

46. Prusiner SB, Groth DF, Serban A, et al.— Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90, 10608-10612.
47. Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, et al.— Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*, 1993, 73, 1339-1347.
48. Kocisko DA, Come JH, Priola SA, et al.— Cell-free formation of protease-resistant prion protein. *Nature*, 1994, 370, 471-474.
49. Caughey B, Kocisko DA, Raymond GJ, Lansbury PT Jr.— Aggregates of scrapie-associated prion protein induce cell-free conversion of protease-sensitive prion protein to the protease-resistant state. *Chem & Biol*, 1995, 2, 807-917.
50. Scott M, Foster D, Mirenda C, et al.— Transgenic mice expressing hamster prion protein produce species-specific scrapie infectivity and amyloid plaques. *Cell*, 1989, 59, 847-857.
51. Hsiao KK, Scott M, Foster D, et al.— Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein of Gerstmann-Sträussler syndrome. *Science*, 1990, 250, 1587-1590.
52. Büeler H, Fischer M, Lang Y, et al.— Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature*, 1992, 356, 577-582.
53. Sailer A, Büeler H, Fischer M, et al.— No propagation of prions in mice devoid of PrP. *Cell*, 1994, 77, 967-968.
54. Brandner S, Isenmann S, Raeber A, et al.— Normal host prion protein is necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature*, 1996, 375, 698-700.
55. Wickner RB.— Evidence for a prion analog in *S. cerevisiae*: the [URE3] non-Mendelian genetic element as an altered URE2 protein. *Science*, 1994, 264, 566.
56. Wickner RB, Masison DC & Edsles HK.— [URE3] and [PSI] as prions of *Saccharomyces cerevisiae*: genetic evidence and biochemical properties. *Semin Virol*, 1996, 7, 215-223.
57. Safar J.— Spectroscopic conformational studies of prion protein isoforms and the mechanism of transformation. *Semin Virol*, 1996, 7, 207-214.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. B. Rentier, Laboratoire de Virologie fondamentale et d'immunologie, Pathologie B 23, 4000 Sart Tilman Liège.

La transmissibilité interspécifique des encéphalopathies spongiformes

P.P. PASTORET (1), C. HAMERS (1), B. BROCHIER (1)

INTRODUCTION

Les événements de mars 1996 et leurs conséquences néfastes sur le secteur de la viande bovine ont remis en lumière les encéphalopathies spongiformes, dont l'encéphalopathie spongiforme bovine, encore appelée "maladie des vaches folles" (1).

La transmissibilité interspécifique de ces maladies dégénératives du système nerveux communes à l'homme et aux animaux pose encore nombre de questions qui restent sans réponse, dont celle de la transmission éventuelle de la maladie des vaches folles à l'homme.

Tout a commencé par un communiqué du secrétaire d'Etat à la Santé Publique au Royaume-Uni; ce communiqué faisait état de récentes conclusions du comité consultatif national sur les encéphalopathies spongiformes.

Ce comité, présidé par le Professeur J. Pattison avait été établi en 1990 afin de réunir des experts en neurologie, en épidémiologie et en microbiologie chargés de fournir des avis scientifiques sur les implications pour les santés humaine et animale des différentes formes d'encéphalopathie spongiforme.

En voici le principal extrait :

"The committee has considered the work being done by the Government Surveillance Unit in Edinburgh which specialises in Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD). This work, which relates to the 10 cases of CJD which have been identified in people aged under 42, has led the Committee to conclude that the unit has identified a previously unrecognized and consistent disease pattern.

A review of patient's medical histories, genetic analysis and consideration of other possible causes have failed to explain these cases adequately. There remains no scientific proof that BSE can be transmitted to man by beef, but the Committee has concluded that the most likely

explanation at present is that these cases are linked to exposure to BSE before the introduction of the specified bovine offal ban in 1989. Against the background of this new finding the Committee has today agreed the series of recommendations which the government is making public this afternoon.

The Committee's recommendations fall into two parts.

Firstly, they recommend a series of measures to further reduce the risk to human and animal health associated with BSE. My Rt Hon Friend the Minister of Agriculture, Fisheries and Food will be making a statement about those measures which fall within his Department's responsibilities immediately after questions on this Statement have been concluded.

In addition the Committee recommended that there should be urgent consideration of what further research is needed in this area and that the Health and Safety Executive and the Advisory Committee on Dangerous Pathogens should urgently review their advice. The Government intends to accept all the recommendations of the Advisory Committee in full; they will be put into effect as soon as possible.

The second group of recommendations from the Committee offers advice about food safety on the assumption that the further measures recommended by the Committee are implemented. On that basis the Committee has concluded that the risk from eating beef is now likely to be extremely small and there is no need for it to revise its advice on the safety of milk.

