

EPIDEMIOLOGIE DES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES DE L'HOMME*

L. COURT ⁽¹⁾

RESUME : *L'épidémiologie des encéphalopathies spongiformes subaiguës humaines (E.S.S.A.) (ou encéphalopathies spongiformes transmissibles de l'Homme) commence avec l'oeuvre de Gajdusek et Gibbs qui au National Institute of Health ont su, à partir des années 60, décrire un puzzle qui les conduisit à démontrer pour la première fois le caractère transmissible d'une affection dégénérative du système nerveux central. Ces maladies sont au nombre de deux chez l'Homme, le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (C.J.), ou le syndrome de Gerstmann, Straussler Scheinker (G.S.S.), qui lui est étroitement associé. Hadlow fit le rapprochement avec la tremblante du mouton (scrapie), de la première maladie humaine, le kuru, décrite en 1957 par Gajdusek et Zigas chez l'ethnie Fore de Papouasie-Nouvelle Guinée. Aux critères cliniques et anatomopathologiques, l'évolution le plus souvent rapide et toujours inexorable au terme d'une période d'incubation longue, avec une atteinte de la substance grise associant perte neuronale, gliose, spongieuse sans réaction inflammatoire, s'ajoutait le critère de transmission aux primates, aux rongeurs et aux carnivores. Cette transmission est obtenue facilement par voie intracérébrale ou intraoculaire, mais elle est aussi possible par voie sous-cutanée, intramusculaire, intrapéritonéale, intraveineuse et orale. Le kuru, au taux d'occurrence important de 1 % en 1960, plus fréquent chez les femmes, est une maladie actuellement en voie de disparition, avec la fin des pratiques de cannibalisme rituel. L'étude épidémiologique de l'affection et les recherches ethnographiques concernant les Fore ont mis en évidence qu'aucun facteur ne pouvait être retenu en dehors de l'endocannibalisme.*

La maladie de C.J., dont l'endémie n'est connue avec précision qu'aux Etats-Unis et en Europe occidentale et centrale, au Chili et en Israël, est une affection rare de la deuxième partie de la vie (taux d'occurrence égal à 1/10⁶ en moyenne), qui, comme une variante, le syndrome de G.S.S., se présente sous la forme de cas sporadiques ou familiaux. S'il est possible d'individualiser des cas de maladie de C.J. iatrogène (greffe de cornée, greffe de dure-mère, inoculation intracérébrale par électrodes d'électroencéphalographie contaminées ou matériel de neurochirurgie, utilisation d'hormone de croissance obtenue à partir de pool d'hypophysés), il n'existe aucune relation biunivoque de passage entre la tremblante et la maladie humaine, aucun facteur épidémiologique alimentaire, professionnel, ou de proximité permettant de mettre en évidence la moindre relation entre les deux affections.

* Texte de l'exposé présenté le 29 mai 1991.

(1) Centre de recherches du Service de santé des Armées, B.P. 87, 38702 La Tronche Cedex.

Comme dans les maladies de l'animal, naturelles ou expérimentales, la tremblante des ovins et des caprins, l'encéphalopathie du vison et l'encéphalopathie spongiforme des bovins (BSE), il existe des prédispositions génétiques ; l'existence de foyers dans certaines ethnies (juifs d'origine lybienne, etc.) comme les cas familiaux ou le syndrome de G.S.S. sont les exemples les plus caractéristiques. Les propriétés physico-chimiques et biologiques des éléments infectieux atypiques responsables de ces affections se caractérisent par leur extrême résistance aux agents physiques et chimiques, à l'exception des hypochlorites ou des oxydants puissants. Ils sont étroitement associés à une protéine normale du cerveau la PrP décrite par Prusiner, initialement chez le hamster, et retrouvée dans tout le règne animal.

Cette association, décrite sous la forme des fibrilles associées de la scrapie (SAF) par Merz, de bâtonnets par Prusiner surtout dans la tremblante expérimentale, est le témoin d'une dysrégulation protéique, dont le mécanisme est actuellement inconnu. Elle s'accompagne de divers types de mutation sur l'allèle du gène de la PrP mis en évidence dans certains C.J. expérimentaux et dans la tremblante expérimentale. L'introduction dans le génome d'une souris normale de cette anomalie de codage provoque la maladie, mais il est impossible actuellement d'expliquer le caractère transmissible de ces affections et d'affirmer la présence d'une information génétique spécifique. Il est possible que ces affections entrent dans un cadre nosologique plus large et que cette dysrégulation protéique et l'existence du codage anormal associé puissent être induites par une mutation ou un agent infectieux atypique. L'apparition de la BSE à partir d'une contamination orale (ingestion répétée de protéines avec un taux élevé d'éléments infectieux) par des aliments enrichis en protéines et du même coup en éléments infectieux, sa diffusion au chat domestique posent le problème, dans des conditions similaires, d'un éventuel passage aux primates.

SUMMARY :The epidemiology of human subacute spongiform encephalopathies (HSASE) or human transmissible spongiform encephalopathies, starts with the work of Gajdusek and Gibbs. At the National Institute of Health they succeed, from the 1960's in describing the jigsaw which led them to prove for the first time the transmissible characteristic of a central nervous system degenerative disease. These diseases are two in man : kuru and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) or Gerstmann, Straussler Scheinker (GSS) Syndrom, closely linked to it. Hadlow saw the similarities between scrapie in sheep and kuru, described in 1957 by Gajdusek and Zigas in the Fore from Papua-New Guinea. To the clinical and anatomopathological signs, the evolution most of the time quick and always inexorable after a long incubation time, with localisation to the grey matter, linking a loss of neurons, gliosis, spongiosis without inflammatory reaction, was added transmissibility to primates, rodents and carnivores. This transmission is easily obtained through intracerebral or intraocular routes but, it is also possible through subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal, intravenous and oral routes. The kuru with an important occurrence rate of 1 % in 1960, more frequent in women, is now disappearing, with the end of ritual cannibalism habits. The epidemiological study of the disease and the ethnographic researches on the Fore showed that no other factor except endocannibalism could be used to explain it.

CJD, whose endemic is only known with prevision from USA, Western and Centrale Europe, chile and Israël is a rare disease of the second half of lifetime (occurrence rate equal to $1/10^6$ on average), appears, like its variant, GSS Syndrom, as sporadic or family cases. It is possible to identify CJD cases with a iatrogenic origin (cornea transplant, meninx transplant, intracerebral inoculation with contaminated electroencephalographic electrodes or any neurosurgical material, the use of growth hormone coming from pooled pituitary glands), but there is no biunivocal

relationship of transmission between scrapie and human disease, no alimentation, professional or proximity epidemiological factor leading to any evidence of the smallest relationship between the two diseases. As in natural or experimental animal diseases, sheep and goat scrapie, mink encephalopathy or bovine spongiform encephalopathy (BSE), genetic predispositions exist. The existence of outbreaks in special ethnical groups (Jew from Libya...) like family cases or GSS syndrome are the most typical examples. The physical, chemical and biological properties of the atypical infectious agents are characterized by their high resistance to physical and chemical agents, except strong hypochlorites and oxidizers. They are closely linked to a normal protein found in the brain, PrP, described by Prusiner, at first from a hamster and then found in the whole animal kingdom.

This association, described by Merz as scrapie associated fibrils (SAF), by Prusiner as rods, especially in experimental scrapie, is the proof of a protein dysregulation, whose mechanism is unknown. It is linked to different kind of mutations on the PrP gene allele, as seen in some experimental CJD and scrapie. The introduction in the genome of a normal mouse of this code anomaly gives the disease, but it is still impossible to explain the transmissible character of these diseases and to invalidate the presence of a specific genetic information.

It is possible that these affections belong to a larger nosological frame and that this protein dysregulation and the existence of the linked abnormal coding could be induced by a mutation or by an atypical infectious agent.

The apparition of BSE through an oral contamination route (repeated ingestions of proteins with a high level of infectious elements) through proteins enriched food stuff and, in the same time, with infectious elements, its spread to domestic cats ask the question, now, in similar conditions, of its possible passage to primates.

*
* *

Evoquer l'épidémiologie des encéphalopathies spongiformes transmissibles de l'Homme, c'est décrire la construction d'un puzzle remarquable que l'on doit à la démarche intellectuelle de l'école du N.I.H. de Gajdusek et Gibbs Jr (Laboratory of Central Nervous System Studies, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes) et des collaborateurs dont ils ont suscité l'enthousiasme. Le vocable d'encéphalopathie spongiforme subaiguë (E.S.S.A.) transmissible (Subacute Spongiform Encephalopathy) était créé par Gibbs et Gajdusek en 1968, dans une série d'articles où, reprenant la description de la transmission au chimpanzé du kuru et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (C.J.), ils regroupaient ainsi un ensemble de maladies de l'Homme et de l'animal.

