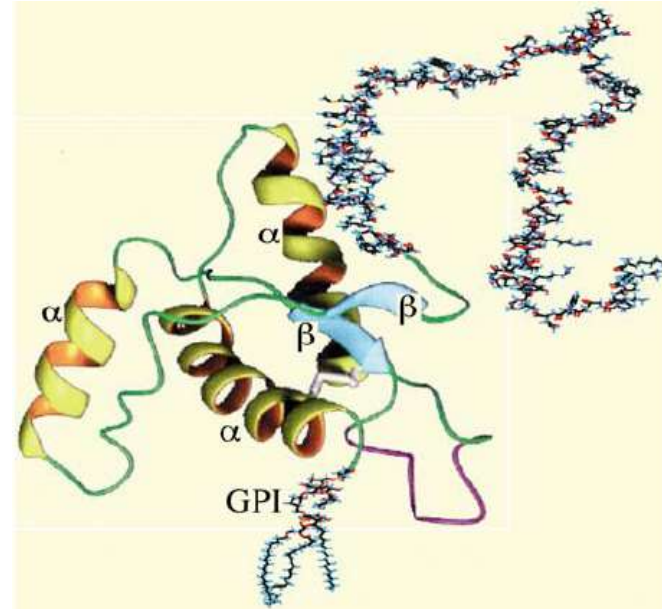


Agents Transmissibles Non Conventionnels (PRION)



Dr ketfi faculté de médecine de Sétif
Cours de microbiologie -2 année médecine dentaire
Année 2019-2020

DEFINITION

Un **prion est un agent pathogène constitué d'une protéine dont la conformation ou le repliement est anormal,
au contraire d'agents infectieux tels que les virus ou les bactéries, ou encore des parasites, **ne dispose pas d'acide nucléique (ADN ou ARN) comme support de l'information infectieuse

**On distingue les prions de mammifères qui infectent l'humain et différentes espèces animal

** Les prions de mammifères sont les agents causaux responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles (**EST**) ou **maladies à prion**

****** Parmi les EST les plus connues, on peut citer chez l'homme,
-les différentes formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob,
-l'insomnie fatale familiale (IFF),
-le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)
-le Kuru et chez l'animal,
--la tremblante du mouton et de la chèvre,
-l'encéphalopathie spongiforme bovine(ESB), l'encéphalopathie spongiforme féline,
l'encéphalopathie spongiforme du vison et le dépérissement chronique du cervidé (CWD pour Chronic Wasting Disease).

L'ensemble de ces maladies se caractérise :

****** par une dégénérescence du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) liée à la propagation ou multiplication des prions chez l'hôte infecté.

D'un point de vue anatomo-pathologique, on observe ainsi au niveau de
l'encéphale la formation de **vacuoles** (donnant un aspect **spongieux** au cerveau, d'où le nom de spongiforme dans EST), une mort des neurones , une gliose (multiplication des astrocytes et de la microglie) et l'accumulation d'une protéine de l'hôte, la **PrP^C** (**abréviation de protéine prion cellulaire, l'isoforme normale**), sous une conformation anormale (ou mal repliée) alors **dénommée PrP^{Sc}** (**abréviation de protéine prion de la scrapie**)

STRUCTURE

Le prion **pathologique ou protéine **PrP^{Sc}** est une forme spéciale de la protéine normale **PrP^C** qui est présente à l'état **naturel** et est impliquée dans le fonctionnement normal de la cellule.

Les fonctions de PrPC ne sont pas encore intégralement connues mais semblent essentielle