The Chief Medical Officer will be writing today to all doctors to ensure that the latest scientific evidence is drawn to their attention. In the statement by the Chief Medical Officer which we have placed in the Vote Office, Sir Kenneth Calman poses to himself the question whether he will continue to eat beef. I quote his answer: "I will do so as part of a varied and balanced diet. The new measures and effective enforcement of existing measures will continue to ensure that the likely risk of developing CJD is extremely small".

A particular question has arisen about the possibility that children are more at risk of contracting CJD. There is at present no evidence for age sensitivity and the scientific evidence for the risks of developing CJD in those eating meat in childhood has not changed as a result of these new findings. However, parents will be concerned about implications for their children and I have asked the Advisory Committee to provide

specific advice on this issue following its next meeting.

Any further measures that the Committee recommend will be given the most urgent consideration. As the Government has repeatedly made clear, new scientific evidence will be communicated to the public as soon as it becomes available".

Comme on peut le constater, les arguments avancés au départ étaient essentiellement de nature épidémiologique (2). L'essentiel de l'argumentation réside dans la découverte de 10 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob qui constituent une nouvelle entité clinique chez l'homme, notamment dans la mesure où elle intervient chez des patients âgés de moins de 42 ans, alors que la maladie se rencontre normalement à un âge plus avancé. Ce communiqué du comité a précédé la publication de la description de ces cas dans la revue *Lancet* (3). Une démonstration épidémiologique est cependant difficile à apporter du fait de la très faible incidence de la maladie sporadique chez l'homme et du biais introduit par une surveillance accrue.

Outre son apparition précoce, cette forme juvénile de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se distingue de la forme classique par son aspect lésionnel et le fait que tous les individus atteints, y compris le cas ultérieurement décrit à Lyon, en France, présentent le même génotype homozygote (Met-Met) au niveau du codon 129 du gène qui code pour leur protéine prion (4).

Ce génotype est également celui qui montre le plus de sensibilité, contrairement à l'homozygote (Val-Val) ou à l'hétérozygote (Met-Val), lors d'exposition iatrogène à de l'hormone de croissance humaine contaminée par l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (5).

Ce communiqué a provoqué une crise sans précédent au sein de l'Union européenne, essentiellement liée à un problème de santé animale et à ses répercussions éventuelles en santé publique. Il faut cependant remarquer que cette crise avait été précédée d'un malaise de plus longue date au Royaume-Uni où l'on constatait depuis plusieurs mois une baisse sensible de consommation de la viande bovine.

Après un bref rappel des principales caractéristiques des encéphalopathies spongiformes et de leur mode de transmission, cette contribution se concentrera sur leur étiologie et sur les paramètres qui décident de la transmission interspécifique, avant d'aborder le problème plus spécifique de la maladie "des vaches folles" et de son éventuelle transmission à l'homme.

LES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles sont des maladies mortelles affectant l'homme et d'autres mammifères. Elles se caractérisent par une période d'incubation particulièrement longue, l'absence de réaction immune et la dégénérescence du système nerveux central. Sur le plan anatomopathologique, le tissu nerveux présente des lésions vacuolaires lui conférant un aspect spongieux. L'ensemble de ces caractéristiques justifie leur nom d'encéphalopathies spongiformes (6, 7).

L'entité la plus anciennement connue appartenant à cette catégorie est la tremblante du mouton, puisqu'elle a déjà été décrite au 18^{ème} siècle. Certains cervidés présentent une pathologie similaire sous le nom de maladie du dépérissement chronique. L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), d'apparition plus récente (1985-86) atteint surtout les bovins laitiers en Grande-Bretagne. Une affection similaire a atteint les chats du Royaume-Uni à la même époque, l'encéphalopathie spongiforme féline (ESF), alors que la maladie était connue de plus longue date chez le vison (8).

Plusieurs encéphalopathies spongiformes ont été décrites chez l'homme. Parmi celles-ci, on peut distinguer une pathologie régionale, le kuru, qui atteignait des tribus indigènes de Nouvelle-Guinée qui se livraient à des pratiques mortuaires rituelles de cannibalisme, et d'autres pathologies mondialement répandues comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) dont l'incidence est de 1 cas /million /an, le syndrome de Gerstmann-Sträussler (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF) (tableau I).

Ces maladies peuvent être expérimentalement transmises à des espèces différentes de celle

TABLEAU I. LES DIFFÉRENTES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES.

Maladie	Hôtes naturels	Mode de transmission
Tremblante	Ovins, Caprins	Infectieux
Encéphalopathie transmissible du vison	Visons	Infectieux
"Chronic wasting disease"	Cervidés	?
Encéphalopathie spongiforme bovine	Bovins	Infectieux
Encéphalopathie spongiforme du chat	Chat	Infectieux ?
kuru	Humains	Infectieux
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	Humains	Infectieux/Familial/ Sporadique
Syndrome de Gerstmann-Sträussler	Humains	Familial
Insomnie fatale familiale	Humains	Infectieux (expérimental) Familial

Les points d'interrogation représentent les modalités de transmission qui n'ont pas été élucidées.

d'origine, mais cette transmission est limitée par la barrière interspécifique. Toutes les espèces inoculées ne développent pas nécessairement la maladie et la nature de l'agent infectieux n'est pas définitivement établie.