Ces maladies d'étiologie absolument inconnue se caractérisent par une période d'incubation longue et cliniquement silencieuse, une évolution toujours fatale, le plus souvent rapide, sans aucun signe inflammatoire ni immunologique décelable, leur transmission à l'animal et l'existence de lésions du système nerveux central (S.N.C.) caractéristiques affectant la substance grise (S.G.).

Ces lésions dont la description a été récemment mise au point par Bek et al. [1966 et 1969], Lambert et al. [1972], Hauw et Escourolle [1980] consistent en une gliose astrocytaire associant hypertrophie et prolifération souvent importante, une raréfaction des corps cellulaires neuronaux de certaines régions du cerveau, l'absence de tout infiltrat cellulaire mononucléé, de toute réaction inflammatoire, et surtout une spongiose.

Cette spongieuse, diffuse, variable, répartie inégalement dans la S.G. est formée de cavités neutrophiles de taille variable, constituées de vacuoles cytoplasmiques, surtout astrocytaires, de dilatations focales, de prolongements cellulaires et de cavités complexes de grande taille, plus ou moins cloisonnées.

Les maladies humaines étaient le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les maladies animales, la tremblante et l'encéphalopathie du vison. Le rapprochement de ces affections, en apparence bien différentes mais connues depuis longtemps, est toutefois récent. C'est en effet Hadlow qui, travaillant alors avec Gordon sur la tremblante du mouton et des chèvres dans le laboratoire du Agricultural Research Council à Compton en Angleterre, consulté sur l'étiopathogénie d'une maladie découverte et décrite en Papouasie par Zigas et Gajdusek [1957], avait fait le rapprochement entre les lésions neuropathologiques de cette affection et celles de la tremblante du mouton et de la chèvre (scrapie).

La tremblante, connue depuis plus de deux siècles en Europe, sous de nombreux vocables, avait été importée dans le Michigan, depuis 1942 seulement [Thorp et al., 1952 ; Palmer, 1957] et posait des problèmes sérieux au Ministère de l'Agriculture des Etats-Unis. L'école vétérinaire française, depuis la description de la tremblante par Girard en 1821, cité par Berger [1829], avait, de 1829 à 1908, consacré de nombreuses publications à la maladie du mouton. Son aspect contagieux et/ou génétique avait été souligné par Besnoit en 1899 qui avait remarqué deux aspects, la vacuolisation en bulles de savon des neurones de l'encéphale et le caractère infectieux de la maladie. En 1936, Cuillé et Chelle réalisaient la première transmission en 14 mois au mouton d'une tremblante ovine par inoculation intraoculaire d'une suspension de moelle épinière d'un sujet malade ; ce caractère transmissible était confirmé par une seconde expérience en 1938.

Par ailleurs, la préparation d'un vaccin à partir d'extraits cérébraux de mouton en Grande-Bretagne, contre le looping-ill, avait entraîné une épizootie notable de tremblante, à la fin de la seconde guerre mondiale.

En 1959, suscité par les observations de Hadlow, un programme d'étude de transmission à l'animal, du kuru et d'une autre maladie dégénérative du S.N.C. connue depuis 1920, la maladie de C.J., était entrepris par l'équipe de Gajdusek et de Gibbs ; ce programme était étendu, par ailleurs, à d'autres maladies dégénératives chroniques du S.N.C., mais qui étaient bien différentes des E.S.S.A.

Le succès des transmissions de ces affections aux primates (le kuru en 1966 et la maladie de C.J. en 1968), puis aux carnivores et aux rongeurs allait découvrir un champ de recherches nouveau en démontrant le caractère transmissible de certaines affections dégénératives du S.N.C. de l'Homme. Ces recherches se rapportaient aux caractères étiopathogéniques de ces affections humaines et animales, aux propriétés physico-chimiques des agents infectieux responsables de ces maladies, à leur nature, à la pathologie expérimentale de ces affections, mais aussi à leur description clinique et à la connaissance des facteurs épidémiologiques, aux réactions de l'hôte et aux facteurs génétiques de sensibilité.

La mise en parallèle des affections humaines et animales posait immédiatement le problème de leurs éventuelles formes de passage ; existait-il des relations entre le développement de la tremblante naturelle et l'apparition des maladies humaines ? La description de l'encéphalopathie du vison [Hartsough et al., 1965 ; Marsh et al., 1975, 1979], puis de quelques cas de tremblante sur des daims [Williams et al., 1980, 1982a-b, 1986] dans des réserves et surtout l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme des bovins en Grande-Bretagne [Wells et al., 1987], comme le passage au chat domestique, ont donné à ces maladies un éclairage particulier.

Suscitant un regain d'intérêt, elles évoquent en toile de fond le risque d'une éventuelle transmission à l'Homme.

Quel est, à l'analyse de ce risque, l'apport des études épidémiologiques, de pathologie expérimentale et de biologie moléculaire les plus récentes ? Malgré un développement fructueux de recherches remarquables au service d'un concept nouveau, l'identification d'une dysrégulation protéique rencontrée dans toutes ces affections, à l'origine de la découverte d'une protéine anormale PrP-Sc, ou protéine du prion [Prusiner, 1981, 1982], la plupart des questions concernant la nature et l'épidémiologie de ces affections demeurent sans réponse. Elles conduisent néanmoins à de nombreuses hypothèses. Les encéphalopathies spongiformes humaines transmissibles sont toutes des affections lentes du système nerveux central, concept créé par Sigurdsson [1954], à propos de maladies du mouton ; elles sont dites à "virus" non conventionnels, par opposition aux maladies lentes à virus conventionnels. Le vocable de "maladie à prion" apparaît avec les travaux de Prusiner, Diener, Mac Kinley [1982] ; celui de "virino" avait été créé par l'Ecole anglaise de Dickinson, Kimberlin, Fraser et Hunter.

Actuellement, les encéphalopathies spongiformes subaiguës à virus non conventionnels sont, chez l'Homme, le kuru et la maladie de C.J., et sa forme associée le syndrome de Gerstman, Strausler, Schönker ; chez l'animal, la tremblante des ovins et des caprins, l'encéphalopathie du vison, la tremblante du daim, l'encéphalopathie spongiforme des bovins et l'encéphalopathie spongiforme du chat.

Toutes ces affections naturelles de l'animal et de l'Homme sont transmissibles à l'animal dans certaines conditions, avec des périodes d'incubation variables mais généralement longues, et tous les éléments infectieux atypiques, virus non conventionnels, "virino", "prion" ont des propriétés physico-chimiques toutes très voisines, les plus remarquables étant leur extrême résistance aux agents physiques et chimiques, à la chaleur, aux rayonnements U.V. et ionisants (tableaux I, II, III).

Tableau I : Propriétés physiques et chimiques des agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

- Grande résistance aux

solvants organiques et alcools
fluorocarbone
solutions détergentes
chloroforme
perchlorate
acide périodique
formol
glutaraldéhyde
bêta-propiolactone
chélateur (E.D.T.A.)
nucléases (ribonucléase A et III, désoxyribonucléase I)
cisplatine
chaleur (80°C) (non inactivé complètement à 100°C)
UV 254 nm
radiations ionisantes gamma
ultrasons

- Inactivable par les U.V. dans certaines conditions atypiques

237 nm / 6 x 254 nm
220 nm / 50 x 254 nm

**- Souvent mais pas toujours associé à des fibres pseudo amyloïdes
(SAF : Scrapie Associated Fibrils)**

- Inactivable par

l'eau de javel solution d'hypochlorite à 0,5 %
la soude 0.1-0.3
le périodate de sodium 0,5 %
l'urée 5.8 M
le 2 chloroéthanol 80 %
le phénol 10 %
le chlorure de lithium 12 M
le thiocyanate de K 6M
une solution de chloroforme-méthanol 2/1
le permanganate de potassium
le triton X - 100
le thiocyanate de guanidium 0,2 M
l'hydrochlorure de guanidium 0,2 M
le dodecyl sulfate de Na
le lauryl sarcosinate de Na

Seuls les composés oxydants, solution d'hypochlorite, périodate de sodium ont une action d'inactivation très efficace.