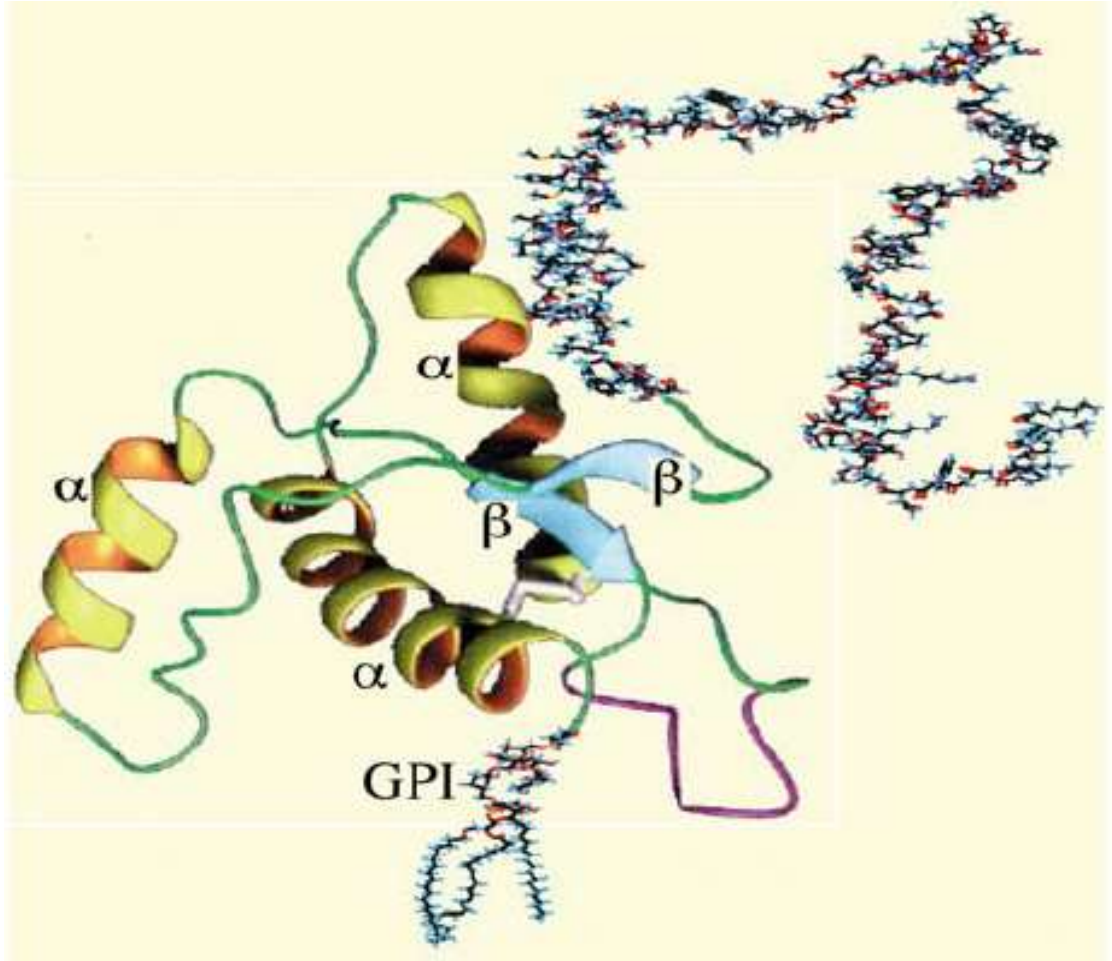
La protéine PrPC est impliquée dans le développement du système nerveux chez l'embryon. Chez l'adulte, elle est exprimée essentiellement dans le cerveau et la moelle épinière (neurones et glie)

le prion pathologique est une protéine **PrP^C repliée** différemment, noté **PrP^{Sc}**. La PrP^{Sc} résulte d'une modification de la structure tridimensionnelle

PrP^c

Fonctions supposées:

- Signalisation cellulaire
- Transport du cuivre
- Régulation du cycle cellulaire de certains rétrovirus (VIH)



