

## L'encéphalopathie spongiforme bovine : commentaires sur un cyclone

Comme il a été largement rapporté dans la grande presse, un colloque international sur les prions s'est tenu à Paris les 18-20 mars\* qui a fait le point des connaissances scientifiques sur les encéphalopathies spongiformes animales et humaines. Les chercheurs britanniques participaient en grand nombre à ce colloque et ont rapporté les mesures qui ont permis de juguler l'épizootie bovine. Après avoir culminé en 1992 (34 828 cas déclarés), le nombre d'animaux malades a décliné rapidement, n'étant plus que de quelques milliers en 1995. L'annonce, quelques jours plus tard, par le gouvernement anglais qu'il envisageait d'abattre tout le cheptel a fait l'effet d'une bombe.

L'heure était grave, en effet, car on ne pouvait passer sous silence le fait que l'épizootie bovine pouvait être responsable de maladies de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme : dix cas d'encéphalopathie spongiforme se sont récemment déclarés, avec un tableau clinique qui semble un peu particulier par le jeune âge des malades, la prédominance initiale des manifestations psychiatriques, l'absence des signes électroencéphalographiques usuels, soulevant la possibilité que cette maladie nouvelle soit transmise de la vache à l'homme par la nourriture [1].

### L'agent infectieux

Toute la difficulté de l'étude de ces maladies vient de ce que l'agent infectieux, non conventionnel, est encore largement inconnu et qu'on ne dispose pas d'examen biologique permettant de porter le diagnostic avant la survenue des signes cliniques. La protéine du prion (PrP) est le constituant principal de particules protéiques qui s'accumulent dans le système nerveux lors d'encéphalopathies dégénératives animales ou humaines (Tableau I). Il s'agit d'une protéine normalement synthétisée sans accumulation physiologique ; dans ces encéphalopathies, au contraire, elle a tendance à former des structures oligomériques et à s'accumuler. Dans ce cas, sa séquence est normale mais elle a subi une modification post-traductionnelle qui la rend insensible aux protéases. Dans les cas plus rares de maladie familiale la séquence anormale favoriserait à elle seule sa conversion spontanée en une forme insensible aux protéases, permettant son accumulation. Cette protéine pathologique s'accumule proportionnellement à son titre infectieux et est le constituant majeur des particules infectieuses. Ainsi, l'agent infectieux semble uniquement protéique, le pouvoir infectieux résidant dans un changement conformationnel inducible par la protéine anormale [2, 3]. Cette hypothèse, brillamment soutenue depuis 10 ans par Prusiner [4], n'élimine cependant pas totalement des hypothèses plus classiques faisant de la protéine PrP le récepteur d'un agent infectieux conventionnel [5].

La tremblante du mouton, ou scrapie, est la mieux étudiée de ces maladies. Elle n'est pas univoque, les signes cliniques dépendant de la « souche ». Quatorze souches de scrapie ont été décrites, donnant chacune, lorsqu'elles sont transmises à la même dose et par la même voie, la même durée d'incubation et les mêmes symptômes spécifiques, cliniques et neuropathologiques. Il est intéressant de noter que l'encéphalopathie spongiforme bovine, quant à elle, est très univoque : la durée d'incubation chez la vache est très constante, comprise aujourd'hui entre 4 et 5 ans, les signes cliniques sont stéréotypés à type de troubles du comportement avec appréhension et nervosité, difficultés locomotrices dominées par une ataxie des membres postérieurs, amaigrissement, troubles posturaux et sensoriels à type d'hyperesthésie. Inoculée à une race donnée de souris, la durée d'incubation et les signes cliniques sont toujours les mêmes chez la souris ainsi que les signes neuropathologiques. Il n'existerait donc qu'une seule souche de prion infectieux bovin, responsable de la maladie développée par toutes les vaches atteintes (et pas seulement les vaches anglaises), par le chat, contaminé donc vraisemblablement à partir de la vache, de même que de celle présentée par les ruminants du jardin zoologique de Londres [6].