Tableau II : Propriétés biologiques des agents
des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

- **Longue période d'incubation cliniquement silencieuse**
(mois, année, dizaine d'années)
- **Absence de processus inflammatoire** (tissu-sérum-L.C.R.)
- **Pathologie progressive chronique** (évolution lente)
- **Evolution toujours fatale, inexorable, sans rémission, sans période de récupération.**
- **Histopathologie caractéristique**
 - gliose
 - perte neuronale
 - spongiose
 - sans réaction cellulaire inflammatoire
- **Absence de production d'interféron directement ou par l'intermédiaire de virus associés**
- **Aucune sensibilité à l'interféron**
- **Absence de tout virus conventionnel associé** (> 30 virus)
- **Absence de tout acide nucléique démontrable par hybridation ou transfection**
- **Absence de tout antigène**
- **Absence de réaction auto-immune**
- **Pathogénie non influencée ni par immunodépression ni par immunomodulation ni par**
 - ACTH
 - corticoïdes
 - cyclophosphamide
 - radiations ionisantes
 - sérum anti lymphocytaire
 - thymectomie ou splénectomie
 - la souris "nude" athymique
- **Aucune altération des fonctions cellulaires des lymphocytes B et T in vivo, in vitro**
- **Aucun effet cytopathologique chez la cellule infectée in vitro**
- **Susceptibilité individuelle variable de l'hôte après infections à dose élevée**
- **Susceptibilité variable, virulence et pathogénie de différentes espèces**
- **Modifications de la relation à l'hôte après passages successifs dans le sens de la période d'incubation plus courte et de maladie plus typique.**

Tableau III : Propriétés classiques des "virus" non conventionnels.

- Filtrage sur filtre au pore moyen de 25 nm (treiblante) 100 nm pour le kuru et le C.J.
 - Réplication de 10^5 à 10^{11} /g cerveau
 - Pathologie : réplication dans la rate, le système réticulo-endothélial et le cerveau
 - Adaptation à des hôtes nouveaux par diminution de la période d'incubation
 - Contrôle et susceptibilité génétique dans de nombreuses espèces
maladie familiale de C.J.
treiblante naturelle du mouton
treiblante expérimentale de la souris
 - Mise en évidence de différentes souches
 - Spécificité d'un hôte pour une souche donnée
caractéristiques pour un hôte donné
par une pathologie donnée
et une virulence donnée
 - Hydrophobicité de l'élément infectieux atypique
tendance à la réalisation d'agrégats
tendance à l'association avec la membrane plasmique
 - Identification par western blot d'une protéine anormale dans le tissu cérébral humain dans
81 % de maladie de C.J.
77 % de syndrome de G.S.S.
77 % de kuru
- Protéine identique à la PrP-Sc ou peu différente dans 70-80 % des cas à la période d'état.**

LE KURU

Le kuru est la première encéphalopathie spongiforme humaine et la première affection dégénérative du S.N.C. dont on démontra le caractère transmissible. La démarche avait été longue depuis la première description de l'affection par Gajdusek et Zigas en 1957. Il s'agit d'une ataxie cérébelleuse qui évolue en un an environ (3 à 9 mois) et que caractérise un tremblement de plus en plus important jusqu'à une complète incapacité motrice, une dysarthrie sévère et la mort grabataire d'émaciation ou de phénomène de décubitus. Le kuru, terme qui signifie "frissonner" ou "trembler" en langue Fore, apparaît confiné dans une région des collines de la Nouvelle-Guinée, sur le territoire des Fore rassemblant 160 villages et groupant environ 35.000 personnes. Avec un taux d'occurrence élevé, 1 %, il affecte tous les âges, plus fréquent chez les femmes adultes (3/1-2/1) et les enfants (fille ou garçon), plus rare chez les hommes adultes.

Son évolution clinique uniforme en trois stades, ambulatoire, sédentaire et terminal, commence avec quelques céphalées et quelques douleurs lombaires et l'installation d'une ataxie progressive, sans fièvre ni convulsions, l'instabilité étant le premier signe rapidement reconnu par toute la communauté [Gajdusek, 1957, 1959, 1963a-b]. Les mouvements oculaires sans nystagmus vrai sont anormaux et un strabisme convergent s'installe souvent. Le tremblement est proche du frisson du sujet exposé au froid et l'incoordination affecte tout d'abord les membres inférieurs, avant les membres supérieurs. Cette première phase est compatible avec le travail et une activité sociale relative ; le malade s'appuie sur un bâton pour se tenir debout (figure 1). Le deuxième stade est l'aggravation de ces troubles ; les mouvements anormaux sont fréquents mais il n'existe ni fasciculation ni atrophie musculaire. Les troubles du comportement, discrets au début, mettent en évidence deux attitudes, l'une de résignation, l'autre d'euphorie inconsciente. Quelques malades, surtout les adultes jeunes et les adolescents, sont parfois très déprimés, parfois agressifs. L'idéation est lente, mais il n'apparaît pas de véritable démence, ni de troubles sensoriels. Le stade terminal, qui s'enrichit parfois d'un syndrome extra-pyramidal, aboutit à l'incapacitation motrice totale, l'incontinence fécale et urinaire, la dysphagie et les troubles de la déglutition.

Tous les examens du L.C.R., du sang, des urines sont normaux ; il n'existe aucune réaction inflammatoire et toutes les tentatives pour essayer de démontrer l'influence de différentes bactéries et/ou virus connus s'avèrent infructueuses [Benfante et al., 1974 ; Gajdusek, Alpers et Gibbs, 1976 ; Benfante et Gajdusek, 1976].

Le tableau neuropathologique est celui des encéphalopathies spongiformes et, dans trois quarts des cas seulement, il existe, en plus, des plages amyloïdes biréfringentes positives au PAS (acide périodique Schiff) [Klatzo et al., 1959 ; Beck et al., 1966]. On reconnaît également des membranes plasmiques doublant les parois vacuolaires qui paraissent constituées de plus des trois couches des membranes plasmiques normales [Beck et al., 1982 ; Lampert et al., 1972].

Les études épidémiologiques ont commencé dès la découverte de la maladie ; elles s'accompagnaient de recherches ethnographiques approfondies concernant les coutumes, la culture, les activités des Fore et des autres ethnies avoisinantes.

Figure 1 : Photographie de deux femmes malades du kuru
[d'après Gajdusek].



Il apparaît rapidement que :

- L'incidence du kuru diminuait graduellement en une vingtaine d'années, ceci plus rapidement chez les enfants (0-9 ans) et les adolescents (10-19 ans), chez les femmes que chez les hommes. 2.500 malades mouraient du kuru de 1957 à 1982, et le nombre de femmes malades passait de 150-180 en 1957 à 100 en 1962-1967 (figures 2 et 3).

- Si la maladie pouvait se présenter comme une maladie infectieuse, on ne trouvait cependant aucun cas de contagion véritable. La maladie n'apparaissait jamais chez d'autres ethnies ni chez des sujets, toutes races confondues (indigènes, missionnaires, officiers de santé), venant d'ailleurs et vivant avec les populations des villages où sévissait la maladie.

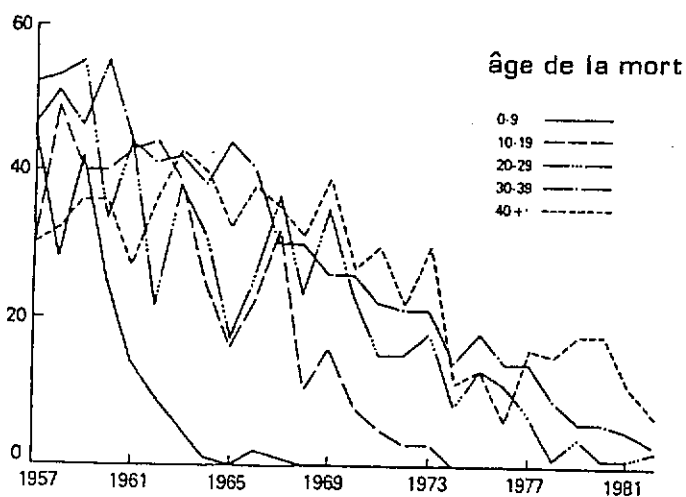
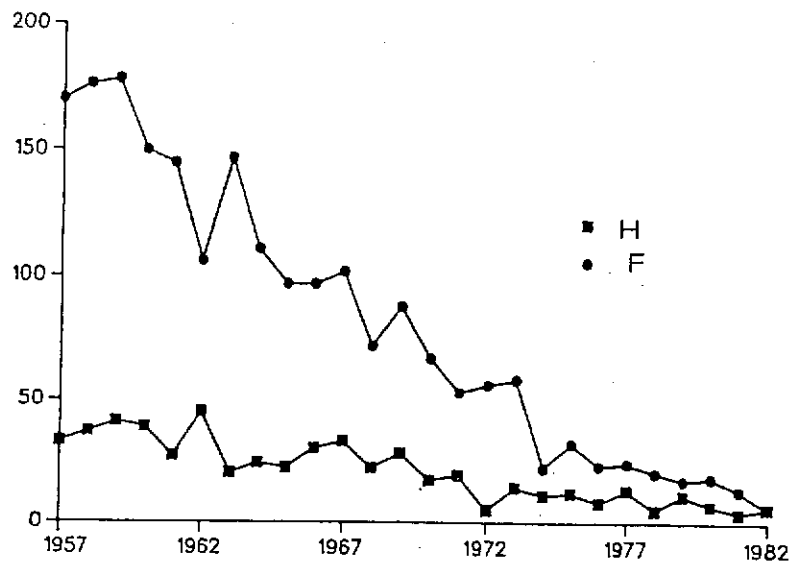
- Il n'existait aucun facteur toxique, aucune carence alimentaire ni vitaminique particulière. L'animal domestique des Fore le plus répandu était le porc, mais il n'apparaissait aucune zoonose susceptible d'interférer avec cette maladie ou de l'évoquer.