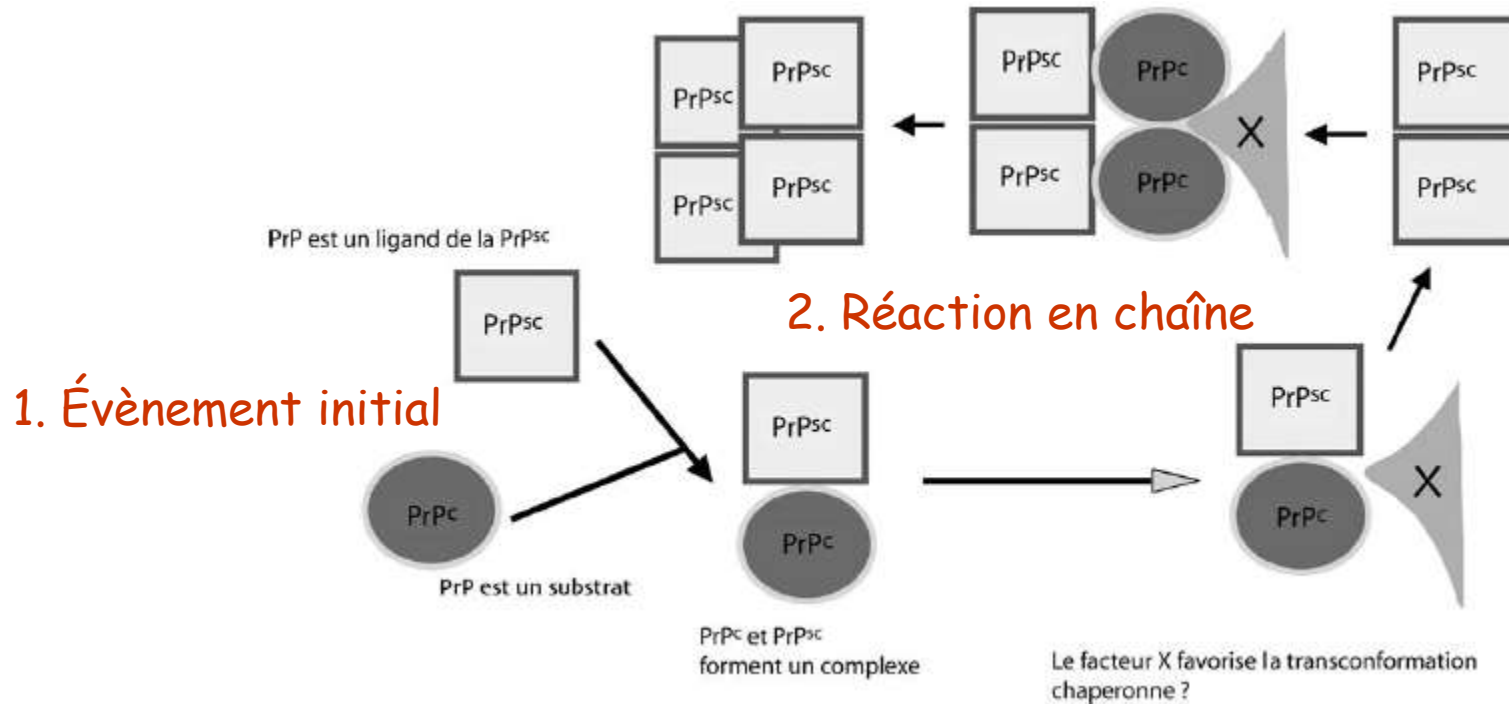
Elle provoque les *maladies à prions* (maladie de la vache folle ou encéphalopathie spongiforme bovine, maladie de Creutzfeldt-Jakob, tremblante du mouton, [Chronic Wasting Disease](#) ou maladie du dépérissement chronique des cervidés).

** Lors de l'infection, l'**agent prion, agent pathogène** responsable de l'infection, **pénètre** le neurone, où pour des raisons et par un mécanisme encore mal compris il **se multiplie**, en dépliant/repliant les protéines **PrP^C** en protéines **PrP^{Sc}**, forme qui **n'est plus dégradée par protéolyse** et qui, par accumulation dans la cellule, finit par la tuer et former des plaques de dépôts dans le cerveau.

Dans toutes ces maladies, **aucun acide nucléique (ADN/ARN)** n'a pu être spécifiquement associé à l'infectiosité, comme a pu l'être **la protéine PrP^{Sc}**....

On **parle d'agent transmissible non conventionnel**

Physiopathologie



Transconformation

PrP^c - PrP^{sc}

(d'après J. Safar, 1997)

maladies

Les maladies à prions provoquent une dégénérescence du système nerveux central qui est toujours fatale.

**Chez l'homme, il est responsable de *la maladie de Creutzfeldt-Jakob* qui se caractérise par une démence précoce aboutissant au décès.

La forme commune est sporadique (80 % des cas), atteignant le plus souvent le sujet âgé. Elle peut être rarement familiale, avec dans ce cas une implication du gène de la protéine prion

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Maladie Rare, ubiquitaire
- 1-2 nouveaux cas/an/million d'habitants
- 85% formes spontanées
- 10-15% formes familiales
- Existence de formes iatrogènes
- 1996, transmission de l'ESB à l'homme

DIAGNOSTIC

le diagnostic d'une maladie à prions est fait sur des prélèvements de tissus neurologiques obtenus **post-mortem**.

