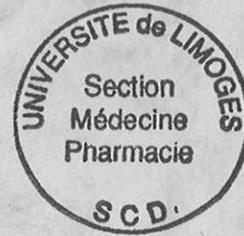


UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 2002



Thèse n° 102-11

LE KURU :

UNE MALADIE ETEINTE, UNE PATHOLOGIE D'ACTUALITE

Du virus lent au prion

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 2002

Par

Stéphanie DUPUY épouse MILLAN
Née le 18 avril 1972 à Bordeaux (33)

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur J.M. VALLAT
Monsieur le Professeur G. CATANZANO
Monsieur le Professeur R. TREVES
Monsieur le Professeur P. WEINBRECK

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



Année 2002

Thèse n° *101*

LE KURU :

UNE MALADIE ETEINTE, UNE PATHOLOGIE D'ACTUALITE

Du virus lent au prion

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 2002

Par

Stéphanie DUPUY épouse MILLAN

Née le 18 avril 1972 à Bordeaux (33)

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur J.M. VALLAT
Monsieur le Professeur G. CATANZANO
Monsieur le Professeur R. TREVES
Monsieur le Professeur P. WEINBRECK

Président
Juge
Juge
Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

TOUS MES REMERCIEMENTS :

- à mon petit mari, Benoît, qui partage avec moi tous les instants de la vie, m'accompagne toujours de son amour, m'a soutenue tout au long de mes études, et supportée au quotidien durant la conception de cette thèse..
- à ma Grand-Mère, qui a toujours cru en moi, m'a toujours soutenue, et a tellement souhaité ce moment.
- à mes parents, qui m'accompagnent au cours de toutes les étapes de la vie qu'ils m'ont offerte, me donnant constamment l'amour, le soutien et la confiance sur lesquels je peux me reposer.
- à Caroline, ma sœur, qui restera toujours ma meilleure amie, ma complice.
- à ma belle-mère, qui m'a accueillie comme sa fille.
- à mon beau-père, que j'aimerais avoir eu l'occasion de mieux connaître.
- à Sandrine, Christophe et Adrien, avec toute mon affection.
- à Laurence et Pierre, qui m'ont tant aidée malgré de nombreux rebondissements !
- à Michaël, notre ami de toujours.
- à Magalie et Julien, pour leur amitié.
- à toutes les personnes que j'aime.

- à tous nos professeurs et aux médecins hospitaliers ayant assuré notre formation médicale.

- à M. le Professeur J.M. Vallat, Professeur des Universités de Neurologie, médecins des hôpitaux, chef de service, qui nous fait l'honneur de présider au jury de cette thèse. Puisse ce travail ne pas vous décevoir.

- à M. le Professeur G. Catanzano, Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique.

- à M. le Professeur R. Trèves, Professeur des Universités de Rhumatologie, médecin des hôpitaux, chef de service.

- à M. le Professeur P. Weinbreck, Professeur des Universités de Maladies Infectieuses, médecin des hôpitaux, chef de service.

Pour tout l'intérêt que vous porterez à ce travail, et l'honneur que vous nous faites de siéger à son jury.

- à toutes les personnes qui m'ont aidée pour la conception de cet ouvrage.

LE KURU :
UNE MALADIE ETEINTE,
UNE PATHOLOGIE D'ACTUALITE
DU VIRUS LENT AU PRION.

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : LES ENCEPHALOPATHIES SUBAIGUES SPONGIFORMES
TRANSMISSIBLES

1- DEFINITIONS

1-1- Les ESST

1-2- Le prion

2- HISTORIQUE

3- LE PRION

3-1- Propriétés de résistance

- ★ Résistance physique
- ★ Résistance chimique
- ★ Résistance biologique

3-2- Nature de l'agent : PrPres

3-3- La protéine normale : PrPc

- 3-3-1- Nature chimique
- 3-3-2- Fonction biologique
- 3-3-3- Comparaison PrPc/PrPres

3-4- Transconformation de PrPc en PrPres

3-4-1- Au niveau biochimique

3-4-2- Au niveau cellulaire

3-4-3- Expérimentations

3-4-4- Conclusion

3-5- Notions de barrière d'espèces et de souche de prion

3-5-1- Barrière d'espèces

3-5-2- Souches de prion

3-6- Déterminismes génétiques

3-6-1- Terrain génétique

3-6-2- Mutations

3-7- Conclusion

- Théorie des SAF

- Théorie de l'antiprion

- Théorie du virino

- Théorie de l'holoprion

4- LES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES

4-1- Aspects anatomo-pathologiques

4-1-1- Aspect des lésions

4-1-1-1- La perte neuronale

4-1-1-2- La spongiose

4-1-1-3- La prolifération gliale

4-1-1-4- Les dépôts amyloïdes extra-cellulaires

4-1-2- Profils lésionnels particuliers aux différentes ESST

4-1-3- Pathogénie

4-1-4- Neuro-invasion

4-1-4-1- Voie intracérébrale

4-1-4-2- Voie sous-cutanée ou intracellulaire

4-1-4-3- Voie orale

4-2- Aspects cliniques

4-2-1- La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

4-2-1-1- Description classique

4-2-1-2- Formes cliniques

* Forme occipitale

* Forme ataxique

* Forme amyotrophique

* Forme panencéphalique

4-2-1-3- Examens complémentaires

* Electrophorèse du LCR

* EEG

* Imagerie

* Biopsie cérébrale

* Autopsie

* Inoculation à l'animal

4-2-2- Les ESST génétiques

4-2-2-1- Les maladies de Creutzfeldt-Jakob familiales

* Mutation 178

* Mutation 200

* Insertions de répétitions

4-2-2-2- Le syndrome de Gertsman-Straüssler-Scheinker

* Mutation 102

* Mutation 105

* Mutation 145

* Mutation 117

- 4-2-2-3- L'insomnie fatale familiale
 - 4-2-2-3-1- Formes familiales habituelles
 - 4-2-2-3-2- Découverte de cas sporadique d'insomnie fatale
- 4-2-3- Les ESST acquises ou infectieuses
 - 4-2-3-1- Le Kuru
 - 4-2-3-2- La nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
 - 4-2-3-3- Les maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes
 - 4-2-3-3-1- inoculation centrale
 - 4-2-3-3-2- inoculation périphérique
 - * Transmission sous-cutanée ou intramusculaire
(hormone de croissance)
 - * Risque transfusionnel
 - Expérimentations
 - Recherches épidémiologiques
 - Estimation de la charge infectieuse sanguine
 - 4-2-3-4- Les MCJ possiblement professionnelles
 - * Transmission animal → humain
 - * Transmission humain → humain
 - Personnel médical
 - Entourage du patient

4-3- Synthèse : diagnostics différentiels et démarche diagnostique

4-4- Prise en charge thérapeutique

- 4-4-1- Précautions pour éviter les contaminations
 - 4-4-1-1- Procédés de décontamination du matériel
 - 4-4-1-2- Autres précautions contre les MCJ transmises
 - 4-4-1-2-1- Prévention des MCJ orales
 - 4-4-1-2-2- Prévention des MCJ iatrogènes
 - 4-4-1-2-3- Prévention des MCJ professionnelles
(dans le milieu de la santé)

4-4-2- Essais thérapeutiques

CHAPITRE 2 : LE KURU

1- CONTEXTE GEOGRAPHIQUE ET ANTHROPOLOGIQUE

1-1- Géopolitique

1-2- Habitudes de vie et rapports intertribaux à la fin des années 1950

1-3- La colonisation

1-4- La sorcellerie

1-5- Les rites funéraires : l'anthropophagie

1-5-1- Le cannibalisme : notions générales

1-5-2- Pratique de l'anthropophagie dans la région du Kuru

2- HISTOIRE DU KURU

3- ASPECTS CLINIQUES DU KURU

3-1- Signes cliniques

3-1-1- Description

3-1-2- Kuru et grossesse

3-1-3- Cas de « rémission »

3-2- Anatomo-pathologie

3-2-1- Microscopie optique : description classique

3-2-2- Immunocytochimie du cerveau d'un malade du kuru

3-2-2-1- Présentation du patient : un cas classique de kuru

3-2-2-2- Sur le plan macroscopique

3-2-2-3- Sur le plan microscopique

3-2-2-4- Sur le plan immunohistochimique

3-3- Terrain génétique

3-3-1- Influence du polymorphisme au codon 129
sur l'âge d'apparition et la durée de la maladie

3-3-2- Influence du polymorphisme au codon 129
sur la susceptibilité au Kuru

3-4- Type de prion

3-5- Conséquences sociologiques de l'épidémie

CHAPITRE 3 : IMPLICATION DES CONNAISSANCES ACQUISES

1- DU PRION AU VIRUS LENT

1-1- Etat des connaissances en 1959

1-2- Etat des connaissances en 1963

1-3- Etat des connaissances en 1964

1-4- Etat des connaissances en 1965

1-5- Etat des connaissances en 1970 (M. Alpers)

1-6- Etat des connaissances en 1970 (R. Hornabrook)

1-7- Etat des connaissances en 1977

2- DU VIRUS LENT AU PRION

2-1- Expression phénotypique : comparaison clinique entre le Kuru et la Nouvelle Variante

2-1-1- Symptomatologie

2-1-2- Anatomo-pathologie

2-1-3- Paraclinique

2-2- Terrain génétique et durée d'incubation

2-3- Nature de l'agent

2-3-1- Niveaux de glycosylation

2-3-2- Barrière d'espèces

2-4- Quelques précisions sur la contamination

2-4-1- Produits contaminants

2-4-2- Voies de contamination

CONCLUSION

« L'élucidation de l'étiologie et de l'épidémiologie d'une rare maladie exotique, confinée à une petite population isolée —le kuru en Nouvelle Guinée— nous a amenés à des considérations universelles qui ont une importance pour toute la médecine et la microbiologie » (D.C. Gajdusek 1977)

INTRODUCTION

Le concept de prion constitue une des découvertes médicales majeures de la fin du XXème siècle, réalisant une entité pathogénique qui regroupe les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). Celles-ci font actuellement l'objet de recherches intensives, en raison de l'émergence, dans nos sociétés, d'une nouvelle forme de maladie de Creutzfeldt-Jakob : la Nouvelle Variante.

Cette pathologie apparaît être une EST infectieuse, transmise par voie alimentaire et trouvant son origine dans l'épizootie d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB).

La seule autre EST infectieuse transmise par voie orale, et connue à ce jour, est le Kuru. Cette maladie s'est exclusivement développée dans un groupe ethnique de Papouasie-Nouvelle Guinée, réalisant une épidémie dont l'apogée fut atteint dans les années 1950. Après plusieurs années de recherche, la transmission de cette affection fut rattachée à la pratique du cannibalisme, à l'occasion de rites funéraires. Avec la colonisation, l'abandon progressif des coutumes primitives mit fin aux contaminations et à la dissémination du kuru. Cette maladie est actuellement presque éteinte ; les rares cas récemment observés correspondraient à des contaminations anciennes, la durée d'incubation clinique du kuru étant très longue.

L'observation de ce paramètre avait d'abord conduit à la fausse hypothèse d'un virus lent, longtemps resté énigmatique ; seul un travail multidisciplinaire sur plusieurs dizaines d'années a permis son élucidation récente, avec l'élaboration du concept de prion. En définitive, c'est l'étude du kuru qui a été à l'origine de l'initialisation des recherches sur les encéphalopathies spongiformes humaines et de la progression de leur compréhension, avec la découverte du prion.

Outre l'intérêt historique de cette affection qui, au milieu du XXème siècle, a failli décimer une peuplade primitive de Papouasie-Nouvelle Guinée, et a ensuite abouti à la découverte d'un nouveau type d'agent infectieux, une reprise des études menées sur le kuru peut permettre des extrapolations à notre époque, dans nos sociétés dites « civilisées ».

La question qui se pose naturellement est : « peut-on faire un parallèle entre les épidémies de kuru et de nouvelle variante ? ». Il est vrai que ces deux pathologies à prion ont une voie commune de transmission, par ingestion de tissus contaminés, mais elles gardent, cependant, chacune leurs particularités, permettant la formulation de quelques analogies, mais probablement pas de donner un modèle prédictif quant à l'évolution qui marquera la nouvelle variante.

Ce travail, dans un premier temps, fera une mise au point des connaissances scientifiques concernant le prion, et décrira les EST humaines identifiées à ce jour. Dans un deuxième temps, l'étude sera recentrée sur le kuru, le contexte anthropologique dans lequel il est survenu, son historique, son expression clinique et les déterminismes pathogéniques ayant ensuite été démontrés. Enfin, dans le dernier chapitre, toutes ces informations seront confrontées : d'abord, les données actuelles sur le prion serviront à reprendre et à commenter les études menées à l'époque de la découverte du kuru ; ensuite, les connaissances acquises sur cette maladie seront comparées avec la nouvelle variante de maladie de Creutzfeldt-Jakob, permettant quelques analogies afin de mieux comprendre cette pathologie au cœur de l'actualité. Volontairement, nous nous limiterons aux encéphalopathies spongiformes humaines et n'entrerons pas dans le sujet hautement polémique que constitue l'ESB.

Chapitre 1

LES ENCEPHALOPATHIES SUBAIGUES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES (ESST)

1 - DEFINITIONS

1 - 1 - Les ESST

Il s'agit d'un groupe d'affections neurologiques lésant exclusivement le système nerveux central (cerveau, cervelet, tronc cérébral et moelle épinière) ; ces maladies dégénératives, c'est à dire dépourvues de réactions immunitaires cérébrales ou générales, entraînent une destruction neuronale, une vacuolisation (spongiose) et une prolifération de cellules gliales (gliose), ainsi que des dépôts amyloïdes, fréquemment sous forme de plaques.

L'évolution clinique est subaiguë, avec une longue phase d'incubation, de quelques mois à plusieurs dizaines d'années, puis un déclenchement insidieux de la maladie, dont les seuls signes cliniques sont d'ordre neurologique. Elle aboutit, en six semaines à six mois, sans phases de rémission, à une mort certaine.

Enfin, leur dernier caractère commun est la transmissibilité : ces pathologies non contagieuses sont infectieuses puisque transmissibles, que ce soit au sein d'une même espèce ou entre deux espèces différentes, sur un mode de propagation différent de ceux connus jusqu'à présent (bactérie, virus, parasite), lié aux propriétés particulières de leur Agent Transmissible Non Conventionnel (ATNC) : le PRION.

Le prion apparaît donc comme le dénominateur commun des différentes ESST, qu'elles soient humaines ou animales, et intervient également dans les formes familiales, dont le déterminisme est pourtant génétique.

★ **ESST Humaines**

- le Kuru
- la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)
 - sporadique (sMCJ)
 - familiale * (fMCJ)
 - iatrogène (iMCJ) :
 - . interventions chirurgicales
 - . greffes de cornée ou de dure-mère
 - . contaminations par l'hormone de croissance
 - la Nouvelle Variante (vMCJ)
- le Syndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheinker * (SGSS)
- l'Insomnie Fatale Familiale * (IFF)

★ **ESST animales**

- naturelles
 - tremblante du mouton (scrapie) et de la chèvre
 - encéphalopathie bovine naturelle
 - dépérissement chronique des ruminants et ongulés sauvages
- non naturelles : « provoquées » par une alimentation contaminante
 - encéphalopathie bovine spongiforme (ESB)
 - encéphalopathie du vison
 - encéphalopathie féline
 - encéphalopathie des bovidés et félidés de zoo
- encéphalopathies expérimentales (singes, souris, hamsters...)

* origine génétique.

Les EST humaines peuvent également être classées en distinguant le mode de survenue de ces pathologies :

★ **Survenue sporadique de la maladie**, liée à l'apparition du prion selon un phénomène stochastique = MCJ sporadique

★ **Survenue familiale**, avec déterminisme génétique induisant l'apparition du prion :

- MCJ familiales
- SGSS
- IFF

★ **Survenue « infectieuse »**, par contamination après inoculation du prion ; les voies d'inoculation sont :

- voie centrale: MCJ iatrogène lors d'interventions neurochirurgicales, de greffes de cornée...
- voie périphérique
 - *voie orale*
 - Kuru
 - Nouvelle variante MCJ
 - *voie sous cutanée ou intra-musculaire*
 - MCJ iatrogènes par contamination de l'hormone de croissance
 - (□ Kuru)

La transmissibilité du prion est variable selon la voie d'inoculation ; la plus « efficace » est la voie intra-cérébrale, la voie sanguine étant dix fois moins infectante, et la voie orale, cent vingt cinq mille fois moins.

Selon la voie d'inoculation, la souche de prion et le terrain génétique de l'individu, l'expression phénotypique de la maladie sera variable, que ce soit au

niveau de ses signes cliniques, de sa durée d'incubation ou de son temps d'évolution.

1 - 2 - Le prion

Son concept est récent, certains de ses aspects sont encore hypothétiques, sujets à controverse, nécessitant l'étayage des recherches scientifiques en cours.

Selon l'hypothèse actuelle la plus probable, il s'agirait d'une protéine. Il serait ainsi dépourvu d'acide nucléique, c'est-à-dire de génome, faisant voler en éclat la théorie du virus lent qui prévalait jusqu'aux années 1980 devant un agent transmissible à très longue durée d'incubation. En effet, l'irradiation, permettant d'évaluer la taille d'un agent infectieux, montre que cet ATNC est bien plus petit que tout virus connu, et même plus petit qu'une chaîne d'acides nucléiques (ADN ou ARN) ; de plus, l'irradiation par les UV ou l'utilisation d'enzymes nucléases, procédés permettant la destruction des acides nucléiques, n'ont aucun effet délétère sur notre agent infectieux.

C'est en 1982 que Stanley PRUSINER, neurologue américain, mit en évidence l'infectiosité d'une protéine hydrophobe qu'il nomma PRION : « **P**roteinaceous-**I**nfectious particule », « O » et « N » représentant les deux premières lettres de « **O**nly » afin d'appuyer sur le rôle exclusif de cette seule protéine. Les détracteurs de Prusiner lui prêteront des désirs de grandeur pour avoir utilisé les deux premières lettres de son nom... Les plaques amyloïdes observées dans les ESST correspondent en fait à l'accumulation de cette protéine prion sous forme de fibrilles.

2 - HISTORIQUE

L'apparition des ESST est ancienne puisqu'il existe des descriptions de la tremblante du mouton depuis le XVIIIème siècle (en 1755, cette pathologie était citée dans un rapport du Journal de la Chambre des Communes en Grande-Bretagne).

En 1883, un cas de « tremblante » chez un bœuf de la Haute-Garonne était publié dans la Revue de Médecine Vétérinaire de Toulouse.

La première description d'ESST humaine a été faite au début des années 1920 par les médecins allemands Hans-Gerhard CREUTZFELDT et Alphons JAKOB ; seuls étaient connus les caractères spongiforme et dégénératif de cette pathologie, sans rapprochement fait avec les encéphalopathies spongiformes animales déjà observées.

En 1936, deux vétérinaires français de Toulouse, J. CUILLE et P. L. CHELLE démontrèrent que la tremblante du mouton était une maladie infectieuse, puisque transmissible à d'autres moutons avec une longue durée d'incubation, et véhiculée par une particule pathogène résistante aux procédés usuels de stérilisation. Ils purent par la suite contourner la notion de barrière d'espèces en réussissant des inoculations à la chèvre. La nature infectieuse de cette pathologie a été, pour anecdote, accidentellement démontrée à grande échelle : une campagne de vaccination des moutons écossais contre une encéphalite virale se solda par la mort de 1500 animaux sur 18000 vaccinés ; en effet, le vaccin avait été préparé à base de cerveaux et de rates de moutons, malades pour certains, et traités par le formol*.

La seconde guerre mondiale mit un frein aux recherches jusqu'en 1957, année de la description par V. ZIGAS, médecin australien, et D. C. GAJDUSEK, microbiologiste et pédiatre américain, d'une nouvelle encéphalopathie spongiforme

* le formol n'a aucune activité de stérilisation sur le prion, au contraire, il le rend plus résistant à la chaleur.

humaine représentée de façon épidémique dans une tribu de Papouasie-Nouvelle Guinée : le KURU.

Cette pathologie ainsi que sa contribution à la connaissance des autres ESST seront décrites dans le deuxième chapitre de notre sujet. En 1959, après lecture des articles publiés sur le kuru, le vétérinaire HADLOW fit le rapprochement entre la tremblante du mouton, le kuru et la MCJ, suggérant à D.C. GAJDUSEK l'étude de la transmissibilité du kuru par inoculation à l'animal ; en 1966, des chimpanzés avaient développé une encéphalopathie spongiforme suite à l'inoculation intracérébrale de broyats de cerveaux de patients décédés du kuru ; en 1968 l'équipe GAJDUSEK, GIBBS et ALPERS publiait ses travaux mettant en évidence la transmissibilité du kuru et de la MCJ sporadique aux primates, par voie centrale d'inoculation ; l'infectiosité des voies périphériques (cutanée et orale) ne put être démontrée qu'ultérieurement, du fait de durées d'incubation plus longues. Enfin, les formes familiales de MCJ se sont également avérées transmissibles.

En 1974, DUFFY décrivait les premières formes iatrogènes de maladie de Creutzfeldt-Jakob, suite à des actes neurochirurgicaux.

En 1976 D.C. GAJDUSEK recevait le prix NOBEL récompensant ses travaux sur la transmissibilité de ce qu'on pensait être un « virus lent ».

En 1980, S. PRUSINER découvrait la présence d'une protéine hydrophobe au sein de l'ATNC et en 1982, il avançait l'hypothèse que cette protéine seule était elle-même l'ATNC, et que son accumulation dans le système nerveux central était à l'origine de la formation de dépôts, élaborant ainsi le concept de PRION.

A partir de l'étude de cette protéine, le groupe de WEISSMANN localisait le gène responsable de sa synthèse, le clonait et le séquençait afin de permettre l'étude des formes familiales d'EST.

En 1985 également, on devait décrire les premiers cas de MCJ iatrogène par contamination au cours de traitements par injections d'hormone de croissance

humaine ; celle-ci était prélevée à partir d'hypophyses de cadavres, en grande partie issus des services de neurologie. Ces traitements furent interrompus avec un retard de 2 ans en France par rapport à la Grande-Bretagne, et ne reprurent que lorsqu'on fut capable de synthétiser cette hormone par génie génétique.

La preuve de ce mode de contamination ne fut apportée qu'en 1993 par C. Gibbs et D.C. Gajdusek qui montrèrent que l'inoculation périphérique d'hormone de croissance prélevée sur un malade souffrant de MCJ pouvait déclencher une encéphalopathie spongiforme chez le singe.

L'année 1985 marqua également le début d'une épizootie extensive des bovidés de Grande-Bretagne qui se révéla être une EST. L'encéphalopathie spongiforme bovine ou « Maladie de la vache folle » est causée par l'administration alimentaire à ces ruminants de farines protéinées, préparées à partir de carcasses de moutons porteurs de la tremblante, avec un procédé de fabrication présentant une insuffisance de stérilisation par chauffage.

Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur ce sujet hautement polémique, encore actuellement à l'origine d'une crise médiatique, économique, et sociale. Cependant, une dizaine d'années plus tard, on devait constater l'émergence, chez l'homme, d'une Nouvelle Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) dont l'étiologie a pu être rattachée à la consommation de viande de bovins porteurs de l'ESB, chez des sujets ayant une sensibilité génotypique. Cette pathogénie est de confirmation récente, mais on a pu noter que l'inoculation au macaque du prion de l'ESB, produit, chez ce primate, une pathologie clinique et anatomo-pathologique proche de celle de la vMCJ chez l'homme, et différente du tableau clinique obtenu après inoculation, chez cette même race de macaque, du prion de patients morts de MCJ sporadique ou familiale.

La tournure que prendra, dans les années à venir, cette épidémie est encore difficile à prévoir, dépendant de l'efficacité et du respect des mesures sanitaires prises devant l'épidémie d'ESB, ainsi que du temps d'incubation de ce prion.

Cependant, devant l'augmentation d'incidence de la vMCJ avec un temps de latence clinique prolongé, et en raison de la résistance du prion aux procédés usuels de stérilisation, on peut théoriquement suspecter un accroissement du risque iatrogène lié aux ESST, nécessitant la modification des procédés de stérilisation.

3 - LE PRION

3 - 1 - Propriétés de résistance

Le prion est un agent infectieux extrêmement résistant, avec conservation de son infectiosité lors de nombreuses manipulations.

On sait que, dans le cas de la tremblante et de l'agent de l'ESB, il peut rester trois ans dans le sol d'une pâture soumise à d'importantes variations climatiques. Le tableau suivant résume ses propriétés de résistance physico-chimique et biologique.

*** Résistance physique**

- températures extrêmes
- en chaleur sèche : résiste à 180°C pendant 24 heures
 - résiste à 320°C pendant 1 heure
 - résiste à 600°C pendant 15 minutes
- en chaleur humide, sa destruction nécessite un autoclavage à 136°C pendant 18 minutes au minimum
 - ultrasons
 - radiations ionisantes
 - variations de gravité

*** Résistance chimique**

- formol (qui aurait même tendance à renforcer sa résistance à un traitement ultérieur par la chaleur)

- détergents non ioniques

Seules sont efficaces l'eau de Javel et la soude, avec un temps d'exposition supérieur à 1 heure, la sensibilité à l'urée confirmant la nature protéique de l'agent.

★ **Résistance biologique**

- nucléases puisqu'il est dépourvu d'acide nucléique
- phospholipases
- protéases (partiellement : il s'agit d'une protéine hydrophobe avec une résistance anormale à la protéine kinase K, qui ne détache qu'un oligonucléotide)

3 - 2 - Nature de l'agent : PrPres

Le prion est un agent infectieux transmissible non conventionnel qui diffère des autres agents connus jusqu'à récemment (bactérie, virus, viroïde, champignon) par sa nature exclusivement protéique ; il est formé par la protéine PrPres (*res* pour résistante), qui est une forme insoluble et résistante aux protéases de la protéine PrPc, protéine *cellulaire* normale dont la dégradation par les protéases est constante et complète au niveau des cellules du système nerveux central.

C'est cette PrPres, aussi appelée PrPsc (*sc* pour scrapie) qui, n'étant que partiellement hydrolysable par la protéine kinase K, s'accumule au cours des ESST, formant ainsi des dépôts intracellulaires et plaques amyloïdes extracellulaires.

La démonstration se fait de la façon suivante à partir d'un cerveau présentant une encéphalopathie spongiforme : l'ultracentrifugation des broyats du cerveau, puis leur exposition à la protéinase K conduisent à une digestion partielle du sédiment, et aboutissent à une protéine de poids moléculaire (Pm) entre 27 et 30 KDa. Cette protéine tronquée est séquencée, permettant d'obtenir une sonde d'oligonucléotides ADNc, et ainsi de découvrir que cette protéine 27-30 est bien le produit d'hydrolyse partielle d'une protéine plus volumineuse de 33 à 35 KDa : la PrPres. On peut également identifier, grâce à cette sonde, la présence d'ARN messager dans les

cellules normales d'un cerveau sain, et par voie de conséquence, la présence de la forme normale de cette protéine. Il s'agit de la PrPc, ayant 33 à 35 KDa, codée par un gène chromosomique de l'hôte, et non par un acide nucléique de particule infectieuse.

Ainsi, la PrP 33-35 existe en fait sous deux iso-formes :

-La PrPres, hydrophobe, peu hydrolysable, très agrégable, s'accumulant dans le système nerveux central du sujet porteur de l'EST sous forme de polymères.

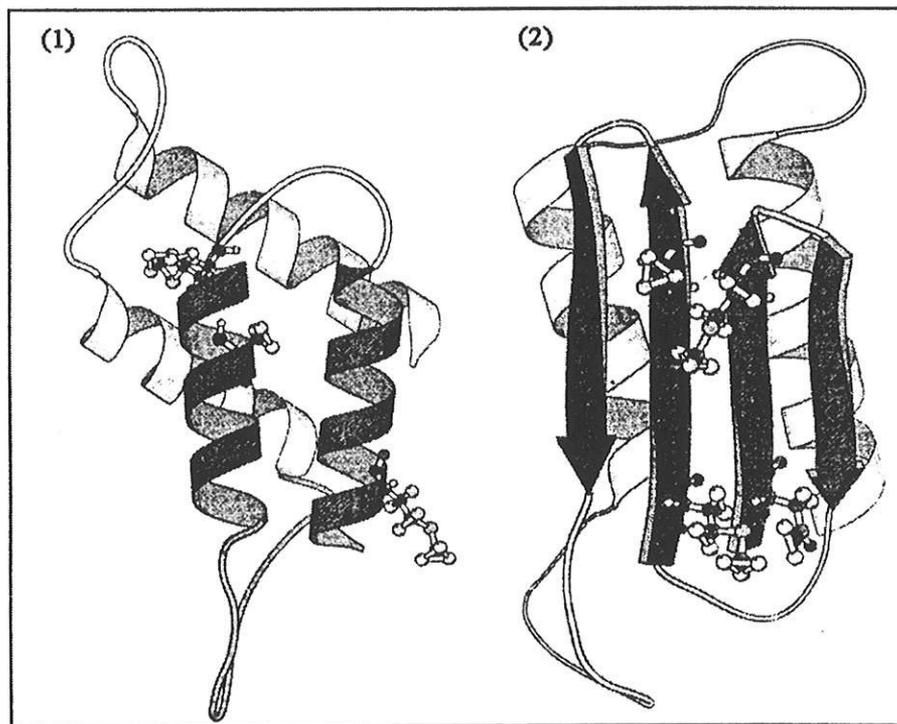
-La PrPc, qui est une protéine normale ubiquitaire, s'exprimant de façon constitutionnelle, principalement accolée à la surface membranaire des neurones. Sa synthèse est codée par un gène chromosomique (PRNP), et sa destruction, réalisée par la protéinase K, est constante et complète (turn over permanent).

Ces deux iso-formes sont des chaînes polypeptidiques de 253 acides aminés ayant peu varié au cours de l'évolution (cette protéine est très proche d'une espèce animale à une autre). La protéine kinase K ne peut hydrolyser que 67 acides aminés de la partie N terminale de la PrPres, conduisant à la PrP 27-30 déjà décrite, sans perte de l'infectiosité.

Les séquences d'acides aminés de ces deux formes de PrP sont similaires, sans modification post-transcriptionnelle mise en évidence ; par contre les études structurales en dichroïsme circulaire, en spectroscopie infra-rouge et résonance magnétique mettent en évidence une différence de conformation spatiale secondaire, sans modification covalente.

PrPc possède 42% d'hélices alpha et très peu de structures en feuillets bêta plissés (3%) ; en revanche, PrPres contient 43% de feuillets bêta plissés et 30% d'hélices alpha. La PrP 27-30 présente, elle, 54% de feuillets bêta plissés et 21% d'hélices alpha, suite à l'hydrolyse.

On peut en conclure que la conversion hélice alpha \rightarrow feuillet bêta plissé est l'élément fondamental de l'infection par le prion : PrPc serait le précurseur non pathogène de PrPres, elle-même à l'origine du développement de l'EST ; la transformation des hélices en feuillets induirait un repliement anormal de la molécule dans l'espace, conditionnant l'acquisition de sa résistance aux protéases et ainsi du pouvoir pathogène.



- ① normal : prédominance d'hélices alpha
- ② pathologique : prédominance de feuillets bêta plissés

Modèle théorique des structures tridimensionnelles de PrPc et PrPres

Schéma de Prusiner d'après Huang et al. (Stanley B. Prusiner : Molecular Biology and Pathogenesis of prion diseases. Elsevier Trends Journal, 1996 : 483)

3 - 3 - La protéine normale : PrPc

3 - 3 - 1 - Nature chimique

La PrPc est une protéine quasi-ubiquitaire exprimée majoritairement à la surface des membranes cellulaires neuronales, en particulier au niveau du néo-cortex, du thalamus, et de l'hippocampe, mais aussi dans les ganglions rachidiens et sur les axones des nerfs crâniens et périphériques ; elle est peu présente dans le cervelet. Les cellules gliales les expriment 20 à 50 fois moins que les neurones. Elle a également pu être décelée en microscopie électronique à l'intérieur des boutons synaptiques (le facteur de croissance nerveuse —NGF— intervient dans l'expression de la PrPc).

En dehors du système nerveux central, la PrPc est présente à la surface des lymphocytes, des macrophages, des plaquettes sanguines et des cellules dendritiques folliculaires du système réticulo-endothélial.

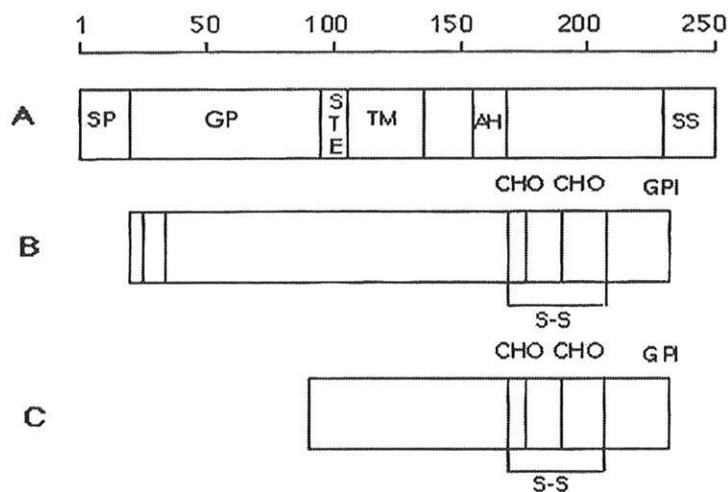
Elle a été localisée dans certains viscères : la rate, les reins, les poumons, le tube digestif, très peu au niveau du pancréas et du foie. C'est aussi une protéine sécrétoire bronchique et gastrique.

PrPc est une sialoglycoprotéine, synthétisée dans le réticulum endoplasmique, modifiée dans l'appareil de Golgi et transportée à la surface de la membrane cellulaire, où elle est fixée par une ancre glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) contenant des acides sialiques. Cette ancre GPI est située dans la partie C terminale de la molécule et attachée à l'acide aminé n° 231 (serine).

La protéine comporte un peptide signal de 22 acides aminés qui est hydrolysé pendant la biosynthèse, suivi d'une région contenant 5 motifs d'une séquence riche en Gly-Pro, répétée 6 fois.

La suite de la séquence comporte une région (96-112) supposée assurer le contrôle de la topologie de la protéine (STE = Stop Transfert Effector). La séquence (113-135) est présumée former une hélice amphiphile.

Dans la suite de la séquence, deux oligo-saccharides sont liés à des résidus Asn en position 181 et 197, formant une boucle fermée par un pont disulfure ; la protéine présente également deux sites de glycosylation (CHO) sur une asparagine.



Schématisation de la PrP d'après S. Prusiner

- A** → SP = Peptide signal à l'extrémité N terminale (hydrolysé)
 GP = Région riche en Gly-Pro
 ↓
 STE = Stop Transfert Effector (96-112)
 TM = hélice trans-membranaire (113-135)
 AH = hélice amphiphile (157-177)
 SS = séquence signal hydrophobe à l'extrémité C terminale (232-254)
- B** → Protéine après hydrolyse des séquences signal
 SS = pont disulfure : Cys 179-Cys 214
 CHO = 2 sites de glycosylation sur asparagine
 GPI = ancre attachée à la sérine 231
- C** → PrP 27-30 dérivée de la PrPres par hydrolyse de 67 AA en position N terminale

3 - 3 - 2 - Fonction biologique

Le rôle de PrPc dans l'organisme est actuellement inconnu ; des expériences ont, en ce sens, été effectuées à partir de souris transgéniques dites « nulles », chez lesquelles on a supprimé le gène codant la synthèse de PrPc : ces souris se développent, se comportent, et se reproduisent normalement, montrant que cette protéine n'apparaît absolument pas indispensable à la survie.

Il a tout de même été possible de mettre en évidence un appauvrissement en inhibiteurs synaptiques dans les neurones GABAergiques de l'hippocampe, induisant des difficultés d'apprentissage et troubles de la mémoire à long terme, une altération des rythmes circadiens diminuant l'endurance à la privation de sommeil, et, chez les souris plus âgées, une ataxie avec perte des cellules de Purkinje du cervelet.

Enfin, ces souris présentent une sévère réduction intra-cérébrale du cuivre, ainsi qu'une diminution de l'activité superoxyde-dismutase Zinc/Cuivre, ce qui laisse supposer que la PrPc serait une métalloprotéine membranaire régulant les mouvements du cuivre dans les cellules cérébrales.

Des travaux récents ont permis la mise en évidence d'une protéine appelée Doppel (Dpl) qui a 25% d'homologie avec l'extrémité Carboxy terminale de la PrP de souris, et codée par un gène proche du PRNP. Chez ces souris transgéniques « knock out », qui présentent une ataxie, on constate une augmentation de l'ARN messenger et donc de la traduction de cette protéine Doppel, son rôle n'étant pas encore exactement défini.

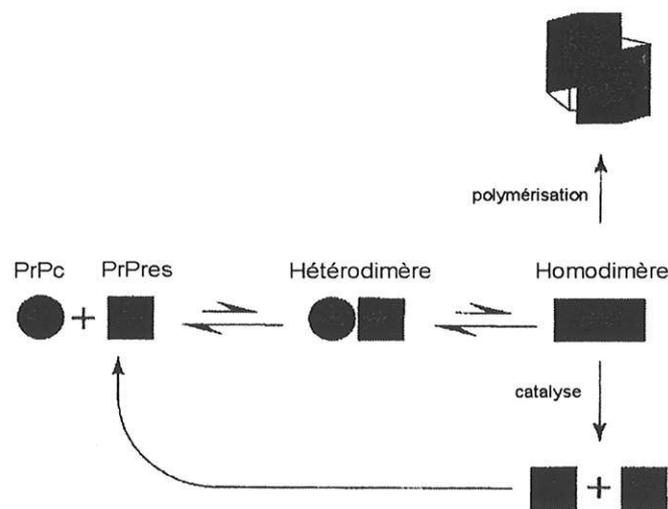
3 - 3 - 3 - Comparaison PrPc / PrPres

Pr P _c	PrP _{res}
Hydrosoluble	Hydrophobe
Peu agrégable	Facilement auto-agrégable et polymérisable
Digestion complète par les protéases	Digestion partielle par les protéases
Turn over rapide et demi-vie courte (quelques heures)	Synthèse lente et stable (accumulation)
Destruction facile	Résistance aux agents physico-chimiques
Conformation spatiale avec beaucoup d'hélices alpha, peu de feuillets bêta plissés	Conformation spatiale avec augmentation du nombre de feuillets bêta et baisse du nombre des hélices
Localisation cellulaire membranaire exclusive	Localisation cellulaire intracytoplasmique dans les lysosomes secondaires (neuropile) + agrégats extra-cellulaires
Présence sur toutes les cellules de l'organisme	Présence presque exclusive dans le système nerveux central (sauf en cas d'inoculation périphérique)

3 - 4 - Transformation de la PrPc en PrPres

3 - 4 - 1 - Au niveau biochimique

Comme nous l'avons déjà expliqué, il s'agit d'une modification de la configuration spatiale de la PrPc (transformation d'hélices alpha en feuillets bêta) qui est à l'origine du changement de ses propriétés physico-chimiques, induisant son accumulation dans le système nerveux central, sous forme de polymères. Ce processus passerait par la formation initiale d'un hétérodimère PrPc - PrPres qui serait autocatalytique, la PrPres servant en quelque sorte de moule à la PrPc et à sa transfiguration, sans modification de l'expression du gène et de la synthèse de PrPc normale par l'individu infecté. Une fois la conversion initiée, le titre de prion pathologique augmente selon un processus d'amplification (chez le hamster, l'inoculation d'une unité infectante aboutit à la production d'environ 10⁹ unités infectantes en 130 jours).



mécanisme de formation de PrPres

L'hypothèse sur le déterminisme du passage d'une forme à l'autre serait la suivante : PrPres serait formée à partir d'un intermédiaire précoce du repliement de

PrPc ; il est possible que la forme normale de PrPc, suite à l'hydrolyse des séquences signal, soit piégée dans un état métastable, et que la présence de la forme pathogène induise son changement de conformation vers un état thermodynamiquement plus stable mais pathogène. C'est à ce niveau qu'on explique le rôle des sites de glycosylation : la protéine prion serait stabilisée dans cette forme pathogène, non altérable, par des réactions de glycosylation.

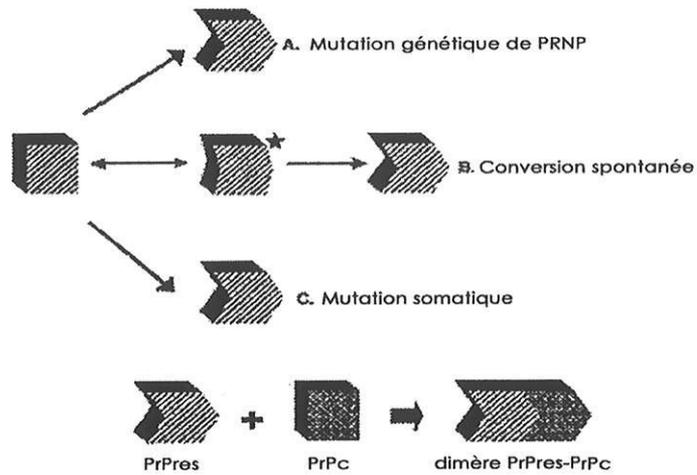
On a aussi avancé l'hypothèse de molécules chaperonnes : celles-ci guident le repliement de protéines structurales dans des conformations qui les aideraient par la suite dans leur fonction, certaines pouvant d'ailleurs être leur propre chaperon. Le prion pourrait être une molécule chaperonne qui se serait mal repliée.

L'initiation de ce phénomène de transconformation dépend de l'origine de la maladie :

-dans le cas d'une maladie familiale, c'est la mutation du gène PRNP qui est à l'origine de l'initiation de la production de prion : il se produit une déstabilisation de la PrPc normale, à la faveur de l'anomalie traductionnelle induite par la mutation. En effet, ces mutations sont de localisation fréquente dans la zone de PRNP codant les hélices alpha ; au niveau de PrPc, celles-ci sont situées dans la partie centrale de la protéine, et se transformeront en feuillets bêta pour constituer la PrPres.

-dans les cas sporadiques, il s'agit d'une conversion spontanée de PrPc en PrPres, en passant d'abord par une forme intermédiaire instable (*), se convertissant ensuite facilement en forme pathogène.