- La maladie paraissait en relation directe avec l'endocannibalisme des Fore, pratiqué en un rite de respect du défunt et de deuil. Les femmes étaient les plus exposées ; d'une part, car c'est à elles que revenaient la préparation des corps, leur dissection, le prélèvement du cerveau et des viscères à mains nues, souvent grêlées de piqûres d'insectes et couvertes de multiples petites excoriations que provoquaient les esquilles d'os ; d'autre part, elles étaient les plus attachées à ces pratiques et désobéissaient parfois aux hommes pour respecter ces pratiques anciennes lorsque, avec l'ouverture au monde civilisé, l'interdit du cannibalisme commençait de se répandre ou était imposé par l'Australie protectrice. Les enfants portés par leur mère ou vivant immédiatement dans leur entourage étaient également plus touchés, sans cesse manipulés par des mains jamais lavées, et mangeant également, toujours avec leurs mains, la chair de victimes qui leur étaient proches. Ainsi, si un garçon pendant sa petite enfance n'avait pas, parmi ses ascendants, de victime de kuru, et ceci surtout avant qu'il ne quitte, jeune adolescent, le voisinage des femmes, il pouvait échapper à la contamination, à la différence des filles. Par ailleurs, les hommes mangeaient plus rarement de ce festin rituel. En tout état de cause, la contamination était orale, sous-cutanée, intra-oculaire, conjonctivale, intra-musculaire et les voies d'entrée multiples.

La pathologie expérimentale montrait que les tissus cérébraux manipulés avaient un titre infectieux très élevé, supérieur à 10^7 quelles que soient les voies d'inoculation S.C., I.M. et I.C. [Gajdusek et al., 1966, 1967 ; Peterson et al., 1974]. Durant la préparation du festin, la cuisson à 95°C des tissus dans des tubes de bambou ne suffisait pas à inactiver les éléments infectieux. Et il en résultait que les femmes et les petits enfants, les filles plus que les garçons, étaient les plus exposés.

Une méthodologie très précise fut mise en place pour vérifier que le kuru était bien dû à ce rite cannibale et que les contaminations se faisaient à l'occasion de ces fêtes funèbres [Klitzman, Alpers, Gajdusek, 1984]. Trois fêtes furent analysées, la première au village d'Awrude, en 1948 et 1953-1954, la deuxième au village de Ketbi en 1950, la troisième au village de Waisa en 1953 et 1954. L'analyse des données épidémiologiques montrait que la maladie [Gibbs et Gajdusek, 1971 ; Gajdusek, 1972 ; Gajdusek et Gibbs, 1972, 1975] était étroitement liée à la participation active à ces fêtes et que la période d'incubation naturelle pouvait être évaluée.

Figures 2 et 3 : Variation de la mortalité du kuru en fonction du sexe et de l'âge.



Elle était variable, remarquablement stable de 21-28 et 24 ans chez un groupe de sujets, présentant après une contamination au même âge, des périodes d'incubation de 6 et 24 ans.

Quelques sujets, des femmes en particulier, n'avaient pas présenté la maladie, soit qu'elles avaient évité de participer activement au festin comme certains hommes, soit que la période d'incubation était particulièrement longue du fait que le taux d'infection de ce qu'elles avaient consommé était plus bas. Aucun sujet né dans un village où avait cessé le cannibalisme rituel n'a présenté de kuru.

L'hypothèse d'une affection générale liée au sexe ou d'une susceptibilité génétique et l'existence d'un gène dominant chez la femme, pouvait être envisagée. Les formes juvéniles évolueraient chez des sujets homozygotes qui présenteraient leur maladie très précocement, les filles plus que les garçons. Les formes plus tardives évolueraient chez des sujets hétérozygotes, et les filles. Cette hypothèse impliquait alors une fécondité accrue des survivants ce qui, en fait, n'a jamais été observé.

Ces études épidémiologiques du kuru ont enfin parfaitement montré que sa disparition régulière impliquait que seul le cannibalisme rituel était en cause. Il était impossible de retenir d'autres hypothèses, facteurs toxiques, cycle infectieux avec présence d'insecte ou de tout autre vecteur animal, transmission congénitale *in utero*, infection néonatale ou transmission par le lait, toutes hypothèses absolument incapables d'expliquer ce déclin rapide et régulier dans la morbidité de l'affection. L'incubation de l'affection ne pouvait varier de quelques années, 4 à 5 ans à plus de 20 ans [Gajdusek, 1979 ; Alpers, Ono et Gajdusek, 1980].

LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

C'est l'école de neurologie allemande avec Spielmeyer [1922] qui proposa d'appeler une affection dégénérative du S.N.C. maladie de C.J., maladie dont la première description avait été faite par Von Economo et Schilder en 1920, suivie d'une observation de Creutzfeldt en 1920 et la publication de 4 cas par Jakob en 1921-1923. Il s'agissait alors d'une démence accompagnée de troubles neurologiques plus complexes associant syndrome cérébelleux extrapyramidal et myoclonies, évoluant en un an environ chez des sujets adultes ou plus âgés. Heidenhain, en 1929, publiait trois nouveaux cas, dont deux s'accompagnaient de cécité corticale. Ces maladies étaient caractérisées par des lésions histologiques du cerveau associant perte neuronale, gliose, spongieuse plus ou moins diffuse et importante, sans réaction inflammatoire. La sémiologie clinique et électroencéphalographique allait être précisée par les descriptions de Jones et Nevin [1954], Mac Menemey et Nevin [1955], Palus et Spillane [1957], Nevin et al. [1960] et l'étiologie vasculaire était alors le plus souvent retenue. Toutefois, la maladie est une maladie rare, connue simplement du cercle étroit des neurologues. En 1963, Garcin, Brion et Khochneviss, et Brion en 1961 dans une monographie complète, décrivent quatre formes cliniques, la forme typique corticale, la forme amyotrophique dite forme basse, la forme thalamique et la forme amaurotique antérieurement décrite par Heidenhain. Gaches et Arfel à la XX^e Réunion Européenne d'Information d'Electroencéphalographie en 1963 à Marseille précisent la sémiologie électroencéphalique en décrivant l'activité paroxystique périodique permanente observée dans l'évolution de cette affection ; ils donnent avec la description électroclinique de ces anomalies un diagnostic différentiel. Cette description est précisée en 1971.

Dans la littérature anglo-saxonne, May consacre à cette affection une monographie et en 1968, Kirschbaum, tout un livre. Il reprend la description clinique et rassemble de 1920 à 1965, 150 cas seulement que confirme l'examen anatomoclinique. La maladie est décrite sous une vingtaine de vocables. Kirschbaum propose trois types cliniques.

Le **type I**, encéphalopathie spongiforme subaiguë type Haidenhain avec amaurose, atteinte corticale, démence vraie et myoclonies, caractérisée par les troubles visuels, la démence, l'aphasie, les myoclonies, les signes E.E.G., une évolution rapide de 1 à quelques mois.

Le **type II**, forme cérébrale diffuse avec atteinte principale du cortex, du striatum (*locus niger*), du thalamus, du cervelet, caractérisée par la démence, la rigidité, l'ataxie, des troubles moteurs importants, une évolution d'une durée inférieure à 9 mois.

Le **type III**, forme classique de Jakob, spastique, de pseudo-sclérose avec amyotrophie et atteinte cortico striatospinale et corticospinale, caractérisée par l'importance du syndrome Parkinsonien atypique et susceptible d'évoluer en 1 à 2 ans.