En cherchant à isoler cet agent, Prusiner et ses collaborateurs (9) ont mis en évidence une protéine, la protéine PrP (Prion) qui semblait liée à l'apparition de ces affections; depuis lors, les expériences du groupe de Weissmann à Zurich ont démontré de manière définitive que le gène qui code pour la protéine Prion dans les différentes espèces joue un rôle nécessaire (suffisant ?) dans leur genèse (10, 11). Le mot prion, inventé par Prusiner dérive de "Protinaeous infectious particles". La protéine prion (PrP) est une protéine codée par un gène cellulaire. Chez les animaux atteints d'encéphalopathie spongiforme, on observe un isoforme de cette protéine, caractérisé par une résistance accrue à la protéinase K (protéine PrP modifiée).

Actuellement deux questions d'importance primordiale restent posées vers lesquelles convergent les efforts de recherche.

Tout d'abord, d'un point de vue fondamental, la question de savoir s'il y a identité entre la protéine PrP modifiée et l'agent transmissible.

Ensuite, de manière plus pratique, dans le domaine de la santé publique, l'élucidation des mécanismes de la transmissibilité interspécifique.

L'HYPOTHÈSE PRION

L'hypothèse la plus souvent retenue concernant l'étiologie des encéphalopathies spongiformes est l'hypothèse prion (12). Selon cette hypothèse, le prion responsable de l'infection serait une protéine normale modifiée des organismes animaux. Cette forme modifiée, PrP^{sc}, isoforme de la forme normale PrP^c, aurait la même composition en acides aminés mais différerait par sa structure tridimensionnelle (modification conformationnelle), ses propriétés seraient modifiées et elle s'accumulerait dans les cellules, en particulier les cellules nerveuses et en paralyserait le fonctionnement. La protéine PrP^c, normale, est une protéine cellulaire transportée au niveau membranaire; sa transformation en PrP^{sc} provoquerait son accumulation intracytoplasmique. La protéine PrP^{sc} anormale provoquerait une modification conformationnelle de son homologue normale (PrP^c) si les deux isoformes sont en présence, la transformant ainsi en PrP^{sc} et la rendant capable elle-même d'entraîner une modification identique d'autres protéines normales. Un tel mécanisme

pathogénique permet d'exclure la présence d'un acide nucléique ce qui justifie la dénomination d'agents "non conventionnels" attribuée à ceux responsables des encéphalopathies spongiformes. Il n'est en outre pas nécessaire d'invoquer la présence d'un acide nucléique pour expliquer les variations observées dans les prions infectieux (voir infra): Cette hypothèse prion est étayée par le fait que le taux de synthèse de la protéine prion est identique que l'animal soit ou non infecté par une protéine prion étrangère. L'infection se poursuit donc sur un fond de synthèse de protéine prion autologue, indépendante.

La démonstration que la protéine prion des différentes espèces animales est nécessaire à la réceptivité à la maladie a été apportée par l'équipe de Weissmann, puisqu'ils ont démontré que des souris "Knock-out" pour le gène codant pour la protéine prion deviennent réfractaires à l'inoculation par l'agent responsable de la tremblante chez les souris. Reste à démontrer qu'elle est suffisante.

L'hypothèse prion a une autre conséquence; dès qu'il y a passage interspécifique, le prion qui résulte de cette infection est obligatoirement modifié. Un prion ovin infectant des bovins provoque l'émergence d'une protéine prion bovine modifiée; le prion infectieux bovin qui en résultera possédera, outre une conformation modifiée induite par la PrP^{sc} ovine, une séquence en acides aminés identique à celle de la protéine prion (PrP^c) bovine normale. Le prion infectieux varierait dès lors, lorsqu'il est transmis, d'une espèce à l'autre.

LA TRANSMISSION DES ENCÉPHALOPATHIES SPONGIFORMES

Comme l'indique Prusiner (12) les prions seraient responsables de diverses maladies, non seulement infectieuses, mais également génétiques. En effet, la maladie de Gerstmann-Sträussler est familiale; autrement dit, héréditaire. Des mutations au niveau du gène codant pour la protéine prion provoquent des modifications conformationnelles spontanées de cette dernière, induisant la maladie; le fait le plus remarquable est que ces maladies d'origine héréditaire sont expérimentalement transmissibles.