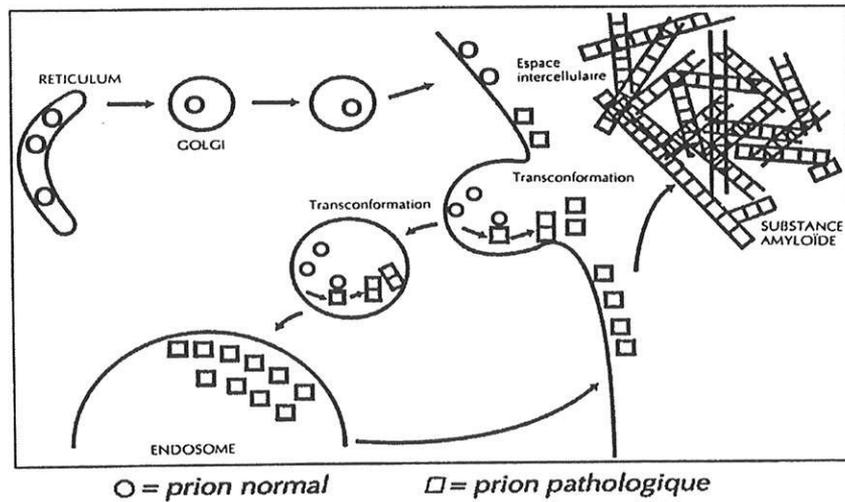
-on peut aussi évoquer des mutations somatiques, qui ne sont pas encore complètement expliquées ; elles se créeraient à partir d'une cellule ou d'un groupe de cellules du cerveau, induisant ensuite la propagation du prion ainsi formé.



Différentes voies de la gènèse de PrPres

3 - 4 - 2 - au niveau cellulaire

Schéma théorique de la gènèse du prion pathologique et du dépôt de substance amyloïde



D'après CAUGHEY (1997), modifié par KOPP, TISSOT-GUERRAZ, BARON (Maladie de Creutzfeldt-Jakob, Maladie de la vache folle —1998)

La PrPc, après avoir été synthétisée dans le réticulum endoplasmique et modifiée dans le système de Golgi, est exprimée à la surface cellulaire ; lorsqu'elle

rencontre la PrPres infectante, les deux protéines vont se polymériser, formant un hétérodimère qui pourra être internalisé dans la cellule au niveau des endosomes et lysosomes (structures dont les membranes sont riches en cholestérol).

L'assemblage réalisé induit le changement de conformation de PrPc en PrPres ; ensuite, la catalyse de l'homodimère aboutit à la libération de PrPres. Celle-ci pourra, d'une part, continuer ce type de réaction en chaîne afin de se disséminer, et, d'autre part, s'accumuler par agrégation. Dans l'espace intercellulaire, les dépôts se font sous forme de fibrilles, créant les plaques amyloïdes ; à l'intérieur des neurones, la PrPres constitue des dépôts intracytoplasmiques pouvant aboutir à leur destruction.

Ainsi, après que la protéine pathogène ait imposé son empreinte conformationnelle aux protéines PrPc normales nouvellement synthétisées par les neurones, les prions produits propageraient, par réaction en chaîne, leur infectiosité de proche en proche (possibilité de transport neuronal antérograde).

Insistons sur le fait que, lors d'une inoculation, l'accumulation de prions dans le cerveau du sujet infecté provient de la transformation de sa propre PrPc et non de l'accumulation de la PrPres du donneur qui ne sert que de modèle de repliement. Le prion du donneur entre donc en interférence avec l'hôte, en dérégulant son métabolisme et en induisant la synthèse de novo, par cet hôte, de son propre prion pathogène ; il s'agit d'un phénomène post-translationnel puisque la quantité d'ARN messenger reste normale, ainsi que le débit de synthèse de la PrPc.

C'est pour cette raison qu'on ne peut constater aucune réaction immunitaire, qu'elle soit cellulaire ou humorale, à l'occasion d'une EST : le prion n'est pas reconnu comme un agent étranger puisqu'il correspond à la modification d'une protéine ubiquitaire.

3 - 4 - 3 - Expérimentations

Cette théorie est confirmée par les expériences de transgénèse : reprenons nos souris « knock out » ou « nulles » n'exprimant pas de PrPc ; l'inoculation intracérébrale de prions, même à dose élevée, ne permet pas de déclencher d'encéphalopathie spongiforme ; par contre, si on réintroduit dans leur génome, le gène codant de la PrPc, elles sont alors susceptibles de déclencher la maladie.

De même, si on pratique chez ces souris une greffe intracérébrale de tissu nerveux fœtal de souris normale et qu'on inocule le prion, on constate une destruction de la greffe, le reste du cerveau restant sain ; donc seuls les neurones exprimant la PrPc sont sensibles au prion.

A l'inverse, l'étude de souris transgéniques hyper-exprimant le gène de la PrPc permet de constater une encéphalopathie spongiforme rapidement létale, accompagnée d'une neuropathie périphérique et d'une myosite nécrosante. Cependant on n'a pas pu détecter la présence de PrPres dans le cerveau : ce résultat un peu étonnant indique que tout se passe comme si l'hyper-expression de la protéine PrPc normale pouvait, elle aussi, jouer un rôle pathogène.

Une souris transgénique comportant un gène PRNP chimérique humain/souris, et subissant une inoculation d'extraits cérébraux humains porteurs d'une EST, va produire une PrPres chimérique humain/souris.

3 - 4 - 4 - Conclusion

PrPc est indispensable au développement d'une EST ; son excès est, par contre, certainement pathogène. Elle pourrait jouer un rôle dans la régulation des rythmes circadiens et du sommeil, ainsi que dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire, par le biais possible de la régulation des mouvements intracellulaires du cuivre.

Dans les EST infectieuses acquises par inoculation, PrPres exogène convertirait la PrPc de l'hôte. Dans les formes familiales, la PrPc mutée se convertirait en PrPres, à la faveur de son anomalie, sans qu'on ne connaisse, pour l'instant, le déterminisme de l'initiation de ce phénomène. Peut-être y a-t-il d'autres influences encore inconnues telles qu'une mutation somatique.

3 - 5 - Notions de barrière d'espèces et de souche de prion

3 - 5 - 1 - Barrière d'espèces

Pour que PrPres puisse induire une modification de la conformation de PrPc, il faut que ces deux protéines aient la même séquence d'acides aminés, ou, en tous cas, qu'elles soient très proches au niveau de leur structure primaire.

Au contraire, l'apparition des feuillets bêta est plus difficile à provoquer si PrPres n'est pas conforme à la protéine native, ce qui est le cas entre les différentes espèces animales. En effet, PrPc présente quelques variations de séquence et de nombre d'acides aminés selon l'espèce animale considérée, ce qui explique que l'infectiosité d'un même prion soit différente d'une espèce à l'autre : c'est la notion de barrière d'espèces.

Ainsi la transmission du prion d'une espèce à une autre est plus difficile qu'au sein de la même espèce, ou entre espèces très voisines.

Le singe a une PrPc à 98% identique à celle de l'homme : la transmission du prion est évaluée à 95%.

Par contre, la PrPc de la souris n'étant qu'à 85% identique à celle de l'homme, la transmissibilité du prion tombe à 15%.

En revanche, si on inocule un prion humain à des souris transgéniques, exprimant la PrPc humaine, la transmissibilité passe à 100%, quelle que soit la voie d'inoculation, même orale. C'est pour ces raisons que les premiers travaux de

transmissibilité ont été effectués sur des singes et qu'on utilise, maintenant que c'est réalisable, des souris transgéniques.

Cette notion de barrière d'espèces est compliquée par le sens dans lequel on réalise l'inoculation.

La PrPres de souris peut induire une encéphalopathie chez le hamster ; par contre, la PrPres de hamster n'induit pas de transformation de la PrPc de souris (alors que l'inoculation de hamster à hamster est infectante).

Des souris transgéniques exprimant la PrPc de hamster pourront, elles , être infectées par le prion du hamster.

Lors d'un premier passage de prion d'une espèce A vers une espèce B, tous les animaux inoculés de l'espèce B ne vont pas développer la maladie, alors que tous ceux de l'espèce A succomberaient à l'inoculation. Les animaux malades de l'espèce B vont présenter une durée d'incubation plus variable et, en moyenne, plus longue que celle de l'espèce A.

Lors d'un deuxième passage de prion, de l'espèce B vers d'autres individus de cette espèce B, les paramètres de transmission ressemblent à ceux observés à l'intérieur d'une même espèce, tous les animaux ou presque développant la maladie, avec une phase d'incubation plus courte que lors du premier passage.

La notion de barrière d'espèces peut être quantifiée par la mesure de la diminution de durée d'incubation entre le premier et le deuxième passage de prion chez une même espèce hôte.

De façon plus rigoureuse, on peut comparer des titrations de particules infectieuses : des dilutions successives de particules infectantes sont inoculées par voie intracérébrale à de nombreux sujets de l'espèce donneuse et de l'espèce avec

laquelle on veut évaluer la barrière. Puis on compare les dilutions nécessaires pour tuer 50% des animaux de chaque espèce (dose létale 50 = DL 50) dont on fait le rapport..

Observons par exemple la barrière d'espèces entre la vache et la souris (transmission de l'ESB) : l'agent de l'ESB peut être transmis à la souris par voie intracérébrale, avec un grand nombre d'animaux tués dès le premier passage. Cette barrière d'espèces assez modérée a pu être mesurée par titrations comparatives : la barrière est d'environ 1000 fois, c'est à dire qu'il faut 1000 fois plus d'inoculum pour tuer une souris que pour tuer une vache. L'effet sur la durée d'incubation est de trois fois :

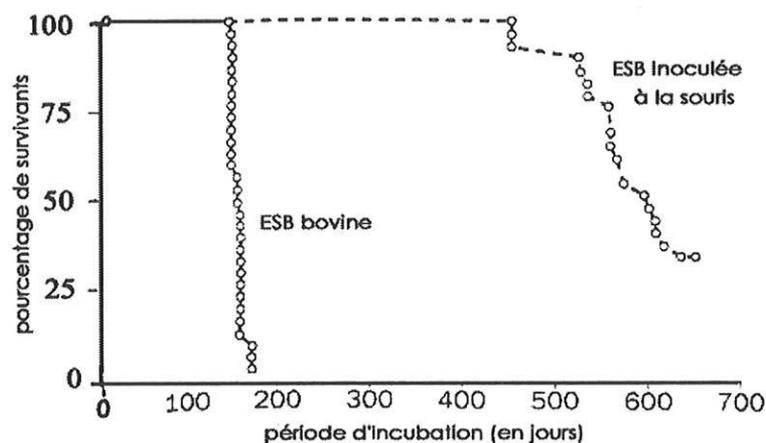


illustration de la barrière d'espèces par inoculation de l'ESB

(Collinge J : variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1999, 354 : 317)

Ensuite, les passages successifs de souris à souris vont permettre une diminution de la durée d'incubation et la mort de tous les animaux inoculés.

Ces expériences sont en général réalisées par la voie d'inoculation la plus efficace (intracérébrale) ; on n'a pas de titration exacte pour déterminer la dose létale de l'ESB chez la souris par voie orale ; cependant, on a observé qu'il faut environ 10 grammes de cerveau de vache infectée par le prion pour tuer la plupart des souris exposées, alors qu'un gramme suffit pour tuer un veau.

Espérons que la barrière d'espèces entre la vache et l'homme est un peu plus élevée que celle entre la vache et la souris ! Cette barrière d'espèces entre vache (ESB) et homme ne peut pas être directement mesurée mais a pu être modélisée :

-une souris transgénique (exprimant la PrPc humaine), infectée par un prion humain, produira une PrPres humaine ;

-maintenant, si une souris exprimant à la fois PrPc humaine et PrPc murine est infectée avec l'agent de l'ESB, il existe 3 possibilités : la souris va produire soit PrPres humaine, soit PrPres murine, soit les deux. On n'a, en fait, détecté que du prion de souris, ce qui signifie que le prion de l'ESB imprime plus facilement sa conformation à la PrPc de souris qu'à celle de l'homme ; ceci laisse supposer qu'il se transmet plus facilement à la souris qu'à l'homme.

Ainsi la barrière bovin/humain serait plus importante que la barrière bovin/souris. Des souris transgéniques humanisées ont été infectées d'une part avec l'agent de l'ESB, d'autre part avec des broyats de cerveaux de patients porteurs d'une MCJ : alors que les premières étaient constamment infectées avec des durées d'incubation supérieures à 500 jours, les deuxièmes, systématiquement infectées, ne présentaient que des durées d'incubation avoisinant 200 jours.

Citons également la possibilité de transmission « triangulaire » : la tremblante du mouton n'est pas connue comme étant infectante pour l'homme, alors que les travaux récents tendent à prouver que l'ESB est bien à l'origine de l'émergence de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme ; cependant, selon l'hypothèse actuelle : l'exposition des moutons à l'agent de l'ESB, par le biais des farines carnées préparées à base de carcasses bovines, pourrait induire certains cas de tremblante du mouton. Si cette hypothèse est confirmée, cette forme de tremblante du mouton pourrait être éventuellement transmissible à l'homme, sachant que les moutons atteints de la tremblante ne sont pas systématiquement éliminés de la chaîne alimentaire.

A noter que les expériences menées par RACE et CHESEBRO révèlent la résistance de certaines espèces à l'inoculation intracérébrale de prion, ne développant aucune maladie. Par contre, il persiste dans leur cerveau une infection potentielle, silencieuse (sans réplication du prion), mais susceptible d'être transmise à des espèces qui, elles, seront sensibles ; il existerait donc des sujets « réservoirs ».

3 - 5 - 2 - Les différentes souches de prion

La constatation de diverses formes cliniques de la maladie au sein d'une même espèce laisse supposer l'existence de différentes souches de prion, influant sur la durée d'incubation, les signes neurologiques de la maladie et les lésions anatomopathologiques observées. Tous ces paramètres varient en fonction de la population neuronale atteinte, de la distribution spatio-temporelle cérébrale de la PrPres et de ses propriétés physico-chimiques. Ainsi, un véritable profil lésionnel caractéristique, reconnaissable et reproductible, a pu être attribué à chaque souche, avec des différences structurales faibles et de minimes variations de masse moléculaire.

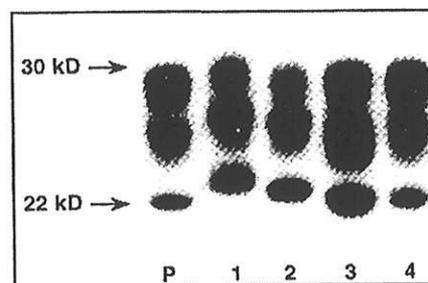
Ce profil spécifique reste en général inchangé lors des passages successifs de la même souche dans la même espèce, mais l'hôte peut imprimer quelques variations individuelles en fonction de son génotype par l'intermédiaire de polymorphismes sur le gène codant la synthèse de la PrPc ; ceux-ci influent notamment sur les durées d'incubation, et jouent un rôle modulateur sur l'expression phénotypique.

Lors de la co-infection par deux souches différentes, celles-ci, par un mécanisme encore inconnu, entrent en compétition. Les souches à incubation longue protègent l'hôte des souches à courte incubation, du fait de différences de stabilité. Elles retardent ainsi la réplication des deuxièmes et l'expression de la maladie. On connaît maintenant une vingtaine de souches chez le mouton (forme apathique, prurigineuse...) ; en ce qui concerne l'ESB, il n'y a au contraire qu'une seule souche avec grande uniformité phénotypique et des caractéristiques distinctes de celles de la tremblante. Il est possible que, lors du passage à forte température des farines

carnées, préparées à partir de carcasses de moutons et de bovins malades, on ait sélectionné une souche variante de tremblante ; il peut aussi s'agir, par le même biais, de l'amplification d'une souche bovine naturelle, ou bien encore —ce qui paraît plus inquiétant— de l'émergence spontanée d'une souche naturelle bovine hautement infectante.

Dans l'espèce humaine, ont été identifiées quatre souches différentes, correspondant chacune à un ou plusieurs types de maladie ; tous les cas observés de nouvelle variante semblent provenir de la même souche et avoir des propriétés identiques à celles de l'ESB, lors d'inoculations à des animaux de laboratoire (singes ou souris transgéniques).

Les techniques utilisées pour différencier ces souches, hormis leurs caractéristiques cliniques, soumettent des homogénats purifiés de cerveaux de sujets atteints d'ESST, à l'action de la protéinase K. Celle-ci clive l'extrémité aminotermine de la PrPres, laissant en place l'extrémité carboxy-terminale, porteuse des sites de glycosylation de la molécule ; le dernier domaine est mis en présence d'anticorps monoclonaux anti-PrPres, et soumis à immunoélectrophorèse, faisant apparaître en western blot, trois bandes de poids moléculaire de 20 à 30 000. Ces bandes montrent quelques différences dans leur mobilité et leur densité, liées à divers niveaux de glycosylation : prion di-, mono-, ou non glycosylé.



Identification et typage du prion pathologique par technique du western blot

La similitude entre le profil électrophorétique du patient P et celui du type 4 indique que le patient est atteint par la Nouvelle Variante

J.-P. Deslys, C.I. Lasmézas, N. Streichenberger, A. Hill, J. Collinge, D. Dormont, N. Kopp. *Lancet*, 1997

Des travaux récents auraient montré la possible coexistence de plusieurs conformations de PrPres dans le cerveau de certains individus : la mise en évidence de la notion de souche soulève la possibilité théorique de l'existence de souches endogènes naturelles et non pathogènes qui joueraient un rôle protecteur ; des expérimentations sont actuellement en cours.

Cette notion de souche paraît difficilement compatible avec la théorie de la protéine-only ; elle inciterait de nouveau à penser que l'ATNC devrait être porteur d'une information génétique (théories du virino et de l'holoprion, qui seront exposées ultérieurement). Cependant, aucune théorie n'est pleinement satisfaisante, certaines sont contradictoires et aucune n'exprime, à elle seule, toutes les données et expérimentations en cours.

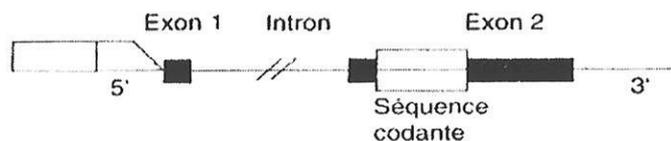
3 - 6 - Déterminismes génétiques

3 - 6 - 1 - Terrain génétique

Le gène codant la synthèse PrPc a été localisé et séquencé en 1985 par Weissmann, et nommé PRNP.

Il s'agit d'un gène rudimentaire présent chez tous les mammifères, absent chez les autres vertébrés ; il semble donc être apparu tardivement et n'avoir été que peu modifié par l'évolution des espèces.

Il est localisé, chez l'homme, sur le bras court du chromosome 20, et constitué par un promoteur, puis deux exons (un petit et un plus long) séparés par un intron.



Schématisation du gène PRNP humain

Le petit exon code la séquence 5' leader du PrP-ARN messenger, dont le rôle dans la régulation de la synthèse de la PrP est pour l'instant inconnu. Son taux, lors d'une EST, n'est pas augmenté, indiquant qu'il n'y a pas d'augmentation de l'expression du gène PRNP et de la synthèse de la PrPc ; celle-ci ne fait que s'accumuler sous forme de PrPres dans les neurones, du fait de l'impossibilité de sa destruction par les protéinases.

Le grand exon contient la partie codante de 2350 paires de bases, dont la première moitié comporte des répétitions (il n'y pas d'épissage alternatif pour aboutir à la synthèse de la protéine).

Le gène présente deux sites de N-glycosylation, l'un sur le codon 181 et l'autre sur le 197, conditionnant, au niveau de la PrPc, l'existence de trois taux différents de glycosylation.

Proche du gène PRNP se trouve Prnd, codant la synthèse de la protéine Doppel, qui est accrue chez les souris transgéniques lésées de leur PRNP et présentant une ataxie. Son rôle peut s'avérer important dans la connaissance des mécanismes prioniques, mais il est encore mal défini.

La séquence codante présente naturellement, en dehors de toute EST génétique, plusieurs polymorphismes. Parmi eux, le codon 129 codé soit pour la méthionine (M), soit pour la valine (V) : le polymorphisme Adénine/Guanine d'un seul nucléotide du gène PRNP détermine la présence d'un acide aminé alternatif Méthionine ou Valine en position 129 sur la protéine PrPc.

Dans la population générale, on trouve :

-50% de sujets hétérozygotes M/V

-40% de sujets homozygotes M/M

-10% de sujets homozygotes V/V

Ce terrain génotypique est à l'origine des différences de susceptibilité individuelle à l'agent infectant, ainsi que de ses diverses expressions phénotypiques : signes cliniques, durée d'incubation et temps d'évolution de la maladie.

En effet, l'homozygotie au codon 129 peut parfois prédisposer le sujet à l'infection par le prion, peut-être en induisant certaines conformations moléculaires favorisant la transition entre hélices alpha et feuillets bêta et ainsi l'accumulation de PrPres ; au niveau de la protéine-prion, l'acide aminé 129 se trouve dans une zone en feuillet bêta plissé, particulièrement importante pour l'interaction entre PrPc et PrPres.

Ainsi on constate une prépondérance de sujets présentant une homozygotie V/V au codon 129 parmi les malades porteurs d'une iMCJ-hGH (MCJ iatrogène par injection d'hormone de croissance), surtout chez ceux de déclaration précoce ; tous les malades atteints de la vMCJ sont homozygotes méthionine/méthionine (M/M) au codon 129. De même, nous verrons que chez les malades du Kuru, cette homozygotie M/M prédispose à une susceptibilité à la maladie, avec courte durée d'incubation du prion et une évolution beaucoup plus rapide de l'affection (contrairement à ce qu'on pourrait penser, ce génotype, chez les malades du Kuru, est moins représenté que dans la population générale car ses porteurs sont décédés précocement, alors que les études épidémiologiques ont été réalisées plus tard).

D'une façon plus générale, l'homozygotie induit un déclenchement plus précoce des formes familiales de MCJ ; l'homozygotie M/M au codon 129 fait plutôt le terrain d'une forme démentielle rapidement progressive, alors que le génotype V/V prédispose à une EST de plus longue durée d'évolution avec un début dominé par les signes neurologiques (notamment le syndrome cérébelleux) .

Ces données sont tout de même à tempérer par un exemple : la population japonaise présente une très forte prédominance de l'homozygotie méthionine, par rapport à la population caucasienne, l'homozygotie valine n'étant pratiquement pas

représentée. De façon logique, on observe une forte prédominance du terrain génotypique avec homozygotie méthionine chez les patients japonais atteints de formes sporadiques de la MCJ ; celle-ci est liée au fait de son importante prévalence dans la population générale sans qu'il n'y ait d'augmentation du risque relatif de développer une sMCJ.

Plus généralement, dans la mesure où l'incidence des EST au Japon n'est pas plus élevée que dans le reste du monde, cela suggérerait que l'homozygotie au codon 129 ne prédispose pas à une augmentation du risque de développer une encéphalopathie spongiforme, mais influencerait plutôt sur le phénotype de celle-ci, lorsque les facteurs de risque de la maladie seraient rencontrés.

Le plus probable est que l'hétérozygotie constitue un facteur de résistance à la maladie, ces sujets ayant une période d'incubation plus longue que les homozygotes.

3 - 6 - 2 - Mutations

Les mutations du gène PRNP sont à l'origine des formes familiales d'ESST, sur un mode autosomique dominant. Les encéphalopathies spongiformes dont le déterminisme est génétique sont :

- la MCJ familiale
- le syndrome de Gertsman-Straüssler-Scheinker (SGSS)
- L'insomnie fatale familiale (IFF)

Il existe de nombreuses mutations ; certaines sont à l'origine d'une pathologie correspondant à la description plus ou moins classique de la maladie sporadique, et d'autres semblent engendrer des phénotypes différents, exprimant des caractères cliniques inhabituels.

Les mutations se classent en 3 types :

-Les mutations ponctuelles correspondent au changement d'une base dans l'ADN, à l'origine du remplacement d'un acide aminé par un autre dans la séquence

de la PrP (mutation faux sens), ou de l'arrêt de sa synthèse (mutation non sens). Ce sont les plus fréquentes puisqu'on en dénombre pour l'instant 14, déterminant la variabilité phénotypique des trois maladies : MCJ, SGSS, IFF.

-Les insertions de séquences répétitives octapeptidiques, situées dans la partie N terminale du gène, entre les codons 51 et 91. Le nombre de répétitions est variable : la longueur de la séquence insérée va de 96 à 216 paires de bases (toujours un multiple de 24). Leur expression phénotypique la plus fréquente est le SGSS, elles engendrent parfois des entités cliniques plus atypiques, désignées par le terme de démence familiale à prion.

-Les délétions sont extrêmement rares : elles se situent dans la région initiale du gène codant les octapeptides répétés; elles ne paraissent pas induire de pathologie particulière (polymorphisme neutre).

Toutes ces variations du gène PRNP sont exposées dans les tableaux suivants :

	codon	Acide aminé	mutation	pathologie
polymorphisme	129	Méthionine/Valine		
	178	Asparagine/Serine		

	codon	Acide aminé	mutation	pathologie
mutations	P102L	Proline	Leucine	SGSS
	P105L	Proline	Leucine	SGSS
	A117V	Alanine	Valine	SGSS
	I145	Tyrosine	Stop	SGSS avec plaques de neurofibrilles
	D178N	Aspartate	Asparagine	Val.129→MCJ Meth.129→IFF sur allèle muté
	V180I	Valine	Isoleucine	MCJ
	T183A	Thréonine	Alanine	MCJ
	F198S	Phénylalanine	Serine	SGSS avec plaques de neurofibrilles
	E200K	Glutamate	Lysine	MCJ
	R208H	Arginine	Histidine	MCJ
	V210I	Valine	Isoleucine	MCJ
	Q217R	Glutamine	Arginine	SGSS avec plaques de neurofibrilles
	E219K	Glutamate	Lysine	MCJ
	M232R	Méthionine	Arginine	MCJ

insertions	pathologie
48bp	MCJ
96bp	MCJ
120bp	MCJ
144bp	MCJ (variable)
168bp	MCJ (plus ou moins de dépôts)
192bp	SGSS
216bp	SGSS

Délétions	Pathologie
24bp	(polymorphisme)

Le comportement de la PrPc varie selon la nature de la mutation : pour certaines mutations, seul l'allèle muté de la PrPc se transforme en PrPres alors que pour d'autres, les deux allèles (muté et non muté) participent à la conversion.

Dans tous les cas, lorsqu'un sujet est porteur d'une mutation, il développera tôt ou tard la maladie ; à un moment ou à un autre durant son espérance de vie, selon un déterminisme inconnu, sa PrPc se transformera en PrPres, et s'ensuivra la cascade d'événement déjà décrits (une souris transgénique recevant dans son génome plusieurs copies de la mutation équivalente du SGSS développera une EST).

Ce substratum génétique ne remet pas en cause le caractère transmissible de l'EST : un sujet porteur d'une encéphalopathie spongiforme d'origine génétique produit des prions qui sont transmissibles, avec les mêmes propriétés infectieuses que tout prion.

3 - 7 - Conclusion

Le prion est longtemps resté une énigme, non encore totalement élucidée, et certaines de ses caractéristiques sont toujours mystérieuses. La théorie que nous venons de proposer est le modèle élaboré par l'équipe Prusiner : nous avons parfois essayé de la relativiser à la lumière d'autres travaux.

L'aspect le plus problématique reste celui de l'information génétique : aucun acide nucléique n'a jamais pu être mis en évidence au sein de l'agent infectieux, cependant il est, dans ce contexte, plus difficile d'expliquer la notion de souche prionique. Certains modèles ont été proposés par d'autres équipes :

-Théorie des SAF ("Scrapie Associated Fibrils") : Merz et al. avaient montré qu'il existait entre les fibrilles formées par PrPres, un espace suffisamment grand pour abriter un acide nucléique monobrin, qui serait ainsi protégé. Ozel et Diringer ont ensuite réussi à isoler, à partir de fractions enrichies de SAF, des particules pentagonales, de structure tridimensionnelle uniforme, plus petites que tout virus connu.

-Théorie de l'ANTI-PRION : le gène codant la PrP pourrait aussi être à l'origine de la synthèse d'un ARN anti-sens, dont la traduction serait une protéine anti-prion ; l'interaction de celle-ci avec le prion déclencherait la maladie.

-Théorie du VIRINO : selon Dickinson et Kimberlin, l'agent infectieux serait formé d'une information génétique, pouvant se répliquer, entourée de molécules protéolipidiques (PrPres + molécules appartenant à l'hôte). Ce système lui

permettrait d'échapper à toute réaction immunitaire car il ne serait pas détecté ; cependant, le support de l'information génétique n'est pas identifié.

-Théorie de l'HOLOPRION : elle a été proposée par Weissmann pour essayer d'unir la théorie prionique et celle du virino :

•La PrPres serait un AOPRION servant à initier le processus neuropathologique.

•Elle serait associée à un COPRION, qui pourrait être un petit acide nucléique héritable et transmissible, codé par le génome de l'hôte ou acquis, et responsable de l'infectiosité.

•AOPRION et COPRION s'associeraient en HOLOPRION, dont la réplication dépendrait, d'une part de l'acide nucléique polymérisé par la machine cellulaire, et, d'autre part, de la PrPres provenant de la transconformation de la PrPc en présence de PrPres.

Aucun de ces modèles n'est pleinement satisfaisant mais certaines constatations sont troublantes :

-on a rapporté plusieurs cas de transmission expérimentale d'EST sans accumulation de PrPres.

-Certains hamsters infectés par la tremblante et traités par l'amphotéricine B, présentent un allongement de leur durée d'incubation avec dissociation entre les courbes d'accumulation de PrPres et d'évolution du titre infectieux au cours du temps ; ainsi la PrPres aurait bien le rôle lésionnel qu'on lui connaît sur les neurones, mais ces travaux remettent en question l'identification du prion à l'agent infectieux lui-même.

-Certaines expériences de transmission de l'ESB à la souris donnent des résultats encore plus inattendus, avec dissociation complète entre infectiosité et présence de PrPres, l'infectiosité étant calquée sur la mort neuronale et l'accumulation de PrPres allant de paire avec la spongiose et la gliose.

-Enfin, nous avons déjà cité les travaux de Race et Chesebro, évoquant une telle dissociation, devant la possibilité d'une infectiosité intracérébrale latente et muette chez des sujets « réservoirs ».

Tous ces faits suggèrent qu'il y aurait un agent infectieux et infectant indépendant de la PrPres, pouvant se répliquer et se transmettre sans accumulation de PrPres, celle-ci ne constituant que l'agent principal de la toxicité neuronale à l'origine de lésions spongiformes.

Une autre inconnue persiste : l'origine de la résistance à la contamination par le prion, chez certaines personnes exposées au risque de transmission ; on évoque l'existence de souches naturelles de prion, non pathogènes et protectrices (par phénomène de compétition) ou l'existence de facteurs de résistance qui peuvent être intragéniques (génétiques) ou extragéniques (somatiques).

4 - LES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES

4 - 1 - Aspects anatomo-pathologiques

4 - 1 - 1 - Aspect des lésions

Les EST sont caractérisées par une triade neuro-pathologique constante : la perte neuronale, la spongiose et la gliose.

On ne constate jamais de réaction inflammatoire ou immunitaire : ni infiltrats de lymphocytes, ni activation de monocytes.

4 - 1 - 1 - 1 - La perte neuronale

Elle domine sur les couches profondes du cortex, intéresse également les noyaux gris centraux (en particulier le thalamus) et le cortex cérébelleux.

4 - 1 - 1 - 2 - La spongiose

Prédominant dans le neuropile, elle résulte de la coalescence de petites vacuoles progressant rapidement et limitées par une membrane. La spongiose est plus importante dans les couches moyennes du cortex et micro kystique dans la couche moléculaire. On la visualise également en microscopie électronique dans les prolongements axonaux et dendritiques neuronaux, où elle est associée à une perte des organelles synaptiques et à l'accumulation de membranes anormales.

4 - 1 - 1 - 3 - La prolifération gliale

Parallèle à la perte neuronale, elle concerne essentiellement les astrocytes . Elle s'accompagne d'une hyper-production de la protéine gliofibrillaire (GFAP, marqueur spécifique des astrocytes) par augmentation de l'expression du gène codant cette protéine. La prolifération astrocytaire, étendue à l'ensemble du système nerveux central , résulterait d'un processus réactionnel à l'accumulation de prion : elle serait induite par la présence du fragment peptidique 106-126 de PrPres.

4 - 1 - 1 - 4 - Les dépôts amyloïdes extracellulaires

Ils sont constitués par l'accumulation de PrPres sous forme de fibrilles, ayant, en lumière polarisée, une biréfringence de type amyloïde. Ils peuvent être mis en évidence par des techniques immuno-chimiques anti- prion, montrant leur présence constante, même s'ils sont parfois de trop petite taille pour être visualisés par les méthodes conventionnelles. Les dépôts plus volumineux forment les plaques amyloïdes dont l'abondance, la répartition et la morphologie sont variables selon l'EST (« kuru », « multicentrique » ou « floride »).

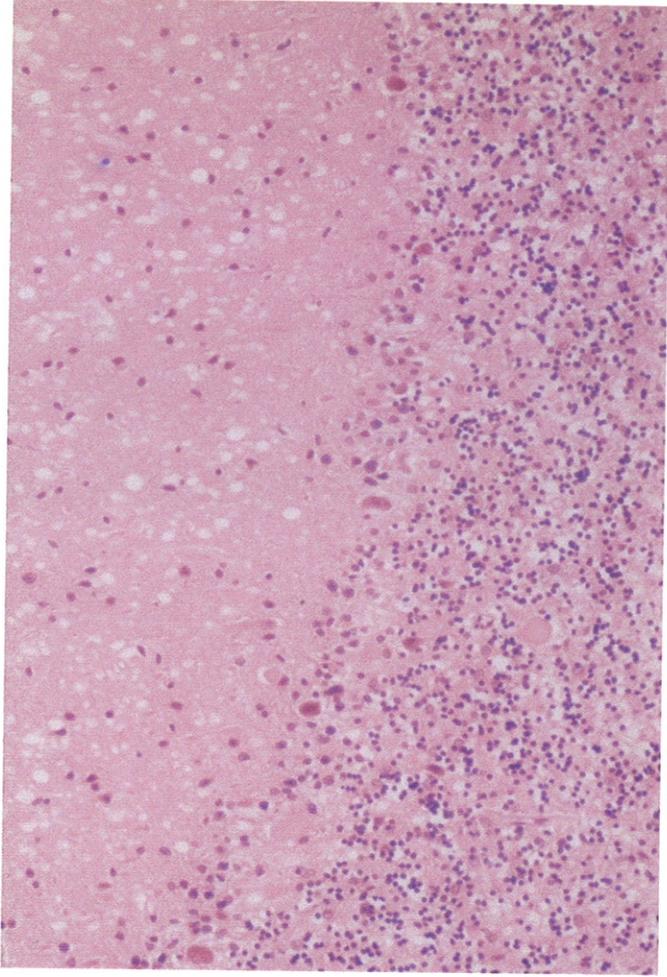


photo n° 2

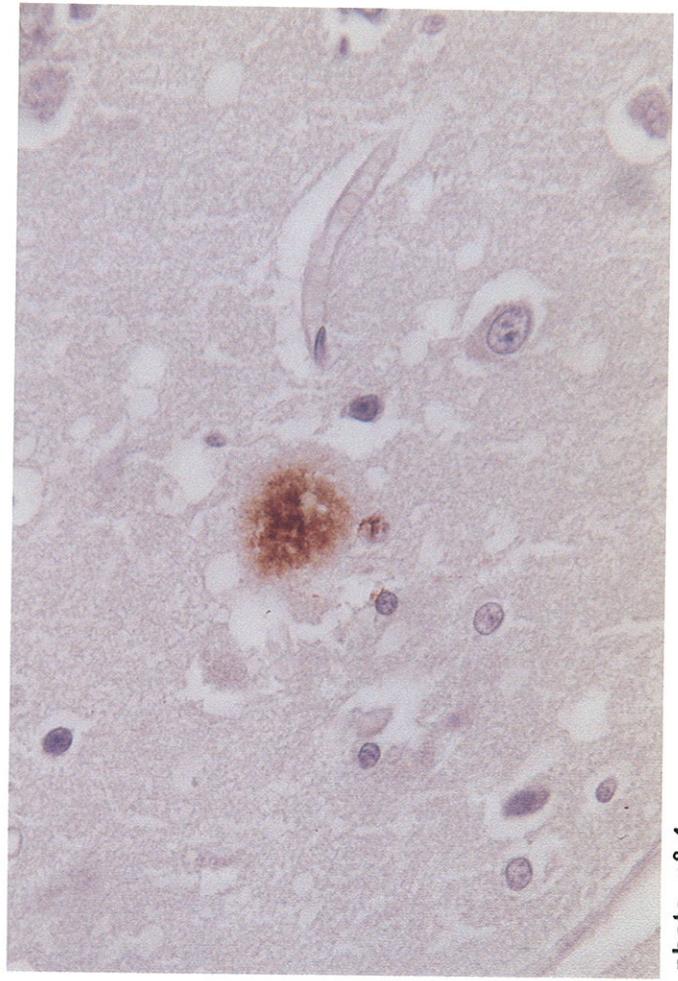


photo n° 4

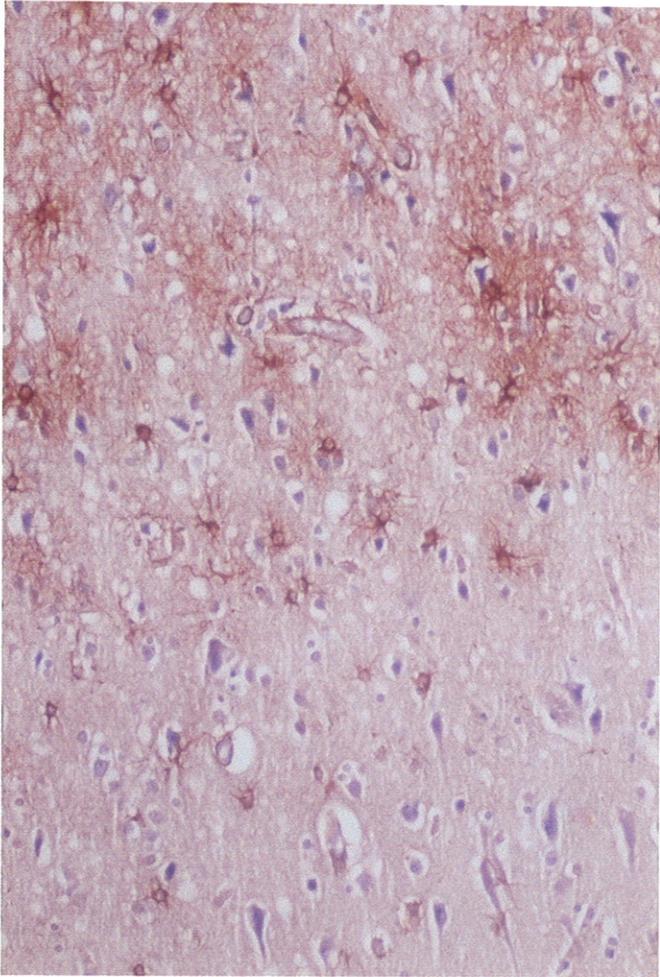


photo n° 1

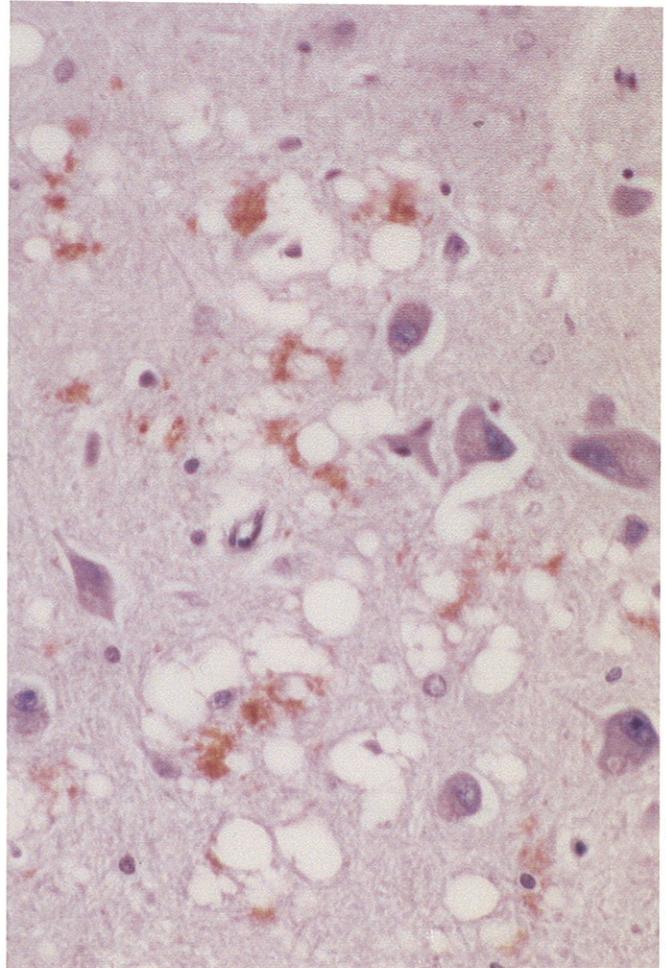


photo n° 3

LEGENDE DES PHOTOGRAPHIES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Photo n° 1

Maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à l'hormone de croissance (iMCJ-hGH).

Dans les couches profondes du cortex cérébral, on note une prolifération significative d'astrocytes, bien mise en évidence par immunomarquage anti-GFAP. (grossissement original x20).

Photo n° 2

Maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à l'hormone de croissance (iMCJ-hGH).

On note une spongieuse significative, diffuse au niveau de la couche granulaire du cervelet. Les cellules de Purkinje ont totalement disparu; au niveau de cette couche, il existe une prolifération anormale de la glie de Bergman. Raréfaction modérée des cellules de la couche des grains.
Coloration: hématoéosine. (grossissement original x20).

Photo n° 3

Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (sMCJ).

Immunomarquage par un anticorps anti- PrP. On note en périphérie des lésions à type de spongieuse, la présence de dépôts multiples de substance amorphe marqués spécifiquement. (grossissement x60).

Photo n° 4

Maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à l'hormone de croissance (iMCJ-hGH).

Immunomarquage par un anticorps anti-PrP. Au niveau du cortex cérébral, présence de dépôts de substance amorphe, plus ou moins arrondis, proches de vésicules de spongieuse. De tels aspects ont été décrits comme de type "morula". (grossissement original x60).