La mise en évidence du caractère transmissible du kuru puis de la maladie de C.J. par voie I.C. et I.V. à partir d'extrait cérébral humain donnait un regain d'intérêt à ces études et allait faire de cette maladie quasi inconnue une affection attirant la curiosité de tous et des neurologues en particulier. Les études épidémiologiques apparaissaient aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, ceci dans le but de connaître le taux d'occurrence de la maladie, le contexte clinique dans lequel elle évoluait : antécédents personnels et héréditaires des malades, date d'apparition de la maladie, durée, sexe, origine ethnique, géographique, antécédents professionnels, éducatifs, diététiques, contacts avec le monde rural ou le règne animal. Le nombre de cas publiés augmentait progressivement, avec la diffusion par la presse spécialisée des différents cas. Mathews [1975] et Will et Mathews [1979] confirmaient dans leur enquête en Angleterre et dans le pays de Galles, 152 cas de 1970 à 1979. En 1966, aux Etats-Unis, une enquête réalisée auprès de l'American Association of Neuropathology in the US and Canada confirmait une centaine de cas et Masters et al., de 1957 à 1976 trouvaient 43 cas dans l'agglomération de Boston. Des études étaient réalisées au Chili par Araya et al. [1983]. Des recherches étaient faites en Europe et au Japon : il s'agissait des travaux de Mayer, Orolin et Mitrova, en Tchécoslovaquie de 1972 à 1978, de Majteny en Hongrie avec 65 cas sur une période de 25 ans, Alema de 1934 à 1971 et de Masullo, de 1972 à 1985 en Italie, de Haltia, Kovanen et al. en Finlande [1979], de Tsuji et Kuroiwa au Japon de 1975 à 1977 avec 75 cas [1983], de Kahana, Alter et al. [1974], sur les juifs d'origine lybienne émigrant en Israël, enfin de Brown, Cathala et al. [1979] en France et Cathala et Lecuanet [1985] chez les émigrants d'Afrique du Nord en France. Par ailleurs, des cas étaient rapportés aux Indes et en Afrique (tableau IV).

Tableau IV : Maladie de Creutzfeldt-Jakob.

	SEX/RATIO M/F	TAUX D'OCCURRENCE (10 ⁻⁶)	% CAS FAMILIAL Mois	AGE Année	DUREE MALADIE
FRANCE Origine :					
Française	0,81	0,38	6	60,8	7,6 mois
Etrangère		0,77			
Tunisienne		4,90			
Algérienne		1,03			
Polonaise		2,03			
Italienne		0,49			
Autres		0,66			
Espagne/Portugal		0,19			
Total		0,42 (1,19 - 0,6 - 0,35)			
ITALIE					
1958-1971	1	0,05	8		
1972-1985	0,53	0,11 (0,50 - 0,93 - 1,38)	0		
TCHECOSLOVAQUIE					
Total	0,92	0,66	22	36,28 ± 8,2	6,8 ± 8,7
En dehors du foyer		0,32	10	55,3 ± 7,9	8,9 ± 10,7
Dans le foyer		4,64	28,5	57,2 ± 9	5,6 ± 15,4
HONGRIE	0,55	0,39	11	60	6,7
ANGLETERRE PAYS DE GALLES					
1964-1973	0,53	0,09	7		
1970-1979	0,60	0,31	4,6		
1980-1984	0,69	0,47	6		
ISRAEL					
1963-1972	1,90	1,07 44,41*	4 35 %		
JAPON	0,79	0,15 (1 %)	6		16
U.S.					
1973-1977		0,26			
1979	0,95	0,66		62,1/59,8/47,7	5/7,7/29,7
1980	0,84	0,63			
CHILI	1,04	0,0 - 0,31 - 0,69 (0,33)	27		

* Juifs d'origine lybienne

Des faits ont pu ainsi être mis en évidence :

- Le taux d'occurrence est variable, mais faible, de l'ordre de 0,1 à 1/10⁶, pouvant atteindre 4,9/10⁶ chez les immigrants tunisiens en France et 44/10⁶ chez les juifs immigrés en Israël et venant de Lybie ;

- Le pourcentage de cas familial est compris entre 4 et 28,5 % (35 % chez les juifs d'origine lybienne) ;

- La maladie apparaît entre 50 et 75 ans, avec une dispersion assez large de l'ordre d'une dizaine d'années. Les formes familiales évoluent en général chez des sujets plus jeunes : dans les cas français $51,9 \pm 7,9$ ans contre 62 ans dans les cas sporadiques ;

- La maladie est un peu plus fréquente chez les femmes, mais les statistiques varient selon les études épidémiologiques.

Les signes cliniques sont toujours très insidieux, sans grande caractéristique. Selon les études, 40 % des malades commencent leur maladie par des diminutions de leurs facultés intellectuelles à type de pertes de mémoire, d'erreurs de jugement, de troubles de l'humeur, des modifications atypiques de leur comportement ou un état dépressif plus ou moins atypique. L'aphasie ou l'apraxie est plus rare. 25 % des malades présentent simultanément des troubles neurologiques et pour 35 % le début de la maladie est uniquement neurologique associant des troubles visuels ou oculomoteurs, des troubles cérébelleux, des troubles extra-pyramidaux, vertiges, diplopie, ataxie, paralysie ou phénomènes pouvant initialement orienter le diagnostic sur des voies erronées. Au début de la maladie, le plus souvent, l'E.E.G. n'est pas modifié de façon significative : il s'agit d'un ralentissement général ou d'activités lentes en foyer. A la phase d'état, la démence est toujours observée, la détérioration mentale est profonde, les troubles de l'humeur et du comportement s'aggravent, le mutisme apparaît ; l'atteinte visuelle est fréquente, associant amaurose et hallucinations. Les troubles moteurs sont constants, tremblements continus, ataxie, myoclonies, mouvements anormaux complexes de type choréo-athétoïde. Les troubles sensoriels sont présents dans 10 % des cas environ (figure 4). L'E.E.G. bien décrit par Gaches [1971], Garfel [1977] Gaches et Cathala [1983] est, le plus souvent mais pas toujours, typique (59 à 80 % des cas), sous la forme d'anomalies périodiques biphasiques de 1 cycle par seconde et/ou d'activités lentes en bouffées plus ou moins régulières suivies de silence électrique (figure 4). Il existe également des cas atypiques, soit d'évolution longue [Brown et al., 1984] soit associés avec des formes amyotrophiques.

Figure 4 : Aspect "typique" d'activité paroxystique périodique permanente diffuse au début de la période d'état de la maladie de C.J., ici à la 6ème semaine de l'évolution clinique. [obs. Gaches et Arfel, 1963].



Les formes familiales varient selon les statistiques [1980] et les pays [Baron et Cathala, Masters et al., 1979]. La moyenne d'âge est plus jeune, mais on doit noter que pour une famille donnée, les sujets ont tendance à présenter la maladie selon 3 groupes d'âge, le premier, jeune (35-45 ans), le deuxième au milieu de la vie (45-57 ans), le troisième dans la vieillesse (>87 ans).

La durée moyenne de la maladie est plus longue (67 mois contre 23 mois dans les cas sporadiques en France) avec une moyenne de 11 à 4 mois. Dans la plupart des cas, la maladie apparaît dans la même génération, mais il existe des familles où 3 générations successives peuvent être concernées. On n'observe pas de phénomène d'anticipation ; en effet, la date de début de la maladie n'est pas raccourcie. L'analyse des délais d'apparition dans les différentes générations conduit à évaluer des périodes d'incubation de 1 à 43 ans.

Il existe deux cas où l'affection apparaît dans un couple, à quelques années l'une de l'autre [Jellinger et al., 1972].

L'analyse des différentes enquêtes épidémiologiques et des foyers d'apparition de maladie de C.J. n'a pas permis de mettre en évidence des facteurs de risque, professionnels, alimentaires [Bobowich et al., 1973 ; Raubertas et al., 1989]. Il existe des foyers ruraux en Slovaquie, au Chili, en Italie, ou dans certains groupes ethniques, juifs émigrés en Israël et venant de Lybie. Toutefois, on ne dispose pas toujours d'études épidémiologiques comparées ; ainsi, l'incidence de la maladie en Afrique du Nord, en Amérique du Sud, en Europe de l'Est est inconnue. Par ailleurs, s'il est possible d'invoquer quelques habitudes alimentaires comme la consommation du cerveau et des yeux de mouton à peine cuits, on peut constater que le pourcentage de ces cas familiaux est souvent élevé dans certains foyers et que les facteurs génétiques ou de consanguinité sont vraisemblablement des éléments déterminants dans l'apparition de la maladie.

Si aucune forme de passage direct entre la tremblante naturelle [Cathala et al., 1979, 1985] et la maladie de C.J. ou des formes associées n'a pu être mise en évidence et si les antécédents chirurgicaux ou d'infection virale des malades sont sans caractère particulier, les cas de C.J. iatrogène sont, par contre, bien individualisés. Seul, un élément épidémiologique apparaît parfois et il avait déjà été noté par Nevin et al. en 1960, le nombre un peu plus important de craniotomies chez les sujets atteints de C.J. que chez les témoins.