.. **Chez l'homme**, on utilise trois types de techniques permettant de faire le diagnostic de maladie à prions :

****la mise en évidence d'une triade de signes neuropathologiques (perte neuronale, astrogliose, vacuoles spongiformes) ;**

****la mise en évidence de dépôts de protéine prion par technique immunohistochimique ;**

****la mise en évidence de la protéine prion pathologique après traitement à la protéinase K par technique Western-Blot.**

.***Rarement** ,le prion peut être détecté à partir de tissu cérébral obtenu par biopsie.

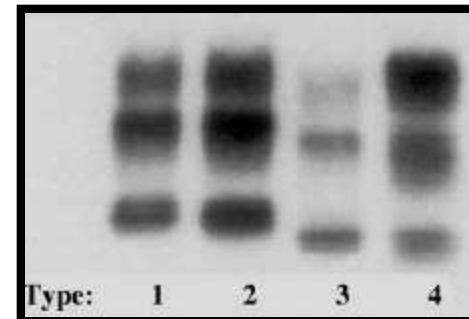
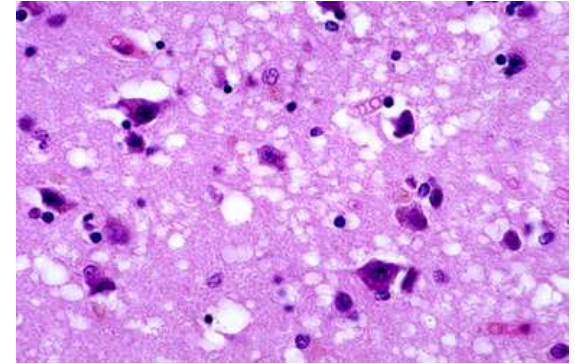
Enfin, lors d'une suspicion d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à la vache folle (v-MCJ), la recherche de la protéine prion pathologique peut être réalisée sur du tissu d'amygdale obtenue par amygdalectomie. Ce geste invasif ne doit être réalisé qu'avec des arguments solides pour la suspicion de v-MCJ.

***Malheureusement**, actuellement, du fait d'un manque de sensibilité, la recherche des prions ne se fait pas dans les liquides biologiques classiques (urines, sang ou liquide céphalo-rachidien). En gagnant en sensibilité (détection d'un faible nombre de particules), on espère pouvoir faire, dans l'avenir, un diagnostic par une simple prise de sang sur un sujet vivant.



Diagnostic

- Absence de tests biochimiques ou sérologiques
- Arguments cliniques
- Arguments neuropathologiques (spongiose, gliose, déperdition neuronale)
- Transmissibilité expérimentale
- Immunobiochimie fragment de SNC (résistance protéinase K, typage moléculaire par WB)



1+2 Spontanée
3 Iatrogène
4 vMCJ

➔ **POST MORTEM**

TRAITEMENT

Préventif

Il repose sur :

- la détection et l'élimination des animaux porteurs ;
- la détection des sujets à risque devant conduire à des précautions accrues lorsqu'ils nécessitent une exploration.
- Un vaccin est difficile à trouver du fait de la présence de la protéine normale dans l'organisme.

Curatif

Les principaux obstacles à un traitement efficace sont qu'il s'agit de maladies de l'**encéphale** séparé de la circulation sanguine *par une barrière hémato-encéphalique* empêchant le passage de la plupart des molécules.

ERADICATION

Le prion est une protéine solide (plutôt de petite de taille : 30 kDa), détruite essentiellement par les hautes températures (autoclave à 134 °C pendant 18 minutes) à une pression de 3 bars.

C'est pourquoi il est important de respecter scrupuleusement les 134 °C pendant 18 minutes.

Il existe également des méthodes chimiques telles que l'[eau de Javel](#) fraîchement diluée à 6° chlorométrique et la soude utilisées à température ambiante pendant 1 heure ou les produits qui répondent au protocole standard prion (voir le site ANSM) . Ne possédant pas de [métabolisme](#), il n'est guère vulnérable aux irradiations utilisées habituellement dans un but de stérilisation.

Cependant, aucune de ces méthodes n'offre une garantie absolue ; l'efficacité maximale est obtenue en associant un traitement chimique au traitement thermique.

Les déchets inactivés par ces méthodes doivent ensuite être incinérés dans un centre agréé.

En 2004, l'[Institut de génétique humaine](#) (IGH), à Montpellier, a déposé un brevet pour leur découverte de la dégradation par l'action combinée du [cuivre](#) et d'un agent oxydant comme l'[eau oxygénée](#)