4 - 1 -2 - Profils lésionnels particuliers aux différentes ESST

-le kuru : la spongiose est diffuse, la perte neuronale est importante et les dépôts amyloïdes, trouvés précocement au niveau du cervelet, sont denses (« plaques kuru »)

-La maladie de Creutzfeldt-Jakob est caractérisée par une spongiose diffuse de la substance grise, avec peu ou pas de plaques amyloïdes

-Le syndrome GSS, à l'inverse, présente d'importants dépôts amyloïdes et assez peu de spongiose ; les neurofibrilles, communes dans la maladie d'Alzheimer, sont aussi un critère dans les trois variantes de SGSS

-L'insomnie fatale familiale a un profil pathologique particulier, avec une gliose thalamique mais très peu de spongiose

-Pour la nouvelle variante, la présence de plaques denses entourées par des vacuoles en halo ou « plaques florides » est quasi-pathognomonique de la maladie.

4 - 1 - 3 - Pathogénie

L'élément déterminant de la pathogénie des EST est la mort neuronale, qui se produit selon un phénomène d'apoptose et non une simple nécrose inflammatoire ; elle serait parallèle à l'accumulation de PrPres. Cette mort neuronale serait induite par l'effet toxique de la portion protéique 106-126 à l'extrémité N terminale de la PrPres ; au niveau de la PrPc, ce fragment correspond à la zone qui a tendance à se convertir en feuillets bêta plissés pour former la PrPres et se polymériser. Cette zone riche en feuillets bêta plissés serait à l'origine de la production de radicaux libres.

In vitro, cet effet apoptogène nécessite la présence de cellules microgliales exprimant PrPc, ce qui laisse supposer que la mort neuronale résulterait de l'interaction directe entre le peptide 106-126 de la PrPres neuronale et la PrPc des

cellules microgliales ; celles-ci libéreraient des cytokines et/ou des facteurs neurotoxiques.

In vitro, l'apoptose peut être bloquée par des antagonistes des récepteurs glutamate (sous-type NMDA).

4 - 1 - 4 - Neuro-invasion

Elle dépend de la voie d'inoculation.

4 - 1 - 4 - 1 - Voie intracérébrale

Pour l'homme, elle a lieu essentiellement lors d'interventions neuro-chirurgicales (greffes de dure-mère) et lors de greffes de cornée, l'œil étant considéré comme un prolongement direct du système nerveux central. Le prion est directement en contact avec son lieu de pathogénie où il pourra s'exprimer avec une courte phase d'incubation.

4 - 1 - 4 - 2 - Voie sous-cutanée ou intra-cellulaire

Le prion se loge d'abord dans le système réticulo-endothélial où il s'accumule au niveau des cellules dendritiques folliculaires, puis il se dirige vers la rate, et autres formations lymphoïdes (ganglions lymphatiques, thymus, glandes salivaires). Le support de l'infectiosité est le lymphocyte B, où se produit la première phase d'accumulation du prion (même si le lymphocyte T exprime PrPres, il est incapable de la propager). Cette propagation de l'infection sous-tendue par le système immunitaire n'a aucune conséquence majeure sur le caractère fonctionnel de celui-ci et ne semble pas l'affecter. Il n'y a aucune intervention humorale : les immunoglobulines habituellement secrétées par le lymphocyte B ne sont pas impliquées.

Comme nous l'avons déjà détaillé, l'invasion prionique a lieu par réaction en chaîne, la conversion de PrPc en PrPres s'effectuant de proche en proche, au sein du système réticulo-endothélial (cellules dendritiques), vers les formations lymphoïdes. Puis le prion emprunte la circulation sanguine pour envahir le système nerveux central. Ensuite le transfert de l'agent, du lymphocyte B au neurone, fait intervenir une molécule ligand qui est certainement une protéine ayant elle-même une affinité avec PrPres.

4 - 1 - 4 - 3 - Voie orale

Le prion est déposé sur la muqueuse intestinale et va s'accumuler au niveau des plaques de Peyer ; Il va ensuite remonter le long des nerfs viscéraux par transport axonal antérograde, se multipliant au passage dans la rate et les ganglions lymphatiques, puis va se diriger vers la moelle thoracique, puis cervicale et enfin le cerveau. Il existe également une propagation vers la moelle lombaire n'atteignant pas les nerfs de la queue de cheval.

Ce cheminement explique la longueur de la phase d'incubation, pendant laquelle la production de prion reste silencieuse ; il serait intéressant de pouvoir faire le diagnostic d'ESST, par biopsie de structure lymphoïde, dès la première suspicion clinique. Le diagnostic de tremblante chez le mouton est d'ailleurs facilement confirmable par la biopsie de ganglion lymphatique.

Le système réticulo-endothélial apparaît être une voie majeure de la pathologie prionique, la voie sanguine n'intervenant qu'en second lieu ; cependant, ces deux trajets ne sont pas obligatoires et l'invasion peut se faire par la seule voie nerveuse, le long des axones. L'inoculation expérimentale par injection intrapéritonéale de prion peut emprunter une deuxième voie accessoire rejoignant le système nerveux central, directement par les nerfs splanchniques ; il est en effet possible d'infecter par cette voie des hamsters splénectomisés, ainsi que des souris atteintes d'un déficit immunitaire les privant de lymphocytes B.

4 - 2 - Aspects cliniques

L'expression phénotypique de la maladie est régie par plusieurs facteurs, tels la souche du prion, avec variation de sa conformation spatiale et de son niveau de glycosylation, le terrain génotypique de l'hôte (à fortiori l'espèce à laquelle il appartient) et le mode de survenue de la maladie ou la voie d'inoculation de l'agent infectieux.

La classification actuelle est basée sur le mécanisme d'apparition de l'EST : sporadique, génétique (familial) ou infectieux.

4 - 2 - 1 - La maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique (sMCJ)

4 - 2 - 1 - 1 - Description classique

Cette forme représente pour l'instant 90% des cas d'EST humaine, l'incidence globale de la maladie étant de 0,5 à 1,2 cas par million d'habitants et par an. Elle est rencontrée partout dans le monde, avec une fréquence stable. Elle prédomine en zone urbaine, certainement par un biais de sélection, le diagnostic y étant plus fréquemment posé. La première description remonte à 1920-1921 par les Allemands H.G. CREUTZFELDT et A. JAKOB, mise en doute en 1960 par NEUVIN, puis confirmée en 1968 par KIRSCHBAUM. C'est également la date à laquelle D.C. GAJDUSEK mit en évidence sa transmissibilité, l'inoculant à des chimpanzés, dans le prolongement de ses travaux sur le kuru. Aucun facteur environnemental à la survenue de la maladie n'a été décelé ; elle se rencontre un peu plus fréquemment dans les pays dits « développés », certainement parce que le diagnostic y est plus aisé et l'espérance de vie plus longue, permettant à cette pathologie du sujet relativement âgé d'avoir l'occasion de se manifester.

L'âge du début de la maladie se situe entre 55 et 75 ans, à 61 ans en moyenne, à noter qu'il existe quelques formes juvéniles entre 16 et 30 ans, non expliquées.

On constate une petite prédominance féminine non significative.

Les prodromes parfois décrits sont : une asthénie, une anxiété, des troubles du sommeil, une perte de poids, avec parfois des troubles du comportement alimentaire. Ces prodromes ne surviennent qu'une fois sur quatre et ne sont souvent retrouvés que rétrospectivement. Les symptômes par la suite (ou le plus souvent d'emblée) constatés, évoquent une atteinte du système nerveux central. Ils s'installent en général insidieusement, mais parfois beaucoup plus rapidement (en quelques jours dans 13% des cas). Ils peuvent revêtir la forme d'un épisode de confusion mentale, un vertige, une diplopie, un trouble de la vision ou parfois une sensation d'instabilité, une maladresse pour les gestes de la vie courante, un tremblement, une parésie ou paresthésie d'un membre.

Les symptômes d'un début insidieux de maladie (c'est-à-dire dans 87% des cas) peuvent en fait être classés en trois catégories, en proportions quasi-égales :

-Dans 35% des cas, les troubles mentaux dominant le tableau clinique : perte graduelle de mémoire avec amnésie des faits récents ou des noms, apparition d'une désorientation spatiale, même dans un environnement familier, et souvent confusion mentale plus ou moins marquée. S'ajoutent des troubles thymiques avec dépression ou agitation, parfois même —mais plus rarement— agressivité. Il existe une altération des fonctions corticales supérieures comme une aphasie des mots, une acalculie ou dyscalculie, des difficultés à écrire correctement.

-Dans 34% des cas, les troubles sont d'ordre purement neurologique, avec le plus souvent des signes d'atteinte cérébelleuse : difficulté à la coordination des mouvements entraînant une maladresse, voire une dysarthrie à type de « voix cérébelleuse », une ataxie, des troubles de l'équilibre avec « danse des tendons ». Il peut également s'agir d'un nystagmus et des troubles de la vision tels une diplopie, une difficulté à la vision des couleurs, une distorsion des formes, voire une hémianopsie. De façon moins fréquente, on peut rencontrer des vertiges, tremblements, mouvements involontaires, parésies, et paresthésie des membres.

-Dans 31% des cas, les signes mentaux et neurologiques apparaissent simultanément.

Le début de la maladie est donc marqué par une grande diversité sémiologique, cependant, toutes les formes vont évoluer sur le même modèle : une aggravation constante subaiguë, sans phases de rémission.

Après un certain temps d'évolution, le tableau s'uniformise, avec une importante détérioration mentale, voire un syndrome démentiel, un syndrome cérébelleux statique et cinétique, des troubles de l'oculomotricité ainsi qu'une diplopie, des tremblements, des mouvements involontaires variés (choréiques, athétosiques, hémiballiques ou plus complexes), une rigidité extra-pyramidale par atteinte des noyaux gris centraux, et parfois quelques signes d'atteinte pyramidale comme une hyperréflexie ostéo-tendineuse, voire une parésie.

Des myoclonies brusques accompagnées de décharges périodiques à l'électroencéphalogramme, sont la plupart du temps présentes, spontanées ou induites par l'environnement (froid, bruit soudain, lumière brutale, situation d'émotivité...). Rarement apparaît une comitialité d'aspect variable : crises tonico-cloniques généralisées, crises partielles, voire même épilepsie partielle continue. De façon plus fréquente, les patients décrivent des troubles végétatifs, comme une modification de l'appétit, de la soif, de la libido, des crises sudorales, avec ou sans hyperthermie, des variations tensionnelles.

L'aggravation clinique est alors très rapide vers une grabatairisation : l'ataxie interdit la marche, voire même la position assise ; apparaissent une incontinence urinaire et anale, des escarres. Il existe souvent une cécité mixte (rétinienne et corticale), des troubles de l'expression orale et de la déglutition, par atteinte du cervelet et des noyaux des nerfs crâniens. La démence se complète, parfois accompagnée d'hallucinations, évoluant souvent vers le mutisme. Les complications infectieuses, en rapport avec les escarres, les troubles urinaires et les fausses routes, sont fréquentes.

L'évolution est toujours fatale, en moins d'une année dans 90% des cas ; parmi les 10% restant, seulement la moitié meurt l'année suivante, et les autres peuvent avoir une évolution plus prolongée sur quelques années (c'est curieusement souvent le cas des japonais)

4 - 2 - 1 - 2 - Formes cliniques

Les différentes formes cliniques, revêtant dans 20% des cas un aspect atypique, sont en rapport avec une variabilité de la distribution des lésions anatomopathologiques :

Les formes séméiologiques identifiées sont :

★ La forme occipitale, décrite en 1929 comme la variante Heidenhain, avec une démence rapidement progressive et des plaintes au niveau visuel, les lésions spongiformes prédominant aux lobes occipitaux.

★ La forme ataxique, décrite par Brownell et Oppenheimer à partir de quatre cas, où prédominait l'ataxie, la démence n'apparaissant que plus tard ; les lésions siègent essentiellement au niveau cérébelleux, et une liaison a pu être faite avec une homozygotie valine au codon 129 du gène PRNP.

★ La forme amyotrophique atteint le dernier neurone moteur du système pyramidal, parfois en association avec une démence rapide ; des doutes ont été émis sur l'étiologie prionique de cette forme, les essais de transmission expérimentale ayant été infructueux à l'exception de deux fois. Une autre hypothèse serait une dégénérescence de la moelle épinière induite par le prion.

★ La forme panencéphalopathique, principalement décrite au Japon, est caractérisée par une dégénérescence extensive de la substance blanche ; l'imagerie par IRM cérébrale ressemble aux aspects de leukodystrophie.

Ces formes s'écartent de la forme classique de la maladie, habituellement

décrite comme une pathologie subaiguë avec détérioration mentale progressive, ataxie, troubles visuels et myoclonies. Cette variabilité est principalement rattachée à deux facteurs : un facteur exogène imputable à l'agent pathogène (notion de souches de prion) et un facteur endogène imputable à l'hôte où le terrain génétique a probablement un rôle à jouer.

4 - 2 - 1 - 3 - Examens complémentaires

Ils sont peu contributifs, les analyses usuelles étant dans les limites de la normale, de même que l'analyse classique du liquide céphalorachidien (LCR) par ponction lombaire.

★ L'électrophorèse bidimensionnelle du LCR permet l'identification de protéines anormales qui seraient évocatrices de la maladie comme la protéine 14-3-3, l'énolase S 100 et la protéine 130-131. Cependant cette technique manque de spécificité et de sensibilité : il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs.

★ L'électroencéphalogramme peut s'avérer intéressant :

L'apparition de décharges périodiques régulières bi- ou triphasiques, généralisées, lentes, est assez caractéristique mais non spécifique ; celles-ci surviennent après un certain temps d'évolution, persistent quelques semaines, puis disparaissent, tandis que le tracé s'appauvrit progressivement ; leur apparition chez un sujet dément est très évocatrice, mais leur absence, dans 20 à 30% des cas, n'élimine pas le diagnostic. Ces décharges coïncident souvent avec les myoclonies.

Une surveillance électroencéphalographique régulière (toutes les une à deux semaines) apparaît nécessaire en cas de suspicion de la maladie.



Électroencéphalogramme,
tracé évocateur de MJC, présence d'ondes triphasiques périodiques

★ L'imagerie neuroradiologique ne montre que des images non spécifiques d'atrophie cérébrale, de façon tardive.

L'IRM permettrait la mise en évidence, dans de rares cas de sMCJ (10% des cas) des hypersignaux en T2 des noyaux gris centraux et parfois du cortex.

★ La biopsie cérébrale

La cartographie des lésions dans le cerveau étant variable, la biopsie cérébrale est peu fiable, à l'origine de nombreux faux négatifs.

★ L'autopsie

Elle permet l'étude du cerveau en microscopie optique et la mise en évidence des signes caractéristiques :

• La spongieuse : elle prédomine dans la substance grise corticale, mais est souvent observée dans la substance blanche au niveau du neuropile. La localisation préférentielle des vacuoles de la sMCJ est typiquement dans le

néocortex, l'hippocampe, le noyau caudé, le putamen, le thalamus, et la couche moléculaire du cortex cérébelleux ; celles-ci sont souvent coalescentes.

- La perte neuronale
- La prolifération gliale
- L'absence de réaction inflammatoire
- Les plaques amyloïdes sont, dans cette forme, peu fréquentes.

Dans les cas plus difficiles, on peut faire appel à des techniques plus performantes comme l'immuno-histochimie, l'histoblot ou encore le western blot permettant d'étudier la migration électrophorétique et la glycosylation du prion.

La microscopie électronique est peu utilisée.

★ L'inoculation à l'animal

Elle n'est fiable que si elle est réalisée à partir des pièces d'autopsie cérébrale, car la biopsie du vivant du patient est souvent faussement négative. On peut également tenter l'inoculation de sang ou d'urine, mais la positivité de cette méthode est très inconstante.

La transmission à l'animal dépend de la dose infectante et de la voie d'inoculation, la voie intracérébrale étant la meilleure ; il semble aussi que le type de la souche humaine et le polymorphisme au codon 129 aient une influence : pour les types 1 M/M et 2 M/M, la réussite est plus régulière que pour les types 2 V/V et 2 M/V.

Les espèces animales réceptives obéissent à la règle de la barrière d'espèces, c'est-à-dire au degré de similitude de la PrPc entre les espèces. Ainsi sont réceptifs chats, furets, cobayes, hamsters, rats, souris, visons et singes (de l'ancien monde et du nouveau monde), alors que le mouton, la chèvre et le cochon sont réfractaires. Le principal écueil réside dans les durées d'incubation (de 11 à 24 mois) retardant le diagnostic.

4 - 2 - 2 - Les ESST génétiques

4 - 2 - 2 - 1 - Les maladies de Creutzfeldt-Jakob familiales (fMCJ)

- Elles représentent 5 à 10% des cas de MCJ, avec une répartition géographique inégale et notamment des foyers d'endémie en Slovaquie, au Chili, chez les Juifs d'origine libyenne en Israël, les Juifs d'origine méditerranéenne, et dans le département de l'Ain.

La transmission se fait sur un mode autosomique dominant, donc si une personne est atteinte, son ascendant direct développera, si son espérance de vie le lui permet, la maladie, quel que soit le sexe du parent ou de l'enfant. Pendant des années, le sujet produit une PrPc normale, puis, de façon brutale, sans qu'on en connaisse l'élément déclenchant, celle-ci va se transformer en PrPres avec une certaine variabilité selon la mutation génétique portée.

Le temps d'évolution de la maladie est globalement plus long qu'en cas de sMCJ. L'âge de décès est variable, compris entre 35 et 70 ans, plus fréquemment entre 43 et 59 ans, c'est-à-dire 5 à 10 ans plus tôt que pour les formes sporadiques.

- La présentation clinique de la maladie est proche de celle de sMCJ, avec toutefois, la présence plus fréquente de plaques amyloïdes en microscopie optique.

Les signes séméiologiques, ainsi que les temps d'évolution, et les signes anatomo-pathologiques sont modulés avec la mutation génétique à l'origine de la maladie, mais relativement fixés au sein d'une même famille ; il existe toutefois dans certaines familles, une variabilité fonction de certains polymorphismes génotypiques.

- L'anomalie génétique à l'origine de la maladie est souvent une mutation ponctuelle dans le gène codant la synthèse de la PrP, plus rarement une insertion de séquences répétitives (tout ceci a été expliqué en détail dans le chapitre I, 3 - 6 - 2).

•La mutation 178 Asn détermine un tableau clinique assez typique, avec beaucoup de myoclonies, mais peu d'activité électrique périodique.

La maladie débute vers 45-55 ans et son évolution est relativement plus longue que dans les formes sporadiques. On retrouve très fréquemment un couplage de cette mutation avec la présence d'une valine codée par le codon 129 du côté de l'allèle muté, voire sur l'autre allèle (à la différence de l'IFF, qui est systématiquement associée à une méthionine sur l'allèle muté).

•La mutation 200 lys s'observe dans plusieurs isolats ethniques, chez les Juifs d'origine libyenne, en Slovaquie et au Chili, avec parfois une incidence très élevée : en Slovaquie, la mortalité annuelle liée à la maladie est de 100 décès par million d'habitants et par an.

La MCJ familiale juive a été étudiée au cours des migrations de ce peuple, montrant une diffusion large et une fréquence de la maladie souvent 10 fois supérieure à la normale du pays. Ceci confirme l'origine génétique de la pathologie, en dehors de toute influence extérieure (on avait, à une époque, incriminé une habitude culinaire consistant à consommer des yeux de mouton).

La maladie débute généralement 10 ans plus tôt (entre 30 et 50 ans), mais parfois après 60 ans, et a une évolution beaucoup plus rapide (moins d'un an) que pour la mutation 178.

Le phénotype est assez proche de la sMCJ avec également des variations cliniques. Le début classique de la maladie est une perte de mémoire avec confusion, vite accompagnée d'une démence progressive, de signes pyramidaux et extrapyramidaux, ataxie et myoclonies. On a noté une ophtalmoplégie du noyau supra-nucléaire chez un patient porteur de cette mutation, ainsi qu'une neuropathie périphérique démyélinisante dans trois cas.

L'EEG montre habituellement des décharges périodiques.

La majorité des patients est homozygote méthionine/méthionine au codon 129.

L'âge très variable de déclaration de la maladie suggère sa faible pénétrance : en effet, la pénétrance ne serait complète que dans la neuvième décennie de la vie ; ce fait complique la recherche familiale de cas, puisque certains ascendants ont pu mourir d'autre chose avant de déclarer la maladie, donnant la fausse impression que l'histoire familiale est négative.

•Les insertions de répétitions : entre les acides aminés 51 et 91 de la PrP, s'insèrent 1 à 9 octapeptides dans lesquels la séquence Pro-(His/Gly)-Gly-Gly-(-/Gly)-Trp-Gly-Glu se répète cinq fois. En général, le nombre d'insertions est inversement proportionnel avec l'âge de début de la maladie :

Les patients porteurs de 7 à 9 octapeptides débutent leur maladie à la trentaine alors que l'affection peut être retardée vers 60-70 ans chez ceux ayant 1 à 4 insertions.

La durée de la maladie, elle, est directement proportionnelle au nombre d'insertions, allant de 5 mois chez un sujet porteur d' 1 octapeptide à 120 mois en cas d'augmentation à 7 du nombre de répétitions insérées.

Le tableau clinique est quelque peu atypique, incluant des signes tels que la dysphasie, l'apraxie, ou des troubles de la personnalité, associés à la perte de mémoire. On ne retrouve des myoclonies que dans la moitié des cas et les décharges périodiques à l'EEG sont, elles aussi, moins fréquentes (moins de 30% des cas). L'anatomo-pathologie est variable, avec une spongiose pouvant être diffuse ou focale, et présence de plaques congophiles ou non.

Cette variabilité suggère que des insertions en grand nombre, du fait de la flexibilité qu'elles apportent à la molécule, produisent des phénotypes variables, car il y a plus de possibilités de changements conformationnels de la protéine.

- La transmissibilité des formes familiales à l'animal est variable : relativement facile pour les mutations 200 et 232, elle est plus difficile pour la mutation 180. Le polymorphisme associé du codon 129, et certainement d'autres facteurs, doivent avoir un rôle.

4 - 2 - 2 - 2 - Le syndrome de GERTSMANN – STRAÜSSLER – SCHEINKER (SGSS)

- Décrit depuis 1936, on recense maintenant une cinquantaine de familles atteintes, sur un mode autosomique dominant.

Le début des signes a lieu en moyenne autour de 40 ans, les extrêmes pouvant aller de 19 à 70 ans ; ce syndrome touche 1 à 10 sujets pour 100 millions d'habitants par an.

- Le déclenchement de la maladie a généralement lieu tôt (avant 50 ans) et sa durée varie de 2 à 10 ans.

Dans la forme classique de SGSS, décrite par Gertsman sur une famille autrichienne, les premiers signes sont une ataxie et une dysarthrie suivies par différents degrés de signes pyramidaux et extra-pyramidaux, puis une démence. On individualise en fait, deux modes d'entrée dans la maladie :

- La forme ataxique, classique, où le syndrome cérébelleux se complète avec des troubles de la motricité oculaire, des signes pyramidaux et des troubles cognitifs modérés ; cette forme correspond souvent à la mutation 102 leu.

- La forme démentielle ou télencéphalique, plus rare, qui débute par une détérioration intellectuelle ; puis apparaissent un syndrome pseudo-bulbaire, un syndrome cérébelleux, des signes pyramidaux, extra-pyramidaux, et parfois des myoclonies. Cependant, la démence domine le tableau dans cette forme souvent due à la mutation 117 val.

- L'évolution fatale se fait souvent par surinfection broncho-pulmonaire à la suite d'une fausse route.

- Les décharges périodiques à l'EEG sont typiquement absentes

- La particularité de cette EST réside dans la présence, uni- ou multicentrique, de plaques immunoréactives aux anticorps anti-PrP humaine, disséminées dans le cortex cérébral, et prédominantes dans le cortex cérébelleux ; l'amyloïdose est PAS positif (Periodic Acid Schiff) et une grande partie des cas présente une biréfringence à la lumière polarisée, après traitement par coloration rouge Congo. La vacuolisation est ici peu importante.

- L'identification des mutations du gène PRNP, à l'origine du SGSS, et le développement d'anticorps anti-PrPres facilitent le diagnostic de cette pathologie (diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer : la découverte de mutations de PRNP chez un patient dément, diagnostiqué porteur d'une maladie d'Alzheimer, peut réorienter vers un SGSS, le diagnostic pouvant être confirmé post-mortem par immunohistochimie).

La présentation de ce syndrome est variable selon la mutation génétique en cause, mais aussi parmi les malades d'une même famille (pourtant porteurs de la même mutation).

- Mutations

•La mutation leucine au codon 102 a été la première décrite, représentant la forme classique de SGSS, et retrouvée dans de multiples familles de neuf pays (soient $\frac{3}{4}$ des familles atteintes) parmi lesquelles la famille autrichienne décrite par Gertsmann. L'âge de début est précoce (30 à 50 ans), l'évolution relativement prolongée (environ 3 ans) et les plaques amyloïdes présentes. De façon étonnante, la PrPres n'a jamais pu être mise en évidence dans le cerveau de ces patients.

A noter qu'il existe un couplage méthionine 129 sur l'allèle muté et une homozygotie méthionine.

Cette mutation présente l'intérêt historique du premier déclenchement d'EST « spontanée » expérimentale par l'introduction d'une mutation équivalente dans le génome d'une souris transgénique.

- La mutation 105 leu détermine un début de maladie sous forme de paraparésie spastique, restant, pour l'instant, l'apanage des Japonais.

- La mutation 145 stop entraîne la synthèse d'une protéine PrPc tronquée au résidu 145, s'exprimant sous la forme d'une pathologie lentement progressive (sur environ 20 ans).

Les plaques sont composées de PrP tronquée et de neurofibrilles.

- La mutation 117 val est à l'origine, soit de la forme télencéphalique, soit de la présentation ataxique typique, certainement déterminée par l'acide aminé réalisant le polymorphisme du codon 129.

Cette mutation a été associée à une forme transmembranaire de PrP, en contraste avec l'habituel ancrage de surface par liaison GPI, sous-tendant le fait que la mutation 117 pourrait affecter la translocation de PrP dans le réticulum endoplasmique ; ceci pourrait expliquer la transmissibilité réduite de cette variété de maladie à prion.

Pour toutes les mutations, hormis celle sur le codon 102, l'allèle muté comporte, en position 129, une valine.

- La transmission à l'animal a pu être réalisée en 1979 sur de petits rongeurs, et en 1981, sur le singe, d'abord à partir des formes à mutation sur le codon 102 ; elle reste cependant très aléatoire, avec un taux avoisinant 40% (alors qu'il est

d'environ 85% pour les autres formes familiales et la MCJ sporadique). Cette difficulté doit résider dans le manque de détection de PrPres au sein du cerveau de ces patients.

4 - 2 - 2 - 3 - L'Insomnie Fatale Familiale (IFF)

4 - 2 - 2 - 3 - 1 - Formes familiales habituelles

- Cette entité a été décrite en 1985 par MEDORI et al, 20 familles et 7 cas sporadiques non familiaux ayant actuellement été recensés à travers le monde.

La transmission, pour les formes familiales, est autosomique dominante.

- L'âge de début se situe en moyenne à 48 ans, les $\frac{3}{4}$ des cas survenant entre 40 et 60 ans, les âges extrêmes étant 20 et 71 ans. La durée moyenne d'évolution est de 14 mois (6 à 33 mois).

- Dans la forme la plus caractéristique, le patient développe une insomnie rebelle à tout traitement (hypnotiques, benzodiazépines et barbituriques), parfois sur une durée prolongée de plusieurs semaines à plusieurs mois. L'insomnie est suivie par une dysautonomie, une ataxie, des symptômes pyramidaux et extra-pyramidaux, avec une relative conservation des fonctions cognitives jusqu'à un stade avancé. On peut, au début de la maladie, individualiser plusieurs types de présentation :

- des troubles du sommeil : insomnie, agitation, rêves
- des troubles moteurs avec ataxie et dysarthrie
- des troubles de la mémoire et de l'orientation dans le temps
- un état progressif de confusion mentale.

- Puis la maladie progresse et la symptomatologie s'enrichit : l'insomnie devient complète, les troubles cognitifs s'aggravent, tandis qu'apparaissent des signes moteurs et des perturbations autonomes et endocrines, aboutissant en quelques mois à un état grabataire, puis la mort.

De nombreux systèmes sont atteints :

- Les anomalies du sommeil et de la vigilance sont particulières : dans le contexte d'insomnie rebelle, les phases normales de sommeil sont remplacées par un état de rêve émaillé d'hallucinations, suivies par un état de stupeur, puis un coma.

- La détérioration intellectuelle intéresse d'abord les fonctions cognitives et est accompagnée d'une atteinte de la mémoire ainsi que des performances visuomotrices. L'intelligence est conservée jusqu'à un stade avancé, le syndrome démentiel restant toujours modéré.

- Le syndrome dysautonomique différencie l'IFF des autres EST, se faisant toujours dans un sens hypertonique : hyperhydrose et hypersudation, hyperthermie, tachycardie et instabilité tensionnelle avec hypertension, respiration irrégulière, myosis, troubles sphinctériens. S'associent souvent des troubles de la libido et une impuissance.

- Les troubles neurologiques consistent en une dysarthrie puis une anarthrie, une dysphagie, une ataxie, un syndrome pyramidal avec hyperréflexie ostéo-tendineuse, et signe de Babinski bilatéral ; le patient présente des myoclonies.

- L'atteinte endocrinienne est plus discrète, objectivée par les dosages biologiques. On constate une élévation du taux de cortisol et des catécholamines, avec une baisse de l'ACTH par feed-back négatif. Comme l'insomnie le laisse présager, on constate une perturbation des rythmes circadiens de sécrétion d'hormone de croissance, de prolactine et de mélatonine.

- La tomographie avec émission de positons (PET scan) met en évidence une baisse de flux sanguin et un hypométabolisme de la région antérieure du thalamus, relativement tôt dans l'évolution de la maladie ; chez certains patients, s'associe un hypométabolisme du cortex cérébral, du cervelet et de l'hippocampe, restant toujours moindre par rapport à celui du thalamus.

- L'EEG de veille est perturbé, mais non périodique. L'EEG de « sommeil » montre une disparition progressive de l'activité delta, des fuseaux de sommeil et des complexes K.

- Sur le plan anatomo-pathologique, on note essentiellement une atrophie thalamique : la perte neuronale et la gliose sont sévères dans les noyaux ventral antérieur et dorso-médian, plus discrètes dans le noyau centro-médian et le pulvinar ; ces signes sont retrouvés en moindre proportion dans le cortex cérébral et le cervelet, l'olive inférieure étant très atrophique. La vacuolisation est absente ou minimale. Il n'y a pas de plaques amyloïdes, mais le prion est tout de même détectable dans des parties spécifiques du cerveau, restreintes au thalamus et au lobe temporal.

L'IFF a donc généralement des lésions focalisées, la plupart du temps sans spongiose ; cependant, elle appartient bien au groupe des EST, puisqu'on retrouve la présence de lésions corticales caractéristiques. Il s'agit bien d'une entité à part et non une simple forme thalamique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, en raison de l'absence de spongiose, habituellement décrite dans les MCJ (argument avancé par LUGARESI en 1986).

De plus, la différence entre forme familiale de MCJ et IFF est confirmée par l'électrophorèse du produit de digestion de la PrPres par les protéases, pour chacune de ces pathologies. La PrPres de patients atteints par l'IFF migre à 19 KDa alors que celle de patients atteints de fMCJ migre à 21 KDa, certainement en raison d'une différence conformationnelle. Enfin, après transmission de cette PrPres à des souris « humanisées », on constate que les PrPres fabriquées par les souris ont la même mobilité électrophorétique que celles qui avaient été inoculées. Donc, les différences conformationnelles du prion persistent après transmission.

- L'IFF est sous-tendue par une mutation faux-sens du codon 178 asparagine, comme dans certaines MCJ familiales, mais cette mutation est ici associée à une méthionine sur le codon 129 de l'allèle muté, voire une homozygotie méthionine (et non une valine). C'est l'acide aminé induit par le polymorphisme au codon 129 qui

est à l'origine des différences conformationnelles des prions de l'IFF et de la fMCJ. En d'autres termes, l'IFF, qui est une entité phénotypique bien à part, et la forme thalamique familiale de MCJ, dont l'expression clinique est totalement différente (démence avec EEG périodique et spongieuse diffuse), ont, à l'origine, la même mutation D178N. Cependant, l'expression de l'IFF est liée à une méthionine au codon 129 de l'allèle muté (D178N/M129), alors que celle de la fMCJ est en rapport avec une valine en position 129 (D178N/129V haplotype). Le déterminisme n'est pas encore totalement élucidé : il semblerait, selon les données actuelles, que, pour l'IFF, la présence de méthionine sur l'allèle muté soit obligatoire, voire même que cette pathologie nécessite une homozygotie méthionine. Pour la fMCJ, la présence de valine au codon 129 semble nécessaire, mais elle ne serait pas forcément située sur l'allèle muté. Ces données sont en cours d'étude.

La pathologie qui était jusqu'à récemment nommée « démence thalamique pure » est très certainement une IFF, puisque tous les patients étudiés atteints de cette maladie se sont avérés être porteurs de la mutation D178N.

4 - 2 - 2 - 3 - 2 - Cas sporadiques d'Insomnie Fatale

Ont été décrits des cas d'Insomnie Familiale où le patient n'était pas porteur de la mutation 178, mais présentait les caractéristiques cliniques et pathologiques de l'IFF. La présence de PrPres avait été mise en évidence, celle-ci ayant la même conformation et la même mobilité électrophorétique que la PrPres habituellement observée dans l'IFF.

De plus, les caractéristiques de la maladie transmise aux souris « humanisées » étaient les mêmes que lors de l'inoculation de l'IFF à ce type de souris. Ceci met en évidence l'existence de cas sporadiques de l'Insomnie Fatale (sIF), c'est-à-dire non associés à la mutation du codon 178. La possibilité d'existence d'insomnie fatale sporadique en parallèle à l'insomnie fatale familiale, est un argument de plus en faveur de l'importance de la conformation de la protéine prion, plus que de sa séquence.

Après étude des ESST naturelles humaines, il apparaît extrêmement difficile de déterminer des frontières bien tranchées entre elles au niveau clinique et anatomo-pathologique ; il est plus logique d'établir une continuité de la maladie à prion, dans laquelle s'inscrivent les différentes formes en rapport avec les transconformations possibles de PrPres.

Cependant, le nombre d'expressions cliniques atypiques par rapport aux formes classiques nous laisse suspecter l'existence d'autres entités pathologiques à prion, non encore identifiées, en raison, comme dans l'IFF, de la difficulté de transmission expérimentale lorsque le taux de PrPres cérébrale est bas.

4 - 2 - 3 - Les ESST acquises ou infectieuses.

4 - 2 - 3 - 1 - Le kuru

Première encéphalopathie spongiforme transmise entre êtres humains, le kuru a permis la mise en évidence du caractère infectiogène des maladies à prion (hormis la tremblante du mouton qui était connue comme épidémique). Sa transmission est classiquement décrite par voie orale, à l'occasion de pratiques anthropophages ; vraisemblablement, la contamination a également lieu par voie cutanéomuqueuse. Cette pathologie sera développée dans la deuxième partie de notre étude.

4 - 2 - 3 - 2 - La Nouvelle Variante ou vMCI

- L'épizootie d'ESB qui s'est développée entre 1986 et 1992 au Royaume-Uni, puis en France, a été rattachée à l'administration aux bovins de farines alimentaires carnées, insuffisamment stérilisées par chauffage, et fabriquées à partir de carcasses de moutons morts de la tremblante et de bovins ayant pu être atteints par des formes naturelles d'encéphalopathie (cannibalisme bovin induit). Très vite, la question de la transmissibilité de l'ESB à l'homme par voie orale allait se poser,

des bovins en phase préclinique pouvant entrer dans la chaîne alimentaire. Les pouvoirs publics minimisèrent le risque, se retranchant derrière la barrière d'espèces. Or les PrPc naturelles bovine et humaine sont très proches : leur séquence ne diffère que de deux acides aminés, ce qui leur confère une certaine parenté structurale, facilitant le franchissement de la barrière d'espèces. Dans l'hypothèse d'une possible transmissibilité, un observatoire des EST humaines s'est mis en place en Grande Bretagne, ne notant pas d'augmentation d'incidence des encéphalopathies spongiformes humaines jusqu'en 1994.

En octobre 1995, deux cas très inhabituels d'encéphalopathie spongiforme furent décrits ; ils différaient de la sMCJ classique par des âges très précoces d'entrée dans la maladie (16 et 18 ans), une durée d'évolution plus longue, un tableau clinique atypique et l'abondance de plaques amyloïdes dites « florides » à l'examen anatomo-pathologique cérébral. Cette EST fut nommée « Nouvelle Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob » (vMCJ). D'autres cas devaient être répertoriés dans les années suivantes, totalisant, au 1^{er} mai 2001, 97 cas en Grande Bretagne, 3 en France et 1 en Irlande (en novembre 2001, on dénombre 111 cas en Grande Bretagne).

- L'étude des données de janvier 2000 montrait un âge moyen d'apparition de vMCJ à 29 ans (14 à 53 ans) et une durée d'évolution de 7 à 38 mois (en moyenne 14 mois). A noter l'apparition très récente d'un cas de vMCJ chez un patient de 70 ans.

- La maladie débute souvent par des troubles psychiatriques (syndrome dépressif, anxiété, hallucinations visuelles ou auditives, phases de délire), des phénomènes douloureux (douleurs lombaires) et des paresthésies. Puis, les troubles neurologiques surviennent généralement après 4 à 6 mois d'évolution : ataxie, apparition de mouvements involontaires, de myoclonies, syndrome pyramidal, et, tardivement, paralysie de la verticalité du regard. Sur le plan cognitif, on observe d'abord un mutisme, faisant ensuite place à une démence d'évolution progressive.

- Sur le plan paraclinique, l'EEG ne montre pas de décharges périodiques. L'IRM cérébrale est peu contributive : les hypersignaux diffèrent en fréquence et en distribution selon les cas étudiés. Comme dans les autres EST, le LCR ne montre pas d'anomalie particulière hormis la présence de protéine 14-3-3, de sensibilité et de spécificité toujours aussi variables.

- La neuropathologie est stéréotypée : on retrouve les mêmes anomalies que pour les autres EST, avec une répartition particulière, prédominant dans le cervelet et les noyaux gris centraux ; on observe également de nombreuses plaques amyloïdes, souvent multicentriques et entourées par un halo de vacuoles en pétales. Ces plaques caractéristiques sont nommées « plaques florides » ou « daisy plaques » et se situent préférentiellement dans le cervelet, en particulier au niveau de la couche moléculaire du cortex cérébelleux. Elles sont pathognomoniques des EST infectieuses par voie orale, spécifiques à la nouvelle variante, bien que de très rares plaques de ce type aient été observées dans le kuru, après réexamen minutieux du cerveau d'un malade.

- L'immunocytochimie montre des dépôts de PrP disséminés dans toutes les régions encéphaliques : cortex frontal, noyaux gris centraux, dont le thalamus, les couches cellulaire et moléculaire du cervelet, le tronc cérébral et la substance grise de la moelle épinière ; ces dépôts peuvent se constituer sous de nombreuses formes : plaques, petites plaques diffuses (granulaires), dépôts dendritiques, dépôts périneuronaux, granules intra-cytoplasmiques synaptiques (prédominant dans les noyaux gris centraux, le noyau denté du cervelet et le tronc cérébral), discrètes traînées au niveau de la substance blanche du tronc cérébral et de la moelle épinière.

- L'expérimentation animale confirme que la nouvelle variante résulte bien de la transmission de l'agent de l'ESB à l'homme : en 1997, COLLINGE et al. démontrent que des souris « humanisées » (exprimant la PrPc humaine) inoculées avec des extraits cérébraux de sujet porteur de la Nouvelle Variante, développent la même symptomatologie et les mêmes lésions cérébrales que de telles souris inoculées avec l'agent de l'ESB (voie intra-cérébrale). La même année, BRUCE et

al. réalisent, chez trois groupes de souris, l'inoculation intracérébrale d'extraits cérébraux de trois types :

- cerveau de bovin porteur de l'agent de l'ESB
- cerveau d'autres animaux, déjà infectés par l'agent de l'ESB
- cerveau d'homme, porteur de la Nouvelle Variante de MCJ

Pour chaque série, on observe le développement d'une maladie identique, avec durées d'incubation et profils lésionnels cérébraux superposables entre les groupes de souris. Les inoculations-témoin par la tremblante et la MCJ sporadique présentent de nettes différences. Une expérience « grandeur nature » a également été réalisée en 1990 lors de l'épidémie qui affecta les chats domestiques. Des tissus porteurs de l'ESB étaient entrés dans la composition de nourriture pour chat ; il s'ensuivit une épidémie d'encéphalopathie spongiforme chez les félins domestiques, qui présentaient des lésions anatomo-pathologiques évocatrices de l'origine bovine, ce qui a été confirmé par l'immunoélectrophorèse.

- En effet, l'étude du prion en western blot confirme ce que laissait présager la grande homogénéité clinique de la nouvelle variante, distincte des autres EST connues : le tracé immunoélectrophorétique de la PrPres est toujours identique, que ce soit chez l'homme ou chez les animaux de laboratoire, qu'ils aient été inoculés avec la vMCJ ou avec l'ESB ; il s'agit d'un tracé de type 4. La PrPres est diglycosylée alors que pour sMCJ, elle n'est que monoglycosylée.

- L'étude du gène PRNP des porteurs de la nouvelle variante ne décèle aucune mutation, à l'origine de la pathologie ; par contre, les sujets sont tous porteurs d'une homozygotie méthionine au codon 129. Comme pour beaucoup d'EST, le polymorphisme du codon 129 induirait une variation de susceptibilité individuelle au prion.

- Actuellement, la principale interrogation est de savoir si l'épidémie va s'étendre ou non aux sujets porteurs des autres formes de polymorphisme

(homozygotie valine et hétérozygotie), qui auraient une résistance accrue au prion de l'ESB.