### La transmission bovine

Le mode de contamination initial des troupeaux bovins anglais est maintenant à peu près connu : pendant plusieurs années, l'utilisation de farines à base de viande et d'os contaminés par

\* IIIrd international symposium on Transmissible subacute spongiform encephalopathies: prion diseases. (Protection against transmission risks), organisé par le Centre de recherches du service de santé des armées, la DGA et le CEA. Ecole d'Application du Centre de Santé des Armées, Val de Grâce, Paris, France.

| Tableau I   |                                      |                        |
|---|--------------------------------------|------------------------|
| LES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES NATURELLES DE L'HOMME ET DE L'ANIMAL |                                      |                        |
| Première Hôte   | Maladie                              | Date de la description |
| Mouton  | Tremblante                           | vers 1730              |
| Chèvre  | Tremblante                           | ?                      |
| Mouflon   | Tremblante                           | 1992                   |
| Homme   | Kuru                                 | vers 1900              |
|   | Maladie de Creutzfeldt-Jakob         | 1920                   |
|   | Syndrome de Gerstmann                |                        |
|   | Straussler-Scheinker                 | 1926                   |
|   | Insomnie familiale fatale            | 1986                   |
| Vison   | Encéphalopathie spongiforme du vison | 1947                   |
| Wapiti et cerf-mulet des Rocheuses  | Maladie du dépérissement chronique   | 1967                   |
| Vache   | Encéphalopathie spongiforme bovine   | 1985                   |
| Nyala   |                                      | 1986                   |
| Gemsbok*  | Encéphalopathie spongiforme          | 1987                   |
| Elan du Cap, oryx d'Arabie, grand koudou  |                                      | 1989                   |
| Chat  | Encéphalopathie spongiforme féline   | 1990                   |
| Autruche*   | Encéphalopathie spongiforme          | 1991                   |
| Guépard*, puma*   | Encéphalopathie spongiforme          | 1992                   |

\* Transmissibilité non démontrée. (Adaptée de [6]).

des tissus nerveux d'animaux malades, incorporées aux aliments comme complément protéique, a permis aux bovins de s'infecter et d'amplifier à chaque cycle le pouvoir infectieux de ces farines. Mais pourquoi la maladie est-elle apparue entre 1981 et 1982 alors que le bétail est nourri avec ces farines depuis 1960 ? Il semble que l'abandon de l'extraction des graisses par solvant organique ait augmenté la contamination des farines par un agent *scrapie-like* et que la soudaineté de cet événement ait exposé la population bovine à une quantité d'agent infectieux suffisante pour provoquer la maladie clinique. D'où venait cet agent *scrapie-like* ? On ne peut l'affirmer ; on a longtemps pensé, du fait de la préva-

lence importante de la tremblante du mouton, que l'agent venait des ovins infectés, mais le caractère univoque de la maladie bovine peut aussi faire envisager une origine bovine.

Le problème posé actuellement concerne les autres modes de transmission : la voie verticale c'est-à-dire de la vache au veau, et la voie horizontale, à l'intérieur du troupeau. L'élimination de la source alimentaire de contamination permet une meilleure approche du rôle éventuel d'une transmission maternelle. Depuis le début de l'épizootie jusqu'en 1993 on a dénombré 310 veaux développant la maladie nés de mère infectée, ce qui représente une faible proportion du cheptel britannique de caractère équi-

valent. D'autre part, l'incidence de l'encéphalopathie spongiforme dans la population issue de vaches infectées est remarquablement semblable à celle qui pourrait être prédite si l'aliment était bien la seule source de l'infection. Enfin, parmi les 316 bovins nés de mère infectée et les 316 bovins témoins suivis par le Laboratoire vétérinaire central de Weybridge seuls quatre cas avaient été diagnostiqués en décembre 1992, mais tous étaient nés avant l'interdiction de juillet 1988 de compléter l'alimentation des ruminants par des protéines issues des carcasses. L'expérience étant menée en double aveugle, on ne sait pas à quel groupe appartiennent les animaux infectés. La transmission maternelle est donc considérée comme possible mais pourrait atteindre un niveau trop faible pour être détectée. Il faut noter, cependant, que celle-ci a été mise en évidence chez les ruminants captifs du jardin zoologique [6]. Aucune contamination par la semence des taureaux n'a été observée. Enfin, on n'a montré aucune transmission par contact rapproché (morsure, coït) entre animaux sains et malades.