Dans ces cas de C.J. iatrogène (tableau V), il s'agit, le plus souvent, d'inoculation intraoculaire après greffe de cornée [Duffy et al., 1955], d'inoculation intracérébrale par électrode exploratrice d'E.E.G. [Bernoulli et al., 1977], par instruments chirurgicaux mal désinfectés [Foncin et al., 1982 ; Will et al., 1982], par greffe de dure-mère, ou même d'inoculation sous-cutanée et intra-musculaire par injections répétées d'hormone de croissance à des patients traités pour nanisme hypophysaire [Brown et al., 1985a-b ; New et al., 1988 ; Cochins et al., 1990]. Pour ces transmissions, toutes les lois de la pathologie expérimentale sont vérifiées ; la maladie est souvent courte, en relation avec le taux d'infectiosité élevée. Une électrode cérébrale humaine suffit pour infecter un chat, avec un seul passage à travers le cerveau. Pour l'inoculation sous-cutanée ou intra-musculaire, l'incubation est plus longue compte tenu du fait que généralement les hormones de croissance sont préparées à partir d'un pool assez important d'hypophysés prélevées sur le cadavre et que ces lots varient ou sont dilués et n'ont pas nécessairement le même taux infectieux. On doit noter également que l'évolution clinique des maladies apparues après injection d'hormone de croissance est plus neurologique que comportementale.

L'ataxie cérébrale ou le syndrome extra-pyramidal est l'élément fondamental, beaucoup plus que la démence ou les troubles du comportement. Il pourrait s'agir d'un tropisme particulier de l'élément infectieux qui véhiculé par l'hormone de croissance se fixerait plus facilement sur les récepteurs de l'hypothalamus, du thalamus, du striatum et par les voie cérébelleuses afférentes, sur ceux du cervelet, ou le rôle favorisant de l'hormone de croissance elle-même.

Tableau V : Cas probables ou prouvés de C.J. iatrogène.

	VOIE D'INOCULATION	PERIODE D'INCUBATION	DUREE CLINIQUE
Greffe de cornée	IO	18	8
Electrodes intracérébrales d'EEG	IC	16	8
		20	23
Instruments chirurgicaux	IC	18	2
		18	3
		19	3
		28	6
Greffe de dure-mère	IC	19	4
Hormone de croissance Etats-Unis Grande-Bretagne Nouvelle-Zélande (France)	SC	10A	
	IM	4-18A	6
		6-13A	19
		8-12A	11
		12-15A	14
		15-25A	10
19-23A	3		

Temps exprimé en mois, sauf indication A en années.

Dans la maladie de C.J., le cortex cérébral et le striatum sont toujours affectés ; il en est de même du thalamus et de l'hypothalamus, du cervelet et de la moelle. Les variantes anatomocliniques paraissent peu justifiées pour Ribadeau-Dumas et Escourolle [1969-1974], Hauw et Escourolle [1963], si ce n'est sa forme cérébelleuse individualisée par Brownell et Oppenheimer en 1965. Les lésions de la couche des grains en particulier sont alors majeures. Il ne paraît pas exister de différence nette entre les formes sporadiques et les formes familiales. Des fragments membranaires enroulés, très voisins de la maladie de C.J. expérimentale du chimpanzé décrits par Lampert [1972], ont été observés dans les lésions de spongiose de biopsie cérébrale humaine ou d'autopsie et lors de nos transmissions expérimentales aux primates. On sait que, par ailleurs, dans 14 % des cas, il est possible d'identifier des plaques amyloïdes analogues à celles trouvées dans le kuru : elles ne sont pas plus fréquentes dans les formes d'atteinte cérébelleuse [Foncin, 1965, 1971]. La spongiose est, toutefois, dans l'ensemble bien différente de celle de la maladie d'Alzheimer où sa répartition est surtout corticale, très superficielle et où les plaques sont très fréquentes, visibles au niveau du cortex seulement et jamais identifiées dans le cervelet. Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer n'est pas transmissible [Brown et al., 1982]. Il existe toutefois des associations morbides (Alzheimer-C.J.) que confirme parfois la transmission au primate [Brown, 1982 ; Gaches et al., 1977]. Ce problème de la présence de plaques voisines de celles du kuru ou de la maladie d'Alzheimer permet d'introduire un autre syndrome d'encéphalopathie spongiforme, le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

LE SYNDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER

Cette affection est une ataxie cérébelleuse chronique qui associe à la spongiose, des plaques amyloïdes, dont la description est voisine de celle du kuru et de la maladie d'Alzheimer. Elle a été décrite par Gerstmann en 1928, chez une femme qui présentait une maladie cérébelleuse atypique, que mettait en évidence un phénomène réflexe curieux, à savoir que la rotation de la tête, lorsque les bras étaient tendus, provoquait leur croisement, le bras controlatéral au dessus du bras ipsilatéral. Cette maladie affectait sept autres membres de la famille [Gerstmann, Strausler, Scheinker, 1936]. Elle est également connue comme maladie de Strausler, ou comme ataxie spinocérébelleuse avec démence et dépôt de plaques amyloïdes [Winken et Bruyn, 1985]. La maladie commença chez cette femme, brutalement, à 25 ans, avec des troubles de l'équilibre, de l'ataxie, des troubles de l'élocution et des modifications du comportement (irritabilité et troubles intellectuels). Un an plus tard, l'ataxie cérébelleuse et la démence étaient totales, les signes cliniques principaux associant ataxie, tremblement d'intention, hypotonie, dysarthrie, dysdiadokocinésie et instabilité à la marche. Il existait nystagmus et troubles de la convergence. L'évolution était lente en six ans.

Ce syndrome s'avérait le plus souvent associé à une maladie familiale héréditaire, famille "H" de cette maladie reprise par Braunmuhl [1954] et Seitelberg [1962] (4 membres présentaient la maladie à un âge moyen de 46 ans, avec une évolution moyenne de leur maladie de 4 à 7 ans), famille "CG" décrite par Worster et Drought, familles "SCH" et "F" de Boellard et Schlote [1970], familles "FU" et "MOR" par Tateishi, [1988] et Rondot et al. [1988]. Mais il existe également des cas sporadiques.

Masters [1981] a consacré un travail nosographique très complet à ce syndrome : la plaque amyloïde du syndrome de G.S.S. est intermédiaire entre la plaque amyloïde du kuru, de la maladie de C.J. et de la tremblante et la plaque amyloïde de la maladie d'Alzheimer. L'une montre peu ou pas de dégénérescence, des névrites associées, l'autre montre peu ou pas de réaction gliale, mais il s'agit d'un schéma classique et les formes intermédiaires sont possibles. Le syndrome de G.S.S. présente également souvent des lésions dégénératives de la substance blanche (tronc cérébral, cervelet, moelle épinière), soit dues à des pertes neuronales, soit bien plus importantes que ne l'imposent les pertes neuronales proprement dites. Le mécanisme est en fait indéterminé, mais peut être reproduit chez les rongeurs ; par contre, il existe également des cas de maladie de C.J. sans plaque amyloïde où l'on retrouve des atteintes de la substance blanche [Ohta et al., 1978 ; Brugiani et al., 1980].

Par ailleurs, tous les cas de G.S.S. ne sont pas transmissibles à l'animal et il n'existe pas de relation biunivoque entre le tableau clinique, l'anatomopathologie et le caractère de transmission aux primates ou aux rongeurs [Tateishi et al., Masters et al., 1982, 1988].

Il apparaît que certains cas de G.S.S. ne sont que des variantes de la maladie de C.J. et que, pour une part, les plaques amyloïdes décrites dans les trois affections C.J., kuru, G.S.S. et Alzheimer ont une pathogénie voisine sinon identique. La morphologie était variable avec l'hôte et la nature de la souche de l'élément infectieux. Il est admis également que dans la tremblante expérimentale de la souris, les plaques amyloïdes sont plus fréquemment rencontrées lorsque l'incubation de la maladie est plus longue [Bruce et al., 1976].

**APPORT DE LA PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET DE LA
BIOLOGIE MOLECULAIRE
A L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES E.S.S.A.**

A priori, il est difficile de rapprocher les E.S.S.A. de l'Homme et de l'animal dont l'histoire paraît bien différente, et cependant la maladie dans toutes les espèces associée :

- troubles neurologiques et mentaux, détérioration intellectuelle et comportementale progressive, maladie du mouvement où dominent les syndromes cérébelleux et extrapyramidaux,
- l'évolution plus ou moins rapide mais toujours inexorable,
- la triade neurohistologique classique,
- leur caractère de transmissibilité à des individus de la même espèce ou à des espèces différentes par de nombreuses voies.