Dans cette hypothèse, il n'est pas certain que l'expression de la maladie, très homogène pour les sujets M/M, soit la même chez les sujets M/V ou V/V, et on pourrait observer l'émergence de tableaux cliniques distincts. En 1999, COLLINGE rapportait des expériences sur souris « humanisées » porteuses d'homozygotie valine, laissant présager que la transmission de l'ESB chez les sujets ayant un tel polymorphisme, engendrerait une symptomatologie distincte de vMCJ, induite par une PrPres de type différent (hypothèse de la souche 5)

- Il est vraisemblable que d'autres facteurs de résistance individuelle que le polymorphisme au codon 129 entrent en jeu dans le déterminisme du développement de la maladie : des mutations somatiques extragénétiques, des souches naturelles de prion ayant un rôle protecteur. Tout ceci expliquerait le nombre de cas de Nouvelle Variante, relativement peu élevé par rapport à l'envergure de l'épizootie d'ESB, qui a certainement exposé au risque une importante partie de la population des pays concernés. Cependant, on ne peut prévoir quelle sera l'importance de l'épidémie de Nouvelle Variante tant qu'on ne connaît pas précisément la durée d'incubation de la maladie, et donc à quel moment se situera le pic épidémiologique. Tous les calculs prédictifs destinés à évaluer l'importance numérique de l'épidémie se heurtent à deux inconnues majeures :

- Savoir si l'épidémie va s'étendre aux sujets porteurs des autres polymorphismes. Ceci n'est pas une fatalité : dans la mesure où la voie orale est peu contaminante, une résistance accrue au prion peut suffire à éviter le développement de la maladie.

- Connaître sa durée d'incubation : l'épizootie d'ESB a débuté en 1984 (constatation des premiers cas en 1986, mais les bovins en phase d'incubation devaient déjà être infectants en 1984), avec un maximum au Royaume-Uni en 1992 ; les premiers cas de vMCJ sont apparus en 1994. Ces données suggèreraient une

durée d'incubation minimale d'environ 10 ans ; cependant, les sujets ayant développé la maladie en 1995 n'avaient peut-être pas été contaminés en 1984, mais plus tard, au pic de l'épidémie, lorsque les doses ingérées de prion furent suffisantes pour être infectantes ; en cas d'intrusion dans la chaîne alimentaire d'un bovin porteur de l'ESB en phase préclinique, le taux infectieux de prion est bas, dans la plupart des pièces de bœuf actuellement consommées, sauf si la viande est souillée avec des débris de système nerveux central ou d'organes lymphoïdes. A ces taux infectieux, hormis en cas de susceptibilité génétique particulière, le prion ne peut habituellement pas surmonter les effets combinés de la barrière d'espèces et d'une voie de contamination comparativement inefficace. L'incubation minimale serait alors de 5 ans.

Certains auteurs émettent l'hypothèse que la durée d'incubation moyenne serait supérieure à 30 ans, du fait de deux particularités de cette EST : d'une part, l'agent infectieux étant d'origine animale, la barrière d'espèces augmenterait la durée d'incubation ; d'autre part, la transmission par voie orale est, elle aussi, à l'origine d'une augmentation de la durée d'incubation en raison du trajet que le prion doit effectuer pour atteindre le système nerveux central. La faible augmentation d'incidence de la Nouvelle Variante ne paraît pas en faveur de cette hypothèse, mais l'épidémie peut évoluer par vagues en fonction des différences polymorphiques au codon 129. Selon les dernières observations, il apparaîtrait que l'âge du sujet influencerait également sur la sensibilité à la maladie : on assiste actuellement à une augmentation sensible de l'âge moyen de révélation de la maladie, laissant supposer que les sujets jeunes seraient plus susceptibles que les sujets plus âgés, avec une durée d'incubation plus courte; le recul actuel par rapport à l'épidémie d'ESB permettrait, maintenant, l'entrée dans la maladie des sujets plus âgés.

Dans la mesure où l'exposition à l'agent de l'ESB est, à priori, actuellement stoppée ou négligeable, par le biais de la sécurisation alimentaire, il serait intéressant de connaître le nombre de sujets à ce jour en phase silencieuse d'incubation.

- Ce paramètre peut être évalué grâce à une particularité de la transmission par voie orale : comme on l'a déjà expliqué, pendant la phase d'incubation, de nombreux organes sont, déjà, porteurs du prion. La présence de PrPres a été objectivée, par études immuno-histochimiques, sous forme de dépôts, dans les tissus lymphoïdes de patients atteints de la Nouvelle Variante ; ainsi, elle a été mise en évidence sur l'appendice d'un homme de 48 ans qui a développé 8 mois plus tard une vMCJ. Le prion est aussi présent, avec des taux infectieux importants, au niveau des ganglions lymphatiques, des amygdales, de la rate et de l'intestin (au niveau des plaques de Peyer), lorsque la contamination a eu lieu par voie orale, et dès avant les premiers signes d'invasion centrale de la maladie. Cette observation est constante et reproductible puisque l'équipe de COLLINGE a pu détecter ces dépôts sur 40 ganglions, 68 amygdales et 64 rates d'une série de patients porteurs de vMCJ, alors qu'ils étaient complètement absents dans la série d'individus-témoin.

Une étude prédictive est actuellement en cours afin de rechercher la présence de prion sur des pièces d'amygdalectomie et d'appendicectomie, afin d'avoir une évaluation de la fréquence de sujets en phase s'incubation dans la population générale. Outre l'intérêt prédictif de l'épidémie, cette étude permettra une mesure du risque : en effet, la présence de prion dans de nombreux organes de patients atteints de la nouvelle variante et encore en phase d'incubation, les rend beaucoup plus « infectiogènes » que les patients en phase préclinique de maladie de Creutzfeldt-Jakob conventionnelle. Il en résulte, lorsque ces patients sont pris en charge médicalement, pour quelque raison que ce soit, une augmentation du risque iatrogène de transmission du prion. Du nombre de sujets en phase d'incubation de vMCJ et de la durée d'incubation dépend le risque iatrogène secondaire.

4 - 2 - 3 - 3 - Les MCJ iatrogènes (iMCJ)

Les EST induites par une contamination d'origine iatrogène ne représentent qu'un petit nombre de cas, mais elles ont eu, du fait du contexte de leur contamination, un lourd impact psychosociologique et médiatique, avec

d'importantes conséquences sur les pratiques médicales actuelles, afin d'éviter de nouvelles transmissions.

Elles peuvent être différenciées selon la voie d'inoculation du prion, réalisant des tableaux cliniques différents.

On distingue :

- les maladies dues à une inoculation centrale, c'est-à-dire directement dans le système nerveux central, à sa proximité, ou au niveau de l'un de ses prolongements (l'œil)

- les maladies par inoculation périphérique (voie sous-cutanée, intramusculaire, voire intra-veineuse)

4 - 2 - 3 - 3 - 1 - L'inoculation centrale

- L'inoculation peut avoir lieu lors d'interventions neurochirurgicales comme les greffes de dure-mère, lors de la pose d'électrodes profondes intracérébrales pour repérage stéréotaxique, lors d'interventions ophtalmologiques pour greffes de cornée ; les vecteurs du prion seraient donc des transplants, homogreffes et même des instruments chirurgicaux dont la stérilisation n'avait pas l'efficacité nécessaire sur le prion.

- Le premier cas a été décrit en 1974 par DUFFY : il s'agissait d'une patiente infectée suite à la greffe d'une cornée prélevée sur une femme atteinte de MCJ non diagnostiquée. Par la suite, 2 nouveaux cas ont été confirmés et 3 autres suspectés. Le pouvoir infectant de la cornée d'un patient porteur d'EST, a ensuite été démontré expérimentalement, par transmission à l'animal en 1977.

Deux patients épileptiques déclarèrent une iMCJ, 16 à 20 mois après un repérage stéréotaxique avec des électrodes ayant été utilisées, quelques mois plus tôt, chez une patiente atteinte de MCJ. Le pouvoir contaminant de ces électrodes fut

aussi vérifié expérimentalement (1977).

Le nombre de patients contaminés par greffe de dure-mère est difficile à évaluer, car certains sujets doivent encore être en phase d'incubation (celle-ci va de 7 à 130 mois : 67 mois en moyenne). Un rapport de 1996 recensait déjà 40 personnes contaminées depuis 1979 ; pour la plupart d'entre elles, la greffe provenait du même centre de préparation : Lyodura en Allemagne, qui utilisait du matériel poolé et ne pratiquait pas de décontamination adéquate. La majorité des personnes contaminées présentait une homozygotie 129 pour la méthionine, donc certainement une susceptibilité particulière.

En 1990, un cas de iMCJ a été suspecté devant un homme de 51 ans qui développa la maladie suite à une tympanoplastie utilisant une greffe péricardique ; il n'y a pas eu de confirmation, dans la mesure où le donneur est décédé dans le temps de latence clinique, sans réalisation d'autopsie.

- Sur le plan séméiologique, la maladie ressemble beaucoup à la sMCJ, avec une courte durée d'évolution, une présentation plus démentielle que neurologique, un EEG très évocateur.

Le temps d'incubation est relativement court (14 à 25 mois), cette voie d'inoculation étant très « efficace ».

- Ces cas posent le problème du risque inhérent à tout acte chirurgical et à l'utilisation de produits d'origine humaine ; il est important d'avoir une utilisation raisonnée de l'arsenal médical.

4 - 2 - 3 - 3 - 2 - L'inoculation périphérique

★ Transmission par injections sous-cutanées ou intra-musculaires d'hormone de croissance humaine (hGH) contaminée par le prion.

• Les victimes représentent environ 130 cas dans le monde (Etats-Unis,

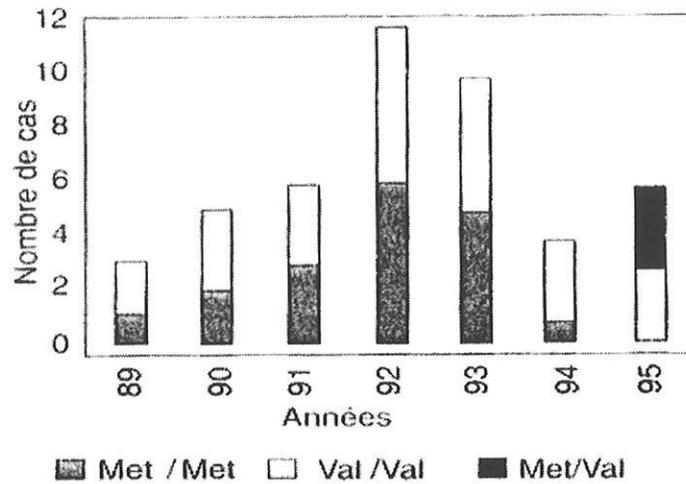
Royaume-Uni, France, Australie, Nouvelle-Zélande, Pays Bas, Brésil). L'hormone contaminée provenait de trois sources différentes : Etats-Unis, Royaume-Uni et France (France-Hypophyse). L'hGH était extraite de cadavres, puis mélangée au pool commun pour extraction ; certaines hypophyses ont pu être prélevées sur des personnes en phase silencieuse d'incubation de MCJ, nombre d'entre elles étant décédées en service de neurologie, donc à risque.

Les premiers cas ont été détectés en 1984 aux Etats-Unis et au Royaume-Uni ; c'est en 1989 que la France diagnostiquait son premier cas de iMCJ par hGH. Dès 1984, le Royaume-Uni et les Etats-Unis arrêtaient ces traitements, ne les reprenant qu'en 1988 avec une hormone recombinante fabriquée par génie génétique ; en France, l'arrêt de l'utilisation de hGH extractive s'échelonna de 1986 à 1988, date de son remplacement par l'hormone de synthèse.

Pendant cette période de transition, 1000 enfants ont été exposés à ce risque.

•La phase d'incubation de la maladie est longue (de 18 mois à 30 ans) du fait de la voie périphérique, laissant craindre l'apparition possible de nouveaux cas malgré l'arrêt de l'utilisation de l'hGH extractive, il y a plus de 15 ans.

•Les études épidémiologiques suggèrent que le risque de développer la maladie est corrélé avec la durée du traitement. Là encore, le polymorphisme du codon 129 joue un rôle : pour la France, au cours des six premières années d'épidémie, entre 1989 et 1994, on ne trouvait que des patients homozygotes (V/V ou M/M avec une prédominance V/V), puis, à partir de 1995, on a constaté l'apparition de sujets hétérozygotes, tandis que la fréquence du génotype V/V diminuait considérablement.



Polymorphisme du codon 129 de la PrP chez les cas de iMCJ-hGH en France.

(Beauvais P. et Billette de Villemeur T. :

Maladies à prion ou encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Encycl. Med. Chir, Elsevier : Paris, neurologie, 17-056-A-40 1999. 16p.)

•Par ailleurs, l'étude du prion en western blot donne deux types de profil en fonction du polymorphisme du codon 129 :

type 1 (M/M) et types 3 (M/V et V/V)

•Sur le plan clinique, cette pathologie est très homogène et présente des caractères différents de ceux décrits pour les inoculations centrales et la maladie sporadique ; elle se rapproche plutôt du kuru (qui est aussi une pathologie induite par inoculation périphérique, orale et vraisemblablement cutanéomuqueuse). Le mode d'entrée dans la maladie est très neurologique, avec ataxie, tremblements, nystagmus, diplopie, troubles de l'humeur et petits troubles cognitifs ; la détérioration intellectuelle et les myoclonies sont plus tardives.

La durée d'évolution est relativement longue, variant de 1 à 3 ans.

•Les complexes périodiques électriques sont inconstants et peu typiques, prenant plus l'aspect de vagues lentes que de décharges triphasiques.

• Les lésions anatomo-pathologiques sont largement distribuées, mais prédominent dans le cervelet ; les plaques sont abondantes, isolées ou multicentriques.

• Le diagnostic est difficile au début, s'appuyant sur l'anamnèse avec recherche d'une notion de traitement par l'hGH avant 1988, et inoculation à l'animal de produit de biopsie cérébrale, d'urine ou de sang (la transmission à l'animal est, dans cette forme, assez facile).

• Cette forme d'EST soulève également le problème de la susceptibilité à la maladie ; en France, sur 1000 enfants potentiellement contaminés avant 1988, seule une cinquantaine avait, en 1998, manifesté cette maladie, soit 5 à 6%. De même que pour la Nouvelle Variante, le polymorphisme au codon 129 ne doit pas être le seul déterminisme de résistance (hypothèse de souches naturelles de prion, non pathogènes et protectrices, de facteurs de résistance intra- ou extra-géniques). Cette résistance expliquerait la tolérance prolongée de certains sujets, qui feraient une infection infraclinique silencieuse (Race et Chesebro), constituant ainsi un réservoir potentiel de la maladie, en raison du maintien des propriétés infectieuses du prion.

★ D'autres cas de transmission iatrogène périphérique d'EST ont été décrits, comme la contamination de cinq femmes australiennes par des gonadotrophines pituitaires, utilisées pour l'induction de l'ovulation dans le traitement de la stérilité.

★ Deux observations ont été faites après embolisations artérielles à l'aide de dure-mère lyophilisée en 1997 (ANTOINE et al., DEFEBVRE et al.)

★ CREANGE et al. ont fait l'observation en Australie d'une femme décédée de iMCJ suite à une greffe de foie ; elle avait, à cette occasion, reçu des perfusions d'albumine provenant d'un pool, dont un des donneurs était par la suite décédé d'une MCJ. Ce cas nous interroge sur le risque transfusionnel des EST.

★ Risque transfusionnel

Chez l'homme porteur d'une EST infectieuse comme chez l'animal de laboratoire contaminé, on décèle la présence de prion dans le sang, supportée essentiellement par les lymphocytes et les plaquettes. Les titres infectieux sont présents pendant une partie de la période d'incubation et toute la durée de la maladie, à des taux variables mais souvent très faibles.

• Expérimentations :

L'inoculation de sang humain « contaminé » à l'animal lors des expérimentations n'avait été infectante que par voie intra-cérébrale, jamais par voie périphérique. Les essais de transmission par transfusion de sang prélevé chez des porteurs de sMCJ à des chimpanzés se sont toujours soldés par des échecs.

Cependant, une expérimentation réalisée en 2000 par HOUSTON et al. a montré le fait suivant : la transfusion de tout le sang d'un mouton, expérimentalement infecté par voie orale avec l'ESB et à la moitié de sa phase d'incubation (donc asymptomatique), peut induire la même maladie chez le mouton-hôte transfusé ; cette expérience n'a cependant pu être réalisée qu'une fois (1 mouton infecté sur 19 testés), mais elle représente la première constatation de transmission de l'infectiosité du prion dérivé de l'ESB, pendant sa phase d'incubation, par transfusion sanguine. La question se pose de l'extrapolation possible à la Nouvelle Variante chez l'être humain. Des études sont actuellement en cours afin d'objectiver, chez certaines espèces, le taux d'infectiosité du sang à un stade préclinique d'EST et sa transmissibilité (par inoculation intra-cérébrale, pour des raisons pratiques).

• Recherches épidémiologiques :

Un certain nombre de sujets atteints d'EST (MCJ ou nouvelle variante) ont été donneurs de sang avant l'expression de leur maladie ; grâce à la traçabilité, une partie notable des receveurs a été retrouvée, et aucun n'a présenté secondairement la

maladie, malgré un recul conséquent pour la plupart ; il n'y a pas plus de cas d'EST dans les régions où les dons de sang provenant de porteurs de MCJ ont été distribués. Aucun cas de MCJ n'a été recensé parmi les malades recevant régulièrement des produits sanguins (maladies hémolytiques, hémophilies, déficits immunitaires), notamment parmi les hémophiles suivis depuis 40 ans à Los Angeles.

Parmi les malades atteints de MCJ, le pourcentage de sujets ayant reçu une transfusion avant leur maladie n'est pas plus élevé que dans la population générale, la maladie étant le plus souvent de type sporadique.

Des calculs de risque théorique de contamination par vMCJ lors d'une transfusion sanguine ont été réalisés par COMER, mais il a utilisé pour cela des variables qui ne sont encore qu'hypothétiques, comme la fréquence de donneurs porteurs d'une vMCJ, son temps d'incubation (difficiles à évaluer, puisqu'on ne sait pas quelle sera l'évolution de l'épidémie) et enfin le taux d'infectiosité du sang des patients atteints de cette nouvelle variante.

Interrogé au sujet du risque de transmission de vMCJ par le sang et ses dérivés, un comité d'experts français (A. ALPEROVITCH, F. BARIN, B. BEGAUD, S. BELOUCIF, T. BILLETTE de VILLEMEUR, P. BROWN, A. BUSSEL, C. CONSEILLER, R. DOBBELAER, D. DORMONT, M. ELOIT, J. GOUEMAND, Y. GRUEL, N. IFRAN, P. RIGAUD, M. SETBON) a édité un rapport le 11 décembre 2000, relatant les faits suivants :

■ Estimation de la charge infectieuse au niveau sanguin :

• la voie intra-veineuse est 10 fois moins infectante que la voie intracérébrale ; c'est-à-dire que pour induire la maladie par voie intra-veineuse, il faut inoculer une dose 10 fois plus importante que par voie intracérébrale (on compte 100 U.inf/ml au niveau cérébral et 10 U.inf/ml au niveau sanguin).

• 90% de la charge infectieuse est associée à la couche leucoplaquettaire (centrifugation) et particulièrement aux leucocytes. Après

déleucocytation (en supposant qu'elle soit totale), l'infectiosité résiduelle du plasma est estimée à $1/10^{\text{ème}}$ de celle du sang total, mais aucune technique actuelle ne permet la détection de prion à des taux aussi faibles.

▪Aucune transmission d'EST « naturelle » (ESB, tremblante, sMCJ, fMCJ) par voie sanguine n'a jamais été rapportée à ce jour (le cas de greffe du foie décrit par Creange et al. n'est pas pris en considération). Le risque transfusionnel ne serait donc envisageable que pour les cas de vMCJ.

▪Dans les scénarios prédictifs les plus pessimistes, le nombre maximum de sujets susceptibles de développer une vMCJ en France, dans les 60 années à venir, serait de l'ordre de 300.

En supposant, dans le pire des cas, que les sujets asymptomatiques soient porteurs d'infectiosité pendant toute la phase d'incubation, la prévalence, pour l'ensemble de la population susceptible de donner son sang (36 millions de sujets de 18 à 65 ans) serait au maximum de 8,33/1 million, soit $1/120\ 000$. Donc, en supposant que la population des donneurs de sang soit un échantillon représentatif, au maximum un don de sang sur 120 000 serait contaminé ; cependant, si un sujet reçoit une transfusion de 5 culots globulaires, provenant de 5 donneurs différents, le risque de recevoir du sang contaminé augmente à $5/120\ 000$, soit $1/24\ 000$...

▪En ce qui concerne les personnes ayant séjourné dans un pays à forte exposition à l'ESB (îles britanniques entre 1980 et 1996) :

En considérant un niveau d'exposition 20 fois moindre en France par rapport au Royaume-Uni, un séjour dans ce pays entre 1980 et 1996 se traduit par un risque multiplié par 1,5 pour un séjour de 6 mois, 2,1 pour un séjour d'1 an, 4,3 pour un séjour de 3 ans, 12,2 pour un séjour de 10 ans et 20 pour toute la période de 17 ans.

La mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné plus de 6 mois de durée cumulée au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 tient plus du principe de précaution, puisqu'elle ne réduit l'exposition totale au risque que d'environ 3,8% (concernant

environ 1 à 2 % des donneurs).

▪ La déleucocytation n'est en fait qu'une leucoréduction, puisqu'une leucocytémie résiduelle persiste. Elle permet la réduction de la charge infectieuse du sang total d'un facteur de 10, mais elle ne permettrait pas, même si elle était totale, de supprimer complètement le risque théorique, puisqu'il subsisterait une infection résiduelle liée au plasma.

La déleucocytation des produits sanguins labiles est appliquée depuis 1998, et celle du plasma a été décidée, par le comité d'experts, à partir d'avril 2001, dans un désir de réduction à son minimum du risque transfusionnel vis-à-vis du prion, en utilisant le principe de précaution.

Le risque transfusionnel du prion, même s'il n'est pas nul, est extrêmement faible.

4 - 2 - 3 - 4 - MCI possiblement professionnelles

Depuis la preuve expérimentale de la transmissibilité des EST, se pose la question d'un risque de transmission accidentelle aux professions exposées ; il apparaît donc important de réaliser des enquêtes épidémiologiques auprès de ces populations possiblement « à risque ».

*** Transmission animal → humain : fermiers, éleveurs et vétérinaires.**

Concernant les personnes directement exposées à l'ESB, l'enquête de COUSENS et al., en 1997 au Royaume-Uni, remarque une augmentation d'incidence assez nette depuis 1990 : a été recensée une vingtaine de cas d'EST contre 6 attendus statistiquement. Ce nombre n'est pas significatif, mais soulève l'éventualité d'une transmission de l'animal à l'homme par contact direct.

Les aspects cliniques et neuranatomo-pathologiques de ces patients sont tout de même « rassurants », puisqu'ils présentent les caractéristiques de MCI

sporadiques, ceci étant confirmé par l'étude des souches de prion. Cette augmentation relative ne serait pas due à l'ESB, mais peut-être à d'autres facteurs restant à déterminer ; il est pour l'instant impossible de conclure, cependant la surveillance doit se maintenir..

★ Transmission humain→humain

• Le personnel médical et paramédical

Les études cas-témoins ne montrent pas de différence significative d'incidence chez le personnel médical. Toutefois, certains chiffres sont troublants ; on dénombrait déjà en 1997 : 9 médecins et chirurgiens, 4 dentistes, 2 techniciens de laboratoire et 18 infirmières atteints d'EST. Tant qu'il n'y a aucune preuve infirmant ou confirmant l'hypothèse de la contamination professionnelle, il apparaît important de prendre toutes les précautions possibles lors des soins aux malades et de la pratique des autopsies et études anatomo-pathologiques.

• L'entourage des patients (même si cela n'entre pas dans le cadre purement professionnel, il est opportun d'évoquer la question) :

Aucune transmission interhumaine, en dehors des soins médicaux (qui peuvent être plus ou moins invasifs), n'est théoriquement possible, d'après les données actuelles sur le prion.

Cependant, on a observé trois couples où les deux conjoints ont présenté une EST, et cinq sujets malades, qui ont été en contact avec des familles porteuses de la MCJ, mais sans lien de parenté avec elles.

Peut-être faut-il, après avoir éliminé un lien de parenté méconnu, rechercher plutôt un facteur environnemental commun ; en effet, l'étude que nous allons réaliser sur le kuru nous montrera que nombre de femmes ont pu être atteintes par la maladie, sans que leur mari ne soit contaminé par le prion (très peu d'hommes malades du kuru, la plupart ayant été contaminés durant leur enfance).

4 - 3 - Synthèse : diagnostics différentiels et démarche diagnostique

La maladie sporadique se présente comme une pathologie subaiguë avec altérations cognitives rapidement progressives, ataxie, myoclonies et décharges périodiques à l'EEG ; cette tétrade classique n'est observée que dans moins de 60% des cas.

La variabilité phénotypique de la maladie étant en augmentation, le diagnostic est maintenant plus difficile qu'il y a 10 ans. Une pathologie à prion doit être suspectée devant tout patient présentant une démence, des mouvements anormaux atypiques, ou des troubles psychiatriques de révélation tardive, surtout si leur progression est rapide ou accompagnée d'autres signes neurologiques.

Les pathologies neurologiques évoquées en diagnostic différentiel sont la maladie d'Alzheimer, les démences fronto-temporales, les démences à corps de Lewy, la maladie de Huntington, l'ataxie spino-cérébelleuse, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques.

Une MCJ à progression rapide peut évoquer une pathologie vasculaire, nécessitant la réalisation d'un scanner, d'une IRM ou d'une artériographie pour éliminer ce diagnostic.

Les désordres métaboliques pouvant entraîner un tableau comparable aux EST sont les intoxications au bismuth, mercure, lithium et la thyroïdite auto-immune. Cette dernière est le plus souvent associée à des épisodes intermittents de confusion et ataxie cérébelleuse, et peut même induire des décharges périodiques à l'EEG ; les anticorps anti-péroxydase et anti-thyroglobuline ne sont élevés que si la TSH est normale ; les symptômes sont complètement régressifs sous corticothérapie.

En cas de maladie à prion, les examens usuels sont négatifs hormis l'EEG ; un EEG périodique est d'une grande aide lorsqu'il est observé ; cependant, vMJC, SGSS et IFF, ainsi que de nombreuses formes familiales de MCJ ne sont pas accompagnés de périodicité de l'EEG.

L'imagerie neurologique par scanner ou IRM est utile pour éliminer d'autres causes de pathologie neurologique subaiguë. La plupart du temps, aucune anomalie n'est visualisée, exceptée une atrophie généralisée dans certains cas ; on ne peut observer un hypersignal en T2 des noyaux gris centraux que dans moins de 10% des cas de sMCJ, alors que, pour la Nouvelle Variante, cet hypersignal en T2 au niveau du putamen (noyau lenticulaire) est de découverte fréquente. Un hypométabolisme thalamique peut être détecté en PET scan dans l'IFF, alors que dans les autres EST, cette technique ne montre qu'un hypométabolisme cortical non spécifique.

Il n'existe pas de sérologie spécifique au prion, que ce soit dans le sang ou le LCR ; une légère augmentation des protéines d'inflammation dans le LCR est commune, mais la présence de cellules inflammatoires doit orienter vers une autre pathologie. La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR est avancée comme étant la marque d'une infection à prion, avec de nombreux faux négatifs et faux positifs. Les pathologies pouvant être à l'origine des faux positifs sont : l'encéphalite herpétique, l'hypoxie cérébrale et toutes les circonstances induisant une souffrance neuronale aiguë. L'utilité de la P 14-3-3 est mal définie dans les formes familiales et sa recherche est toujours négative dans la Nouvelle Variante. La sensibilité de la recherche de P 14-3-3 est corrélée à la progression de la maladie.

La biopsie cérébrale n'est généralement pas proposée pour les patients âgés, mais elle peut permettre, chez les sujets plus jeunes (30 à 50 ans), de poser un diagnostic de certitude lorsqu'elle est positive.

Une analyse génétique du gène PRNP peut être utile, qu'il y ait ou non une histoire familiale par rapport à la maladie (la mise en évidence d'ascendants malades peut être perturbée du fait de l'âge variable et souvent tardif de déclaration de la maladie — pénétrance incomplète). La présence d'une mutation sur le gène a tendance à orienter le diagnostic vers une maladie familiale à prion, mais il ne faut pas ignorer qu'une pathologie curable (encéphalite, problème vasculaire, toxicité) peut survenir chez un patient ayant une mutation du gène PRNP ; donc l'étude génétique ne dispense pas d'une démarche diagnostique complète.

Le diagnostic définitif n'est apporté que par l'analyse anatomo-pathologique des pièces d'autopsie.

Les essais de transmission à l'animal sont le dernier recours diagnostic ; ils étaient effectués, dans le passé, sur des chimpanzés et autres primates, mais l'utilisation de la génétique permet maintenant de disposer de souris transgéniques exprimant la PrPc humaine, très réceptives aux pathologies humaines à prion (souris « humanisées »). Cependant, la durée d'incubation chez ces animaux est tout de même longue, aux alentours de 200 jours.

4 - 4 - Prise en charge thérapeutique

A l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucun traitement pharmacologique des maladies à prion ; la seule prise en charge possible, après éradication des situations pouvant induire une EST infectieuse, est symptomatique et palliative.

4 - 4 - 1 - Précautions pour éviter les contaminations

4 - 4 - 1 - 1 - Procédés de décontamination du matériel

Du fait de sa résistance aux procédés habituels de stérilisation, le prion impose de nouvelles normes de décontamination, qu'il est impératif de respecter, après nettoyage minutieux, afin d'éliminer tout matériel biologique :

-pour les objets métalliques : autoclavage à 134°C pendant au moins 30 minutes.

-pour les objets non métalliques : traitement à l'hypochlorite de soude à 20°C pendant une heure avec une concentration d'au minimum 2% de chlore libre (eau de javel à 12° fraîchement diluée au demi).

-traitement par la soude 1 N à 20°C pendant une heure, sauf pour les objets en aluminium.

De nouvelles techniques sont à l'étude : porous load autoclaving, gravity displacement autoclaving.

4 - 4 - 1 - 2 - Autres précautions contre les MCJ transmises.

*** Prévention des MCJ orales :**

Alors que le kuru a presque disparu grâce à l'arrêt des pratiques cannibales et des rites funéraires, les efforts doivent maintenant se porter sur le risque de contamination de l'homme par l'ESB.

Il ne s'agit pas de cesser d'être carnivore, mais de veiller à l'application scrupuleuse de toutes les mesures sanitaires, qui se mettent progressivement en place, au fur et à mesure que les recherches permettent de mieux cerner les causes de la Nouvelle Variante et situations à risque exposant à l'ESB. Ces mesures ne seront pas exposées en détail dans notre étude, car ce n'est pas son objet; voici quelques orientations, selon deux grands axes :

- Tenter l'éradication de l'ESB au niveau du bétail :
 - diagnostic, abattage et incinération des bovins malades et des sujets contact (différents troupeaux auxquels ils ont pu appartenir).
 - embargo sur les bovins du Royaume-Uni, du moins ceux ayant plus de 30 mois.
 - mesures de quarantaine.
 - arrêt de l'utilisation d'aliments à base de farines animales au chauffage insuffisant.

- Eviter, le cas échéant, sa transmission à l'humain :
 - traçabilité de la viande de bœuf
 - prohibition de la consommation des organes connus comme ayant

une infectivité lorsque l'animal est porteur du prion.

- suppression de certaines gélatines
- consommation de sujets de moins de 30 mois, ou test de détection de PrPres pour bovins de plus de 30 mois.
- adaptation des techniques de préparation de la viande : éviter l'utilisation de machines de coupe entraînant un contact entre le système nerveux central de l'animal et les parties consommables.

C'est le respect des mesures visant à éliminer l'ESB et/ou éviter sa transmission à l'homme, qui permettra de maîtriser le nombre de cas de Nouvelle Variante ; l'enjeu est de taille, car, de l'importance encore non évaluée de cette épidémie, découlera directement le risque secondaire iatrogène. En effet, tout malade porteur d'EST est à risque de transmettre son prion à un autre patient « sain » en ce domaine, le matériel médical servant de vecteur. De plus, dans le cas de la vMCJ, ce risque, faible du fait du petit nombre de cas, est accru, à titre individuel, en raison de deux paramètres :

- La phase d'incubation silencieuse de la maladie étant très longue, certains patients peuvent être « infectants » pendant de nombreuses années avant de présenter les premiers signes cliniques de la maladie ; ceux-ci étant eux-mêmes parfois difficiles à reconnaître le diagnostic peut être de révélation tardive.

Le risque iatrogène dépendra donc en grande partie de la durée d'incubation de la maladie, et par là même, du nombre de patients encore actuellement en phase silencieuse, entrant dans la « chaîne médicale » (don d'organe ou de sang, prise en charge diagnostique et thérapeutique dans le contexte d'une pathologie associée, ou de leur pathologie non encore reconnue).

- Le deuxième facteur du surcroît d'infectiosité chez ces patients est directement lié à la voie de contamination par laquelle ils ont eux-mêmes été

infectés ; en effet, dans le cadre de la voie orale, le prion s'accumule d'abord dans le système réticulo-endothélial de l'intestin, puis se dirige, comme on l'a déjà vu, vers le système nerveux central par l'intermédiaire de nombreux organes. Ainsi, chez ces patients, un grand nombre d'organes a un pouvoir infectant non négligeable, notamment au niveau digestif.

L'émergence de cette nouvelle variante doit inciter le personnel médical à être particulièrement vigilant par rapport au prion.

Classification des tissus en fonction de leur infectiosité (classification OMS)	
Catégorie 1 : titre infectieux très élevé	système nerveux central (dont hypophyse), moelle épinière , oeil
Catégorie 2 : titre infectieux moyen	ganglions, rate, amygdales, intestin, placenta
Catégorie 3 : titre infectieux faible	gros troncs nerveux, glandes surrénales, thymus, moelle osseuse, foie, poumons, pancréas, LCR, muqueuse nasale
Catégorie 4 : infectiosité non détectable	muscles squelettiques, cœur, glandes mammaires, lait, sérum, caillots sanguins, peau, cartilages, os, salive, thyroïde reins, urine, bile.

★ Prévention des MCJ iatrogènes :

- respect des règles de stérilisation, hygiène du matériel et des locaux.
- emploi, dans la mesure du possible, de matériel à usage unique.
- préférence de produits synthétisés par génie génétique par rapport à ceux d'origine humaine.

- recours parcimonieux aux transfusions sanguines, avec produits sanguins déleucocytés.

- sélection des donneurs d'organe ou de sang ; sont exclus du don :

- les patients ayant un diagnostic de maladie à prion

- les malades ayant une encéphalopathie ou une démence mal étiquetée.

- les membres de la famille de malades atteints par une maladie à prion.

- les patients traités par des produits susceptibles d'être vecteurs de la maladie : hGH extractive, produits d'origine placentaire, porteurs de greffe de dure-mère ou de cornée.

- les sujets ayant subi une intervention neurochirurgicale ou une exploration cérébrale invasive.

- les sujets ayant séjourné plus de 6 mois de durée cumulée au Royaume-Uni entre 1980 et 1996.

★Prévention des MCJ professionnelles dans le milieu de la santé :

Les précautions médicales doivent être renforcées devant tout malade susceptible d'être atteint d'une EST, mais seront, dans tous les cas, soigneusement respectées, puisque tout patient peut être porteur du prion en phase silencieuse d'incubation, même si la probabilité est très faible. Elles sont particulièrement importantes dans les services de neurochirurgie, ORL, ophtalmologie, stomatologie, gastro-entérologie, gynéco-obstétrique et anatomo-pathologie. On peut, entre autres, citer :

- port de protections : blouse, surblouse, masque, lunettes, gants (deux paires pour les chirurgiens, gants métalliques pour les anatomo-pathologistes).

- incinération du matériel à usage unique et des déchets organiques.

- stérilisation du matériel, qui sera manipulé avec précaution.

- précautions face aux prélèvements à visée anatomo-pathologique, qui, même très longtemps après leur fixation, gardent leur pouvoir infectieux.

- en cas d'accident professionnel : lavage, décontamination à l'eau de javel à 12° diluée au demi pendant 10 minutes et rinçage ; déclaration d'accident du travail.

4 - 4 - 2 - Essais thérapeutiques

Quelques pistes, suggérées par des faits expérimentaux, sont actuellement suivies :

- * En culture cellulaire, le rouge Congo paraît capable d'inhiber l'accumulation de PrPres, sans effet apparent sur le métabolisme de PrPc ; il agirait sur la transconformation ou empêcherait la stabilisation de PrPres, suggérant un effet possible des médicaments anti-amyloïdes.

- * Des poly-anions semblent également pouvoir s'opposer à l'accumulation de PrPres : les glycosulfates de type pentosanpolysulfate :

- in vitro, sur cultures cellulaires, ils empêcheraient la formation de la PrPres.

- in vivo, ils prolongent la vie des animaux testés en retardant l'apparition d'une scrapie expérimentale chez des animaux infectés, puis traités. Cependant, leurs effets sont limités, et leur administration doit avoir lieu, pour être efficace, peu

de temps après l'inoculation.

★ Les héparines à bas poids moléculaire auraient, elles aussi, un effet sur les cultures cellulaires.

★ L'amphotéricine B administrée au hamster infecté retarderait le délai d'apparition des signes cliniques de la maladie.

Les recherches sont actuellement en cours, mais un écueil majeur se profile : quand bien même on aurait un traitement efficace sur l'accumulation de PrPres, le diagnostic d'EST est souvent très tardif, la maladie ayant déjà causé des dommages neuronaux irréversibles. Ces traitements n'auraient véritablement leur place que si le diagnostic était posé plus précocement, et pour cela, c'est sur les méthodes de mise en évidence sérologique du prion qu'il importe de focaliser les recherches. Par contre, pour procéder à l'utilisation précoce des thérapeutiques, on pourrait concevoir, dans le contexte de MCJ familiale, la réalisation de recherches de mutation génétique de PRNP chez les membres asymptomatiques de la famille touchée ; cela permettrait, en ce qui concerne les dons du sang, de ne pas exclure systématiquement les membres de la famille non porteurs de mutation sur le gène PRNP. Cette mesure diagnostique n'est éthiquement pas envisageable tant que la MCJ reste une maladie incurable.

Chapitre 2

LE KURU

Décrit en 1957, le kuru est la première EST infectieuse à s'être développée dans l'espèce humaine. Son tableau clinique est dominé par un syndrome cérébelleux avec troubles de l'équilibre, des mouvements anormaux avec tremblements, son évolution étant toujours fatale en moins d'un an. La localisation exclusive du développement de cette pathologie est limitée à une peuplade primitive de Papouasie-Nouvelle Guinée ; l'épidémie est restée circonscrite à une région particulière incluant principalement le groupe culturel et linguistique des FORE, ainsi que quelques tribus de groupes adjacents ayant des interrelations avec eux.

Kuru, en langage Foré, signifie « frissonner », que ce soit de peur ou de froid.

Son début est difficile à dater, dans une civilisation à tradition orale sans alternance saisonnière, mais cette maladie serait apparue au début du XXème siècle, avec une incidence progressivement croissante, réalisant un apogée au début des années 1950.

Elle affecta environ 2500 personnes, sur une population concernée de 35000 habitants, 1% de la population mourant de cette pathologie chaque année. L'épidémie touchait essentiellement les femmes (2/3 des cas) et les enfants (1/4 des cas), les hommes n'étant qu'assez rarement affectés ; elle était à l'origine d'un décès sur deux, toutes causes confondues. Au maximum géographique et temporel de l'épidémie, la maladie pouvait atteindre 5 à 10% de la population d'un même village ; ainsi, sur une population cible de 35 000 habitants, dont 11 000 Foré, 200 personnes mourraient du kuru chaque année, avec une certaine prévalence

intrafamiliale.

Le kuru est classiquement décrit comme une EST infectieuse transmise par voie orale au cours de rites funéraires, à l'occasion desquels était pratiqué le cannibalisme. Nous verrons, au cours de son étude, que cette maladie bénéficiait certainement d'un deuxième mode de contamination, par voie cutanéomuqueuse, toujours à la faveur des habitudes mortuaires de ce peuple primitif.

Cette maladie a actuellement presque disparu avec l'abandon progressif des rites et coutumes qui rythmaient la vie de cette civilisation restée à l'âge de pierre jusqu'à sa découverte et sa colonisation, au milieu du XXème siècle. Les rares cas récemment observés correspondent à des contaminations anciennes.

La constatation de très longues durées d'incubation de cette pathologie avait conduit à la fausse hypothèse d'un « virus lent », qui fut réfutée dans les années 1980 avec l'élaboration du concept de prion.

1 - CONTEXTE GEOGRAPHIQUE ET ANTHROPOLOGIQUE

1 - 1 - Géopolitique

La Papouasie-Nouvelle Guinée est située sur une île montagneuse sous domination australienne depuis 1949 et peuplée par près de 500 ethnies différentes réalisant des groupes culturels et linguistiques. La région habitée par les Foré se trouve juste à l'est du massif du Mont Michael sur de hauts plateaux s'échelonnant de 1000 à 2500 mètres d'altitude ; seules les vallées sont habitées, partiellement isolées les unes des autres par les reliefs, et complètement isolées des zones côtières (« infestées de malaria ») par une zone formée de gorges profondes et de forêt vierge.

Les groupes linguistiques entièrement inclus dans la région du kuru sont :

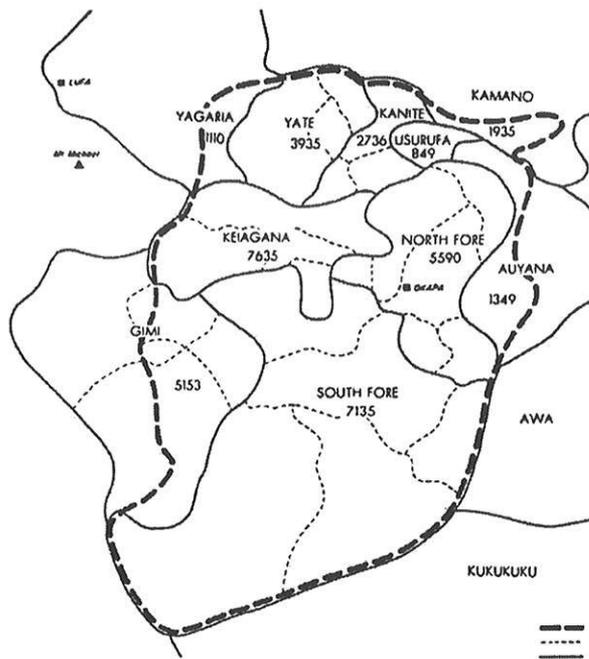
- les Foré du Nord
- les Foré du Sud
- les Keiagana
- les Usurufa
- les Kanite
- les Yate

Des groupes linguistiques limitrophes sont partiellement touchés par le kuru, l'épidémie ne sévissant que dans les zones frontalières avec les groupes sus-cités :

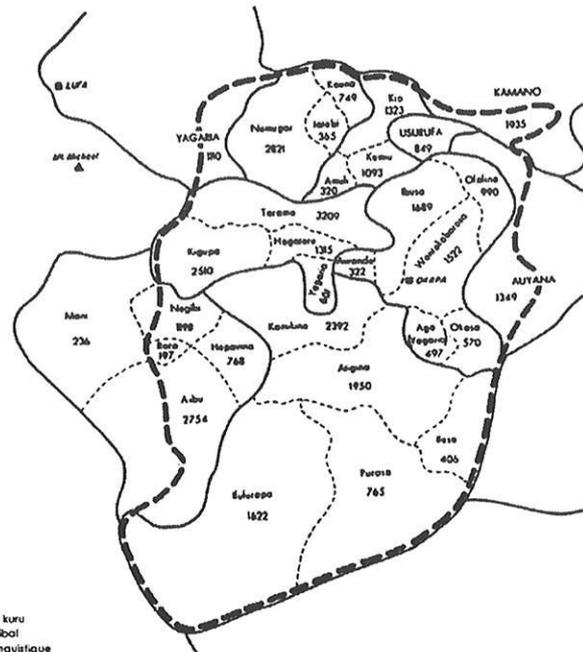
- les Gimi
- les Yagaria
- les Kamano
- les Auyana

Le groupe des Kukukuku, qui a pourtant une longue zone frontalière avec les Foré du Sud (où l'incidence du kuru était élevée), ne dénombrait aucun cas de kuru ; ce groupe linguistique n'avait en effet aucun échange avec les Foré du fait d'une séparation naturelle : la rivière Lamari.