L'épidémiologie ne fournit aucun élément de suspicion quant à la transmission indirecte chez les bovins et la très faible incidence au sein des troupeaux ne milite pas en sa faveur (70 % des troupeaux infectés ont connu au plus trois cas [6]). En revanche, en ce qui concerne les moutons et les chèvres, l'infection pourrait se transmettre grâce à la persistance de l'agent infectieux dans la pâture. L'infectivité persiste dans le sol pendant au moins trois ans dans les conditions naturelles, ce qui pose un problème quant à la sécurité de l'enfouissement des carcasses d'animaux malades, et a fait bannir l'utilisation de protéines d'abats bovins dans les engrais [6].

Nous ne dirons que quelques mots de la diffusion de l'agent infectieux chez la vache : après contamination par voie digestive, on trouve l'agent infectieux dans l'iléon, puis dans le système lymphatique et réticulo-endothélial, la rate, le thymus. La durée de la phase d'incubation dépend en partie de cette première phase extraneurale, et le déclenchement de la maladie dépend de l'envahissement du systè-

me nerveux central par l'agent. Malgré de très nombreuses études, on n'a jamais pu mettre en évidence d'agent infectieux dans le muscle ou le lait.

### Les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines

Depuis la première description en 1920 par Creutzfeldt, quatre maladies à prions ont été caractérisées. En ce qui concerne la maladie de Creutzfeldt-Jakob, 5 % à 15 % des cas sont génétiques, à transmission autosomique dominante, les autres cas sont d'allure sporadique ou iatrogéniques, et chacun se rappelle la contamination des enfants traités par l'hormone de croissance extractive [7]. La maladie de Gertsman-Straüssler-Scheinker est familiale à transmission autosomique dominante [6]. Le kuru, apparu dans la tribu «Fore» de Nouvelle-Guinée-Papouasie, avait une transmission par voie essentiellement digestive; elle était apparue aux environs de 1900 dans une tribu cannibale dont les rites funéraires comportaient l'ingestion du cerveau et des viscères des morts. Sans doute un des membres de la tribu avait-il un jour contracté une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique et contaminé, lors de ces rites, un ou plusieurs individus. Le phénomène s'était naturellement amplifié à chaque génération (comme pour l'encéphalopathie spongiforme bovine), si bien qu'au plus fort de l'épidémie, 90 % des femmes en mouraient. L'identification du mode de contamination en 1957 par Gadjusek a entraîné l'arrêt de ces pratiques et la disparition du kuru : aucun cas n'a été recensé chez les sujets nés après 1959 [6]. La quatrième maladie, à mode de transmission autosomique dominant, de découverte récente (*m/s n° 4, vol. 8, p. 397*), est l'insomnie familiale fatale dont on n'a établi que très récemment la transmissibilité (*m/s n° 10, vol. 11, p. 1499*). Des mutations dans le gène *PrP* sont décrites dans toutes les formes familiales de ces maladies. Les sites de mutation différents sont sans doute responsables de la variété de leur tableau clinique. Elles sont toutes transmissibles à l'animal par inoculation intra-cérébrale.