La pathologie expérimentale a mis en évidence :

- Le caractère et le mode de la transmission (tableau VI) : les analyses épidémiologiques ou cliniques révèlent que la transmission orale était à l'origine du kuru et des encéphalopathies spongiformes de l'animal [Gibbs et al., 1980 ; Pattison, 1961, 1972]. La confirmation expérimentale en a été donnée pour toutes les maladies humaines et pour la tremblante. Les voies I.O., I.C., I.P., S.C., I.M., I.V., sont toutes favorables, la durée de l'incubation étant généralement d'autant plus faible que le taux infectieux est plus élevé. Certaines espèces sont absolument réfractaires, le lapin en particulier.
- Une adaptation à l'hôte très nette dans la transmission verticale comme dans la transmission inter-espèces pour la tremblante de la souris et du primate [Gibbs et al., 1972]. Elle est moins nette pour le rat [Bassant et al., 1984, 1986]. Des souches différentes d'agents infectieux de la maladie de C.J. et du kuru, comme de la tremblante, sont caractérisées chez le primate et chez la souris par des maladies cliniques, des périodes d'incubation et des répartitions de lésions, différentes [Gibbs et al., 1979 ; Kimberlin et al., 1988].
- L'influence génétique de l'hôte et sa prédisposition que démontrent, par ailleurs, les cas familiaux de C.J. ou de G.S.S. Des systèmes particuliers HLA ont été identifiés dans la maladie de C.J. et dans la tremblante du mouton [Kuroda et al., 1985, 1986, 1988 ; Millot et al., 1965, 1988]. La susceptibilité génétique a été bien décrite par l'école anglaise de Dickinson et Kimberlin. Le gène contrôlant la période d'incubation de la souris est le gène Sinc [Dickinson et Merckle, 1968], le gène analogue chez le mouton est le gène Sip [Dickinson et Fraser, 1974]. Ce gène Sinc a deux allèles s7 et p7 et la plupart des souris de laboratoire sont homozygotes pour l'allèle s7.

Tableau VI : Transmission.

	PER OS (PO)	
	INTRA-OCULAIRE (IO)	
	INTRA-CEREBRALE (IC)	
	SOUS-CUTANE (SC)	
	INTRA-MUSCULAIRE (IM)	
	INTRA-PERITONEALE (IP)	
	INTRA-VEINEUSE (IV)	
	<u>PRIMATES</u>	
	- CHIMPANZE	
	PANTROGLODYTES	
	- GIBBON	
	- ATELES	
	- SAIMIRI	
	- CEBUS	
	- LAGOTHRIX	
	- BABOUIN PAPIO ANUBIS	
	- MACAQUE	
	MULATTA	
	FASCICULARIS	
	NEMESTRINA	
	ARCTOIDES	
	- PATAS ERYTROCEBES PATAS PATAS	
	- CERCOPITHECUS	
	AETHIOPS	
	TALAPOIN	
MALADIE DE CJ SYNDROME DE GERSTMANN		KURU
	<u>RONGEURS</u>	
	- COBAYE	
	SOURIS	
	HAMSTER	
	<u>CARNIVORES</u>	
	- CHAT	
	<u>RUMINANTS</u>	
	- CHEVRE	

Ce tableau résume les transmissions à l'animal du kuru et de la maladie de C.J. ;
la transmission n'est pas toujours observée dans le syndrome de G.S.S.

EXCEPTION : la transmission du kuru et de la maladie de C.J. au mouton et au lapin, comme celle de la tremblante au lapin, ont toujours été négatives.

- L'existence de souches d'éléments infectieux, à la virulence et à l'action variables, en particulier dans la tremblante du mouton, et qui se caractérisent, après passage à la souris, par des périodes d'incubation fixes. Il est toutefois impossible de dire que l'élément infectieux impliqué dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles est unique, avec des variantes différentes selon l'hôte. Quelques éléments expérimentaux, mesure de cible après irradiation U.V. ou X, ultrafiltration, tendent à montrer que l'agent est multiple mais l'extrême facilité qu'il a à réaliser des agrégats rend difficile l'évaluation des dimensions des éléments infectieux originaux.

Les études épidémiologiques n'ont pas permis d'établir la moindre relation significative entre la tremblante du mouton, maladie dont on connaît mal l'importance de l'enzootie dans tout pays, mais qui, de toute évidence, est plus fréquente que la maladie de C.J., et les encéphalopathies humaines spongiformes transmissibles. On sait que l'élément infectieux de la tremblante est très résistant et peut persister, quelles que soient les conditions climatiques, dans les pâturages [Brown et Gasjdusek, 1991]. Il est sûr que la tremblante apparaît dans un troupeau puis disparaît, que la contamination mère-agneau existe, que l'introduction de reproducteurs malades peut réentraîner l'apparition de la maladie, mais on ne dispose d'aucune information expérimentale sérieuse sur le fait que la maladie peut momentanément disparaître. S'il peut exister de-ci de-là des foyers ruraux de maladie de C.J., il est très difficile de les relier à l'existence de la tremblante naturelle, et aux pratiques agricoles et sociologiques ; les études de consanguinité, difficiles à mettre en oeuvre, ne sont pas toujours réalisées.

Une enquête réalisée dans le Comtat Venaissin par Cathala et al., où il existait, venant des Cévennes et des Pré-Alpes du Sud, une enzootie notable de tremblante, n'a pas permis d'établir de lien entre la répartition des affections du mouton et de l'Homme ; il en est de même de celle de Chatelain, Cathala et Court dans l'Aisne. Par ailleurs, toute étude d'épidémiologie se heurte à la quasi impossibilité de collecter des données sûres. L'apparition d'une maladie de C.J. chez un neurochirurgien susceptible d'avoir procédé à de nombreuses autopsies du système nerveux, comme chez des dentistes ayant soigné des malades souffrant de C.J., a pu faire évoquer le risque de contamination professionnelle, mais ces cas étaient trop isolés pour que l'on puisse les considérer comme significatifs. Par ailleurs, aucun risque de maladie de C.J. particulier n'a été décelé chez des professionnels de l'abattage et de la découpe de viande ovine, et ceci dans des conditions qui n'ont pas toujours été celles de l'exercice de l'anatomopathologie chez l'Homme. C'est pourquoi, on peut se demander quel est l'apport de la biologie moléculaire dans la recherche de cet élément infectieux ?

APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE

Depuis 1980, la recherche de l'agent infectieux et /ou d'un processus commun à toutes les encéphalopathies spongiformes a suscité aux Etats-Unis, en Angleterre, en Allemagne, et en France, des travaux importants.

Des structures fibrillaires pseudo-amyloïdes décrites comme des SAF (Scrapie Associated Fibrils) ont été identifiées dans la tremblante expérimentale de la souris et du hamster [Merz et al., 1981 ; Gibbs et al., 1987] et dans la maladie de C.J. humaine [Merz et al., 1983]. Ces structures avaient été isolées à partir de fractions membranaires de tissu cérébral infecté, après traitement avec des détergents doux, la lysolécithine, le triton X-100 ou l'octylglucoside [Merz et al., 1981].