L'origine la plus probable du kuru chez les papous semble avoir été la consommation rituelle du cerveau d'un individu exceptionnellement décédé d'une maladie de Kreutzfeldt-Jakob sporadique dans une tribu. Cette consommation rituelle a permis la transmission

horizontale de l'infection. Le kuru est en effet un cul-de-sac épidémiologique, tout comme l'ES du vison, puisque l'arrêt du cannibalisme dans le cas du Kuru, et l'arrêt de la consommation d'abats de moutons contaminés par l'agent de la tremblante du mouton dans le cas du vison, ont suffi à interrompre la chaîne de transmission. La plupart des infections par prion semblent donc être des culs-de-sac dans l'espèce hétérologue contaminée puisqu'elle est contaminée par voie orale au départ de la première mais ne transmet pas l'infection au sein de sa propre espèce.

La tremblante chez le mouton semblait être la seule maladie animale de ce type transmissible d'un individu à l'autre et paraissait jouer le rôle clé dans l'épidémiologie des autres maladies animales; la tremblante est transmissible par voie transplacentaire et par le placenta (13).

Il vient d'être démontré chez les bovins que l'encéphalopathie spongiforme bovine est également transmissible par voie transplacentaire dans cette espèce, à raison de 10 % en cas d'infection expérimentale; l'estimation est ramenée à 1 % en cas d'infection naturelle, ce qui complique la modélisation épidémiologique et le contrôle de la maladie (14). Jusqu'il y a peu, l'on considérait que l'infection par les prions ovin ou bovin chez les bovins était uniquement d'origine alimentaire et, dès lors, chez les bovins, constituait comme le kuru chez l'homme, un cul-de-sac épidémiologique. Il faut cependant remarquer que jusqu'à présent, les tentatives de transmission expérimentale de l'agent de la tremblante du mouton par voie orale aux bovins ont échoué !

Jusqu'il y a peu, l'origine de la maladie des vaches folles était attribuée à une contamination des bovins par l'agent responsable de la tremblante chez le mouton. Le scénario le plus couramment admis voulait qu'au départ, l'encéphalopathie spongiforme bovine était d'origine ovine; à la suite de l'interdiction d'utilisation des abats ovins dans l'alimentation des ruminants, les producteurs d'aliments industriels pour bétail s'étant rabattus sur les abats bovins, des abats de bovins (en période d'incubation de l'encéphalopathie spongiforme bovine) ont ensuite été recyclés, ce qui explique au moins l'explosion des cas chez les bovins en Angleterre (13).

Les choses semblent moins claires à l'heure actuelle. Tout d'abord, les souches d'ES bovines, contrairement à celles de la tremblante du mouton, reproduisent dans toutes les espèces contaminées, un tableau lésionnel (score) caractéristique; les souches d'ES bovines semblent

donc présenter des constantes spécifiques (15). D'autre part, des cas spontanés d'encéphalopathie spongiforme semblent déjà avoir été décrits auparavant dans cette espèce. En effet (16), on peut trouver des articles aux titres évocateurs comme ce dernier : un cas de tremblante chez un boeuf (17) dans des revues vétérinaires du siècle dernier et le traité de Gellé (18) comporte des descriptions de maladies nerveuses chez le boeuf qui rappellent celles de l'encéphalopathie spongiforme sous sa forme actuelle. Il faut remarquer qu'à cette époque, les bovins ayant une durée de vie économique beaucoup plus longue, pouvaient mieux qu'à présent extérioriser les symptômes d'une éventuelle encéphalopathie spongiforme sporadique.

Il se pourrait donc que l'encéphalopathie bovine décrite en 1985-86 trouve sa source non chez le mouton contaminé par l'agent de la tremblante, mais bien dans un ou des cas d'encéphalopathie spongiforme spontanée survenus chez des bovins dont les abats auraient été recyclés dans l'alimentation du bétail. L'analogie avec le kuru chez l'homme est ici frappante.

La transmission expérimentale de la tremblante a été démontrée dans la première moitié de ce siècle par les expérimentateurs français. Il a été démontré par la suite que la tremblante était transmissible verticalement et horizontalement par le biais du placenta; transmission facilitée par l'exceptionnelle résistance de l'agent responsable. Une publication récente (19) fait également intervenir les acariens dans le cycle de transmission. La question de l'origine de la tremblante chez le mouton reste posée; d'après les exemples humains disponibles, il pourrait s'agir d'une mutation qui a réussi. Une mutation du gène prion initial qui, par inadvertance, aurait produit une protéine modifiée devenue transmissible. Il est d'ailleurs remarquable de constater que la protéine prion chez les ovins présente un polymorphisme dont certains membres confèrent une résistance partielle à l'infection.