Il faut préciser qu'avant l'arrivée de l'administration australienne, les Foré ne s'étaient pas donné de nom et faisaient toujours référence, pour se nommer, à des sous-groupes (Pomusa Kina, Keia Kina, Yamarisa Kina). Les officiers administratifs leur ont donné par erreur le nom d'un autre groupe linguistique (Fore Kina ou Pore Kina), situé sur la rive est de la rivière Lamari, et qu'ils ont désigné par Awa. Les deux groupes ont par la suite accepté l'erreur d'appellation.



groupes linguistiques de la région du kuru
en nombre d'habitants



tribus de la région du kuru
en nombre d'habitants

1 - 2 - Les habitudes de vie et rapports inter-tribaux à la fin des années 1950

Les habitudes de vie étaient assez uniformes dans la région, même d'un groupe linguistique à l'autre ; il s'agissait essentiellement d'un peuple de guerriers et d'agriculteurs, vivant encore à l'âge de pierre, sans aucune fabrication métallique, et dans des conditions assez rudimentaires.

Chaque village était constitué d'une hutte principale où résidaient les hommes et les adolescents ayant subi les rites de passage ; à côté de cette grande habitation se trouvaient les huttes des femmes, multiples et beaucoup plus petites, séparées par une zone servant à faire la cuisine ; les femmes vivaient avec les enfants (filles et jeunes garçons). Chaque habitation était occupée par une femme, les co-épouses en cas de mariage polygame, les enfants, et éventuellement quelques sœurs du mari. Elles étaient chargées des tâches culinaires, tandis que les hommes s'adonnaient aux guerres inter-tribales, cultivaient les champs et élevaient quelques cochons (les seuls animaux domestiques étaient les chiens et les cochons). Certaines tribus pratiquaient

encore la polygamie, les mariages d'enfants et les rites de passage, mais, du fait des efforts d'évangélisation par les missionnaires depuis les années 1940, ces coutumes commençaient à disparaître, de même que les guerres tribales, qui n'ont cependant jamais été très violentes, se limitant souvent à de simples conflits d'intérêt.

Contrairement à ce qu'on pourrait penser, ces peuplades étaient voyageuses, déplaçant souvent les villages au gré des guerres et alliances entre tribus ; les habitants, eux non plus, n'hésitaient pas à prendre la route pour rendre visite à certains de leurs proches habitant d'autres tribus. Dans ce contexte, les mariages inter-tribaux étaient assez fréquents, même entre différents groupes linguistiques (sauf les Kukukuku)

1 - 3 - La colonisation

Les premiers missionnaires arrivèrent dans les années 1940, convertissant quelques Papous au Christianisme. Puis se mit en place la tutelle australienne en 1949, après la Seconde Guerre Mondiale. Les habitants de la Papouasie-Nouvelle Guinée se sont montrés assez coopératifs, faisant preuve d'une grande adaptabilité : ils profitaient des soins médicaux qui leur étaient dispensés, abandonnaient progressivement la polygamie, essayant d'instaurer une unité familiale ; peu à peu, la séparation homme/femme des habitations allait être abandonnée, au profit de petites unités d'habitation, regroupant les noyaux familiaux.

Malheureusement, cette période correspondait au paroxysme de l'épidémie du kuru ; cette maladie était à l'origine d'un décès sur deux, 10% de la population de certains villages étant atteints. Or, très peu d'hommes étaient frappés par le kuru, qui touchait volontiers les femmes (2/3 des malades) et les enfants des deux sexes. De nombreuses familles, récemment réunies, se retrouvaient alors déchirées : lorsque la femme mourait, une des filles aînées pouvait accomplir les tâches ménagères et s'occuper des jeunes enfants, si ceux en bas âges ne nécessitaient plus d'allaitement maternel. Cependant, s'il n'y avait pas de fille en âge, ou si elle partait se marier

dans une autre tribu, si les parents n'avaient pas de sœur pour s'occuper des nourrissons, les enfants n'étaient que très rarement confiés à d'autres femmes du village, ce qui entraînait souvent leur mort par manque de soins. Exceptionnellement, l'enfant pouvait être placé dans un orphelinat, spécialement construit pour les « orphelins du kuru ».

Dans certains villages, les hommes ne pouvaient plus se permettre d'être polygames, le sexe ratio étant trop déséquilibré dans le contexte épidémique. Certains hommes ne trouvaient plus à se marier, après avoir eu plusieurs épouses successivement décédées du kuru.

Lors des grandes enquêtes épidémiologiques sur le kuru, que nous détaillerons dans un prochain chapitre, de nombreux recenseurs étaient sur le terrain, allant de village en village pour répertorier les malades, leur âge, leur sexe et comptabiliser les malades décédés depuis leur dernier passage. Ce n'était pas une tâche aisée puisque les Papous n'avaient aucune trace écrite ; tous les faits étaient reliés à des références chronologiques d'autant plus subjectives qu'il n'y a pas, dans cette région proche de l'équateur, d'alternance des saisons. Les références étaient : « juste après la naissance de tel enfant », « à la période où tel enfant avait telle taille », « après avoir vu le premier avion dans le ciel », et leurs âges ne pouvaient qu'être estimés.

Peu à peu, ces peuplades devaient évoluer vers une société de marché, ne se contentant plus des biens qu'elles produisaient. De nombreuses variétés de légumes ont été implantées, comme les tomates, concombres, haricots, salades, rejoignant dans les jardins les patates douces, le manioc, les cannes à sucre, bananes et légumes originels. L'élevage des vaches, moutons, chèvres et chevaux a été tenté sans succès (de même que l'introduction des chats). Le sel de mer a remplacé celui des autochtones, qui était laborieusement extrait de plantes, pauvre en sodium, riche en potassium et en calcium. Des produits chimiques ont également été introduits, tels les insecticides et le pétrole.

Le métal a rapidement remplacé la pierre.

Tous ces changements devaient rapidement modifier l'environnement écologique des Foré. Cette évolution a justement été accélérée par les recherches sur le kuru : les échantillons d'urine, prélèvements de sang et de LCR, tant convoités par D.C. GAJDUSEK et V. ZIGAS devenaient des monnaies d'échange, les habitants obtenant du sel, du tabac, des coquillages ou des antibiotiques en retour ; même les corps de proches décédés du kuru étaient monnayables pour la pratique des autopsies.

L'appétit de consommation s'amplifiait, ainsi, certains autochtones, qui avaient eu l'occasion de voir des maisons de colons fermées à clef et contenant des objets de valeur, se procuraient eux aussi des verrous, en espérant voir apparaître le confort à l'intérieur de leur hutte. Il faut préciser que les Foré étaient persuadés que les Hommes Blancs avaient été envoyés par leurs ancêtres pour leur apporter des biens matériels, qu'ils se seraient entre-temps appropriés. Malgré cette conception, ils n'avaient aucune animosité envers les colons, tout au plus un peu de méfiance.

Une autre conséquence de la colonisation était l'augmentation de la mobilité de la population, facilitée par l'arrêt des guerres tribales et la construction des routes. Le nombre d'intermariages augmentait, lorsque les femmes n'étaient pas trop effrayées de venir vivre dans la région du kuru.

1 - 4 - La sorcellerie

Elle était le fait de quelques hommes dans chaque village, réputés pour l'usage de sortilèges. Le kuru était considéré comme le fruit de la sorcellerie, le malade ayant été envoûté. Pour cela, le sorcier se serait procuré un objet appartenant à la future victime, un morceau de patate douce ou de canne à sucre qu'elle aurait mâché, un vêtement, un ongle, ou ses excréments. Il le plaçait dans un « paquet magique » fait avec des morceaux de bois, des feuilles, des épluchures et autres ingrédients particuliers. Puis il faisait une incantation et enterrait le paquet jusqu'à ce que la victime présente les premiers signes d'atteinte ; à ce moment, le sorcier

ressortait le paquet, le secouait et le réenterrait, cela plusieurs fois ; à chaque coup, la victime présentait de nouveaux symptômes ; quand le « paquet magique » commençait à se désintégrer, les tremblements apparaissaient et la mort était imminente. Chaque mort liée au kuru était suivie par de sévères représailles de la part des autres hommes du village, qui traquaient le présumé sorcier à l'aide d'incantations, puis le lynchaient à mort ; cette vengeance rituelle, appelée « tubaku », faisait ainsi de nouvelles « victimes » du kuru.

La mort des sorciers, qui étaient tous des hommes, contribuait à ne pas trop déséquilibrer le sexe ratio de la population : en effet, certaines régions se retrouvaient avec un important excès d'hommes, qui ne trouvaient pas à se remarier, les femmes étant décimées par l'épidémie.

1 - 5 - Les rites funéraires : l'anthropophagie

Il est courant de prêter des mœurs cannibales à une société qui nous est étrangère, afin de s'octroyer une domination sur ceux que l'on qualifie de « sauvages ». Le cannibalisme est, dans nos sociétés, un tabou très fort, un acte inconcevable, résidant dans le précepte qu'un homme ne mange pas ses semblables.

1 - 5 - 1 - Cannibalisme : notions générales

La définition du cannibalisme est le fait de manger la chair humaine (anthropophagie stricte) associé à une institution rituelle d'ordre social : la substance humaine doit être prélevée, préparée et mangée suivant des conditions particulières, s'insérant dans des schémas symboliques plus vastes concernant la mort, la représentation du monde des ancêtres et la conception qu'on se fait de la personne. Il ne faut pas ramener cette pratique au simple désir de manger de la chair humaine, car l'ingestion de celle-ci n'était pas toujours rapportée comme agréable : en dehors des considérations gustatives, elle était parfois même mal tolérée ou accompagnée de vomissements. Il faut aussi se garder de la réduire à de simples considérations

économiques : les situations où l'anthropophagie est nécessaire à une ration protéique suffisante sont extrêmement rares (cannibalisme de pénurie).

Sur le plan psychanalytique, le cannibalisme s'interprète à l'intérieur d'une problématique de l'échange entre individus. Il est l'expression pulsionnelle du stade sadique orale ; selon FREUD, dans « totem et tabou », ce stade oral n'est définitivement sécurisé qu'avec l'apparition du « tabou cannibalique » : en renonçant définitivement à la « mère nourriture » (elle donne la nourriture, mais elle n'est pas la nourriture) l'enfant est sécurisé, car il sait, dans son mode de fonctionnement basé sur la projection, qu'il ne sera pas dévoré : « l'autre ne peut me manger puisque je ne veux pas le manger ».

FREUD formulait ainsi les bases du cannibalisme : « en ingérant les parties du corps d'une personne, dans l'acte de dévoration, on s'approprie aussi les propriétés qui ont appartenu à cette personne ». Les différents organes consommés seraient choisis en fonction de leur valeur symbolique dans la société donnée, représentant différentes vertus : la force, le courage, etc...

Il faut différencier exocannibalisme et endocannibalisme :

-L'exocannibalisme porte sur des victimes appartenant à un groupe extérieur, permettant au cannibale de s'approprier des vertus qu'il ne possède pas. Il apparaît ainsi comme le moyen de venger les morts du groupe afin de les apaiser, ou encore comme un procédé d'intimidation de l'ennemi, qui veut bien mourir au combat, mais certainement pas être dévoré. Généralement, aucun plaisir gustatif n'accompagne cette forme de cannibalisme, les ennemis étant parfois qualifiés comme « ayant très mauvais goût ».

-L'endocannibalisme, lui, porte sur la consommation de ses propres morts, afin de maintenir une unité dans le groupe, ne pas laisser perdre la substance qui le définit et le circonscrit. L'acte d'incorporation est souvent un acte d'amour, un moyen pour que les ancêtres puissent continuer à vivre à travers ceux qui les ont

ingérés : « pourquoi les enterrer dans la terre froide alors qu'ils pourraient être au chaud dans nos ventres ? ». Le repas sacrificiel apparaît comme le ciment de l'unité du groupe : chacun trouve sa place dans le groupe par une identification, passant par la répartition des morceaux (mythe de la horde primitive : le père est dévoré, ce qui constitue une castration symbolique, avec nouvelle répartition des forces entre les frères).

Exocannibalisme et endocannibalisme ne peuvent habituellement pas coexister dans une même culture.

1 - 5 - 2 - Pratique de l'anthropophagie dans la région du kuru

Les études anthropologiques, menées par les BERNDT au début des années 1950, puis par R. GLASSE et Sh. GLASSE-LIDENBAUM dans les années 1960, montraient que les Foré avaient plus des pratiques anthropophages que des rituels cannibales. Certes, la consommation des morts s'inscrivait souvent dans des rites funéraires, mais elle n'était pas, la plupart du temps, reliée à une symbolique profonde. Preuve en est que les deux types de cannibalisme pouvaient coexister dans certaines tribus : chez les Foré du Nord et les Gimi, les ennemis étaient eux aussi consommés, mais sans cérémonie mortuaire préalable ; il s'agissait d'un cannibalisme de vengeance. Par contre, chez les Foré du Sud, où l'épidémie du kuru a eu une forte incidence, le cannibalisme n'était associé qu'à la conception familiale (endocannibalisme) avec des rites funéraires précis. Ces rites mortuaires, même s'ils n'étaient pas suivis de l'ingestion du disparu, consistaient toujours au dépeçage du corps, qui était complètement disloqué avant d'être enterré. Cette tâche était réservée aux femmes, qui, accompagnées de leurs enfants, emmenaient le corps dans un champ de canne à sucre, et le démembraient à l'aide d'un couteau en bambou et d'un pilier en pierre. Elles tranchaient d'abord les mains et les pieds, incisaient les bras et les jambes, arrachant les muscles. Ensuite, elles ouvraient l'abdomen pour retirer les viscères, faisant particulièrement attention à la vésicule biliaire, qui, si elle se rompait, dénaturait le goût de la chair. Enfin, elles fracturaient le crâne pour en

extraire le cerveau.

La région du kuru, que nous avons déjà délimitée, n'était qu'une partie de la région où le cannibalisme était pratiqué, sachant que les rites funéraires étaient variables dans l'espace et dans le temps ; de plus, dans les faits, les pratiques s'éloignaient parfois des coutumes locales. Le dénominateur commun, qu'on retrouvait dans toute cette région , était le déterminisme du passage à l'acte anthropophage : à aucun moment les habitants de cette région n'évoquaient une signification symbolique à leurs pratiques ; lorsqu'on leur demandait pourquoi ils mangeaient de la chair humaine, leur réponse était invariablement d'ordre gastronomique, mettant en avant sa saveur (« Gourmet Cannibalism ») ; ils expliquaient aussi qu'ils assimilaient leurs ancêtres, car ceux-ci auraient désiré être consommés, et leur volonté devait être respectée. Presque tous les proches décédés étaient « consommables », hormis ceux qui succombaient à une maladie identifiée comme contagieuse, par exemple la dysenterie ou la lèpre ; les indigènes étaient alors conscients du risque de contagion et enterraient leurs morts.

Au début de l'épidémie, ils craignaient d'être infectés et enterraient les morts du kuru, puis leur affection fut attribuée à la sorcellerie ; dorénavant, plus rien n'empêchait leur consommation, d'autant plus que leur chair était réputée particulièrement savoureuse.

Le fait d'ingérer des victimes du kuru était, pour certaines tribus, également un moyen de « s'immuniser » contre les sortilèges, donc consciencieusement pratiqué. Ainsi, les Foré du Nord consommaient indifféremment les victimes du kuru ; ceux du Sud, où l'épidémie fut particulièrement intense, avaient une appétence exacerbée à leur égard ; les Keiagana où l'incidence du kuru était faible, les enterraient la plupart du temps.

Le cannibalisme était essentiellement le fait des femmes : presque toutes le pratiquaient, alors qu'extrêmement peu d'hommes y touchaient. Les femmes avaient accès à tous les morts faisant partie de leurs proches (hommes, femmes , enfants)

avec peu de restrictions, du moment qu'il ne s'agissait pas d'un membre direct de la famille (parent ou enfant). L'attitude des hommes, elle, était variable selon les régions :

-Chez les Foré du Sud, les hommes ne le pratiquaient que très rarement, croyant que l'anthropophagie les atteindrait dans leur vitalité, les rendant vulnérables aux attaques ennemies (et pour cause...); plus aucun homme ne le pratiquait après avoir rejoint l'habitation principale (à partir de 8 ans, après les rites de passage).

-Chez les Gimi, les hommes consommaient de la chair humaine, mais interdisaient à leurs fils âgés de 6 à 10 ans d'en faire autant, pensant que cela ralentirait leur croissance.

-chez les Foré du Nord, à Kagu, les guerriers étaient réputés pour leur appétence, et les autres hommes faisaient de même.

Malgré toutes ces modulations régionales, les hommes observaient régulièrement une restriction : ils ne mangeaient jamais la chair des femmes, pensant qu'elle était physiquement dangereuse pour eux.

Cette différence de rapport à l'anthropophagie entre hommes et femmes peut partiellement être expliquée par un fait matériel simple : les hommes mangeaient du cochon, seule viande élevée dans la région, alors que les femmes n'avaient pas le droit d'en consommer ; en dehors des cochons, il y avait relativement peu de protéines dans leur régime alimentaire essentiellement issu de l'agriculture.

Deux méthodes de préparation culinaire des corps étaient employées : chez les Foré du Nord, le corps était enveloppé dans des feuilles de palme et cuit à l'étouffée sur les « mumu pits », de la même façon qu'ils préparaient le cochon (ils versaient de l'eau sur des pierres brûlantes, placées au fond d'un trou, et sur lesquelles ils disposaient la viande). Parfois, ils enterraient d'abord le corps quelques jours, puis le déterraient pour le consommer lorsque sa chair s'était attendrie. Chez les Foré du

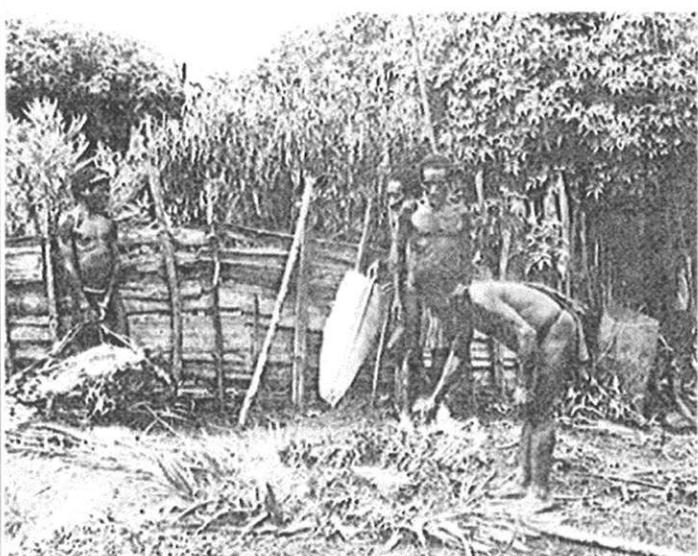
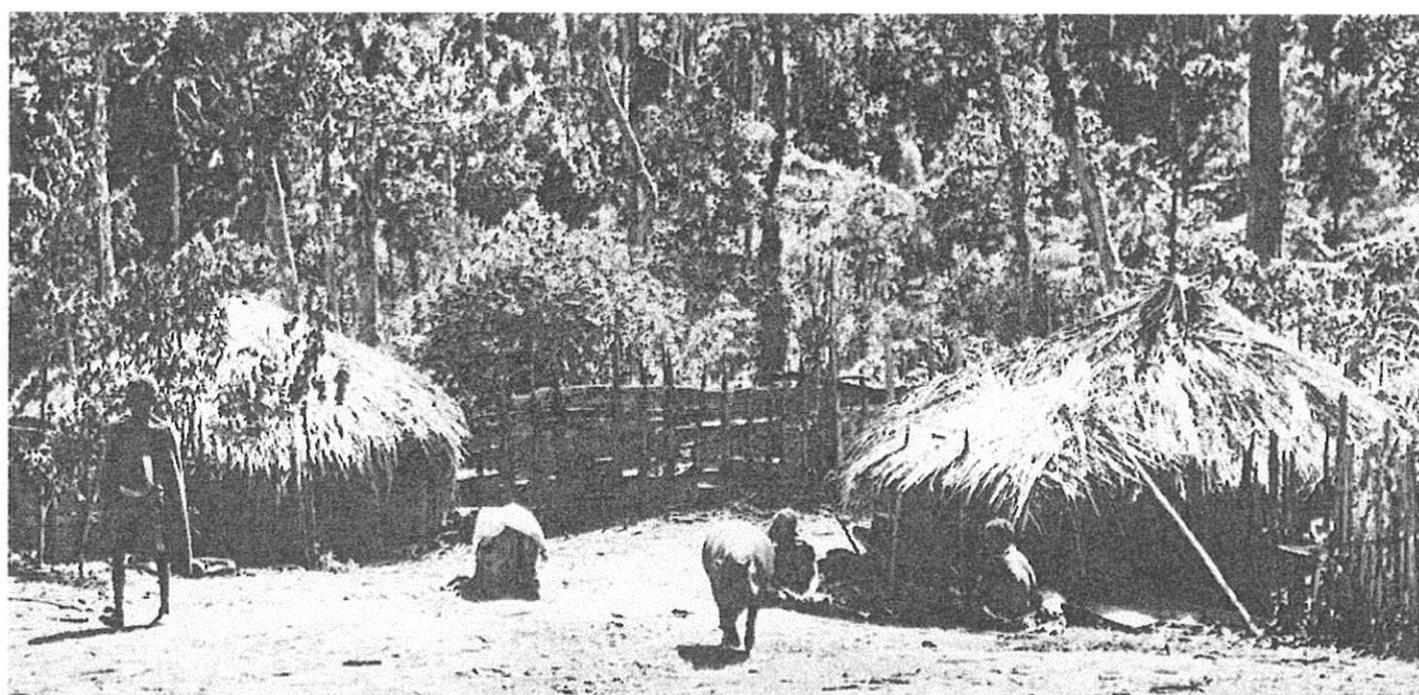
Sud, les femmes préféraient de petits morceaux placés sur une tige de bambou, avec du sel, du gingembre et des légumes.

Toutes les parties du corps étaient dégustées, même les os qui étaient pulvérisés et cuisinés avec les légumes.

L'attribution du corps obéissait à des règles précises : tous les proches n'avaient pas forcément des droits sur le corps. Ceux qui étaient prioritaires devaient attendre les rites mortuaires avant de décider de l'enterrer, le consommer ou de l'attribuer à un autre groupe ; la famille maternelle possédait en général le droit de consommation, les tantes et les « femmes des frères des mères » étant les principales bénéficiaires (ou l'épouse s'il s'agissait d'un homme). Un homme ne mangeait jamais son épouse. Les parents ne consommaient jamais leurs enfants et vice-versa. Il n'y avait pas de règles d'attribution des différentes parties du corps en fonction des liens de parenté, hormis pour le cerveau d'un homme : chez les Foré du Sud et les Kamano, il revenait à sa sœur ; chez les Foré du Nord, à sa bru, sa sœur et ses tantes et oncles maternels ; chez les Keiagana et les Kanite, il revenait à sa femme et aux hommes de la famille. Par contre, le cerveau des femmes était souvent consommé par l'épouse de son fils ou celle de son frère. Enfin, une personne proche de la mort pouvait indiquer par qui elle désirait être assimilée.

Le cannibalisme dans cette région ne serait pas une pratique ancestrale, contrairement à ce qui a souvent été affirmé. Les Foré du Sud le dataient à « après avoir vu les premiers avions dans le ciel », ce qui correspondrait à la fin des années 1920. Il serait en fait apparu au début du siècle dans le Nord, chez les Keiagana-Kanite, puis la pratique s'est propagée vers le Sud, par le biais des mariages intertribaux, se généralisant chez les Foré du Nord en 20 ans et atteignant les Foré du Sud, 10 ans plus tard, c'est-à-dire 30 ans avant le début des investigations sur le kuru.

Le cannibalisme fut interdit par les autorités australiennes dès le début des années 1950 ; le dernier festin cannibale observé chez les Foré du Nord eut lieu en



Vie quotidienne dans un village Foré

1951 ; cependant, les pratiques continuèrent clandestinement, et le groupe linguistique des Gimi ne cessa véritablement ces rites qu'en 1963.

2 - HISTOIRE DU KURU

On évalue l'apparition des premiers cas au début du XX^{ème} siècle, dans la tribu des Awande, au nord-ouest du territoire Foré. La maladie s'est progressivement étendue dans la région du Kuru, avec une faible incidence semble-t-il, d'après les dires des natifs.

Suite à la mise en place de la tutelle australienne en 1949, un réseau médical a été progressivement développé, avec quelques postes et des patrouilleurs allant de village en village pour évaluer les besoins médicaux. Le poste d'Okapa, assurant la médicalisation de ce qui allait devenir la région du Kuru a été confié en 1954 à un médecin australien d'origine estonienne : le Dr V. ZIGAS.

Son attention fut attirée par les patrouilleurs sur cette étrange maladie qu'on disait être un ensorcellement.

Zigas lui-même, en observant les premiers cas, évoqua un phénomène d'ordre hystérique : la croyance des autochtones en la magie constitue un terrain idéal pour une suggestibilité accrue, permettant l'usage de mécanismes hystériques pour gérer l'anxiété. Les BERNDT avaient suggéré que les stress liés au contact culturel avec nos civilisations pouvaient occasionner une insécurité émotionnelle et des désordres psychosomatiques peut-être aussi mortels que le Kuru.

Après avoir passé plusieurs jours à observer les malades du Kuru, en raison de l'incidence du phénomène chez les enfants jeunes (4-5 ans) et de la remarquable uniformité des symptômes, ayant toujours une évolution fatale, V. Zigas devait conclure à une véritable affection neurologique.

La pathologie était-elle une dégénérescence neurologique héréditaire, chez

une population avec un certain degré de consanguinité, ou une maladie infectieuse sans hyperthermie ? Il évoqua également la possibilité d'une carence nutritionnelle, ou d'une intoxication.

Entre 1954 et 1957, il pratiqua des analyses sanguines et urinaires, sans anomalie retrouvée sur les paramètres classiques, notamment pas de syndrome inflammatoire. Il essayait à l'aveugle, de nombreux traitements, sans résultat sur l'évolution rapidement fatale. Il effectua ensuite la première autopsie, avec très peu de moyens techniques ; des recherches étaient parallèlement menées sur le plan anthropologique, d'abord par les Berndt puis les GLASSE. Charles Julius, anthropologue australien en visite chez Zigas à Goroka, attira le premier son attention sur les pratiques cannibales, à l'occasion de ce qui aurait pu être une mésaventure : alors que Zigas et Julius s'apprêtaient à dîner, ils furent attirés par les émanations provenant de la cuisine ; là, Zigas découvrit avec stupéfaction sa cuisinière indigène en train de cuisiner le premier cerveau autopsié, qui était précieusement conservé au réfrigérateur !

A ce moment là, aucun lien entre cannibalisme et Kuru n'était envisagé.

Les recherches s'accrochèrent avec l'arrivée de D.C. GAJDUSEK, pédiatre américain de Bethesda, venu étudier cette affection neurologique touchant beaucoup d'enfants (environ $\frac{1}{4}$ des cas). Les méthodes de travail changèrent, s'axant plus sur les investigations cliniques et épidémiologiques que sur les essais thérapeutiques à l'aveugle. Pendant ce temps, la maladie atteignait son paroxysme.

L'année 1957 marqua le début des études épidémiologiques de grande envergure, ainsi que des échantillonnages biologiques sur de grandes séries de malades du Kuru et leurs proches (NFS-plaquettes, vitesse de sédimentation, albuminurie, glycosurie, pH urinaire, analyse de liquide céphalorachidien—cytologie, glycorachie, protéinorachie— et recherche de métaux lourds). Nombre d'autopsies allaient être réalisées. Autour de la recherche sur le Kuru, se mettait en place une véritable économie de marché ; il n'était pas facile de convaincre les

habitants de donner leur sang, leur urine, et même leurs morts ; Gajdusek dut mettre en place un système d'échanges, fournissant soins médicaux, médicaments, mais aussi sel, tabac, cochons, etc.... Il se livrait à son tour à un véritable « cannibalisme médical » (un exocannibalisme) qui l'amena à se poser des questions sur sa propre nature et les frontières de la recherche scientifique. Il ironisait sur son cannibalisme médical, mais refusait la réputation qui lui était faite de « chasseur de têtes », avec la connotation violente qu'elle comporte. Les trésors récoltés allaient ensuite à nouveau lui servir de monnaie d'échange : pour que son nom soit associé à la recherche sur le Kuru, et que ce jeune médecin puisse acquérir une crédibilité aux yeux des médecins seniors, il devait s'appropriier les prélèvements qu'il réalisait sur les Foré, et les offrir aux médecins américains et australiens qui participaient à l'étude pluridisciplinaire. Il commit d'ailleurs quelques impairs diplomatiques avec les équipes de recherche sur le Kuru de Melbourne et Bethesda, entrées en concurrence.

Zigas et Gajdusek furent rejoints par Lucy HAMILTON, médecin nutritionniste, pour des recherches diététiques, afin d'essayer de trouver une cause en rapport avec les modifications écologiques récentes ; celles-ci ne mirent pas en évidence de carence nutritionnelle, ni d'exposition à des substances toxiques. Les expérimentations consistant à arrêter l'exposition des patients aux produits locaux pendant plusieurs mois ne modifiaient pas l'évolution de leur affection.

Les essais de transmission de la maladie à des petits rongeurs furent sans succès, remettant fortement en cause l'éventualité de sa nature infectieuse (pas de fièvre, pas de convulsions, pas de syndrome inflammatoire sanguin ou rachidien, pas de réaction inflammatoire anatomo-pathologique, pas d'agent infectieux visualisé, pas de transmission réussie). La répartition épidémiologique de la maladie était, elle aussi, peu en faveur d'une hypothèse infectieuse.

L'étude anatomo-pathologique des pièces d'autopsie, menée par l'américain I. KLATZO, révélait une atteinte du cervelet ressemblant à celle observée dans la maladie da Creutzfeldt-Jakob.

Puis paraissait un article de BENNET, professeur de génétique à l'université d'Adélaïde, qui évoquait une cause génétique.

Devant l'impuissance des médecins face au Kuru, le gouvernement australien voulait instaurer une mesure de quarantaine à l'égard des Foré, en construisant un immense mur autour de la région du Kuru, afin d'éviter la dissémination de l'« anomalie génétique ». Le projet fut heureusement abandonné, lorsque les études révélèrent une diminution progressive de la surface de la région atteinte par le kuru.

En 1959, le vétérinaire anglais W. HADLOW, qui avait assisté à une conférence donnée par Gajdusek à Londres, remarquait des similarités entre le Kuru et la scrapie (tremblante du mouton) tant sur le plan clinique qu'anatomopathologique.

Des expériences de transmission de la scrapie ayant été réussies en 1936, Hadlow suggéra à Gajdusek de tenter des inoculations, en utilisant des animaux plus proches de l'homme, comme le singe. Gajdusek eut également l'idée d'observer les animaux inoculés sur une longue période : puisque le plus jeune malade du Kuru avait entre 4 et 5 ans, la période d'incubation pouvait être de cet ordre.

Dès 1959 commençaient les inoculations de broyats de cerveaux de malades décédés du Kuru, à des chimpanzés, par voie intra-cérébrale, puis des passages successifs en chaîne.

Pendant ce temps, l'incidence du Kuru commençait à décliner, notamment chez les Foré du nord ; on remarquait que l'âge des enfants les plus jeunes atteints par la maladie était de plus en plus élevé. En 1965, Gajdusek et M. ALPERS, neurologue américain de Bethesda, après analyse des données épidémiologiques recueillies sur 6 ans, attribuèrent les modifications de la mortalité du Kuru, à des changements socioculturels et environnementaux. Le problème est qu'on ne savait pas, non plus, si les changements induits par la colonisation n'avaient pas, dans un

premier temps, accéléré l'épidémie.

Les anthropologues R. Glasse et Sh. Glasse (Lidenbaum), émirent en 1963 l'hypothèse du cannibalisme comme vecteur de transmission.

Cette hypothèse avait déjà été proposée, et c'était une rumeur, qui, dès le début de la connaissance de l'épidémie, allait bon train dans les bars de Goroka, sans que personne n'ait jamais voulu y croire. D'ailleurs, en 1963, Gajdusek n'y croyait toujours pas : il ne l'évoquait qu'à peine dans l'article qu'il écrivit cette année là, et le cita en 1965, préférant des hypothèses infectieuses, génétiques, toxiques, endocriniennes, auto-immunes, nutritionnelles ou environnementales.

L'hypothèse du cannibalisme lui paraissait être une recherche d'exotisme un peu fantaisiste.

Seulement, en 1966, la piste infectieuse devait être confirmée par la réussite de transmissions aux chimpanzés, qui développaient une encéphalopathie spongiforme suite à l'inoculation intra-cérébrale d'extraits de cerveaux de malades du Kuru. D'autres chimpanzés pouvaient, à leur tour, être infectés à partir de l'encéphale des premiers. Etaient né le concept de VIRUS LENT, c'est-à-dire un virus avec de très longues durées d'incubation. En 1968, la transmissibilité de la maladie de Creutzfeldt-Jakob était, elle aussi, démontrée par les mêmes procédés.

Par la suite, des chimpanzés inoculés par voie orale ou cutanée développèrent également la maladie.

La transmissibilité du Kuru, due à un agent infectieux localisé dans le cerveau, était objectivée, mais la source de l'infection et son mode de propagation restaient obscurs.

Le neurologue néo-zélandais, R. HORNABROOK, qui étudiait lui aussi les données épidémiologiques, mais refusait toute collaboration avec Gajdusek, posa une question essentielle : « Qu'est-ce que les femmes et les enfants font, et que les hommes ne font pas ? ».

La participation du cannibalisme à la transmission de ce virus lent devenait une évidence que Gajdusek ne pouvait plus nier ; à cette date, les pratiques cannibales avaient cessé, l'incidence du Kuru diminuait, alors que l'âge des plus jeunes malades augmentait peu à peu. Chez les Foré du Sud et les Gimi, qui avaient continué plus longtemps l'anthropophagie dans la clandestinité, les modifications épidémiologiques étaient plus longues à s'instaurer.

D'une façon générale, la baisse d'incidence du Kuru, variable selon les régions, était proportionnelle au degré d'influence de la civilisation occidentale, qui incitait les indigènes à abandonner leurs coutumes.

Dans le cas d'une transmission par cannibalisme, quel fut le point de départ de l'épidémie ?

Il est maintenant démontré que la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique est spontanée, transmissible aux chimpanzés et qu'elle entraîne chez ce singe, le même type de troubles et les mêmes lésions que chez le chimpanzé inoculé avec le Kuru.

Vraisemblablement, un cas sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob serait survenu chez un individu de la région (des recherches ultérieures révélèrent qu'un jeune homme de 26 ans des Central Highlands développa cette maladie; celui-ci, à sa mort, aurait bénéficié des rites funéraires pratiqués par les femmes, et aurait été infectant pour celles-ci et les enfants dont elles s'occupaient). Les individus ainsi contaminés auraient déclaré les premiers cas de Kuru, et, à leur tour, été infectants lorsque eux-mêmes devaient être pris en charge après leur mort. Dès lors, du fait du nombre croissant de décès liés au Kuru et de la focalisation des pratiques cannibales envers eux, en raison de leurs vertus soit-disant « immunisantes » contre la sorcellerie, l'épidémie allait s'étendre et s'accélérer.

Une inconnue persistait : comment le Kuru a pu se développer aussi rapidement, alors que la durée d'incubation « virale » est très longue et la pratique du cannibalisme assez récente chez les Foré (vers 1920-1930) ? En 1977, Gajdusek

expliquait que l'anthropophagie était récente, mais les rites funéraires consistant au dépeçage des morts étaient, par contre, une coutume ancestrale. L'hypothèse était que, les femmes, lorsqu'elles pratiquaient ces rites, avaient certainement des blessures au niveau des mains, en raison de la difficulté de leur activité ; elles pouvaient se frotter les yeux ou le nez et faire de même sur les enfants qu'elles gardaient, propageant ainsi l'agent infectieux par voie cutanéomuqueuse plutôt qu'orale. Les expériences montrèrent effectivement des durées d'incubation beaucoup moins longues, lors d'inoculations par voie cutanée, par rapport à la voie orale, cadrant mieux avec la cinétique de l'épidémie.

Un cerveau porteur de la maladie étant très contaminant (on évalue à 1 million le nombre d'unités infectantes dans 1 gramme de cerveau, c'est à dire qu'il faut 1 millionième de gramme de cerveau pour réaliser une transmission) , sa seule manipulation, à l'occasion des cérémonies funéraires, suffit à transmettre la maladie, à la faveur de plaies cutanées ou de frottement des muqueuses.

Gajdusek restait persuadé que la maladie se développait plus volontiers chez des personnes ayant un terrain génétique particulier.

En effet, quelques situations paraissent assez démonstratives ; l'organisation en tribus avait entraîné une certaine consanguinité, puis les inter-mariages avec les tribus avoisinantes avaient pu engendrer la dissémination des caractères génétiques qui avaient été sélectionnés. Par contre, les Foré n'ayant que très peu d'interrelations avec les Kukukuku, leurs patrimoines génétiques étaient distincts .

Aucun cas de Kuru n'avait été relevé chez les Kukukuku qui ne pratiquaient pas le cannibalisme. Les enfants Foré qui avaient pu être élevés chez les Kukukuku, et n'avaient donc pas été exposés à la maladie, ne développaient pas de Kuru. A l'inverse un enfant Kukukuku, qui a été élevé chez les Foré et donc exposé à l'infectiosité et aux situations de transmission, n'avait jamais, non plus, développé le Kuru (de même pour de nombreuses femmes venues d'autres régions que celles du Kuru).

Par contre, les patients qui avaient déclaré la maladie à l'extérieur de la région du Kuru, souvent de nombreuses années après leur départ, avaient tous une parenté avec des membres de la région du Kuru.

Les observations semblaient démontrer que le développement du Kuru nécessitait deux paramètres : une exposition à l'agent infectieux et un terrain génétique particulier.

Ainsi, il aura fallu une recherche multidisciplinaire pendant près de quinze années pour élucider le mystère du Kuru, du moins le croyait-on...

En 1976, Gajdusek recevait le prix Nobel, qui récompensait ses travaux sur la transmissibilité.

Puis, dans les années 1980, l'hypothèse du virus lent devait être totalement remise en cause par la découverte du concept de Prion, pour laquelle S. PRUSINER reçut, à son tour, le prix Nobel en 1987.

Pendant ce temps, l'incidence du kuru chutait rapidement. Quelques cas étaient encore observés dans les années 1990 en raison des durées de la phase de latence clinique. Les recherches sur les EST se recentraient sur le monde occidental jusqu'au jour où une autre encéphalopathie spongiforme infectieuse, transmise par voie orale, émergea, relançant quelques recherches sur le kuru, afin de tenter d'établir un parallèle entre ces deux pathologies.

3 - ASPECTS CLINIQUES DU KURU

3 - 1 - Signes cliniques

3 - 1 - 1 - Description

L'évolution de la maladie est très stéréotypée, sans grande variabilité phénotypique, bien que deux voies de contamination soient suspectées. La durée

d'incubation va de 1 à 40 ans, peut-être plus ; comme les pratiques cannibales ne cessèrent, pour ce qu'on en sait, qu'en 1963, c'est la continuation ou non de l'apparition de quelques nouveaux cas annuels qui nous révélera si la durée d'incubation peut être supérieure à 40 ans. Actuellement, l'incidence n'est plus que de deux ou trois cas par an, résultant de contaminations anciennes. Du fait de l'arrêt de l'exposition aux situations contaminantes, l'âge des malades les plus jeunes augmente régulièrement : il était de 35 ans en 1985, puis 45 ans en 1995.

Une fois la maladie initiée, son évolution fatale est très rapide : la mort survient en trois à six mois, la durée d'évolution ne dépassant jamais un an.

La symptomatologie est uniquement neuro-psychiatrique, sans signes généraux associés. Il existe parfois une phase de prodromes avec céphalées et douleurs dans les membres, douleurs abdominales, exceptionnellement une petite perte de poids ; le début de la maladie est généralement insidieux, la plupart du temps sous la forme d'une instabilité ou ataxie. Ensuite, le tableau est dominé par la symptomatologie cérébelleuse et les tremblements, qui sont le plus souvent de type action/intention plutôt que de repos. L'évolution se fait alors selon trois stades :

- Pendant le stade ambulatoire, le patient reste capable de se déplacer sans aide extérieure. L'ataxie se met progressivement en place, débutant par une vague sensation de perte d'équilibre, une sensation un peu ébrieuse. Le patient se met à tituber et semble vouloir agripper le sol avec ses orteils ; on note un élargissement du polygone de sustentation. A ce stade, apparaît souvent un strabisme convergent qui perdure tout le long de l'évolution et peut s'accompagner de secousses oculaires nystagmoïdes. Commence également à se développer une dysarthrie, avec un discours ralenti et détérioré. Les tremblements sont généralement fins et irréguliers (rythme : deux ou trois par seconde) ; ils intéressent le tronc, donnant une apparence de frisson (ce qui est à l'origine du terme « kuru »), persistent lorsque le patient est assis tranquillement, ou pendant son sommeil, et sont accentués avec l'activité musculaire, l'exposition au froid, ou lors d'une émotion. Au cours des deuxième et troisième mois d'évolution, lorsque les tremblements deviennent plus sévères, ils

commencent à interférer avec la déglutition et la réalisation de tâches d'habileté (déjà difficiles du fait de la dysmétrie et de l'incoordination des mouvements). A ce stade, le malade peut encore mener une vie normale, travailler dans les champs, et prendre part à la vie sociale du village.