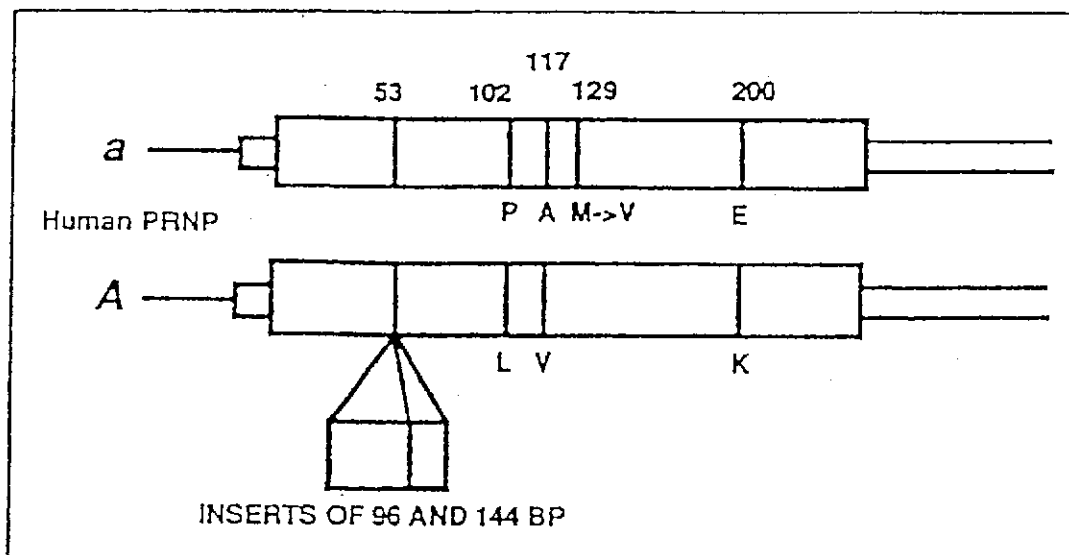
La purification est obtenue après divers traitements comprenant traitement aux ultrasons, protéinase K, hautes concentrations de Sarkosyl et des procédés de centrifugation qui utilisent la propriété qu'ont ces fibrilles à réaliser des agrégats. Ces préparations contiennent une protéine de P.M. 26.000, voisine d'une protéine PrP de forme moléculaire comprise entre 27 000 et 30 000 et purifiée à partir du cerveau de hamster malade par l'équipe de Prusiner [Bolton et al., 1983, 1985]. Cette protéine PrP est associée à une autre structure en batonnets décrite par Prusiner [1983]. On peut considérer qu'il existe une parenté, sinon une identité, entre SAF et "Rod-Like Structures" de Prusiner, les différences étant celles de leur longueur. Après avoir pensé qu'il existait une équivalence entre SAF, PrP et l'infectiosité, Prusiner qui ne trouvait pas d'acide nucléique associé avait proposé pour cette PrP une propriété de protéine autorepliquable. Mais il s'avérait que la PrP est une protéine normale de l'hôte, exprimée dans le cerveau, dont le m. RNA a été détecté dans d'autres tissus [Oesch et al., 1985 ; Basler et al., 1986]. La PrP est issue d'un gène unique, très ancien, trouvé chez l'Homme, la drosophile etc. et l'expression de ce gène n'est pas modifiée par la tremblante. Le PrP RNA est le même chez l'animal normal et chez l'animal malade ou infecté. Le séquençage du gène a été réalisé par Basler. Il apparaît en effet que l'infectivité n'est pas liée directement à cette PrP ou qu'il existe une PrP scrapie responsable ou associée à l'agent infectieux. Il semble en effet que la majeure partie de la protéine des SAF n'est pas la PrP 27-30 mais une PrP un peu plus lourde PrP 33-35 [Hope et al., 1986].

Par ailleurs, plusieurs laboratoires en réalisant des purifications progressives de PrP-Sc ont pu préparer des solutions de mitoplastes hautement purifiés et très infectieux sans que le Western Blot n'identifie la moindre trace de PrP, ce qui n'était pas le cas dans l'extrait cérébral initial [Aiken et al., 1989]. Il est donc certain que si les SAF sont bien pathognomoniques de l'E.S.S.A. et si la mise en évidence d'un isoforme PrP-Sc, de la PrP, résistant à la protéase, est caractéristique de la maladie, la PrP-Sc n'est pas en elle-même l'agent infectieux. Il est démontré que le locus PrP est étroitement lié à la présence du gène Sinc, identifié à la période d'incubation de la maladie chez la souris [Carp et al., 1987 ; Hunter et al., 1987, 1989 ; Westauway et al., 1987 ; Race et al., 1990]. Lorsqu'un cosmide contrôlant le gène PrP-Sc hamster, responsable d'une période d'incubation toujours courte de la tremblante chez cet animal (70-71 jours), est transfecté à une souris, celle-ci présente alors une tremblante avec incubation courte [Scott et al., 1989].

Par ailleurs, il a été mis en évidence dans certains cas de maladie de C.J. humaine familiale, plusieurs anomalies génétiques de la PrP et, selon toute vraisemblance, un grand polymorphisme de cette protéine chez le sujet normal (figure 5). Le gène codant pour cette protéine est sur le chromosome 20 (20p12-pter) et a été appelé PRIP. Une mutation du codon 102 a été mise en évidence dans certains cas de syndrome de G.S.S. et des anomalies des codons 178 et 200 (substitution glutamine-lysine) sont nettes dans certains cas familiaux de maladie de C.J. [Niето et al., 1991]. La mutation du codon 178 est présente chez un malade d'une famille américaine d'origine hollandaise, chez 3 membres d'une famille américaine d'origine hongroise, et dans un cas de famille française, l'anomalie existant chez deux sujets sains de cette famille. Cette anomalie n'existe pas dans 53 cas de C.J. spontanée ou iatrogène, mais était vue chez 3 sujets souffrant de kuru et 6 malades souffrant d'une encéphalopathie de Vilnius. Il apparaît ainsi qu'il existe au moins 5 types de mutation profonde de ce gène chez les E.S.S.A. humaines.

Figure 5 : Gène PrP et variation de l'allèle dans les cas de maladie de C.J. familiale.

En a : aspect normal ; en A : aspect pathologique
 (P = Proline ; L = Leucine ; A = Alanine ; V = Valine ;
 M = Methionine ; E = a. glutamique ; K = Lysine).
 [d'après Neurology 04.12.1990].



Par ailleurs, l'introduction dans une souris normale d'un gène PrP anormal, peut provoquer chez cet animal une encéphalopathie spongiforme [Hsiao et al., 1990].

Il est clair que la pathogénie des encéphalopathies est étroitement liée à cette anomalie de la Pr-P ; toutefois, les E.S.S.A. existent également sans altération nette de la protéine. La difficulté d'identifier une PrP anormal dans les E.S.S.A. viendrait du taux trop bas de cette protéine, constaté d'ailleurs dans les premières phases de la période d'incubation. Ce fait ne permet pas d'infirmer que la présence d'un élément infectieux est étroitement associé au développement de la maladie et que cette dysrégulation protéique majeure n'est pas la conséquence de l'action d'un mécanisme complexe inconnu impliquant une information à acide nucléique classique.

CONCLUSION

Les études épidémiologiques, comme les études de biologie fondamentale, sont incapables, à elles seules, d'expliquer le développement de ces affections, qui assez fréquentes en médecine vétérinaire en ce qui concerne la tremblante connue depuis longtemps, ne sont que des maladies d'exception en pathologie humaine. Le kuru disparaît, le taux d'occurrence de la maladie de C.J. reste stable ou peut apparaître élevé dans certains foyers identifiés, à la faveur parfois de la découverte de cas familiaux. Les problèmes nosologiques se compliquent du fait que l'on met actuellement en évidence des anomalies du codage de la PrP dans des démences de l'Homme, sans élément neuropathologique caractéristique, sans signe d'encéphalopathie spongiforme.

On peut se demander alors si les démences séniles en général n'entreraient pas dans le cadre des maladies de la Pr.P, les encéphalopathies spongiformes transmissibles n'étant qu'un sous chapitre. Le problème n'est pas uniquement spéculatif, car il est implicitement contenu dans des questions essentielles. Il est parfaitement possible de concevoir qu'une maladie puisse avoir comme cause principale, une mutation induisant une dysrégulation protéique ou que cette dysrégulation puisse être induite par un élément infectieux atypique, un virus en l'occurrence (tableau VII). Ainsi, le kuru se serait individualisé après une mutation spontanée, l'apparition d'un cas de C.J. chez les Fore, et se serait propagé par les rites funéraires et les contaminations inter-individuelles. Existe-t'il des formes de passage entre la tremblante ovine, l'encéphalopathie spongiforme bovine et les maladies humaines ? Rien ne permet d'établir une relation entre tremblante et maladie de C.J. jusqu'à ce jour. Mais l'apparition dans l'alimentation de farines, très enrichies en protéines PrP-Sc, à des taux d'infectiosité élevée, pose sans doute un problème nouveau, auquel il est difficile de répondre sans étude expérimentale complexe. Il est impossible de savoir *a priori* si une contamination répétée *per os*, à des taux infectieux élevés, ne peut pas provoquer une maladie. En tout état de cause, la théorie du prion laisse le débat étiopathogénique ouvert. Il existe trois hypothèses : le prion contient un acide nucléique génomique qui code la PrP-Sc et la protéine est étroitement liée au virus, c'est la théorie britannique du virino ; le prion contient un acide nucléique non génomique, mais la protéine anormale est codée par l'hôte ; ou le prion ne contient pas d'acide nucléique et la protéine codée par l'hôte est autorepliquable. Actuellement, il n'existe pas d'argument permettant de se prononcer ni d'infirmer l'hypothèse virale d'un virus atypique défectif. Sans l'identification de ce processus pathologique, il est bien difficile de savoir quel est le génie épidémiologique de ces maladies et *a fortiori*, d'imaginer comment s'en prémunir de façon efficace.

De plus, l'étiopathogénie de nombreuses affections neurologiques, et même de maladies mentales où l'on met en évidence des dysrégulations protéiques, peut être posée en ces termes.

BIBLIOGRAPHIE

Une bibliographie comprenant 147 références peut être demandée à l'auteur ou au secrétariat de l'A.E.E.M.A.

Tableau VII : Origine des encéphalopathies spongiformes subaiguës.