LES CONDITIONS DE LA TRANSMISSION INTERSPECIFIQUE

La transmission interspécifique des encéphalopathies spongiformes (ES) est difficile à prédire. En effet, alors que le chat est semble-t-il réceptif à l'infection par des prions de ruminant, le chien, soumis au même risque alimentaire d'exposition, semble être réfractaire. Le vison semble à ce niveau être une espèce particulière, puisque possédant une protéine prion proche de celle des ruminants (fig. 1). Dès lors, le fait que l'homme ne soit pas réceptif au prion du mouton

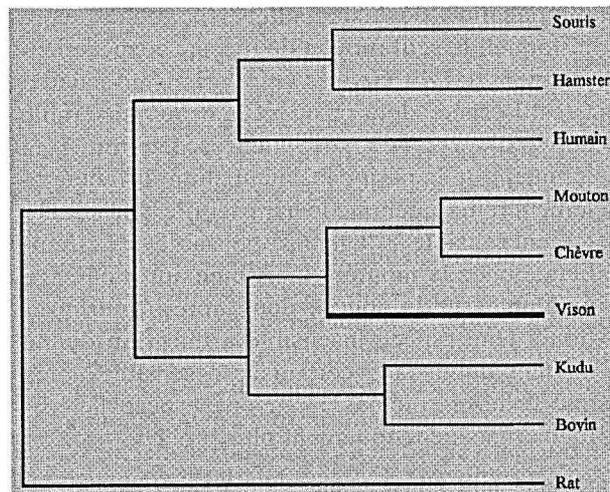


Fig. 1. Dendrogramme de proximité des séquences protéiques PrP. La ligne plus épaisse indique une position anormale par rapport à une phylogénie classique.

comme l'ont démontré toutes les études épidémiologiques et les études expérimentales chez le chimpanzé (*Pan troglodytes*) ne prouve pas nécessairement que l'homme soit insensible au prion bovin qui, quelle que soit la théorie en faveur, doit obligatoirement différer du prion ovin. Fort heureusement, les espèces sauvages infectées dans les jardins zoologiques semblent reproduire les réceptivités observées dans les espèces domestiques puisque jusqu'à présent, seuls des cas dans des espèces appartenant aux ruminants et aux félidés ont été observés.

Le gène canin codant pour la protéine prion semble être d'un intérêt particulier et son étude doit être poursuivie afin de mieux comprendre les conditions d'une transmission interspécifique (20). En effet, comme mentionné auparavant, les chiens n'ont jusqu'à présent pas présenté de cas d'ES contrairement aux chats. Les cas observés chez les chats en Grande-Bretagne semblent être en effet liés à un événement similaire à celui à l'origine des cas bovins, puisqu'aucun cas n'a été observé avant 1986 dans cette espèce, malgré l'étude rétrospective menée sur des prélèvements anatomopathologiques archivés.

Les travaux de l'équipe de Weissmann ont permis de préciser certaines conditions de la transmission interspécifique. Ce groupe a été le premier à obtenir des souris knock-out pour le gène codant pour la protéine prion. Ces souris deviennent ainsi réfractaires à l'infection par l'agent responsable de la tremblante expérimentale de la souris; l'insertion chez ces souris du gène de hamster codant pour la protéine prion restaure la réceptivité mais avec une période d'incubation correspondant à celle du hamster. Il faut ici préciser que la longueur de la période

d'incubation de la maladie est, avec le score lésionnel, le seul moyen de mesurer expérimentalement des différences entre prions infectieux. C'est l'espèce dont provient le gène qui semble donc, d'après cette expérience, déterminer la longueur de la période d'incubation. Il faut également remarquer que le hamster n'est pas directement sensible à l'agent responsable de la tremblante chez le mouton, mais bien après passage préalable sur la souris, donc après "murinisation". Une espèce insensible à un prion donné devient donc dans certains cas sensible après que celui-ci soit passé par une espèce hétérologue mais génétiquement plus proche.

L'argument selon lequel l'homme ne serait pas sensible à l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine puisqu'il n'y a aucune évidence épidémiologique qu'il ait jamais été sensible à l'agent responsable de la tremblante chez le mouton, ne tient donc pas, puisque l'on ne peut exclure la possibilité que le passage préalable du prion de la tremblante du mouton par les bovins ait provoqué une modification du spectre de réceptivité de ce dernier, ou que l'origine de l'encéphalopathie spongiforme bovine ne soit pas ovine mais plus simplement et plus directement bovine. Il faut également rappeler que dans une même espèce, le polymorphisme de la protéine prion influence également la réceptivité; d'autres gènes pourraient également jouer un rôle comme cela paraît être démontré chez le mouton.

La règle cependant semble être que plus deux espèces sont phylogéniquement semblables au niveau de leur protéine prion, en d'autres termes, plus les séquences des protéines prions se ressemblent, plus les chances de transmissibilité interspécifique augmentent. La sensibilité du vison à l'agent responsable de la tremblante chez le mouton semble échapper à cette règle; il faut cependant remarquer, si l'on s'en tient au dendrogramme de proximité (fig. 1) que, contrairement à celle de l'homme, la séquence protéique du prion du vison est proche de celles du mouton et de la chèvre. La protéine prion de vison ne correspond donc pas aux caractéristiques phylogéniques de l'espèce. La séquence protéique humaine est presque tout aussi éloignée de celle des bovins que de celles du mouton et de la chèvre, hormis en une certaine région (21).