- Le passage au second stade, ou stade sédentaire, est marqué par l'impossibilité de marcher sans aide extérieure, que ce soit celle d'un congénère ou d'un bâton ; les tremblements s'accroissent et d'autres mouvements involontaires anormaux apparaissent : mouvements athétosiques et choréiformes. Il y a une forte dystonie des membres avec attitudes athétosiques des extrémités, notamment des mains ; la dystonie peut aussi toucher le tronc et le cou, ou le visage : certains sujets ont une expression grimaçante, avec un retard à la relaxation du visage après avoir ri. Effectivement, des rires pathologiques sont fréquents, s'inscrivant dans des troubles frontaux avec euphorie et labilité émotionnelle (ce caractère a valu au Kuru son surnom : « the laughing death »). Beaucoup de patients faisaient preuve d'une incroyable résignation face à la maladie, parlant de leur pathologie mortelle très librement, sans anxiété visible, avec une attitude fataliste.

Il existe un ralentissement psychique avec quelques troubles mnésiques, mais jamais de démence à ce stade. Les secousses myocloniques sont également rares ; des secousses des paupières et du front sont observées lorsque les patients sont exposés à une lumière vive après être restés dans la pénombre, ou soumis à un bruit soudain.

La dysarthrie s'accroît, réalisant une voix cérébelleuse par incoordination des muscles du larynx, qui entraîne également une dysphagie.

- Lors du troisième stade, ou stade terminal, le patient est incapable de se lever ou même de rester assis. L'ataxie, les tremblements et la dysarthrie deviennent invalidants. Les réflexes archaïques réapparaissent, comme les réflexes de succion et réflexes de préhension, signant l'atteinte corticale. Seulement à ce stade, le patient devient mutique, incapable de répondre aux questions autrement que par un

grognement, sombrant parfois dans la démence. Il existe également une incontinence urinaire et fécale, tandis que la dysphagie induit une altération de l'état général. Le patient devient grabataire et constitue des escarres, qui, au vu des conditions d'hygiène, se surinfectent rapidement.

Il meurt alors dans un état septique à point de départ cutané, urinaire ou broncho-pulmonaire, suite à une fausse route ; il arrive aussi que son instabilité entraîne sa chute dans le brasier central de l'habitation.

Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} stades, on peut également observer un syndrome pyramidal, avec des réflexes ostéotendineux vif et diffusés, un clonus de la rotule et une trépidation épileptoïde. Les réflexes cutanés plantaires restent en flexion.

Un syndrome extra-pyramidal peut également être observé avec tremblement parkinsonien, bradykinésie, faciès figé, diminution de la fréquence du clignement des paupières, et amplification des réflexes de posture, astasie-abasie.

La description classique du malade du kuru en stade 2 est une personne s'appuyant sur un bâton, essayant de marcher avec un steppage, un élargissement du polygone de sustentation, une instabilité du tronc, et faisant de grands mouvements avec les bras pour maintenir sa position. On observe des mouvements d'agrippement au sol des orteils et une « danse des tendons » lorsque le patient essaie de se maintenir debout, les pieds joints. A ce moment, la moindre émotion peut entraîner sa chute.

3 - 1 - 2 - Kuru et grossesse

L'observation clinique amène aux constatations suivantes : la progression de la maladie semble être ralentie par la grossesse, celle-ci figeant momentanément le tableau clinique. Par contre, on assiste à une accélération de la détérioration neurologique juste après l'accouchement.

Le kuru ne semble pas avoir d'effet particulier sur le déroulement de la

grossesse et le développement du nouveau-né ; il influe peu sur l'accouchement.

Sur 22 femmes étudiées, atteintes par le kuru, 20 donnèrent naissance à des enfants en bonne santé, 1 enfant présentait une anomalie congénitale en rapport avec l'âge élevé de la mère (45 ans) ; enfin, le dernier enfant était mort-né, suite à un accouchement difficile en raison du stade avancé du kuru de la mère.

Seules des détériorations neurologiques importantes, correspondant au stade terminal de la maladie, gênent le déroulement de l'accouchement ; celui-ci s'effectue généralement bien pour les stades 1 et 2.

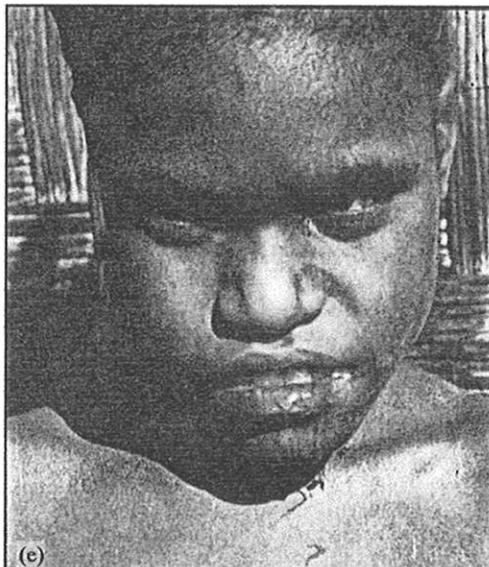
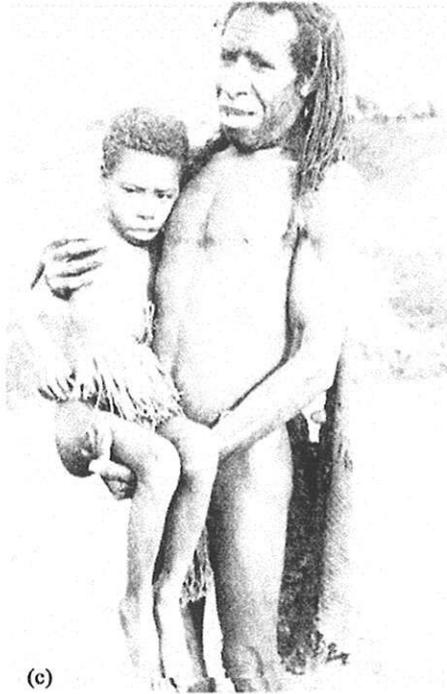
Ces constatations de l'influence de la grossesse sur l'évolution clinique de la maladie avaient orienté vers une possible influence endocrine, qui n'a jamais pu être mise en évidence.

Il ne semble pas y avoir de possibilité de transmission materno-foetale de la maladie par voie transplacentaire, ou de contamination au cours de l'allaitement : en effet, les enfants de mère décédée du kuru ne présentent pas obligatoirement la maladie et ne la déclarent jamais avant 4 ans.

La complication majeure du kuru sur l'enfantement, reste l'incapacité de la mère victime du kuru, à s'occuper de son bébé, entraînant souvent le décès de celui-ci par carence de soins et malnutrition.

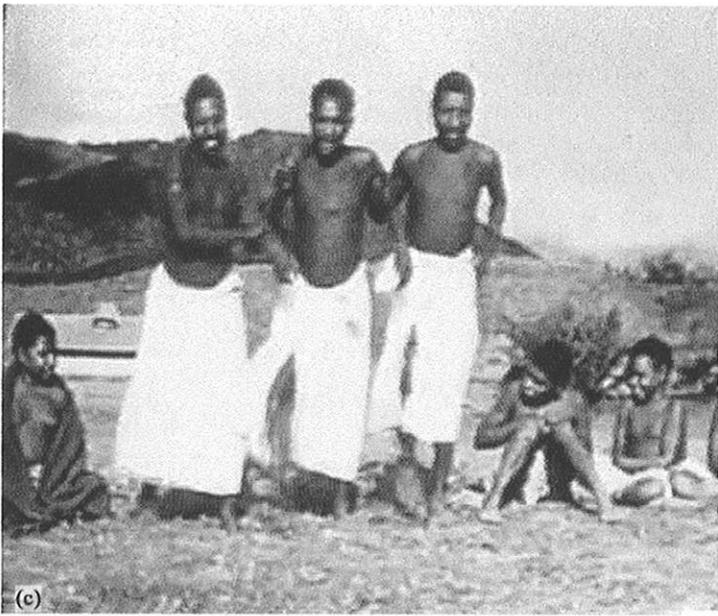
3 - 1 - 3 - Cas de « rémission »

De nombreux cas de « rémission » avaient été décrits par V. ZIGAS et D.C. GAJDUSEK ; en 1957, ils dénombraient déjà 127 patients ayant atteint un stade peu avancé de la maladie, puis présenté une brusque « rémission spontanée » (ces cas représentaient de 7 à 19% des cas contemporains de kuru, selon les régions). Il s'agissait en fait d'erreurs diagnostiques chez des malades réalisant des troubles similaires par phénomène de conversion hystérique ; le début de la symptomatologie est alors brutal, et non pas insidieux, évoluant vers un stade peu avancé de la



Jeunes malades du kuru à divers stades de la maladie :

- (a), (b) : V Zigas examinant un adolescent au stade sédentaire, animé par des mouvements choréo-athétoques.
(c), (d) : enfants au stade terminal de la maladie.
(e) : strabisme constaté au début de la maladie.
(f) : enfant au stade sédentaire, accompagné de son père.



Adultes malades du kuru

- (a), (b), (c) : patients au stade ambulateur, s'aidant de batons; on remarque sur (b) un patient au stade sédentaire.
- (d) : femme enceinte malade du kuru, qui accoucha un mois plus tard d'un enfant normal.
- (e) : femme tentant de s'asseoir.
- (f) : patient en fin de stade ambulateur, avec mouvements anormaux.

maladie ; la récupération est, elle aussi, brutale, sans séquelles. Aucun patient ayant présenté des signes tels qu'un strabisme, une dysphagie, une trépidation épileptoïde, une altération des réflexes ostéo-tendineux ou des fasciculations n'est entré dans le cadre des rémissions ; on observe plus souvent un tableau clinique très théâtral avec mouvements anormaux marqués. Gajdusek avait remarqué que le pourcentage de manifestations hystériques était inversement proportionnel à l'incidence de la véritable maladie, selon les régions étudiées (chez les Gimi, où l'incidence du kuru était basse, on observait 19% de manifestations hystériques, alors que chez les Foré du Sud, celles-ci ne représentaient que 7% des cas).

3 - 2 - Anatomo-pathologie

3 - 2 - 1 - Microscopie optique : description classique

Macroscopiquement, le cerveau a un aspect à peu près normal, hormis une atrophie du vermis et des lobes floculo-nodulaires du cervelet.

Sur le plan microscopique, les principales lésions concernent le cervelet, réalisant une perte cellulaire de la couche granulaire et de la couche des cellules de Purkinje, ainsi qu'un bombement fusiforme de la portion proximale des axones des cellules de Purkinje restantes (torpedoes) ; il existe également une intense gliose radiale des astrocytes de Bergman.

Les lésions cérébrales se situent dans le neuropile, entre les corps des cellules nerveuses, réalisant une fine spongiose. Les régions cérébrales où la spongiose est la plus sévère sont situées :

-dans les zones corticales parasagittales : circonvolution frontale supérieure et cortex central.

-dans le gyrus cingulaire (corps calleux), et l'hippocampe (notamment au niveau du subiculum)

-dans les noyaux gris centraux : dans le putamen et le noyau caudé, les noyaux

antérieur et médian du thalamus étant plutôt affectés par une gliose et une perte neuronale.

Des lésions importantes au niveau du système olivo-ponto-cérébelleux, associées à une atrophie marquée du vermis, sont assez caractéristiques de la maladie. Dans le noyau caudé et le putamen, une proportion importante des neurones restants contiennent des vacuoles intra-cytoplasmiques.

Les plaques amyloïdes forment des dépôts sphériques avec des spicules en périphérie, disposées de façon radiale (« spiked-ball plaques »); celles-ci sont retrouvées dans 75% des cas. La majorité des plaques est située dans la couche granulaire du cortex cérébelleux, entre les cellules de Purkinje, et dans la couche moléculaire. Leur diamètre est en général approximativement celui du corps d'une cellule de Purkinje. Elles sont Periodic Acid-Schiff (PAS) positif et fixent la coloration rouge Congo, qui met en évidence une biréfringence verte en lumière polarisée, comme tous les dépôts amyloïdes. La description de ces plaques est à l'origine du terme « plaques kuru », utilisé dans l'étude anatomo-pathologique des autres EST.

3 - 2 - 2 - Immunocytochimie du cerveau d'un malade du kuru .

Cette méthode d'étude n'était pas pratiquée à l'époque des recherches sur le kuru.

En 1997, des coupes du cerveau d'un patient décédé du kuru, conservées dans de la paraffine, ont pu être à nouveau étudiées, en bénéficiant des techniques actuelles.

L'équipe J.A. HAINFELLNER et al. publiait dans « Brain Pathology » un rapport complet dont voici les principales données : l'immunocytochimie anti-PrP est une technique permettant la mise en évidence de l'accumulation de PrP. Les « plaques kuru », observées par les méthodes usuelles, fixent les anticorps anti-PrP,

permettant une description détaillée de l'immuno-morphologie des dépôts de prion dans la maladie du kuru.

3 - 2 - 2 - 1 - Présentation du patient : un cas classique de kuru

Kupenota est né dans un village nommé Kume, dans la région des Foré du Sud. Sa mère était morte du kuru alors qu'il était encore petit. Au cours de l'année 1966, vers l'âge de 15 ans, la maladie débuta insidieusement, entraînant, en septembre, une ataxie et des tremblements. Il resta au stade ambulateur pendant 3 mois, puis la symptomatologie s'aggrava. Au bout d'un an, il était incapable de se déplacer ; la dysarthrie, qui était apparue à 6 mois d'évolution, aboutissait à une perte totale du langage ; il était toujours capable de manger, mais ne pouvait se nourrir seul. Au stade terminal, il n'était pas dément, pouvait réagir à son nom par des grognements, et répondre « oui » ou « non » par des mouvements de tête. La dernière semaine avant son décès, il faisait de fréquentes fausses routes, était toujours orienté, mais présentait des épisodes de dyspnée de Cheyne-Stocke.

Les extraits de son cerveau avaient, expérimentalement, transmis une EST à de nombreux singes, signant la maladie.

3 - 2 - 2 - 2 - Sur le plan macroscopique.

★ La coloration de Kanzler met en évidence une gliose fibrillaire :

•laminaire dans les couches moyennes et profondes des zones parasagittales et interhémisphériques des cortex frontal, pariétal et cingulaire.

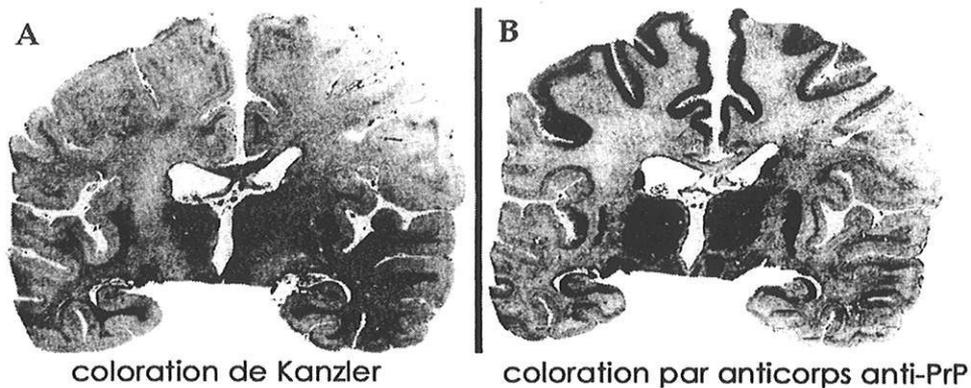
•diffuse dans le thalamus ainsi que sous les cortex temporal et insulaire.

★ La coloration par les anticorps anti-PrP montre des dépôts :

•prédominants dans les zones parasagittales et interhémisphériques des cortex frontal, central, pariétal, cingulaire et insulaire, avec une accentuation de type

laminaire dans les couches profondes.

•diffus dans les couches profondes du striatum et du thalamus, ainsi que dans le corps géniculé latéral et l'hippocampe



Section du cerveau au niveau du thalamus central

Hainfellner et al. 1997

3 - 2 - 2 - 3 - Sur le plan microscopique :

- On retrouve la spongiose, la perte neuronale et l'astrogliose, d'importance variable, dans la substance grise du cerveau et du cervelet. L'intensité de la spongiose est généralement corrélée avec celle de l'astrogliose, mais ce n'est pas le cas dans toutes les zones.

- dans le cortex cérébral : les lésions symétriques intéressent les zones parasagittale et interhémisphérique des cortex frontal, central, pariétal et cingulaire ; elles présentent une accentuation laminaire dans les couches corticales moyennes et profondes. Certains neurones contiennent des vacuoles cytoplasmiques, d'autres sont gonflés et immuno-réactifs à l'anti-NFP.

- dans le thalamus : quelques neurones comportent des vacuoles.

- dans les archi-, paléo-, et néocortex cérébelleux, quelques cellules de Purkinje contiennent des vacuoles saillantes. La couche cellulaire granulaire comprend quelques axones gonflés de cellules de Purkinje (torpedoes). La couche

moléculaire présente une spongiose légère et modérée.

- dans le tronc cérébral et la moelle épinière : les fibres nerveuses ascendantes et descendantes sont préservées ; la gliose prédomine dans le noyau de l'olive inférieure.

Area	Spong. change	Astrogliosis	Neuronal loss	PrP deposition
• frontal cortex				
-dorsomedial	+++	+++	+++	sss/ppp
-lateral	+ to ++	++	++	p
-basal	+	+	+	s to ss/p to pp
• central cortex				
-dorsomedial	+++	+++	+++	sss/ppp
-lateral	+ to ++	++	++	ss/pp
• insular cortex	++	+	++	ss, pp
• temporal cortex	- to +	- to +	- to +	- to s/- to p
• parietal cortex	+ to ++	+ to ++	+	s/p
• entorhinal cortex	++	+	+	s
• hippocampus				
-pre/parasubiculum	+++	+++	+++	sss/ppp
-stratum pyramidale	- to +	- to +	- to +	s/p
-stratum rad.&lacun.	+++	++	+	s/ppp
-dentate gyrus	++	+	-	s/p
• striatum	+++	++	+++	sss/ppp
• thalamus	+	+++	+++	sss/ppp
• cerebellar cortex				
-archicerebellum	+	+ to ++	++	sss/ppp
-paleocerebellum	+	+ to ++	++	sss/ppp
-neocerebellum	+	+ to ++	++	ss/ppp
• dentate nucleus	+	++	++	ss/pp
• mesencephalon				
-superior colliculi	+	+	+	p
-inferior colliculi	++	++	+	p
-periaqueductal grey	++	++	+	pp
-reticular formation	++	++	+	pp
-substantia nigra	++	+	+	s
• pons				
-locus coeruleus	++	++	+	s/pp
-reticular formation	++	++	+	s/p
-raphe	++	++	+	s
-pontine nuclei	- to +	+++	+++	ss
• medulla oblongata				
-tegmental nuclei	- to +	+ to ++	- to +	s/p
-inferior olivary nuclei	- to +	+++	+++	ss
• cervical spinal grey	- to +	+ to ++	+	s/p

Sévérité des lésions cérébrales suivant leur localisation et dépôts de PrP

spongiose – perte neuronale – astrogliose = - :absent, + :léger, ++ :modéré, +++ :prédominant
 Dépôts de PrP : * type dépôts synaptiques : S, SS, SSS, respectivement : léger, modéré, important
 * type plaque : P, PP, PPP respectivement : léger, modéré, important

Extrait de « Pathology and immunocytochemistry of a kuru brain »: Hainfellner et al., Brain Pathology, 1997.

- Les plaques sont détectées, par les méthodes conventionnelles, dans le neocortex parasagittal et interhémisphérique, le cortex cingulaire, l'hippocampe, les noyaux caudé et lenticulaire. Elles peuvent prendre la forme de structures compactes denses et distinctes, ou de dépôts granulo-fibrillaires moins denses. Les plaques granulo-fibrillaires sont sphériques et de contours irréguliers. Les plaques compactes sont, elles aussi, sphériques, avec un centre homogène et dense, entouré par un halo de spicules radiales (« plaques kuru » classiques); elles peuvent aussi être irrégulières, avec des petits dépôts satellites péri-vacuolaires. Certaines plaques sont multicentriques.

Dans le cortex cérébral, le thalamus et la couche moléculaire du cervelet, on peut constater de très rares plaques entourées par une zone de spongieuse, ou « plaques florides » (habituellement observées dans la nouvelle variante). Beaucoup de plaques sont enserrées dans un maillage lié à la prolifération des cellules astrocytaires; certaines sont en contact avec les corps ou les ramifications des cellules microgliales.

3 - 2 - 2 - 4 - Sur le plan immunohistochimique

Le prion s'accumule dans la substance grise du cerveau, du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Les dépôts sont de deux types : dépôts granulaires fins et diffus (de type synaptique) ou plaques. Le prion se situe principalement dans les zones où la spongieuse et/ou l'astroglie prédominent.

- Dans le cortex cérébral, l'accumulation de PrP est plus importante dans les couches profondes. Les dépôts de type synaptique sont souvent périneuronaux ou périaxonaux. Quelques plaques peuvent s'étendre jusqu'à la substance blanche sous-corticale.

- Dans le cervelet, les plaques prédominent dans la couche granulaire et la couche des cellules de Purkinje; elles sont moins fréquentes dans la couche moléculaire. Là aussi, quelques plaques peuvent s'étendre à la substance blanche.

- Dans le tronc cérébral, la PrP présente souvent une accentuation périneuronale et périaxonale.

- Dans la moelle épinière cervicale, les dépôts synaptiques sont légèrement accentués dans la substance gélatineuse. Des petites traces de prion sont réparties de façon diffuse dans la substance grise, s'étendant au niveau de la corne postérieure jusqu'au proche voisinage de la surface de la moelle (pouvant indiquer la voie d'entrée du prion dans le système nerveux central suite à une inoculation périphérique). Les dépôts de PrP ne sont pas détectables dans les racines nerveuses.

La taille des plaques va de fines granules jusqu'à des dépôt de 40 μm de diamètre. Les plus grandes se situent dans le thalamus et le cortex cérébelleux. Certaines plaques compactes ont une silhouette irrégulière liée à la proximité et/ou à la coalescence de deux ou plusieurs plaques unicentriques. Quelques plaques granulo-fibrillaires ou compactes sont multacentriques et forment des chaînes dans le cortex cérébelleux.

Ce cerveau apparaît comme tout à fait représentatif des lésions anatomo-pathologiques du kuru.

Lors des expérimentations de transmission, on s'aperçoit que les lésions du cerveau liées au kuru sont stéréotypées, avec une vulnérabilité sélective de subpopulations neuronales spécifiques ; c'est la cartographie de l'accumulation de prion qui induit la neuropathologie, caractéristique de l'EST.

Dans les MCJ iatrogènes induites par l'hormone de croissance, on trouve également des plaques, nombreuses et disséminées, dont les plaques kuru, ainsi que des plaques multacentriques. Le type de plaque, leur distribution et leur morphologie dans le cerveau des malades du kuru, sont proches des paramètres observés dans les formes iatrogènes de MCJ.

3 - 3 - Terrain génétique

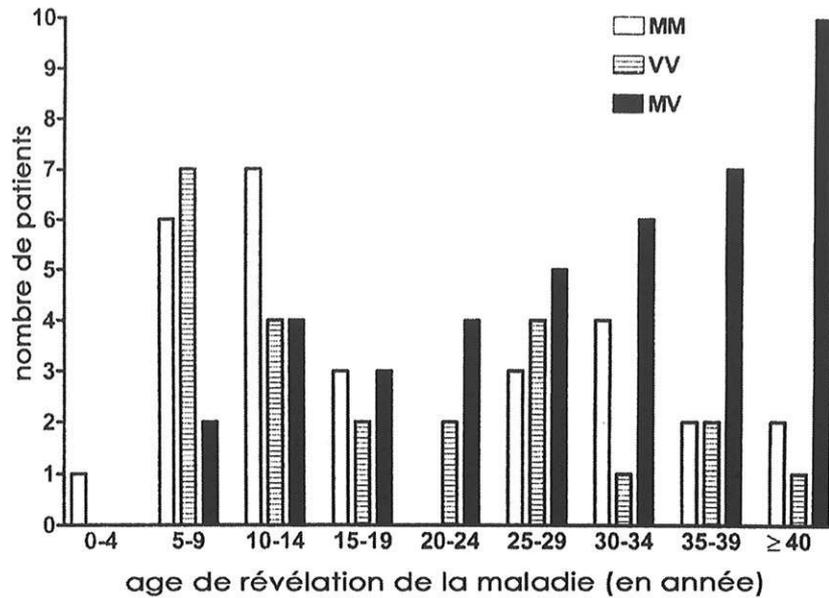
Dans la mesure où l'épidémie de kuru s'est développée au sein d'une population isolée, , beaucoup de malades du kuru avaient une histoire familiale en rapport avec la maladie, et de grandes études génétiques ont été menées afin de mettre en évidence un facteur génétique. Des publications précoces avaient conclu que le déterminisme du kuru était un gène dominant avec une expression incomplète ; le facteur héréditaire régulant la susceptibilité au kuru avait été attribué à une homozygotie pour un allèle très rare : Gc Ab, qui se serait condensé dans une population ayant un lien génétique commun. Il a plus tard été démontré que la distribution et l'accumulation des cas au sein d'une famille se faisaient par contamination par un agent infectieux, au cours des rites funéraires ; la transmission pouvait être simultanée ou successive chez les individus d'une même famille. Le rôle d'une éventuelle susceptibilité génétique, s'il y en avait une, restait inconnu.

Des études plus récentes sur les EST ont montré que de multiples mutations du gène PRNP, situé sur le chromosome 20p, et codant la protéine prion, étaient associées à des formes familiales de maladie de Creutzfeldt-Jakob, au syndrome de Gertsman-Straüssler-Scheinker, et à l'insomnie fatale familiale. Le polymorphisme méthionine/valine au codon 129 du gène PRNP, comme on l'a déjà développé, influe sur l'âge d'apparition et la durée de la maladie, dans les EST familiales, et sur la susceptibilité pour les cas sporadiques et les formes iatrogènes de la MCJ. Son rôle est maintenant confirmé dans la pathogénie du kuru.

3 - 3 - 1 - Influence du polymorphisme au codon 129 sur l'âge d'apparition et la durée de la maladie.

Le travail mené par L. CERVENAKOVA et al., en 1998, s'appuie sur l'étude de 92 malades du kuru, décédés à la fin des années 50, au summum de l'épidémie. L'ADN génomique est extrait de culots sanguins et sérum qui étaient conservés congelés dans la banque de tissus, depuis leur prélèvement en 1957 et 1958.

Les résultats sont les suivants :



Distribution des génotypes du codon 129, en fonction de l'âge de début de la maladie chez 92 malades du kuru.

Cervenakova et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1998, 95 : 13240.

Il apparaît évident que les patients homozygotes méthionine sont sur-représentés dans le groupe au plus jeune âge, alors que les patients hétérozygotes se situent plutôt dans le groupe de malades plus âgés.

Fréquence des génotypes au codon 129 de PRNP chez les malades du kuru

Age de début de la maladie (années)	Fréquence génotypique (proportion du total)			Nb Total
	Met/Met	Met/Val	Val/Val	
< 15	14 (0,45)	6 (0,19)	11 (0,36)	31
15 - 30	10 (0,28)	17 (0,47)	9 (0,25)	36
> 30	4 (0,16)	18 (0,72)	3 (0,12)	25
Durée de la maladie (mois)				
< 8	6 (0,29)	4 (0,19)	11 (0,52)	21
8 à 12	11 (0,42)	10 (0,38)	5 (0,19)	26
> 12	2 (0,13)	10 (0,67)	3 (0,20)	15

Nb = nombre

La différence entre l'âge de début de la maladie des homozygotes et celui des hétérozygotes, en comparant les groupes d'enfants de moins de 15 ans et d'adultes de plus de 30 ans, est significative ($P = 0,0001$). L'homozygotie est associée à un âge de début plus précoce que l'hétérozygotie. Il existe également une correspondance entre la durée de la maladie et le polymorphisme au codon 129, un temps d'évolution plus court étant associé à une homozygotie, et une durée plus longue à une hétérozygotie ($P = 0,006$).

Ces données sont à tempérer par une observation : tous les cas de kuru ayant été récemment étudiés sont associés à une homozygotie valine au codon 129 (LANTOS et al. en 1997 : deux cas de kuru. HAINFELLNER et al. reprirent, pour l'étude que nous avons décrite, le cerveau de Kuppenotter décédé en 1966 à un âge non précisé, mais supérieur à 15 ans. Mc LEAN et al. : 3 des 5 cerveaux datant de 1960, un adolescent de 17 ans et deux femmes âgées, sont homozygotes valine).

Ceci laisserait supposer que l'homozygotie valine aurait la plus longue durée d'incubation.

Pour 9 spécimens des séries, il y eut une étude anatomo-pathologique des cerveaux ; quel que soit l'âge de début, la durée de la maladie, ou le génotype du codon 129, le tableau clinique est dominé par une ataxie, associée aux tremblements spécifiques du kuru. La survenue des signes extra-pyramidaux, du strabisme, de la dysphagie et du mutisme n'est liée, ni à l'âge de début de la maladie, ni à sa durée, ni aux génotypes du codon 129.

Phénotypes clinico-pathologiques et génotypes du codon 129 dans 9 cas de kuru.

Cas	Sexe/age de début	Durée (en mois)	Signes cliniques *		Pathologie**					
			Signes extra-pyramidaux	Autres signes	Cortex Cérébral	Noyaux gris Centraux	Thalamus	Tronc cérébr. Moelle	Cervelet	Génotype Codon 129
6	F/6	8	rigidité	dysphagie	N	NV	NV		NV	V/V
7	F/6	5		dysphagie mutisme	N	NV	N	N		V/V
16	M/7	8		strabisme mutisme	NP	N	NP	NV	NVP	M/M
8	M/7	8	ChAth	myoclonies	N	NV	NV	N	NV	V/V
24	F/11	12		strabisme	P	NV	NVP	NV	NVP	M/M
11	F/13	5	ChAth	strabisme	N			N	NV	V/V
10	M/17	10		strabisme mutisme	(N)	NV		N		V/V
2	F/45	9	ChAth	mutisme			P	NV	NP	M/M
4	F/50	10		dysphagie mutisme	P	NV	NP	NV	NP	M/V

* tous les cas présentent une ataxie associée à des tremblements

** tous les cas présentent une gliose sévère de toutes les régions cérébrales

Ch Ath : mouvements choréo-athétosiques N : perte neuronale V: vacuolisation P : plaques

Sur le plan neuranatomo-pathologique, la gliose est présente dans les 9 cas, associée à des anomalies neuronales et une vacuolisation, sans rapport avec le génotype. Par contre, les plaques amyloïdes ne sont notées que chez 4 patients, ayant tous au moins un allèle méthionine ; elles sont absentes chez les 5 patients n'ayant que des allèles valine. Hormis pour la présence des plaques, les sujets hétérozygotes sont, sur le plan neuropathologique, indifférenciables des homozygotes, qu'ils soient de type méthionine ou valine.

Cependant, Kuppenot, le patient ayant servi de support à l'étude immunocytologique présentée dans le chapitre précédent, était homozygote valine, et présentait pourtant des plaques amyloïdes ; peut-être y a-t-il, dans cette étude de 9 cas, un biais de sélection, un hasard, ou des différences inexplicables dans les méthodes de fixation et coloration des tissus. Il est également possible que les sujets porteurs d'un allèle valine au codon 129 n'aient qu'un potentiel comparativement réduit à la formation des plaques.

L'analogie peut être faite avec les iMCJ par injection d'hormone de croissance, où l'homozygotie au codon 129 dispose à une phase d'incubation courte avec apparition plus précoce de la maladie, une durée d'évolution plus brève et même une susceptibilité accrue (notamment pour les homozygotes valine).

De même, pour le kuru, ce polymorphisme influe : les sujets homozygotes débutent la maladie à un âge plus précoce (ce qui peut virtuellement donner un reflet de la durée d'incubation, bien que les âges d'exposition à la maladie soient beaucoup plus variables que pour iMCJ) et ils sont associés à une plus courte évolution.

Pour les deux maladies, ce terrain génotypique n'a aucune influence sur le tableau clinique, bien que l'allèle valine, dans le cas du kuru, induirait une moins grande propension à la formation de plaques. Il serait maintenant intéressant de voir si, comme pour iMCJ, le polymorphisme au codon 129 joue également un rôle sur la susceptibilité individuelle à l'agent infectieux.

3 - 3 - 2 - Influence du polymorphisme au codon 129 sur la susceptibilité au kuru.

La réponse nous est donnée dans l'étude de H.S. LEE et al. publiée dans « The Journal of Infectious Disease » en janvier 2001 avec une analyse de plusieurs groupes distincts de population dans la région Foré ainsi que dans une région avoisinante. On distingue 5 groupes :

-Groupe A : 80 malades du kuru, diagnostiqués dans les villages du groupe Foré entre 1957 et 1959 (au pic de l'épidémie).

-Groupe B : 21 individus non affectés, provenant du même village, pendant la même période 1957-1959 (aucun d'entre eux n'ayant développé la maladie à la fin de l'épidémie).

-Groupe C : 48 individus-contrôle, étudiés en 1959 dans 3 populations (Awa,

Auyana, Enga), en dehors de la région du kuru, mais dans des régions voisines, ayant des interrelations avec les Foré. Aucun cas de kuru n'a été enregistré chez les Awa et Enga, et l'incidence de la maladie chez les Auyana est 100 fois moins importante que chez les Foré.

-Groupe D : 13 malades du kuru, habitant des villages Foré entre 1964 et 1988.

-Groupe E : 26 individus sains du groupe Foré, étudiés entre 1988 et 1993, 30 à 35 ans après que l'exposition au kuru ait été stoppée, réalisant un groupe-contrôle post-épidémique de la région Foré.

A nouveau, l'ADN est extrait des culots et sérum, qui avaient été stockés par congélation, puis il est traité par protéinase K ; la région codante du gène PRNP est amplifiée par PCR et séquencée (entièrement séquencée pour seulement 5 patients).

Le séquençage de la région codante du gène PRNP ne révèle pas de mutation pathogénique chez les 5 patients étudiés, malgré le fait qu'un parent ou un proche de chacun de ces patients ait aussi été touché par la maladie. Le polymorphisme en position 129 a été étudié chez 80 malades du kuru entre 1957 et 1959 (groupe A) et 13 autres malades entre 1964 et 1988 (groupe D), appartenant tous à la région des Foré. Les résultats ont été comparés avec 95 individus sains des régions Foré et non Foré, pendant la même période (groupes B et C), ou 30-35 ans après l'épidémie (groupe E).

Périodes étudiées Groupes de population	Nombre total de personnes	Nombre d'individus testés classés par génotype			P		
		Fréquence génotypique			A	B	C
		M/M	M/V	V/V			
<i>1957 - 1959</i>							
A : malades du Kuru Foré	80	24 (.30)	35 (.44)	21 (.26)	–	–	–
B : survivants Foré	21	0	13 (.62)	8 (.38)	.005	–	–
C : sujets-contrôle non Foré	48	14 (.29)	23 (.48)	11 (.23)	.893	.010	–
<i>1964 - 1988</i>							
D : malades du Kuru Foré	13	4 (.31)	2 (.15)	7 (.54)	.076	.004	.41
<i>1988 - 1993</i>							
E : sujets-contrôle Foré post épidémiques	26	10 (.38)	9 (.35)	7 (.27)	.684	.003	.547

génotype du codon 129 du gène PRNP, dans les groupes de population Foré et non Foré, pendant et après l'épidémie de kuru.

Lee et al.: The Journal of Infectious Disease, 2001.

On remarque l'absence de génotype M/M dans le groupe B, composé de personnes en bonne santé, ayant survécu à l'épidémie ; la distribution de fréquences génotypiques y est significativement différente :

- de celle des groupes de malades (groupe B versus groupe A ; P=0,05)
- de celle de la population en bonne santé des groupes non Foré voisins, durant la même période (groupe B versus groupe C ; P=0,010)
- et de celle de la population Foré post-épidémique (groupe B versus groupe E ; P=0,003).

Il n'y a pas de différence significative entre les malades du kuru (groupe A) et les deux groupes-contrôle plus tardifs.

L'explication la plus plausible est que les sujets porteurs du génotype M/M étaient plus sensibles au kuru et sont auparavant décédés, de façon disproportionnée, dans les années précédant 1957. Les porteurs des génotypes M/V et V/V commencèrent à développer le kuru à une période plus avancée de l'épidémie, près de son apogée, et longtemps après l'événement infectant (groupe D). Ce groupe D était trop petit pour l'analyse de la distribution génotypique (l'incidence de la

maladie baissant rapidement à cette période), mais il y avait une tendance vers un excès du génotype V/V, chez les malades du kuru étudiés entre 1964 et 1988 par rapport à ceux étudiés entre 1957 et 1959 (groupe D versus groupe A ; P=0,076).

Cette prépondérance avait, pendant les années 1990, conduit à la fausse idée que c'était l'homozygotie valine qui prédisposait au kuru (comme pour iMCJ-hGH), car seuls les cas les plus récents avaient été étudiés ; c'est la nouvelle analyse, ici expliquée, des personnes malades à l'apogée de l'épidémie, qui permet ensuite la rectification au profit des homozygotes méthionine.

Beaucoup d'individus de génotypes M/V et V/V résistèrent à l'épidémie, ce qui signifie une moins grande sensibilité au kuru. Pour confirmer cette hypothèse, la répartition génotypique a été analysée séparément chez les malades Foré mâles, qui, à l'instar des femmes, ont un pic d'exposition entre 1 et 10 ans (lorsqu'ils sont enfants). Les hommes plus âgés n'ont pas d'autres situations d'exposition ultérieures. Dans ces groupes d'hommes, on peut avoir une idée plus précise de la période de contamination et donc de la durée d'incubation. On a comparé la répartition génotypique chez les hommes de moins de 20 ans, qui ont développé le kuru entre 1957 et 1959 (groupe A'), avec ceux qui ne l'ont pas développé jusqu'à la fin de l'épidémie (groupe B'). Le troisième groupe est composé d'hommes du même âge, provenant des villages non Foré, étudiés en 1959 (groupe C').

Groupes de population	Nombre total de personnes	Nombre d'individus testés classés par génotype			P
		Fréquence génotypique			
		M/M	M/V	V/V	
A' : malades du Kuru Foré	15	8 (.53)	4 (.27)	3 (.20)	-
B' : survivants Foré	17	0	11 (.65)	6 (.35)	.002
C' : sujets contrôle non Foré	27	4 (.15)	15 (.56)	8 (.29)	.033

Génotype du codon 129 de PRNP chez les hommes jeunes (\leq à 20 ans) dans la population Foré et non Foré pendant l'épidémie de kuru 1957-1959.

Lee et al.: The Journal of Infectious Disease, 2001.

53% des hommes Foré malades décédés à moins de 20 ans, ont un génotype M/M, alors qu'aucun survivant de l'épidémie de kuru, exposé à la même époque et au même âge, n'a ce génotype M/M.

La distribution génotypique parmi les malades Foré diffère significativement de celle parmi les survivants Foré (groupe A' versus groupe B' ; $P=0,002$) ou de celle parmi les sujets-contrôle non Foré (groupe A' versus groupe C' ; $P=0,033$).

Le génotype M/M est prédominant chez les malades, avec un facteur de 3,5 comparé aux sujets-contrôle, alors que les survivants Foré ne présentent pas du tout ce génotype.

Ceci démontre que chez les garçons Foré atteignant juste l'âge à risque, et ayant certainement une distribution génotypique initiale normale, les individus porteurs du polymorphisme M/M ont été préférentiellement atteints par le kuru, avec une durée d'incubation moindre. Les porteurs des génotypes M/V et V/V ne le développèrent que plus tard, bien après que la transmission du kuru ait cessé, avec une durée d'incubation supérieure à 20 ans.

Dans la mesure où l'épidémie était maximale entre 1957 et 1959, ces enfants et adolescents mâles, juste entrés dans la maladie, reflètent certainement la situation qui concernait la population Foré entière au début de l'épidémie.

Probablement, si les échantillons sanguins avaient été obtenus tôt dans l'épidémie, on aurait constaté une sur-représentation du génotype M/M chez les malades du kuru, par rapport aux sujets sains ; cependant, les prélèvements n'ont été collectés qu'à l'apogée de l'épidémie, 30 ou 40 ans après son début. A ce stade, un nombre disproportionné de porteurs du génotype M/M était déjà décédé du kuru, puis les porteurs de génotypes moins sensibles à la maladie, ont ensuite été absorbés par l'épidémie, entraînant ainsi un changement de la distribution génotypique dans le groupe de malades.

Pour cette étude, les auteurs ont supposé que, avant les changements liés à

l'épidémie de kuru, les habitants des régions non Foré adjacentes à la région du kuru, étaient génétiquement homogènes avec la population cible ; ceci repose sur le fait que même une petite coulée du gène à travers les limites ethniques et religieuses suffit à homogénéiser les populations. Ainsi ces voisins ont pu servir de groupe-témoin pour la comparaison des fréquences des génotypes et leurs changements au cours de l'épidémie. Cette supposition a été confirmée par le fait que les fréquences polymorphiques pour le codon 129 du gène PRNP dans le groupe non Foré et dans le groupe Foré-contrôle post-épidémique sont les mêmes, et donc doivent certainement être représentatives de celles de toute la région avant l'épidémie de kuru ; cette répartition génotypique est d'ailleurs similaire à celle observée en Europe.

3 - 4 - Type de prion

Avant la notion de prion, D.C GAJDUSEK avait émis l'hypothèse que les passages successifs de l'agent par inoculations en série, avaient induit la sélection d'une souche particulièrement virulente. Mc LEAN et al., en 1998, notaient des similarités entre 45 cas de kuru et certains cas de sMCJ, ayant des caractères de glycosylation de type 2, sous-entendant que la souche de PrP ayant induit le kuru soit de ce type ; en 1997, PARCHI et al. avaient étudié deux cerveaux de malades du kuru présentant un type 2A. De plus, les épidémies animales nous ont confirmé la maintenance des caractères phénotypiques de l'affection lors de passages en série, avec maintien des propriétés spécifiques liées à l'agent.