### La barrière d'espèce

Lorsque la maladie est transmise d'une espèce à l'autre, la durée d'incubation est importante au premier passage et parfois la maladie ne se développe même pas cliniquement. Par exemple, l'inoculation à la souris d'agent issu du hamster est suivie d'une période d'incubation de 500 jours, puis cette durée diminue et se stabilise autour de 140 jours aux passages suivants. En revanche, cette barrière n'existe pas chez les souris transgéniques porteuses du gène *PrP* de hamster.

L'homme a cohabité près de trois siècles avec des ovins atteints de tremblante sans qu'on ait pu déceler de transmission de la maladie. La tremblante naturelle du mouton est très répandue en Europe, et pourtant les encéphalopathies spongiformes humaines n'y sont pas plus fréquentes que dans les pays ne connaissant pas la tremblante (l'Australie). La tremblante a été importée au Japon il y a quelques décennies, le taux d'encéphalopathies humaines n'a pas varié. Pourquoi l'encéphalopathie spongiforme bovine, qui est beaucoup moins infectieuse et contagieuse que la tremblante, se transmettrait-elle à l'homme? Nous rapportons très récemment le travail de Collinge *et al* (*m/s n° 3, vol. 12, p. 424*) qui a fabriqué des souris transgéniques exprimant le gène *PrP* humain : ces souris sont très sensibles au développement d'une encéphalopathie après inoculation d'extraits de cerveau de malades décédés de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. En revanche, elles se sont avérées insensibles à l'agent de l'encéphalopathie bovine (plus de 300 jours de suivi), ce qui avait fait espérer que l'homme ne serait pas sensible, lui non plus, à cet agent. La grande inquiétude actuelle concerne l'éventualité d'une contamination de l'homme et toutes les études négatives que nous avons rapportées perdent leur signification s'il s'avère que des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob sont dus à l'agent de la BSE. Seuls des travaux de caractérisation des agents en cause pourront permettre de montrer un lien entre ces cas et la maladie bovine. Si cette hypothèse correspondait à la

réalité, la contamination serait ancienne, et aurait pu survenir par l'alimentation. Faut-il avoir été exposé de façon répétée à l'agent infectieux ? on sait que ce mode de contamination, chez la souris, est 125 000 fois moins actif que la voie intra-cérébrale; mais si les résultats montraient qu'à ce sujet on ne peut extrapoler de l'animal à l'homme, et que l'encéphalopathie spongiforme bovine, très peu transmissible entre vaches, l'était beaucoup plus à l'homme ? La maladie frappe-t-elle et frappera-t-elle des sujets ayant une grande sensibilité génétique, comme cela a été montré chez les ovins ?

Nous n'avons pas à juger de l'opportunité d'abattre aujourd'hui les troupeaux ; l'élément un peu surprenant est que cette décision survienne au moment où l'épizootie semblait jugulée : on ne voit plus d'animal infecté né après 1992 nous ont dit les vétérinaires anglais. Cependant, cet abattage massif, sorte de sacrifice dont on espère qu'il sera expiatoire, a probablement une dimension plus psychologique que scientifique. Mais les mesures d'interdiction d'incorporation de viande contaminée dans l'alimentation bovine ont-elles été respectées ? Ce qu'on lit dans la grande presse sur l'inadéquation des contrôles vétérinaires pourrait être très alarmant.

D.D.  
E.B.

1. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibiero K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996 ; 347 : 921-5.
2. Liautaud J. Les prions sont-ils des protéines chaperonnes mal repliées ? *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 55-7.
3. Pagès J. Encéphalopathies spongiformes et prions, liaison fatale ? *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1404-8.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 ;216 : 136-44.
5. Manuelidis EE, Manuelidis L. A transmissible Creutzfeldt-Jakob disease-like agent is prevalent in the human population. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 7724-8.
6. Reibel S. *Encéphalopathie spongiforme bovine. Épidémiologie et implications*. Paris : Polytechnica, 1994.
7. Billette de Villemeur T. Maladie de Creutzfeldt-Jakob : l'intrication du gène de la PrP, d'un agent non conventionnel et de l'hormone de croissance. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 584-5.