L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE (ESB)

L'encéphalopathie spongiforme bovine encore dite "maladie des vaches folles" est un

nouveau membre de la famille des encéphalopathies spongiformes identifié en 1985 en Grande-Bretagne et décrit ultérieurement (22).

Actuellement, plus de 170.000 bovins ont été éliminés dans ce pays, après que la maladie ait été diagnostiquée. Depuis son apparition, la maladie a également été identifiée dans plusieurs autres pays européens, particulièrement en Suisse. Aucun cas n'a jusqu'à présent été décelé en Belgique (23).

Les signes nerveux et les lésions observées chez les bovins atteints d'ESB ressemblent à ceux rencontrés chez les moutons atteints de tremblante (7) mais en différent cependant. Les bovins atteints présentent un comportement anormal, une démarche ataxique, de l'incoordination motrice, de la parésie, une perte de poids et, finalement, un dépérissement complet. La plupart des cas observés en Grande-Bretagne, l'ont été chez des bovins laitiers au Sud de l'Angleterre, ce qui explique le nom vernaculaire de maladie "des vaches folles". Ce sont en effet les seuls bovins qui aient une durée de vie économique suffisante pour extérioriser les signes cliniques de la maladie puisque la période d'incubation est en moyenne de 5 ans. Les premiers signes cliniques de la maladie sont relativement discrets; les éleveurs anglais ont cependant rapidement appris à les reconnaître ce qui a significativement contribué à la dispersion des foyers, puisque les animaux présentant les prodromes sont entrés dans le circuit commercial au début de l'histoire de l'épizootie. L'absence de rage dans les îles britanniques a bien entendu facilité l'identification de l'infection. Le fait que cette infection se concentre sur les élevages laitiers permet également de préciser la nature des risques en santé publique; en effet, les vaches laitières sont plus souvent contaminées du fait de leur plus longue durée de vie; d'autre part, les bêtes laitières de réforme ayant peu de valeur viandeuse, leurs carcasses entrent principalement dans la fabrication des aliments pour carnivores domestiques, mais également dans la préparation des viandes hachées et produits dérivés destinés à la restauration rapide.

La maladie a pu être transmise des bovins à la souris par voie intracérébrale (24) et par voie orale (25); elle a également été transmise expérimentalement de bovins à bovins (26), au porc, au mouton (27) et probablement au chat (28). Comme décrit plus haut, l'infection aurait au départ été transmise aux bovins par la consommation d'aliments concentrés contaminés par l'agent responsable; par la suite, du fait du recyclage des abats bovins dans l'alimentation du bétail, l'incidence de la maladie a pris une allure

explosive (13). Certains chercheurs (29) ont envisagé la possibilité d'une origine héréditaire de la maladie. En se référant aux livres généalogiques, ils ont procédé à une étude portant sur 75 cas d'encéphalopathie spongiforme bovine dont 51 confirmés par examen histopathologique pour conclure que la maladie n'est pas transmissible héréditairement, malgré le polymorphisme de la protéine prion chez les bovins (30). L'homogénéité des scores lésionnels provoqués par l'agent de l'ESB, quelle que soit l'espèce infectée, conduit à penser que l'épizootie actuelle pourrait avoir une origine unique.

L'ESB EST-ELLE TRANSMISSIBLE À L'HOMME?

La principale question qui reste posée est celle de savoir si les personnes qui consomment de la viande bovine peuvent se contaminer et développer ultérieurement une maladie similaire à celle de Creutzfeldt-Jakob. Il n'y a actuellement pas encore de certitude que l'agent responsable de la maladie des vaches folles soit transmissible à l'homme. Les premières expériences semblaient plutôt démontrer le contraire. En effet, des souris transgéniques (31) exprimant conjointement les gènes murin et humain, ont montré que la période d'incubation n'était pas réduite par l'addition du gène humain et que seuls des prions murins étaient produits après infection expérimentale par l'agent responsable de l'ESB. Des souris sont actuellement inoculées à l'aide de prélèvements réalisés chez des personnes atteintes de maladie de Creutzfeldt-Jakob juvénile afin de vérifier, en cas de réussite de transmission, si les lésions observées rappellent celles résultant d'une inoculation par l'agent de l'ESB. Les résultats de cette expérience sont toujours attendus de même que ceux de l'inoculation de l'agent responsable de l'ESB au chimpanzé (*Pan troglodytes*), le plus proche cousin de l'homme. Une publication récente fait cependant état de profondes analogies biochimiques entre l'agent responsable des maladies de Creutzfeldt-Jakob juvéniles et celui responsable de la maladie des vaches folles (32).