Les caractéristiques périneuronale , dendritique apicale et synaptique des dépôts de PrP dans le kuru suggèrent une accumulation de type synaptique : la dissémination de la PrP aurait lieu par des itinéraires neuratomiques, traversant les synapses pour passer d'un neurone à l'autre, plutôt que par diffusion. L'atteinte de populations neuronales cibles est supposée être un facteur déterminant, au niveau cellulaire, régissant la distribution topographique du prion en fonction de ses différences de conformation, liées à son niveau de glycosylation.

3 - 5 - Conséquences sociologiques de l'épidémie

L'époque à laquelle s'est développée l'épidémie de kuru correspond à une remise en question totale du statut de l'homme dans cette société primitive. En quelques années, d'abord en raison de la colonisation, et de la cessation des guerres tribales, les hommes ont dû abandonner leur statut de guerrier ainsi que la situation honorifique que celui-ci leur procurait. Les « big men », c'est-à-dire les combattants les plus valeureux, perdaient ainsi leur place dans la société. Les hommes ont dû se rabattre sur les tâches d'agriculture et l'élevage des cochons, qui étaient habituellement le quotidien des femmes, lorsqu'ils étaient au combat. Les rites de passage, qui symbolisaient le début de leur vie d'homme, étaient abolis, ne leur donnant plus l'occasion de démontrer leur virilité. Les huttes communes devaient être désintégrées au profit d'habitations centrées autour du noyau familial. La polygamie était, elle aussi, abandonnée ; de plus en plus, les femmes s'émancipaient : elles pouvaient, maintenant que leurs parents ne les mariaient plus à l'âge de 13 ans, avoir un droit de regard sur leur futur mari et même la possibilité de divorcer. Le sexe ratio imprimé dans la population par l'épidémie de kuru leur donnait l'occasion de choisir leur « homme », privilège qu'elles n'avaient pas jusqu'alors.

De nombreux hommes se retrouvèrent avec une femme malade, qui ne pouvait plus assurer ses travaux domestiques, la préparation de la nourriture et les soins aux enfants. Lorsque leur épouse décédait, il leur fallait, alors, jouer les rôles de père et de mère, ce qui était en inadéquation complète avec leur image d'homme.

Seuls les Tubakus, c'est-à-dire les vengeances rituelles contre des présumés sorciers ayant pu être à l'origine de l'affection de leur proche, leur donnaient l'occasion de retrouver leur âme guerrière, ce qui explique la violence inouïe avec laquelle ils étaient pratiqués. Les sorciers étaient identifiés par divination : les sciences occultes restaient l'apanage des hommes... et la réalisation des rites funéraires celui des femmes.

Chapitre 3

IMPLICATION DES CONNAISSANCES ACQUISES

1 - DU PRION AU VIRUS LENT

La véritable compréhension des déterminismes de l'épidémie de kuru, initialement attribuée à un virus lent, n'est que très récente, avec la découverte du prion. Bien que les connaissances sur le prion ne soient encore que partielles, elles vont nous servir à reprendre les études, qui avaient été réalisées sur le kuru dans les années qui suivirent sa découverte, en les étayant des données actuelles.

1 - 1 - Etat des connaissances en 1959

En 1959, D.C. GAJDUSEK et V. ZIGAS publiaient dans l' «American Journal of Medicine», un article très complet sur leurs investigations : « Kuru, clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among the natives of the eastern highland of Papua-New Guinea ».

Ils firent une description détaillée des habitudes de vie des populations de la région du kuru, de la maladie, et des signes cliniques observés. Parmi les coutumes décrites, ils citèrent la pratique du cannibalisme, ne faisant aucun lien avec l'épidémie.

Ils pensaient, à l'époque, pouvoir rattacher au kuru des prodromes à type de fièvre, toux, coryza et sensations de malaise, décrits par les habitants ; cependant, leur expérience clinique sur le terrain ne confirma pas cette donnée. Sur le plan paraclinique, ils mirent en évidence une élévation de la vitesse de sédimentation,

avec une augmentation des gammaglobulines, qui s'avérèrent constantes dans cette population. La description anatomo-pathologique des pièces d'autopsie était concordante avec les signes habituellement observés dans les EST, hormis la constatation par I. KLATZO de dégénérescence de la myéline, qui ne fut plus, par la suite, décrite.

- A cette époque, de nombreux essais thérapeutiques avaient été effectués à l'aveugle, comme l'administration d'antibiotiques (sulfamides, pénicillines, chloramphénicol) sans effet. Ils tentèrent également l'administration d'extraits d'huile de foie de poissons, d'acide panthoténique, des complémentations en thiamine et autres complexes vitaminiques, en acide folique, en cuivre et en fer ; ils prescrivirent de l'aspirine, des antihistaminiques, des anticonvulsivants (phénobarbital), de la cortisone, des extraits thyroïdiens, bien sûr sans aucun résultat. Ils évoquèrent une maladie de Wilson ou une pathologie hérédodégénérative (faisant le lien avec la maladie de Parkinson et la chorée de Huntington).

- Les étiologies possibles étaient classées en 4 catégories :

• Une pathologie post-infectieuse : ils avaient observé quelques cas de coqueluche, parotidite, ou méningite bactérienne, qu'ils pensaient pouvoir être à l'origine du kuru. Ils notaient une baisse d'incidence de la lèpre, le paludisme étant presque absent de cette région. La piste réactionnelle post-infectieuse apparaissait en fait peu probable.

• Une étiologie toxique : les ressemblances cliniques avec l'intoxication au manganèse, au mercure, ou au zinc les mirent sur cette voie ; ils recherchèrent également une intoxication aux métaux lourds, sans confirmation paraclinique. Aidés par Lucy Hamilton, ils étudièrent tout l'environnement alimentaire, géologique, l'usage de plantes à visée thérapeutique, ainsi que les substances utilisées pour le body-painting rituel, ou les pierres utilisées pour la cuisson des aliments dans les « mumu pits ». Ils firent l'expérience de retirer des natifs de leur région pendant quelques mois afin de les isoler d'un éventuel facteur

environnemental, sans résultat.

•Une déficience alimentaire (cuivre, manganèse, molybdène, cobalt, zinc...). Leur alimentation s'avéra supérieure en calories, variété de produits, et notamment apports protéiques, que beaucoup d'autres populations de Nouvelle Guinée. Il n'y avait pas de déficit vitaminiq, pas de goitre endémique, pas de signes de malnutrition. Les essais de complémentation alimentaire sur les patients hospitalisés furent négatifs. Le problème alimentaire ne se situait pas là où on le croyait...

•Une affection génétique : la constatation d'antécédents familiaux dans la moitié des cas, avec souvent atteinte des parents directs, et la mise en évidence de familles fortement marquées par le kuru, les enfants développant la maladie à un âge un peu plus précoce que les parents, amenèrent à l'hypothèse d'un déterminisme génétique ; celui-ci était renforcé par le fait que certaines femmes de la région du kuru, parties se marier dans une région exempte de la maladie, développèrent cette pathologie, parfois longtemps après leur départ. Ils suspectaient une transmission mendélienne d'un gène autosomique dominant, à pénétrance incomplète, influencée par des facteurs endocriniens, expliquant la dominante féminine de la maladie. Le terrain génétique ferait peut-être le lit d'une auto-intoxication par des substances de l'environnement, habituellement tolérées. On est encore loin de la solution...

1 - 2 - Etat des connaissances en 1963

Au cours d'une conférence tenue par D.C. GAJDUSEK le 21 février 1963, celui-ci remettait en question le déterminisme génétique de l'affection, du fait d'une incidence beaucoup trop élevée de la maladie chez les Foré du Sud (qui constituaient le pic de l'épidémie).

Il revoyait à la hausse l'importance des facteurs environnementaux et de leur modification par la colonisation. Le contact avec la civilisation a été à l'origine de mouvements de population vers des régions plus éloignées, ce qui aurait permis la

diffusion du kuru à des territoires où il n'était alors pas ou peu présent. Le terrain génétique ne constituerait alors qu'une prédisposition.

★ « *La prédisposition non létale du kuru peut avoir silencieusement atteint une haute fréquence dans la population, sans troubles associés, comme un polymorphisme, soudain devenu mortel avec certains changements de facteurs environnementaux* ». Le concept d'interaction du terrain génétique avec des facteurs ethno-environnementaux à ce moment avancé est assez concordant avec la réalité de la maladie, bien que le patrimoine génétique ne module que la susceptibilité à la maladie. D.C. Gajdusek donnait pour exemple l'introduction du maïs dans le régime alimentaire, pour lequel les natifs auraient pu avoir une intolérance, sur le même modèle que l'intolérance à la phénylalanine dans la phénylcétonurie. Il s'est également intéressé au problème du sel : celui que les Foré extrayaient de leur environnement était extrêmement riche en potassium et calcium avec un taux bas de sodium ; ce déficit prolongé en sodium avec un excès franc de potassium aurait pu altérer le fonctionnement de leurs glandes surrénales. L'introduction, dans ce contexte, de sel tel qu'on le connaît aurait pu complètement déstabiliser l'équilibre physiologique qui s'était mis en place ; mais l'utilisation de cortisone n'eut aucun effet.

Cependant, ces hypothèses n'expliquaient pas les différences d'incidence de la maladie selon le sexe de l'individu ; dans certaines autres tribus de Papouasie-Nouvelle Guinée, on aurait pu suggérer des différences d'habitudes alimentaires par ségrégation sexuelle, mais chez les Foré, même si les huttes étaient séparées, hommes et femmes prenaient leurs repas ensemble.

★ Il existait également une piste endocrinologique, basée sur le fait que la grossesse semblait figer l'évolution de la maladie avec une brusque aggravation juste après l'accouchement ; était également notée l'apparition, au début de la maladie, d'une adiposité ; mais celle-ci était certainement liée à la baisse d'activité engendrée par les troubles neurologiques. Les essais thérapeutiques avec administration de testostérone entraînaient une accélération de la maladie, alors que

les oestrogènes n'avaient aucun effet.

★L'hypothèse d'une pathologie psychiatrique de type psychotique ou hystérique était définitivement abandonnée en raison des différences cliniques entre les cas classiques de kuru et les cas de « rémission ».

★L'hypothèse infectieuse était toujours vigoureusement poursuivie, à juste raison ; D.C. Gajdusek, il faut le rappeler, avait été entre-temps encouragé dans cette voie par le vétérinaire Hadlow. Ainsi, il évoquait :

- une infection à progression très lente, ou avec une longue durée d'incubation, ou la soudaine activation d'une infection latente.

- une réponse neurotoxique à une infection située hors du système nerveux central (en analogie avec le tétanos ou le botulisme).

- une réaction auto-immune à une infection (comme le syndrome parkinsonnien post-encéphalitique dans l'encéphalite de Von Economo).

Il ne perdait pas de vue l'hypothèse d'un terrain génétique favorisant l'infection. Gajdusek évoquait également la possibilité d'une transmission infectieuse génétique (bien que cela n'ait jamais été mis en évidence chez les mammifères), d'une transmission transovarienne, transplacentaire ou pendant la lactation.

Il concluait à *«une infection virale lente ou latente, transmise de façon congénitale ou génétique, ou bien un agent infectieux extrêmement répandu, mais avec une susceptibilité génétique déterminée»*. Le concept de virus lent était né ; Gajdusek était, dès 1963, assez proche de la réalité, même si la voie de contamination n'était pas encore élucidée, et l'agent infectieux ne s'avérerait pas être un virus. Il avait pourtant une connaissance intuitive de la réponse à l'énigme lorsqu'il évoquait, parmi les autres hypothèses, *« une étrange forme d'auto-immunisation et de réaction d'hypersensibilité »* suite à l'ingestion *« d'antigènes*

non dénaturés de cerveaux homologues », lors du cannibalisme rituel. En effet, un parallèle entre l'infection par le prion et une réaction auto-immune peut être fait, puisque lors de « prionose », c'est la PrPc naturelle synthétisée par l'individu qui est transformée en PrPres pathologique au contact de l'agent infectieux, et le sujet continue à produire lui-même les substances qui lui sont pathogènes. A ce moment là, Gajdusek n'imaginait pas à quel point il était proche de la solution..., qui fut découverte par un autre.

1 - 3 - En 1964, J. GULDBRANDT, dans son article « Découverte d'une maladie énigmatique : le kuru », paru dans « Réalités », était par contre, lui, très loin de la réalité lorsqu'il affirmait le kuru être le fruit d'une dégénérescence génétique liée à la consanguinité, devant nous « *aider à comprendre une maladie comme la sclérose en plaques* ». D'après lui, « *aujourd'hui, les seules barrières contre la dissémination de la maladie, sont les coutumes sociales* », craignant que le kuru ne s'étende au fur et à mesure que les Foré étaient plus mobiles, grâce à la construction des routes.

1 - 4 - Etat des connaissances en 1965

Cependant, D.C. GAJDUSEK et M. ALPERS nous démontreront l'année suivante, en 1965, qu'au contraire, le contact des Foré avec la civilisation occidentale était à l'origine d'une forte baisse de l'incidence du kuru, dans « *changing patterns of kuru : epidemiological changes in the period of increasing contact of the Fore people with western civilization* ». Ce travail nous décrivait les résultats de 6 années de recueil épidémiologique dans la région du kuru.

Gajdusek et Alpers restaient cependant extrêmement objectifs, se gardant bien de fournir des interprétations. Il faudra attendre 1970 pour que M. Alpers et R.W. Hornabrook publient chacun un article d'actualisation des recherches épidémiologiques, où ils se risquèrent, après un peu plus de recul sur l'épidémie, à quelques commentaires. C'est dans ce cadre que nous interpréterons également les informations fournies par l'épidémiologie.

★ Nombre total de décès et répartition par âge et sexe

La comparaison de la période de 1961 à 1963 avec celle de 1957 à 1959 montre une baisse globale de 23% du nombre de décès liés au kuru.

Chez les filles de moins de 15 ans, la réduction est de 57% ; cette baisse apparaît moins importante chez les garçons de moins de 15 ans, sans qu'on n'ait d'explication à cela. Le nombre de décès chez les hommes de plus de 20 ans, bien qu'assez faible, montre une légère augmentation pour laquelle Hornabrook nous donnera une explication en 1970 (inertie liée aux longues durées d'incubation)

Années	Nombre total de décès			Nombre de décès chez les enfants age < 15 ans			Nombre de décès chez les adultes age > 20 ans		
	homme	femme	total	homme	femme	total	homme	femme	total
1957 à 1959	111 (18%)	519 (82%)	630 (100%)	75 (12%)	118 (19%)	193 (31%)	15 (2%)	381 (60%)	396 (63%)
1961 à 1963	91 (19%)	392 (81%)	483 (100%)	50 (10%)	51 (11%)	101 (21%)	20 (4%)	309 (64%)	329 (68%)

chiffres entre parenthèses = pourcentage du nombre total de décès pour chaque période

Mortalité liée au kuru, répartie par classe d'âge et par sexe
en 1957-1959 et 1961-1963

La population prise en référence pour le calcul de la mortalité occupe la partie centrale de la région du kuru, appartenant à la zone administrative d'Okapa ; elle comprend le groupe Foré (Nord et Sud), Keiagana, Gimi et Kanite. Cette population est globalement en augmentation avec une baisse de la mortalité annuelle liée au kuru entre les deux périodes considérées ($\chi^2 = 9,3$; d.f. = 1 ; $P < 0,01$).

Années	Nb total de décès du Kuru	Population à risque	Mortalité liée au Kuru*
1957 à 1959	613	26 733	7,64
1961 à 1963	483	28 832	5,58

* Nombre de décès par 1000 habitants et par an

Mortalité liée au kuru : évolution entre 1957-1959 et 1961-1963

L'étude de la distribution des décès liés au kuru, par âge et par sexe, visualisée sur la figure ci-dessous, met en évidence des variations de mortalité :

- la baisse de la mortalité totale.

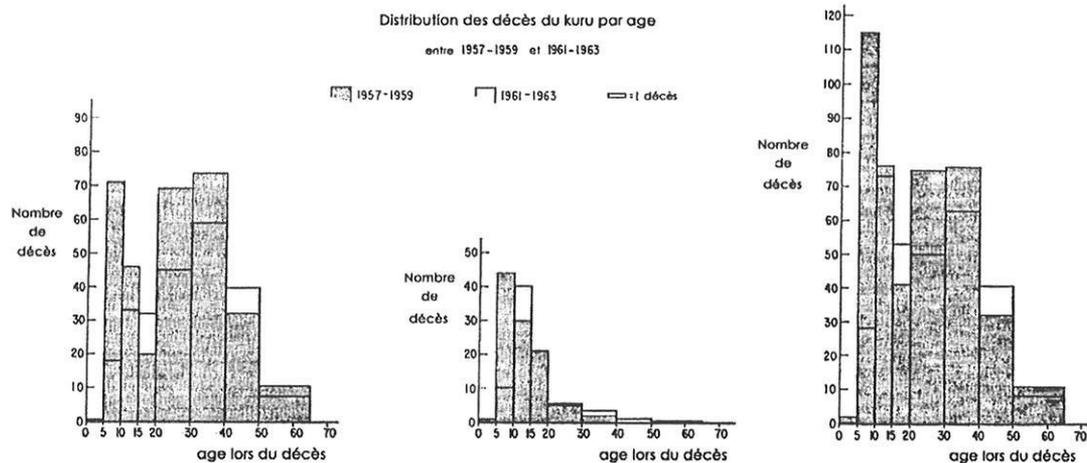
- chez les femmes :

- une réduction extrême dans la petite enfance,
- une réduction marquée de l'enfance au début de l'adolescence,
- une augmentation en deuxième moitié d'adolescence,
- une perte de la bimodalité de la distribution par âge,

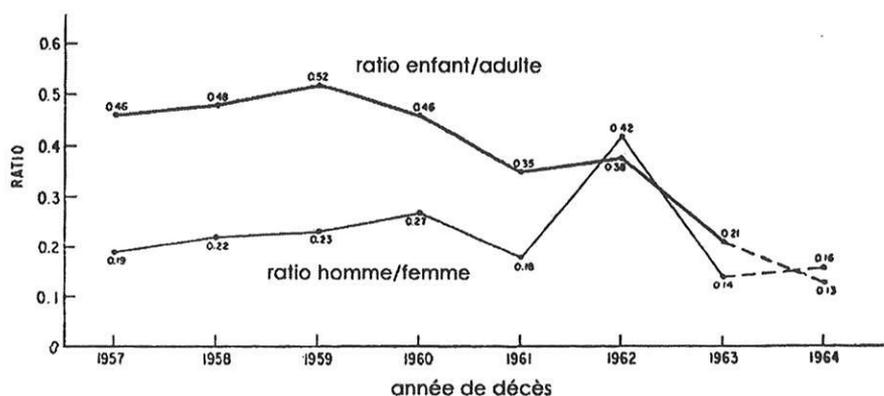
•chez les femmes adultes, une chute du nombre de décès dans les troisième et quatrième décades, puis une augmentation dans la cinquième décade de la vie.

- chez les hommes :

- une réduction des décès dans l'enfance,
- une augmentation dans la première moitié de l'adolescence,
- chez les adultes, une légère augmentation dans les groupes d'âge les plus élevés.

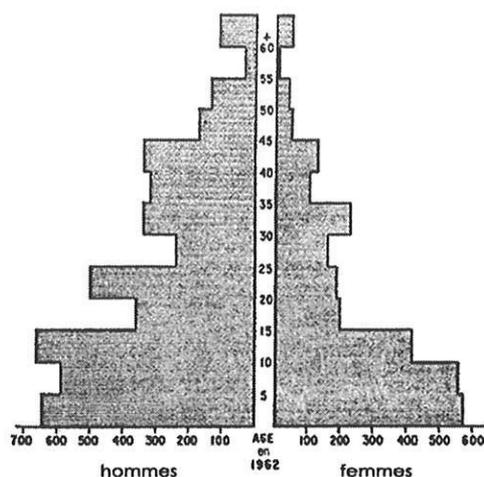


Donc, depuis 1957, la baisse de mortalité est plus marquée chez les enfants que chez les adultes ; à l'opposé, de légères augmentations ont lieu dans l'adolescence et aux âges plus avancés de la vie. Si on observe les courbes ci-dessous, on remarque effectivement une baisse constante du ratio enfant/adulte de la maladie au cours du temps. Le ratio homme/femme chez les malades, a par contre, tendance à augmenter, tout en restant dans des valeurs basses.



Ratio enfant/adulte et ratio homme/femme pour
tous les décès du kuru entre 1957 et 1963

Ces observations sont étayées par la pyramide des âges, réalisée en 1962, chez les Foré du Sud.



Pyramide des âges chez les Foré du Sud en 1962

* Répartition géographique

Sur les six années d'étude, les Foré du Sud représentent la majeure partie des décès liés au kuru ; l'ensemble réalisé par les Foré du Nord et du Sud compte 80% de tous les décès liés à cette maladie.

La plus importante réduction de mortalité s'est effectuée chez les Foré du Nord, suivis des Foré du Sud.

En ce qui concerne le pourcentage de réduction, il est supérieur chez les Foré du Nord, les Keiagana, les Kanite, et moins marqué chez les Foré du Sud. Pendant ce temps, les Gimi ont présenté une petite augmentation du nombre de décès en rapport avec le kuru.

Groupes linguistiques	Nombre de décès homme/femme (total)			Nombre de décès enfant / adulte (ratio)	
	1957 - 1959	1961 - 1963	comparaison des pourcentages	1957 - 1959	1961 - 1963
Foré du Sud	76/311 (387)	67/266 (333)	86	147/214 (0,69)	82/210 (0,39)
Foré du Nord	18/114 (132)	9/65 (74)	56	31/95 (0,33)	5/63 (0,08)
Keigana	3/42 (45)	5/26 (31)	69	3/37 (0,08)	3/24 (0,13)
Gimi	8/28 (36)	6/32 (38)	106	10/25 (0,40)	11/26 (0,42)
Kanite	3/10 (13)	4/3 (7)	54	1/11 (0,09)	0/6 (0,00)
Groupes périphériques*	3/14 (17)	0/0 (0)	0	1/14 (0,07)	0/0 0
Total	111/519 (630)	91/392 (483)	77	193/396 (0,49)	101/329 (0,31)

* = Yate, Kamano, Auyana, Usurufa et Yagaria

** Comparaison entre les totaux de 1957-1959 et de 1961-1963 exprimée en pourcentage (total 1961-1963 / total 1957-1959) x 100

Mortalité liée au kuru par groupe linguistique

Groupes linguistiques	1957 à 1959			1961 à 1963		
	Nb de décès pour période de 3 ans	Population en 1958	Taux de mortalité**	Nb de décès pour période de 3 ans	Population en 1962	Taux de mortalité**
Foré du Sud	387	6962	18,5	333	7224	15,3
Foré du Nord	132	5029	8,7	74	5600	4,4
Keigana	45	7409	2,0	31	8089	1,3
Gimi	36	4749	2,5	38	5153	2,5
Kanite	13	2584	1,7	7	2766	0,8
Total (région adm. d'Okapa)	613	26733	7,6	483	28832	5,6
Groupes périphériques (1)	17	8948	0,6	-	9954	-

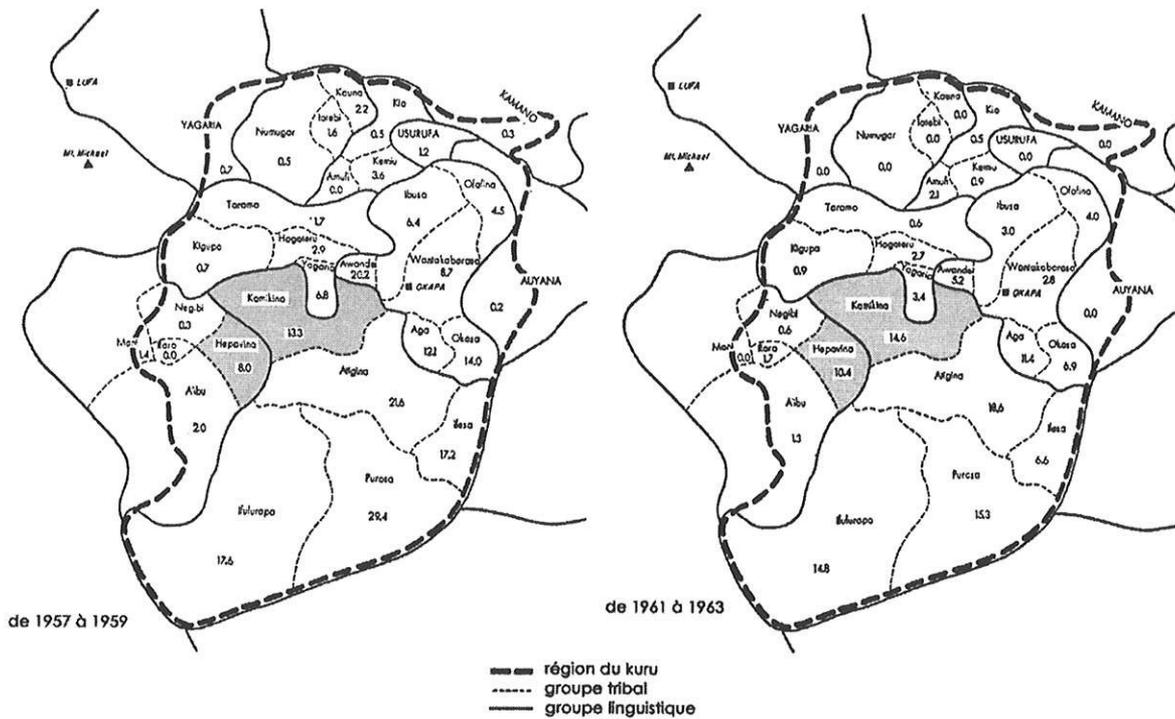
* n'incluant que les villages concernés par le kuru

** nombre de décès pour 1000 habitants et par an

(1) : groupes périphériques : Yate, Kamano, Auyana, Usurufa et Yagaria

Taux de mortalité liée au kuru dans les groupes linguistiques en 1957-1959 et 1961-1963

Le taux de mortalité n'a augmenté que dans six tribus, parmi lesquelles quatre ne peuvent pas être considérées comme significatives (seulement 1 ou 2 décès) ; les deux restantes sont Hépavina dans le groupe des Gimi et Kamikina dans le groupe des Foré du Sud.



Taux de mortalité du kuru dans chaque groupe tribal

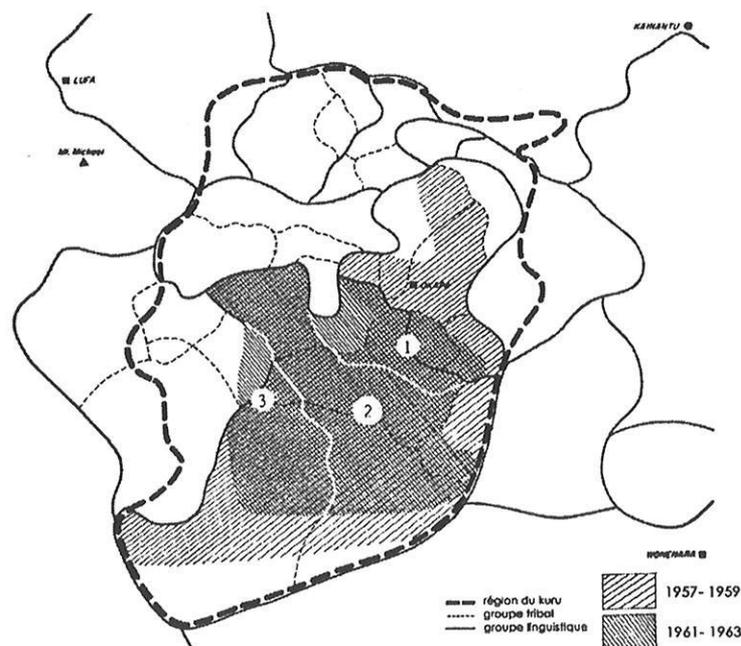
Le rapport de mortalité enfant/adulte, au départ très élevé, a, dans un deuxième temps, chuté, au sein de la plupart des tribus, à l'exception des Hépavina du groupe Gimi, où il a augmenté.

Les cas de kuru chez les enfants sont plus fréquents dans les zones où le taux de mortalité est le plus élevé. Pour un groupe donné, au cours du temps, au fur et à mesure que le taux de mortalité et le ratio enfant/adulte chutent, le degré de corrélation entre ces deux paramètres s'améliore (coefficient de corrélation = 0,5) ;

l'étude similaire entre taux de mortalité et ratio homme/femme ne montre pas de corrélation.

Gajdusek évoque la possibilité d'un mécanisme génétique, où la pathologie se développerait dès l'enfance en cas d'homozogotie pour un « gène du kuru », et n'apparaîtrait qu'à l'âge adulte en cas d'hétérozygotie, expliquant ainsi que la maladie soit fréquente chez les enfants dans les zones où la mortalité est la plus élevée.

La baisse globale de la mortalité est accompagnée d'une baisse du nombre de villages atteints par une mortalité élevée (supérieure à 10 décès pour 1000 habitants et par an). Ce nombre a baissé de 45 à 39 villages, avec diminution, entre 1957-1959 et 1961-1963, de la surface qu'ils occupent. La région ne s'est étendue en surface que sur deux petites zones correspondant aux tribus Kamikina (Foré du Sud) et Hépavina (Gimi), les deux seules tribus présentant une augmentation du taux de mortalité.

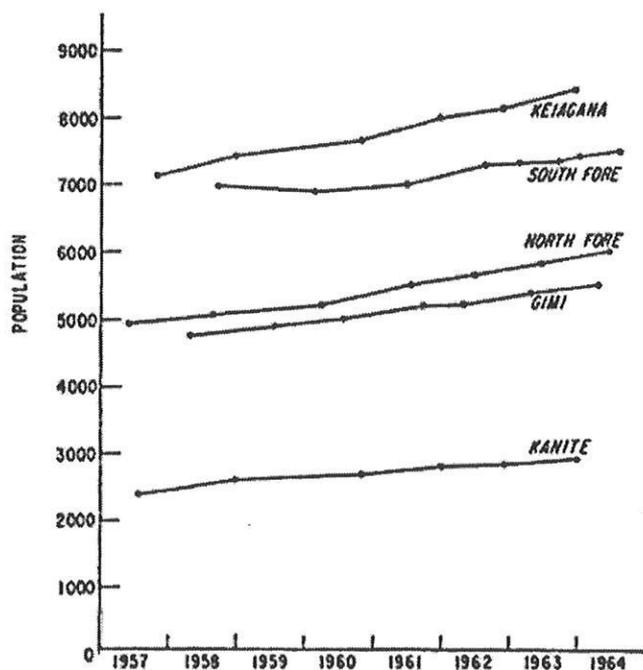


Evolution des zones de haute mortalité* du kuru
entre 1957-1959 et 1961-1963

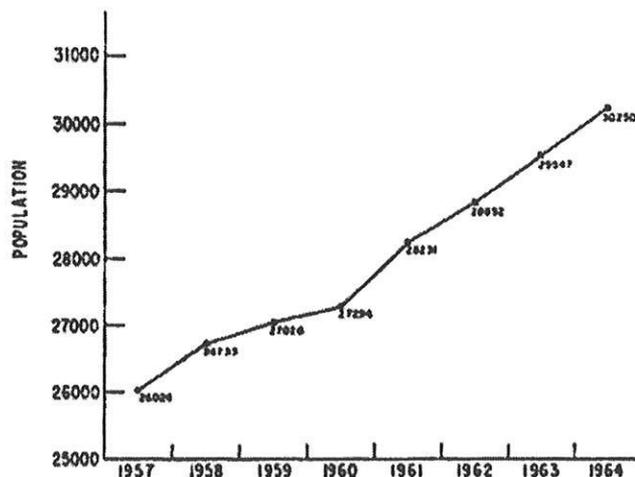
* Haute mortalité = plus de 10 décès pour mille habitants et par an

La comparaison des cartes montrant, d'une part la mortalité par tribu, et, d'autre part, le ratio homme/femme pour ces mêmes tribus, met en évidence à quel point la prédominance masculine est liée au taux de mortalité du kuru.

Malgré l'épidémie de kuru, la population totale de la région est en augmentation. La plus lente augmentation se situe chez les Foré du Sud où la mortalité du kuru est la plus importante.



population par groupe linguistique



population totale des groupes

Le pourcentage annuel d'augmentation de la population paraît extrêmement influencé par l'intensité de l'épidémie de kuru, lorsqu'on compare, dans un même groupe, les zones affectées par le kuru et celles qui en sont exemptes.

Région affectée par le Kuru	Taux d'augmentation	Région	Taux d'augmentation
Groupe linguistique des Foré du Sud	0,9		
Groupe linguistique des Foré du Nord	2,9		
Keigana (partie affectée par le Kuru)	2,6	Keigana (partie indemne de Kuru)	4,4
		Total Keigana	2,8
Kanite (partie affectée par le Kuru)	1,9	Kanite (partie indemne de Kuru)	2,5
		Total Kanite	2
Gimi (partie affectée par le Kuru)	2,4	Gimi (partie indemne de Kuru)	3,2
		Total Gimi	2,7
Région du Kuru (excepté RAO*)	2,1	Partie de RAO (indemne de Kuru)	3,8
Totalité de la région du Kuru	2,2	Totalité de RAO	2,3
		Kamano	3
		Yagaria	2,7
		Territoire de Nouvelle-Guinée	2,6

R.A.O : Région administrative d'Okapa

Pourcentage d'augmentation annuelle de la population entre 1958 et 1963

L'augmentation naturelle globale de la population est à rattacher à une augmentation de la fertilité et une diminution de la mortalité, toutes causes confondues, par amélioration des conditions sanitaires.

groupe linguistique	natalité	ratio	Taux de	proportion de	Taux de	Taux de	Taux
	1957-1963	male-femelle à la naissance 1956-1963	fécondité 1957-1963	femme en age de procréer 1957-1963	mortalité 1957-1963	mortalité infantile 1956-1963	d'augmentation naturelle 1957-1963
South Fore.....	40.8	1.09	304	0.134	37.1	153	3.7
North Fore.....	39.4	0.99	240	0.164	19.5	129	19.9
Gimi.....	45.6	1.07	269	0.168	21.2	184	24.4
Keigana and Kanite....	42.5	1.01	242	0.173	18.6	147	23.9
Kamano.....	40.3	1.02	218	0.188	11.2	76	29.1
Yagaria.....	39	0.99	209	0.187	18	113	21

Statistiques de la population de la région du kuru par groupe linguistique

Il est intéressant de comparer le groupe Foré du Sud où l'augmentation naturelle de la population est la plus basse avec le groupe Kamano, dont

l'accroissement est le plus rapide. La natalité est la même pour ces deux groupes ; le taux de femmes en âge de procréer dans la population est supérieur chez les Kamano, mais la fertilité des femmes Foré du Sud reste meilleure. Le taux de mortalité globale ainsi que le taux de mortalité infantile sont plus élevés chez les Foré, expliquant la plus faible vitesse d'accroissement.

Enfin, on remarque un sexe ratio à la naissance proche de 1, ce qui signifie que la masculinisation de la population s'effectue plus tard. Le sexe ratio augmente progressivement avec l'âge et il est maximal entre 40 et 60 ans, retombant après la soixantaine.

groupes d'age	0-5	6-9	10-12	13-15	16-30	31-40	41-60	60+
ratio H/F	1.04	1.09	1.24	1.60	2.06	2.22	3.41	2.12

Ratio homme/femme chez les Foré du Sud par groupe d'age
1964

Il faut noter que tous ces paramètres, évalués par recensement, sont la combinaison de l'évolution naturelle ainsi que des mouvements de population (intermariage, etc...)

★ Durées d'évolution et d'incubation

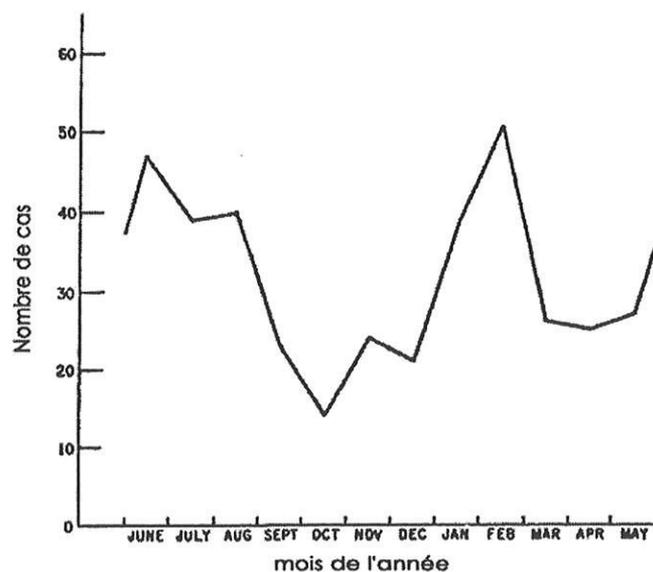
Alors que la durée de la maladie est stable chez les enfants, elle devient plus longue chez les adultes, au cours de l'âge. Dans les années 1957-1959, il n'y avait pas de relation entre l'âge de début de la maladie et sa durée (hormis pour le groupe des plus de 40 ans montrant une durée d'évolution légèrement plus longue que celle des adultes jeunes) ; par contre, dans la période entre 1961 et 1963, apparaît un allongement régulier du temps d'évolution de la maladie, des âges de l'enfance aux âges adultes. Le coefficient de corrélation entre âge et longueur d'évolution est alors de 0,75.

On peut émettre l'hypothèse que la révélation de cas de kuru entre 1961 et 1963 correspondrait à des durées d'incubation plus longues qu'en 1957-1959, en raison de l'arrêt des contaminations lié à la cessation des pratiques cannibales. Des durées d'évolution longues associées à des incubations prolongées peuvent laisser supposer que les sujets entrant dans la maladie en 1961-1963 auraient un terrain génétique qui les prédisposerait à ces variations de paramètres de la maladie, tels une hétérozygotie ou une homozygotie valine au codon 129 du gène PRNP.

Il n'a pas été mis en évidence de variation apparente de la pathologie selon l'origine ethnique ou géographique, ou selon le sexe du sujet.

★ Variations saisonnières

De façon étonnante, on peut noter une variation saisonnière de l'incidence du kuru, avec deux pics : un en février et un de juin à août (différence significative : $\chi^2 = 46,2$; d.f. = 11 ; $P < 0,01$)



Nombre de cas en fonction des mois de l'année recensés sur une période de 1956 à 1963 (376 cas)

L'incidence serait inversement proportionnelle à la pluviosité. Peut-être ces paramètres sont-ils en relation avec des changements sociaux induits par les chutes

de pluie, ou des variations dans l'intensité des recensements à ces moments.

★ Conclusion

Gajdusek et Alpers remarquaient que « *les Foré du Nord, qui ont le plus haut degré et la plus longue durée de contact [avec les occidentaux], ont présenté la plus remarquable baisse de mortalité, alors que les Gimi, avec une durée plus courte de contact, ont présenté le changement le plus tardif. Les Gimi ont conservé leur mode de vie traditionnel [...] plus fortement que les Foré. Même le cannibalisme a été, chez eux, plus lent à mourir* ». « *Le déclin du kuru a pu être causé par un déclin dans le changement environnemental, qui est supposé avoir d'abord déclenché la maladie. Ce déclencheur peut avoir été quelque chose d'exotique comme un virus inconnu ou la pratique du cannibalisme, ou également quelque chose d'actuel comme l'introduction d'un microbe commensal ou l'ajout de maïs à l'alimentation* »

.Dans ces hypothèses, les auteurs oubliaient un paramètre de taille : c'est que le kuru est apparu avant le premier contact des indigènes avec la « civilisation », donc celui-ci n'a pas pu induire directement la maladie ; le déclencheur est plus sûrement d'ordre « exotique », mais cette éventualité n'a jamais séduit Gajdusek, qui était plus certainement animé par le désir d'une découverte pouvant avoir des retombées universelles.

1 - 5 - Etat des connaissances en 1970 (M. Alpers)

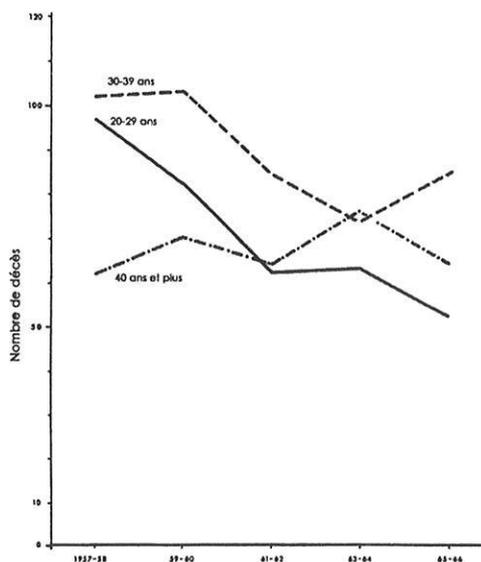
En 1970, M. Alpers publiait les données concernant 1965-1966 dans l'article : « *Kuru in New Guinea : its changing pattern and ethiologic elucidation* ». Il était alors en mesure de fournir une « élucidation étiologique », puisque le caractère transmissible, et donc infectieux, du kuru avait déjà été mis en évidence en 1966.

Années	Enfant (<15)			Adolescent (15-19)			Adulte (≥20)			Total
	F	H	T	F	H	T	F	H	T	
1957-58	78 19%	45 11%	123 30%	13 3%	15 4%	28 7%	255 61%	10 2%	261 63%	416
1965-66	6 2%	7 3%	13 5%	12 5%	18 7%	30 12%	171 70%	29 12%	200 82%	243

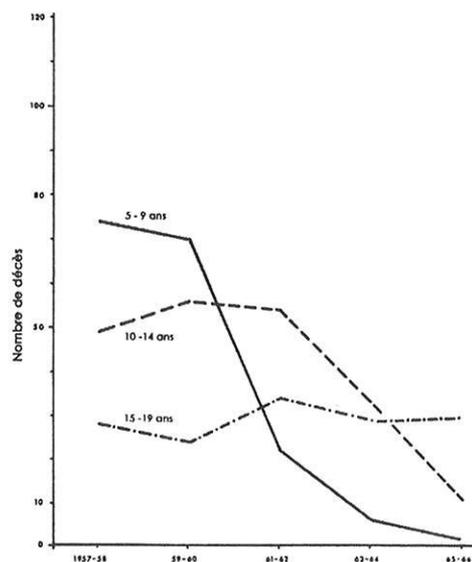
H = Homme
F = Femme
T = Total

**Nombre de décès du kuru par classe d'âge et par sexe:
comparaison entre 1957-1958 et 1965-1966**

L'épidémiologie montrait une baisse importante des décès liés au kuru, ainsi qu'une modification de leur distribution : l'enfant le plus jeune affecté par la maladie avait, à cette époque, autour de 12 ans (et non plus 4 ½ - 5 ans comme en 1957). Cette disparition de la maladie chez les plus jeunes révélait certainement un arrêt d'exposition aux situations contaminantes (comme l'avaient suggéré R. et S. Glasse): le kuru était absent chez les enfants nés après l'arrêt du cannibalisme. La persistance de cas chez les adolescents et adultes s'expliquait par une exposition antérieure à 1957 associée à une longue incubation.



