur des hamsters infectés.

Savoir qu'il existe toujours des personnes qui contractent la MCJ motive Adriano Aguzzi à poursuivre la recherche sur les prions. «Nous avons affaire à une maladie certes rare, mais conduisant inéluctablement à la mort – une tragédie pour chaque patient et ses proches.» A. Aguzzi estime que des études menées sur des cultures cellulaires sont tout à fait adaptées à la découverte de substances qui empêcheraient par exemple la dissémination de protéines prions modifiées dans l'organisme. «Néanmoins, les cellules en culture ne subissent aucun dommage suite à une infection à prion. Il est donc impossible de comprendre le processus qui mène aux conséquences de l'infection tant que l'on ne travaille pas sur un animal complet», déclare-t-il.

Il explique qu'à ce jour, par exemple, on ne sait toujours pas précisément pourquoi les protéines prions accumulées dans le cerveau entraînent la dégénérescence des cellules nerveuses. A. Aguzzi ajoute: «Les études sur des modèles animaux s'attellant à cette question pourraient finalement aussi contribuer à mieux comprendre d'autres maladies bien plus cou-

rantes.» Car l'accumulation de protéines endogènes mal repliées est également observée dans d'autres affections, notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou encore le diabète de type 2. «Nous disposons de modèles animaux de prions très précis à l'aide desquels des maladies de civilisation telles que la maladie d'Alzheimer peuvent être étudiées plus avant», explique le chercheur zurichois.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui bien que les chercheurs pratiquent déjà depuis bien des années d'innombrables expériences sur des cellules et des tissus et, à l'époque de la biologie des systèmes, acquièrent de plus en plus de connaissances grâce aux simulations sur ordinateur. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

### IMPRESSUM

Herausgeberin in Cooperation:



Basel Declaration Society, [www.basel-declaration.org](http://www.basel-declaration.org)

## Forschung für Leben

Münchhaldenstrasse 10  
Postfach  
8034 Zürich  
[info@forschung-leben.ch](mailto:info@forschung-leben.ch)  
[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch)  
[www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Autorin:  
Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion:  
Astrid Kugler «Forschung für Leben»