Dans l'incertitude expérimentale actuelle, seules les études épidémiologiques peuvent éventuellement apporter un embryon de réponse. Une équipe a été chargée au Royaume-Uni d'étudier la distribution de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sur toute l'étendue du territoire, par place et par occupation. Les résultats de ces enquêtes sont particulièrement difficiles à interpréter puisque la maladie présente chez l'homme une période d'incubation particulière-

ment longue (de 18 mois à 20 ans) et une très faible incidence.

Ce sont néanmoins de pareilles études qui ont mis le feu aux poudres par la découverte d'une nouvelle forme clinique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob atteignant des sujets de moins de 42 ans.

Il faut également remarquer que les animaux atteints sont abattus et détruits; le danger principal est ainsi écarté puisque ce sont les animaux exprimant les signes cliniques qui sont les plus riches en agents infectieux, contrairement aux animaux en période d'incubation; les animaux destinés à la boucherie comme les taurillons à l'engrais ne présentent pour ainsi dire aucune possibilité d'extérioriser les signes cliniques puisqu'ils sont abattus trop précocement.

Enfin, les principaux organes riches en prions sont, dans l'ordre, chez le mouton, le cerveau, la moelle épinière, les organes lymphoïdes; chez les bovins, le tissu nerveux et les plaques de Peyer. Les moutons contaminés expérimentalement par l'agent de l'ESB, montrent une répartition différente de l'infectivité, puisque la rate constitue également un organe cible (27). La présence de l'agent responsable n'a jamais été démontrée dans la masse musculaire ou dans le lait (33, 34). Les précautions prises antérieurement au Royaume-Uni d'ôter des carcasses destinées à l'exportation les tissus nerveux et lymphoïdes et celles prises actuellement de les désosser en plus ont constitué et constituent une garantie supplémentaire pour le consommateur.

Enfin, l'infection est expérimentalement plus difficile à transmettre par voie orale.

Du fait de l'importance des tissus lymphoïdes intestinaux et de la pathogénie de la maladie lors de transmission orale, les organes digestifs sont contaminés avant le tissu nerveux et donc avant que l'animal n'extériorise les signes cliniques de la maladie, ce qui est une des raisons de l'explosion de cas constatée chez les bovins, car les abats digestifs ont été recyclés avant que les événements ne prennent une tournure explosive.

CONCLUSIONS

Le récent déferlement médiatique sur la maladie des vaches folles (2, 35, 36, 37) a soulevé le problème de la transmissibilité interspécifique de ce type d'affections, tout particulièrement de l'ESB à l'homme.

Il faut tout d'abord remarquer (38) que l'incidence de la maladie des vaches folles a entamé son déclin en Grande-Bretagne, ce qui plaide en faveur d'une épidémiologie "cul-de-sac" basée

sur une origine essentiellement alimentaire de l'infection chez les bovins. La maîtrise du problème chez les bovins passerait donc logiquement par l'abattage systématique de tous les animaux susceptibles d'avoir été exposés par l'alimentation et non l'ensemble du cheptel comme certains l'avaient suggéré. Il resterait ensuite à se préoccuper de la situation chez le mouton qui est peut-être la source de tous les problèmes de transmission interspécifique rencontrés chez les animaux. Une sélection d'animaux résistants assistée par marqueur serait peut-être utile dans ce but (39). Il convient de rappeler qu'il n'y a pas encore de certitude expérimentale de transmission de l'ESB à l'homme et que la viande et le lait sont indemnes de prion. Enfin si des mesures exceptionnelles ou même démesurées devaient être prises maintenant, il faut remarquer qu'elles interviendraient trop tard, car la population a déjà été exposée et l'épizootie a entamé son déclin en Grande-Bretagne (14).

Dans un pays tel que la Belgique où aucun cas de BSE n'a jusqu'à présent été diagnostiqué et où le marché est saturé par la production locale, le danger éventuel est quasi nul. Il est donc permis de consommer de la viande de boeuf dans notre pays. La possession de nouveaux outils de diagnostic comme des souris knock-out exprimant le gène prion bovin ou de systèmes cellulaires ad hoc fournira probablement dans le futur, les moyens de détecter des contaminations éventuelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. An.— Lessons from BSE for public confidence. *Nature*, 1996, **380**, 271.
2. O'Brien C.— Scant data cause widespread concern. *Science*, 1996, **271**, 1798.
3. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al.— A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, 1996, **347**, 921-925.
4. Bradley R.— *BSE/SCRAPIE/CJD : What possibility is there for a vaccine*. 5th Annual Veterinary Medicines in Europe Conference, 22-23 May 1996, Brussels.
5. Dormont D.— *Communication personnelle*.
6. Taillé A.— *Contribution à l'étude des encéphalopathies spongiformes transmissibles. Clonage et caractérisation du gène prp bovin*. Thèse présentée pour l'obtention du doctorat de l'Université de Lille II. Laboratoire de Microbiologie génétique et moléculaire; INSERM CJF 109, Institut Pasteur de Lille, 1994.
7. Pastoret PP, Belayat F, Coignoul F, Hallet L.— Les encéphalopathies spongiformes et la maladie des vaches folles (ESB). *Ann Med Vet*, 1990, **134**, 331-336.
8. Kimberlin RH, Marsh RF.— Comparison of scrapie and transmissible mink encephalopathy in Hamsters. I. biochemical studies of brain during development of disease. *J Inf Dis*, 1975, **131**, 97-103.
9. Prusiner SB, Bolton DC, Groth DF, et al.— Further purification and characterization of scrapie prions. *Biochem*, 1992, **21**, 6942-6950.
10. Weissmann C.— Sheep disease in human clothing. *Nature*, 1989, **338**, 298-299.
11. Weissmann C.— The prion's progress. *Nature*, 1991, **349**, 569-571.
12. Prusiner S.— Les maladies à prions. *Pour la Science*, 1995, **209**, 42-50.
13. Kimberlin RH.— Bovine spongiform encephalopathy. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 1992, **11**, 347-390.
14. Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, et al.— Transmission dynamics and epidemiology of BSE in british cattle. *Nature*, 1996, **382**, 779-788.
15. Bruce M, Chree A, Mc Connell I, et al.— Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice - strain variation and the species barrier. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1994, **343**, 405-411.
16. Theves G.— *Communication personnelle*.
17. Sarradet M.— Un cas de tremblante sur un boeuf. *Rev Vet Toulouse*, 1883, 310-312.
18. Gellé PB.— *Pathologie bovine, ou traité complet des maladies du boeuf*. Tome 3ème, Paris, Lyon, Toulouse, 1841.
19. Wisniewski HM, Sigurd S, Rubenstein R, et al.— Mites as vectors for scrapie. *Lancet*, 27th April 1996.
20. Nezer C, Taillé A, Belanche Lucea JL et al.— *Characterization of PrP polymorphisms in cattle and domestic carnivora*. International Society for Animal Genetics, Prague, July 1994.
21. Krakauer DC, Pagel M, Southwood TRE, Zanotto PM de A.— Phylogenesis of prion protein. *Nature*, 1996, **380**, 675.
22. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, et al.— A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec*, 1987, **121**, 419-420.
23. Brochier B, Vanopdenbosch E, Coppens P, et al.— Réseau d'épidémiologie-surveillance des encéphalopathies spongiformes en Belgique : premiers résultats. *Ann Med Vet*, 1992, **136**, 245-247.
24. Fraser H, Mc Connell L, Wells GAH, Dawson M.— Transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet Rec*, 1988, **123**, 472.
25. Barlow RM, Middleton DJ.— Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet Rec*, 1990, **126**, 111-112.
26. Dawson M, Wells GAH, Parker BNJ.— Preliminary evidence of the experimental transmissibility of bovine spongiform encephalopathy to cattle. *Vet Rec*, 1990, **126**, 112-113.
27. Foster JD, Bruce M, Mc Connell I, et al.— Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep. *Vet Rec*, 1996, **138**, 546-548.
28. Aldhous P.— Spongiform encephalopathy found in cat. *Nature*, 1990, **345**, 194.
29. Wijeratne WUS, Curnow RN.— A study of the inheritance of susceptibility to bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec*, 1990, **126**, 5-8.

30. Grobet L, Vandevenne S, Charlier C, et al.— Polymorphisme du gène de la protéine prion chez des bovins belges. *Ann Med Vet*, 1994, **138**, 581-586.
31. Collinge J, Palmer MS, Sidle KCL, et al.— Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. *Nature*, 1995, **378**, 779-783.
32. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, et al.— Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature*, 1996, **382**, 685-690.
33. Taylor DM, Ferguson CE, Bostock CJ, Dawson M.— Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec*, 1995, **136**, 592.
34. WHO Report.— *Report of a WHO consultation on public health issues related to human and animal transmissible spongiform encephalopathies*. Geneva, Switzerland, 2-3 April 1996.
35. Masood E.— "Mad cow" scare threatens political link between food and agriculture. *Nature*, 1996, **380**, 273-274.
36. Carr K.— BSE : the questions that need answers. *Nature*, 1996, **380**, 273-274.
37. Kimberlin R.H.— Letter. *Lancet*, 1996, **347**, 65.
38. Savey M, Baron I.— Tremblante et encéphalopathie spongiforme bovine : un risque maîtrisé. *Le point vétérinaire*, 1994, **26**, 65-67.
39. Clouscard C, Beaudry P, Elsen JM, et al.— Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *J Gen Virol*, 1995, **76**, 2097-2101.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. P.P. Pastoret, Immunologie-Vaccinologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Sart Tilman, 4000 Liège 1.