Mortalité du kuru chez les adultes par groupe d'âge



Mortalité du kuru chez les enfants par groupe d'âge

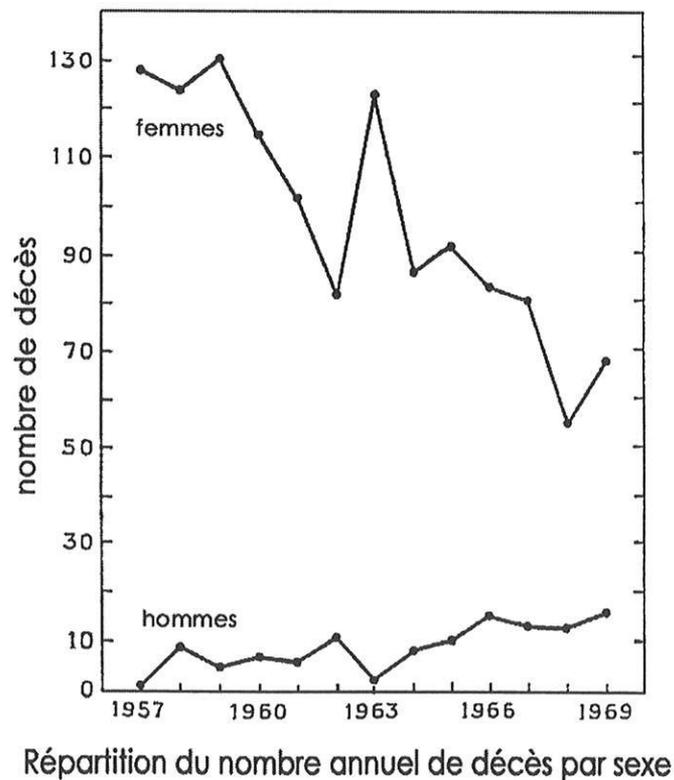
La baisse de mortalité du kuru s'effectuait encore dans presque tous les groupes d'âge, hormis les adolescents et les plus de 40 ans (chez les 10-14 ans, la

baisse était calquée sur celle des 5-9 ans, avec quelques années de retard).

La courbe 1 correspond à une exposition à un âge précoce de la vie, alors que la courbe 2 correspondrait à une exposition plus tardive. Il semble qu'il y ait une augmentation du nombre de patients dont l'âge révèle une plus longue durée d'incubation, c'est-à-dire, d'une part les adolescents, et, d'autre part, les plus de 40 ans. Ceci correspond peut-être à l'entrée dans la maladie des sujets les moins susceptibles à la maladie, comme les hétérozygotes au codon 129 et les homozygotes pour la valine.

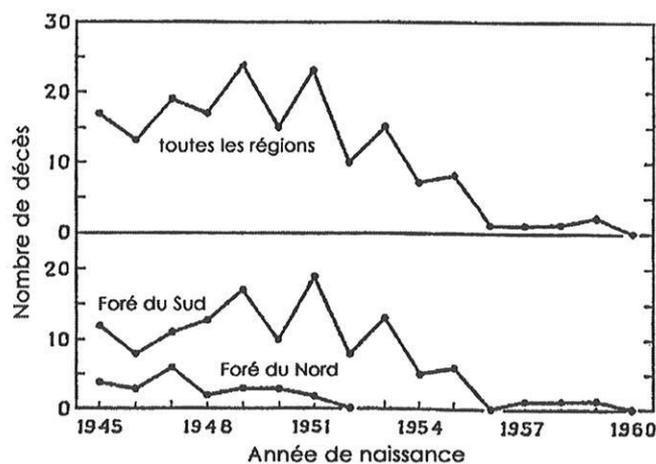
1 - 6 - Etat des connaissances en 1970 (R. Hornabrook)

Toujours en 1970, HORNABROOK nous apportait un peu plus de précisions, surtout quant à la répartition homme/femme de la maladie.



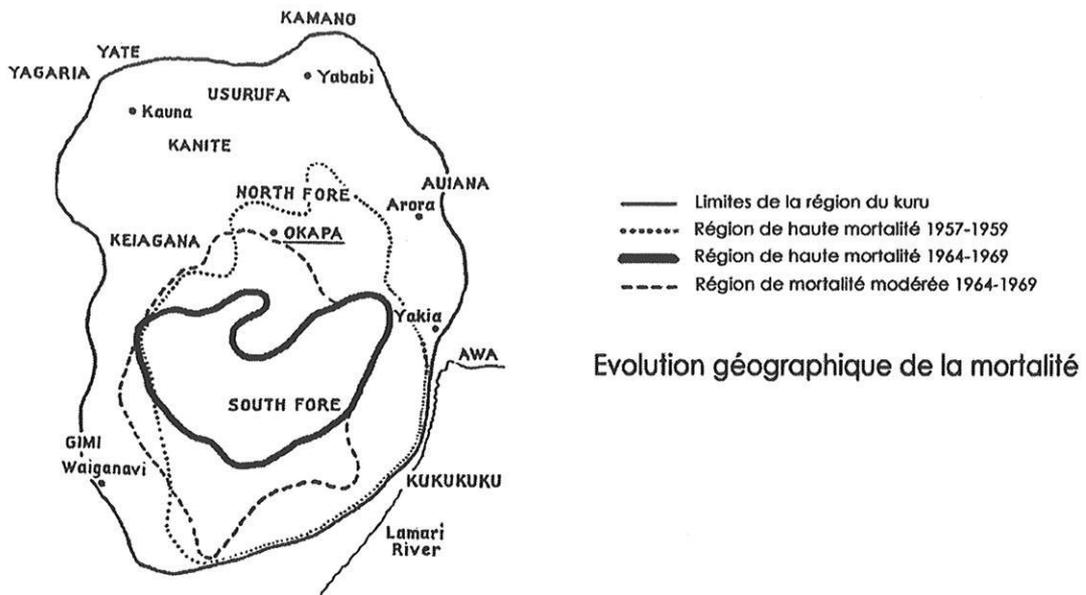
Ces enquêtes montraient également une augmentation progressive chaque année, du nombre d'hommes mourant du kuru, souvent après 40 ans. L'explication apportée par R. Hornabrook était que, les hommes ne pratiquant peu ou pas le cannibalisme, la déclaration d'un kuru chez un homme correspondrait à une contamination dans l'enfance du garçon, avant les rites de passage, avec une durée d'incubation longue d'environ 20 ans. La majorité des hommes jeunes dans les années 1950 étaient enfants dans les années 1930, quand le kuru n'était pas très fréquent, donc les situations de contamination rares. En 1970, les cas de kuru chez les hommes seraient en relation avec des contamination dans les années 1950, donc à un moment où l'épidémie de kuru était à son maximum, et les chances d'infection plus grandes. L'augmentation du nombre d'hommes malades confirmait que l'épidémie de kuru s'était accentuée entre 1930 et 1950. En fait, le problème est plus complexe, et on peut supposer que la déclaration de la maladie chez un garçon correspondrait à une inoculation par voie cutanéomuqueuse (avec courte durée d'incubation), alors que chez un homme, elle correspondrait à une contamination par voie orale stricte (incubation plus longue).

Il n'y avait toujours pas d'enfant né après 1955 qui ait développé la maladie, comme le montre l'illustration ci-dessous, qui répertorie tous les patients morts du kuru entre 1963 et 1970 par année de naissance depuis 1945.



Nombre de décès entre 1963 et 1970 réparti par année de naissance depuis 1945

Le déclin d'incidence chez les enfants Foré du Nord était complet, quatre ans avant celui des enfants Foré du Sud, confirmant l'évolution chronologique et géographique de l'épidémie entre ces deux groupes.



Après étude de l'incidence du kuru dans les différents groupes linguistiques, Hornabrook concluait que « *le lieu de résidence est plus déterminant [pour le développement du kuru] que le lieu de naissance* », ce qui signifie que « *l'incidence familiale du kuru est le reflet de relations sociales plus que génétiques* » ; « *la présence de l'agent du kuru dans un lieu géographique limité, combinée avec un mode de transmission dépendant de coutumes primitives, est suffisante pour expliquer la restriction de la maladie au peuple Foré et ses voisins* ». Hornabrook faisait la remarque que certains hommes avaient perdu plusieurs de leurs épouses, toutes mortes du kuru, et ce d'autant plus que les femmes avaient été épouses simultanément plutôt que successivement. L'étiologie génétique était ainsi fortement remise en doute ; le point qui intriguait Hornabrook était le fait que des durées d'incubation très longues avaient été mises en évidence (maladie déclarée après de nombreuses années d'éloignement de la région), mais aussi des incubations beaucoup plus courtes (maximum 4 ans et demi quand la maladie se révèle à cet

âge-là). Il proposait de se pencher sur les facteurs régissant la durée d'incubation et l'apparition des signes cliniques. Ces paramètres s'avérèrent en fait fortement influencés par le terrain génétique (polymorphisme), et la voie d'inoculation.

1 - 7 - Etat des connaissances en 1977

En 1977, Gajdusek publiait « unconventional viruses and the origin of disappearance of kuru », qui devait conclure vingt années de recherches sur le kuru.

Il était arrivé à l'hypothèse que l'infection par virus lent induisait une « *pathologie progressive accumulative* » menant à la mort. Le terme « accumulative » est atypique lorsqu'on parle d'infection virale, mais se prête tout à fait aux maladies à prion. Il suspectait « *un nouveau mécanisme pathogénique de maladie infectieuse avec mise en évidence d'un nouveau groupe de virus possédant des propriétés non conventionnelles* », le mot était enfin prononcé...non conventionnel. Cependant, il déplorait « *l'absence d'acide nucléique* » et « *l'absence de protéine non-hôte identifiable* » ; et pour cause, puisque c'est en fait la protéine de l'hôte, modifiée, qui s'accumule !

Grâce aux expériences de transmission, le lien entre le kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (qu'elle soit sporadique ou familiale), la tremblante du mouton et l'encéphalopathie du vison était enfin réalisé. Quant à d'autres pathologies furent suspectées être des maladies à virus lent : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaques, la chorée de Huntington... mais le caractère transmissible n'a jamais, bien sûr, été mis en évidence pour ces pathologies.

Chez l'homme :
kuru
démence virale transmissible
maladie de Creutzfeldt-Jakob (sporadique/familiale)
maladie d'Alzheimer familiale

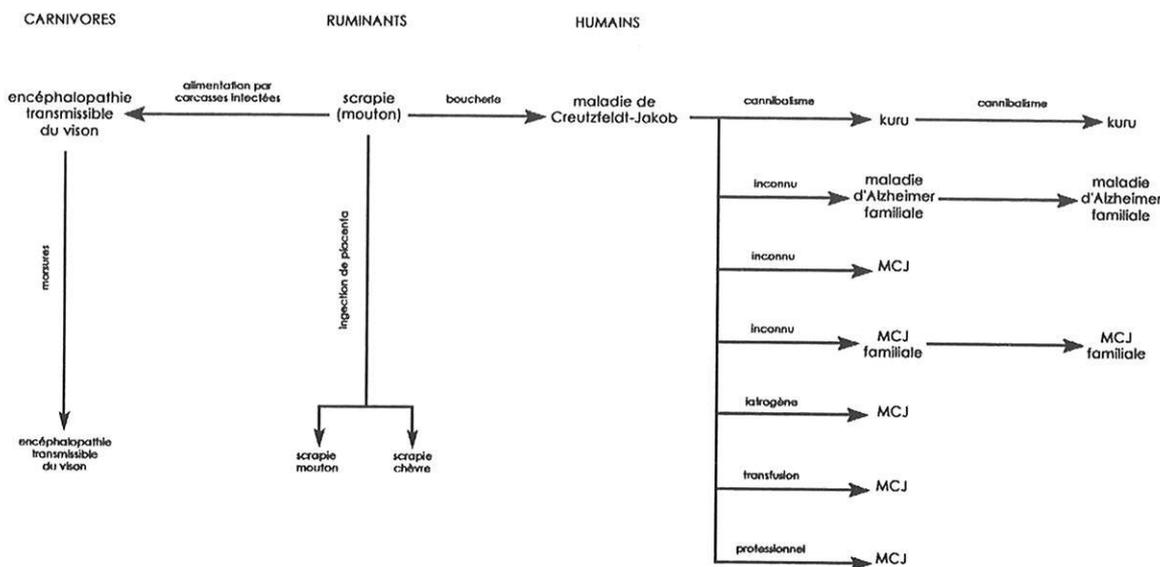
Chez l'animal :
scrapie :
- du mouton
- de la chèvre
encéphalopathie transmissible du vison

Infections à virus lents non conventionnels 1977

Les différences de titre infectieux selon les organes avaient même pu être évaluées : le cerveau était connu pour avoir de hauts titres (supérieur à 10^8 U inf./g). Le foie et la rate n'étaient que rarement infectieux au moment de la mort, à des titres plus bas.

Les premières constatations de maladie de Creutzfeldt-Jakob d'origine iatrogène avaient déjà été faites depuis 3 ans (1974 : Duffy). Sur ce modèle, Gajdusek proposa dans son article, une explication de l'origine de l'épidémie de kuru : *« l'évènement malheureux d'un cas universel de Creutzfeldt-Jakob sporadique qui, dans le contexte culturel inhabituel de Nouvelle Guinée, a produit une épidémie unique »*. Il avait été informé d'un cas de sMCJ chez un homme de 26 ans originaire des Central Highlands. Il postulait : *« les passages en série des cerveaux d'homme dans les rituels cannibales successifs, ont dû engendrer un changement du tableau clinique de la maladie, avec modification de la virulence de l'agent originel »*. Une autre hypothèse était : *« au cours de cette inoculation rituelle, le passage en série de cerveaux, provenant de victimes successives avec multiples passages séquentiels chez leurs proches, engendra une nouvelle sorte neurotropicque de virus, issue d'un virus bien connu »*.

Gajdusek nous proposait ensuite un tableau des origines hypothétiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, où il attribuait celle-ci à la transmission de la tremblante du mouton à l'homme, par l'intermédiaire de la voie alimentaire, ce qui n'est pas sans rappeler quelque chose d'actuel... Il rattachait même les formes familiales de MCJ et de maladie d'Alzheimer à une transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Gajdusek pensait que celles-ci pourraient elles-mêmes être par la suite transmises de manière verticale, par voie transplacentaire ou périnatale.



Origines hypothétiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, du kuru et de l'encéphalopathie transmissible du vison induits par la scrapie du mouton : histoire naturelle des encéphalopathies spongiformes subaiguës virales d'après Gajdusek 1977, simplifié

On remarque que Gajdusek liait déjà l'encéphalopathie du vison à l'alimentation à base de carcasses de moutons infectés par la scrapie ; la transmission entre les visons se serait ensuite faite à la faveur des morsures pendant les combats au sein de l'élevage (les visons avaient tendance à se dévorer entre eux, lors de leur captivité).

Il est également intéressant de constater l'hypothèse de transmission iatrogène de la MCJ par transfusion sanguine, hypothèse actuellement envisagée, tout particulièrement dans le cadre de la nouvelle variante.

Ainsi, Gajdusek soupçonnait, dès 1977, la possibilité de passage des EST animales à l'espèce humaine, par l'intermédiaire de l'alimentation. Par la suite, le prion allait être découvert, et les experts déclareraient l'absence de risque de transmissibilité de l'ESB à l'homme, du fait de la barrière d'espèces. Il est vrai que les hypothèses de transmission formulées par Gajdusek ne reposaient sur aucun argument scientifique prouvé, à savoir qu'il n'avait réussi à réaliser ses expériences

de transmission que sur des singes (donc avec un capital génétique proche de celui de l'homme), les essais sur d'autres animaux, notamment les rongeurs, s'étant soldés par des échecs. Les seules bases sur lesquelles son raisonnement tenait, étaient, d'une part, la mise en évidence du caractère transmissible des EST, d'autre part, l'expérience à échelle humaine que constituait l'épidémie de kuru.

Les déterminismes intervenus dans la création et la propagation de l'épidémie d'ESB, puis de nouvelle variante, avaient déjà été envisagés dans cet article ; peut-être aurait-on dû être moins sûrs de nos raisonnements scientifiques, et faire un peu plus confiance à la connaissance intuitive de Gajdusek, qui lui avait permis, tout au long de ses recherches, de pressentir de nombreux fonctionnements qui ne seraient démontrés que des années plus tard. « *L'élucidation de l'étiologie et de l'épidémiologie d'une rare maladie exotique, confinée à une petite population isolée —le kuru en Nouvelle Guinée— nous a amenés à des considérations universelles qui ont une importance pour toute la médecine et la microbiologie* » (D.C. Gajdusek 1977).

2 - DU VIRUS LENT AU PRION

Le kuru et la nouvelle variante sont les deux seules EST humaines à transmission orale, ce qui leur confère des points communs, bien qu'elles gardent chacune leurs particularités. Les principaux déterminismes du phénotype, pour les EST infectieuses, sont : la voie d'inoculation, le terrain génotypique de l'individu et la souche de prion. La voie commune classique de transmission de ces deux pathologies permet de se concentrer sur les deux autres paramètres ; l'épidémie de kuru peut alors nous servir de modèle d'étude, afin de mieux comprendre la nouvelle variante, et essayer d'évaluer les éventuelles évolutions de cette maladie émergente.

2 - 1 – Expression phénotypique : comparaison clinique entre le kuru et la Nouvelle Variante

2 - 1 - 1 - Symptomatologie

La nouvelle variante est caractérisée par un début clinique plutôt d'ordre psychiatrique, alors que le kuru a une présentation d'abord neurologique à type d'ataxie, dans le cadre d'un syndrome cérébelleux progressif, et accompagnée de tremblements. Les signes neurologiques de la nouvelle variante n'apparaissent qu'après 4 à 6 mois d'évolution, associant également un syndrome cérébelleux et un syndrome pyramidal, mais le tableau apparaît moins dominé par les mouvements anormaux.

Dans le kuru, après quelques mois d'évolution, apparaît une labilité émotionnelle avec rires et pleurs, la démence n'étant que très tardive, voire absente, alors que dans la nouvelle variante, le syndrome démentiel s'installe plus précocement et apparaît systématiquement avant le décès.

La durée d'évolution de la nouvelle variante est un peu plus longue que celle du kuru : alors qu'elle est en moyenne de 16 mois (pouvant aller jusqu'à 38 mois) pour la vMCJ, les malades du kuru meurent en 6 mois, au maximum un an.

2 - 1 - 2 - Anatomo-pathologie

Les deux maladies expriment les caractères communs à toutes les EST, avec cependant des variations de fréquence et de répartition des différents types de lésion.

Alors que les formes iatrogènes par inoculation centrale ressemblent à la description classique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, avec des lésions corticales prédominantes, les EST par inoculation périphérique orale engendrent des lésions plus sévères du cervelet et des noyaux gris centraux, avec formation de plaques dans le cervelet et le cerveau.

La spongiose, la perte neuronale et l'astrocytose intéressent particulièrement, en proportions variables, les noyaux gris centraux et la couche granulaire du cervelet ; la nouvelle variante n'atteint que très peu la couche moléculaire du

cervelet. Elle lèse par contre plus volontiers le cortex cérébral que le kuru ne le fait. Cette répartition anatomo-pathologique explique assez bien les différences cliniques en résultant.

Les dépôts de PrPres sont de prédominance périneuronale et dendritique. Les plaques-kuru sont retrouvées dans les deux pathologies, mais les plaques florides, extrêmement caractéristiques de la nouvelle variante, sont également représentées, bien que très rarement, dans le kuru. On constate également des petits dépôts de PrPres dans la substance blanche du tronc cérébral et de la moelle épinière cervicale, signant l'origine infectieuse par invasion périphérique de ces deux EST.

2 - 1 - 3 - Paraclinique

Les EST n'ont que très peu de traduction à travers les examens paracliniques. Les études sur le kuru ne comportent pas d'électroencéphalogramme, alors que cette technique existait déjà.

2 - 2 - Terrain génétique et durée d'incubation

Aucune de ces deux maladies n'est en rapport avec une mutation génétique. Par contre, on retrouve le rôle, omniprésent dans les EST, du polymorphisme au codon 129.

Dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène périphérique par l'hormone de croissance, l'homozygotie au codon 129, tout particulièrement l'homozygotie valine, prédispose à une plus grande susceptibilité au prion, avec une durée d'incubation plus courte ; dans le cas du kuru, c'est l'homozygotie méthionine qui est à l'origine de ces paramètres, l'homozygotie valine semblant correspondre aux plus longues durées d'incubation. Pour l'instant, tous les patients atteints par la nouvelle variante se sont avérés homozygotes pour la méthionine en position 129, ce qui semble leur conférer également une sensibilité particulière.

A partir de cette constatation, deux possibilités évolutives sont envisageables :

- Soit seuls les sujets homozygotes M/M sont assez sensibles à l'ESB pour développer la maladie : dans ce cas, seuls les sujets ayant ce terrain génotypique pourraient, en situation d'exposition, être atteints par vMCJ (c'est-à-dire que moins de 40% de la population caucasienne serait susceptible) ; ainsi, l'épidémie se tarirait assez vite, suivant une cinétique comparable à celle de l'épizootie de l'ESB chez les bovins, voire plus courte. En effet, si les premiers porteurs de vMCJ avaient été contaminés au début de l'incubation de l'ESB chez les bovins, les cinétiques seraient comparables ; par contre, si les premiers cas observés en 1994 correspondaient à des contaminations ayant eu lieu au pic de l'épidémie d'ESB (1988-1990), lorsque les doses d'exposition étaient devenues suffisantes, l'incidence de vMCJ pourrait alors vite décroître.

- Soit les porteurs des autres génotypes présentent juste une durée d'incubation plus longue, mais développeront la maladie ; c'est-à-dire que, comme pour le kuru, lorsque l'épidémie aura « épuisé » les sujets les plus sensibles, elle absorbera ensuite les porteurs des autres génotypes. Dans ce cas, l'épidémie de vMCJ serait beaucoup plus importante, avec des durées d'incubation bien plus longues que celles observées actuellement. L'évolution pourrait alors se faire par vagues, englobant successivement les différents génotypes. L'apparition de malades porteurs des autres polymorphismes possibles au codon 129 signerait une maturation de l'épidémie.

La question qui peut alors se poser est de savoir si le développement de vMCJ auprès d'autres génotypes entraînerait une modification phénotypique de la maladie (hormis la durée d'incubation). Ce n'est pas le cas pour les iMCJ-hGH, mais, dans l'exemple du kuru, la présence d'une valine en position 129 détermine une réduction du potentiel de formation des dépôts de prion sous forme de plaques. Par analogie, les hypothétiques cas de vMCJ chez les sujets ayant une valine en 129 ne présenteraient peut-être pas toujours les nombreuses plaques florides

habituellement observées.

2 - 3 - Nature de l'agent

2 - 3 - 1 - Niveaux de glycosylation

Les deux pathologies réalisent, de part et d'autre, des tableaux cliniques très stéréotypés, laissant penser que, pour chacune de ces pathologies, il n'existerait qu'une seule souche de prion. Cette donnée est confirmée pour la vMCJ où le prion est toujours de type 4, de même que le prion de l'ESB. Les études en western blot n'ont, par contre, pas été réalisées à l'époque du kuru ; cependant, on pourrait s'attendre à des résultats homogènes, du fait que l'épidémie s'est propagée à partir de UN cas sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob, dans une population ayant une certaine uniformité génétique.

La similitude entre le kuru et certaines formes sporadiques de MCJ laisserait supposer un type 2. L'étude récente de deux cerveaux de malades du kuru a montré un même type 2A, et les expérimentations animales d'inoculations en série ont mis en évidence la maintenance des caractères phénotypiques au cours des passages successifs ; bien évidemment, ce problème ne se pose pas dans le cadre de la nouvelle variante, sauf en cas de transmission iatrogène.

Il faut rappeler l'hypothèse d'un type 5, qui surviendrait théoriquement, si la nouvelle variante s'étendait aux sujets présentant au moins une valine sur un des deux allèles, dans le cadre du polymorphisme du codon 129.

2 - 3 - 2 - Barrière d'espèces

Par contre, une différence fondamentale entre les deux épidémies réside dans la nature du prion originel. Le kuru ne s'est jamais heurté à la barrière d'espèces, la transmission étant exclusivement inter-humaine.

A l'opposé, comme la nouvelle variante trouve son origine dans l'épidémie bovine d'encéphalopathie spongiforme, le prion bovin doit, pour chaque contamination, imprimer sa modification conformationnelle à la protéine prion naturelle humaine.

Cette barrière d'espèces est un argument en faveur de plus longues durées d'incubation de la nouvelle variante, par rapport au kuru.

2 - 4 - Quelques précisions sur la contamination

2 - 4 - 1 - Produits contaminants

L'infectiosité des tissus siège essentiellement dans le système nerveux central, ainsi que, à moindre degré, dans d'autres organes périphériques déjà énumérés, en rapport avec la voie orale de contamination.

L'incidence de l'épidémie de kuru s'explique par la consommation des organes ayant le plus haut titre d'infectiosité (cerveau : 10^8 U. inf./g), en quantité généralement conséquente. Dans le cas de la nouvelle variante, les doses infectieuses auxquelles sont soumis les carnivores sont moindres : les tissus habituellement consommés sont peu infectants (d'après la classification O.M.S), mais ils peuvent être souillés lors des découpes par des résidus de parties anatomiques riches en prion. Cependant, il est vrai que les tissus contaminants, actuellement interdits à la consommation, ont abondamment été utilisés pour la fabrication, dans notre société de consommation, de produits alimentaires « synthétiques » ; ainsi, on recense un cas de nouvelle variante chez une patiente végétarienne, vraisemblablement contaminée par une vinaigrette industrielle épaissie à la moelle de bœuf à l'ESB.

2 - 4 - 2 - Voies de contamination

Le kuru est classiquement décrit comme une EST orale, mais il apparaît que sa transmission périphérique par voie cutanéomuqueuse n'était certainement pas

négligeable : la seule manipulation, avec des mains blessées, des cerveaux, ayant un haut degré d'infectiosité, suffit à la transmission de la maladie, d'autant plus que la voie cutanée est bien plus infectante que la voie orale, nécessitant un inoculat moindre, et entraînant une pathologie avec durée d'incubation bien plus courte. Les auteurs précisait, en décrivant cette voie de transmission, que les indigènes ne se lavaient que très rarement ; avec les données actuelles sur la résistance du prion dans l'environnement, ce paramètre ne semble pas entrer en ligne de compte.

En ce qui concerne la nouvelle variante, J. VERDRAGER a beau décrire des « adolescents boutonneux grattant leur acné et leur nez avec des doigts contaminés par de très infectieux homogénats de cerveaux bovins infectés par l'ESB, poolés et utilisés pour la fabrication de hamburgers », il ne semble pas que la voie cutanée puisse être retenue. La transmission de l'ESB par voie cutanée appartient plutôt aux possibles MCJ professionnelles, avec un tableau clinique qui serait probablement modifié.

Enfin, on peut attirer l'attention du lecteur sur le problème de durée d'incubation. Le kuru, qui cumule tous les facteurs de risque de transmission (contamination inter-humaine, à partir de tissus extrêmement infectants, par voie orale, voire cutanéomuqueuse), a une durée d'incubation minimale de 5 ans, correspondant peut-être aux contaminations par voie cutanée ; elle peut atteindre 20, voire 40 ans. A l'opposé, la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, dont le lien avec l'ESB est établi, est la résultante du franchissement d'une barrière d'espèces, s'effectuant à chaque contamination ; les titres infectieux des tissus consommés ne sont certainement que rarement élevés, et la voie de transmission apparaît strictement orale. Tous ces facteurs devraient, théoriquement, être en faveur de durées d'incubation encore plus élevées que celles du kuru, à moins que l'homozygotie méthionine soit le seul génotype assez sensible au prion pour permettre le développement de la maladie.

Tous ces éléments tendent à montrer que l'élément le plus déterminant dans la constitution des caractères phénotypiques de l'EST serait, en définitive, le type de prion.

ESST infectieuses par inoculation périphérique

	Kuru	Nouvelle variante	MCJ iatrogène post-hGH
Importance de l'épidémie	environ 3000 cas	115 cas à ce jour	130 cas à ce jour
Localisation géographique	Région du Kuru Papouasie-Nouvelle Guinée	Grande Bretagne - France Irlande	Monde entier (Pays développés)
Période	XXème siècle pic en 1957	1er cas en 1994 évolution ?	1er cas en 1984 pic en 1992
Population cible	enfants et adultes jusqu'à 60 ans (en moyenne 40 ans)	adultes jeunes : 29 ans (14 à 70 ans)	grands enfants et adolescents
Durée de la maladie	< à 1 an (3 à 9 mois en moyenne)	16 mois (7 à 38 mois)	1 à 3 ans
Durée d'incubation	4 à 40 ans	inconnue > à 5 ans	18 mois à 15 ans (voire plus)
Voie d'inoculation (périphérique)	orale et cutanéomuqueuse	orale	intra-musculaire ou sous-cutanée
Barrière d'espèce	non	oui	non
Souche de prion	2 A (supposée)	4 (hypothèse souche 5)	1 (M/M) et 3 (M/V et V/V)
Prédisposition génétique (polymorphisme codon 129)	homozygotie Met/Met : baisse de durée d'incubation augmentation de susceptibilité	homozygotie Met/Met : seul génotype représenté à ce jour	homozygotie (notamment Valine) : baisse de durée d'incubation augmentation de susceptibilité
Signes cliniques (évolution)	début neurologique : ataxie, syndr. cérébelleux, tremblements, myoclonies. puis labilité émotionnelle. démence tardive ou absente	début psychiatrique : dépression, anxiété, délire. puis syndr. cérébelleux et syndr. pyramidal. démence tardive	début neurologique ataxie, tremblements. puis troubles cognitifs détérioration intellectuelle tardive
Anatomo-pathologie :			
- localisation des lésions	cervelet - noyaux gris centraux cortex cérébral	cortex cérébral - noyaux gris centraux - cervelet	cervelet
- type de plaques	plaques Kuru (1) rares plaques florides (2)	plaques Kuru et nombreuses plaques florides	plaques Kuru abondantes
- localisation des plaques	(1) : couche granulaire du cortex cérébelleux (2) : couche moléculaire du cortex cérébelleux	couche moléculaire du cortex cérébelleux	cervelet

Les différentes ESST

	sMCJ	fMCJ	SGSS	IF	Kuru	vMCJ
fréquence ou nombre de cas	0,5 à 1,5 cas pour 1 million d'habitants par an	5 à 10 % des cas de MCJ	1 à 10 cas pour 100 millions d'hab. par an	20 familles 7 cas sporadiques	environ 3000 cas	130 cas à ce jour
âge moyen de révélation (âges extrêmes)	61 ans (16 à 83 ans) rare avant 40 ans	50 ans (20 à 80 ans)	avant 50 ans	48 ans (20 à 71 ans)	40 ans (et enfants)	29 ans (14 à 70 ans)
durée moyenne de la maladie	environ 1 an	1 à 5 ans	2 à 10 ans	14 mois (6 à 33 mois)	3 mois à 1 an	14 mois (7 à 38 mois)
mécanisme d'apparition du prion	stochastique	génétique	génétique	génétique ou stochastique	infectieux	infectieux (terrain génétique probable)
premiers signes cliniques	troubles cognitifs ou syndr. cérébelleux ou les deux démence myoclonies	variables selon mutation. Similarités avec sMCJ	ataxie démence tardive (sauf forme démentielle)	insomnie dysautonomie ataxie démence tardive	ataxie syndr. cérébelleux myoclonies démence tardive	troubles thyroïdiques et psychiatriques démence tardive
possibilité EEG périodique	oui	oui (moins fréquente que sMCJ)	non	modifications non périodiques	inconnue	non
anato-mo-pathologie	vacuolisation généralisée de la substance grise et gliose plaques rares	proches de sMCJ plus de plaques que sMCJ	plaques immuno-réactives anti PrP gliose peu de spongiose	gliose thalamique perte neuronale pas de vacuolisation pas de plaques	plaques Kuru (cervelet)	plaques florides et spongiose diffuse (cervelet)

CONCLUSION

Le Kuru et la Nouvelle Variante apparaissent bien comme deux entités pathologiques distinctes : le type de prion, régi par son niveau de glycosylation, est à l'origine d'une différence phénotypique entre les deux maladies. Le terrain génotypique de l'hôte est, par lui-même, plus ou moins équivalent pour les deux épidémies, puisque le groupe des Foré présente une répartition des polymorphismes au codon 129 superposable à celle observée dans la population caucasienne. Par contre, l'élément déterminant serait la différence génétique entre le tissu infectant et l'hôte, c'est-à-dire la barrière d'espèces entre les deux PrPc ; alors que l'épidémie de kuru est cantonnée à l'espèce humaine, le prion responsable de la nouvelle variante est d'origine bovine, nécessitant le franchissement de la barrière d'espèces à chaque contamination.

Enfin, après une étude plus approfondie du kuru, il est mis en évidence que sa voie d'inoculation n'est pas exclusivement orale ; cette maladie est bien transmise au cours des rites funéraires, mais le cannibalisme n'en est pas le seul vecteur : c'est la manipulation des cerveaux, au cours des cérémonies mortuaires, qui serait la pratique la plus contaminante, par voie de transmission cutanéomuqueuse.

Malgré toutes ces divergences, il est possible de faire le parallèle entre ces deux pathologies en terme de type d'épidémie et de possibilités évolutives.

L'éventualité du développement chez l'homme de maladies de Creutzfeldt-Jakob, causées par le passage dans la chaîne alimentaire d'animaux porteurs d'encéphalopathies spongiformes, avait déjà été évoquée en 1977, par analogie avec l'épidémie de kuru. Seulement, à cette époque, le kuru était déjà une histoire ancienne... qui fut peut-être un peu vite oubliée. Entre-temps, la civilisation occidentale a substitué aux croyances et rites ancestraux une religion beaucoup plus

matérialiste, qui est celle de l'économie, à l'origine de la crise de la maladie de la vache folle et de l'émergence de la nouvelle variante.

Pour cette petite cousine occidentale comme pour le kuru, la seule thérapeutique reste, à nos jours, l'éradication des situations pouvant induire la transmission du prion.

Le paradoxe de cette étude réside dans le fait que ce sont de nouvelles découvertes relatives à une maladie tropicale presque éteinte qui peuvent nous aider à mieux comprendre une pathologie émergeant actuellement dans nos sociétés contemporaines occidentales.

LISTE DES ABREVIATIONS

ESST : Encéphalopathie Spongiforme Subaiguë Transmissible

EST : Encéphalopathie Spongiforme Transmissible (ces deux termes sont indifféremment utilisés)

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob

sMCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

fMCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale

iMCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène

iMCJ-hGH : Maladie de Creutzfeldt-Jakob par injections d'hormone de croissance

vMCJ : Nouvelle Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob

SGSS : Syndrome de Gertsman-Straüssler-Scheinker

IFF : Insomnie Fatale Familiale

ESB : Encéphalopathie Bovine spongiforme

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ATNC : Agent Transmissible Non Conventionnel

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NGF : Neuronal Growth Factor

EEG : Electro-Encéphalogramme

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NFS : Numération Formule Sanguine

M : Met : Méthionine

V: Val : Valine

Lorsqu'on parle de polymorphisme méthionine/valine au/du codon 129, il s'agit d'un raccourci de langage pour faire référence au polymorphisme Adénine/Guanine d'un nucléotide du codon 129 appartenant au gène PRNP, qui détermine la présence d'un acide aminé alternatif méthionine ou valine, en position 129 sur la protéine PrP résultant de la traduction.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **ALPERS M, GAJDUSEK DC** : changing patterns of Kuru : epidemiological changes in the period of increasing contact of the Fore People with Western Civilization. *Am J Trop Med Hyg*, 1965, 14 : 852-879.
- 2- **ALPERS M** : Kuru in New Guinea : its changing pattern and etiologic elucidation. *Am J Trop Med Hyg*, 1970, 19 : 133-137.
- 3- **ALPEROVITCH A, BARIN F, BEGAUD B, BELOUCIF S, BILLETTE de VILLEMEUR T, BROWN P, BUSSEL A, CONSEILLER C, DOBBELAER R, DORMONT D, ELOIT M, GOUEMAND J, GRUEL Y, IFRAN N, RIGAUD P, SETBON M** : Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante par le sang et ses dérivés à la demande de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS). Rapport du comité d'experts du 11 décembre 2000 (Paris).
- 4- **ANDERSON W** : The possession of kuru : medical science and biocolonial exchange. *Comp Stud Soc Hist*, 2000, 42 : 713-744.
- 5- **ANTOINE JC, MICHEL D, BERTHOLON P** : CJD after extracranial dura mater embolization for a nasopharyngeal angiofibroma. *Neurology*, 1997, 48 : 1451-1453.
- 6- **BASLER K, OESCH B, SCOTT M, WESTAWAY D, WALCHLI M, GROTH DF, Mc KINLEY MP, PRUSINER SB, WEISSMANN C** : Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell*, 1986, 46 : 417-428.

- 7- **BEAUVAIS P, BILLETTE de VILLEMEUR T** : Maladies à prion ou encéphalopathies spongiformes transmissibles. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier : Paris). Neurologie 17-056-A-40, 1999, 16 p.
- 8- **BEEKES M, BALDAUF E, DIRINGER H** : Pathogenesis of scrapie in hamster after oral and intraperitoneal infection in **COURT L, DODET B** : TSSE prion diseases (Elsevier : Paris), 1996 : 143-150.
- 9- **BENNETT JH, RHODES FA, ROBSON HN** : A possible genetic bases for kuru. Am J Hum Genet, 1959, 11 : 169-187.
- 10- **BERNDT RM** : Reaction to contact in the Eastern Highlands of New Guinea. Oceania, 1954, 24 : 206.
- 11- **BILLETTE de VILLEMEUR T, DESLYS JP, PRADEL A** : CJD from contaminated GH extracts in France. Neurology, 1996, 47 : 690-695.
- 12- **BONS N, MESTRE-FRANCES N, BELLI P, CATHALA S, GAJDUSEK DC, BROWN P** : Natural and experimental oral infection of nonhuman primates by bovine spongiform encephalopathy prion. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96 : 4046-4051.
- 13- **BROWN DR, QIN K, HERMS JW** : The cellular prion-protein binds copper in vivo. Nature, 1997, 390 : 684-687.
- 14- **BROWN P** : The risk of blood-borne Creutzfeldt-Jakob disease. Dev Biol Stand, 2000, 102 : 53-59.

- 15- **BROWNELL B, OPPENHEIMER DR** : an ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1965, 28 : 350-361.
- 16- **BRUCE ME, WILL RG, IRONSIDE JW, Mc CONNELL I, DRUMMOND D, SUTTIE A, Mc CARDLE L, CHREE A, HOPE J, BIRKETT C, COUSENS S, FRASER H, BOSTOCK CJ** : Transmission to mice indicates that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 1997, 389 : 498-501.
- 17- **CAUGHEY B, CHESEBRO B** : Prion Protein and the transmissible spongiform encephalopathy. *Trends Cell Biol*, 1997, 7 : 56-62.
- 18- **CERVENAKOVA L, GOLDFARB LG, GARRUTO R, LEE HS, GAJDUSEK DC, BROWN P** : Phenotype-Genotype studies in Kuru : implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95 : 13239-13241.
- 19- **COLLINGE J, SIDLE KC, MEADS J** : Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of new variant CJD. *Nature*, 1996, 383 : 685-690.
- 20- **COLLINGE J** : Human prion diseases and bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Hum Mol Genet*, 1997, 6 : 1699-1705.
- 21- **COLLINGE J** : Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 1999, 354 : 317-323.
- 22- **COMER PJ** : Assessment of the risk of exposure to vCJD infectivity in blood and blood products: final report for the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee and the Department of Health. London : Det Norske Veritas, 1999.

- 23- **COULTHART MB, CASHMAN NR** : Variant Creutzfeldt-Jakob disease : a summary of current scientific knowledge in relation to public health. *CMAJ*, 2001, 165 : 51-58.
- 24- **COUSENS SN, VYNNYCKY E, ZEIDLER M, WILL RG, SMITH PG** : Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature*, 1997, 385: 197-198.
- 25- **CREANGE A, GRAY F, CESARO P, ADLE-BIASSETTE H, DUVOUX C, CHERQUI D, BELL J, PARCHI P, GAMBETTI P, DEGOS JD** : CJD after liver transplantation. *Ann Neurol*, 1995, 38 : 269-272.
- 26- **CREUTZFELDT HG** : Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 1920, 57 : 1-18.
- 27- **CUILLE J, CHELLE PL** : La tremblante du mouton est bien inoculable. *C R Acad Sci*, 1938, 206 : 1687-1688.
- 28- **De ARMOND SJ, PRUSINER SB**: Prion disease in **GRAHAM DI, LANTOS PL**: *Greenfield's pathology (Arnold -London)*, 6th edition, 1997: 235-280.
- 29- **DEFEBVRE L, DESTEE A, CARON J** : CJD after an embolization of intercostal arteries with cadaveric dura mater suggesting a systemic transmission of the prion agent. *Neurology*, 1997, 48 : 1470-1471.
- 30- **DESLYS JP, LASMEZAS CI, STREISCHENBERGER N, HILL A, COLLINGE J, DORMONT D, KOPP N** : New variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Lancet*, 1997, 349 : 30-31.
- 31- **DICKSON D, BROWN P** : Multiple prion types in the same brain : is a molecular diagnosis of CJD possible?. *Neurology*, 1999, 53 : 1903-1904.

- 32- **DUFFY P, WOLF J, COLLINS G, De VOE AG, STREETEN B, COWEN D** : Letter : Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med, 1974, 290 : 692-693.
- 33- **GAJDUSEK DC, ZIGAS V** : Kuru : Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highland of New Guinea. Am J Med, 1959, 26 : 442-469.
- 34- **GAJDUSEK DC** : Kuru : Monographie (éditeur : m.p.). Ordinary meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygien. Manson House - 26 Portland place - London W1 on thursday 21th February 1963 : 169 p.
- 35- **GAJDUSEK DC, GIBBS CJ Jr, ALPERS M** : Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. Nature, 1966, 209 : 794-796.
- 36- **GAJDUSEK DC, SORENSON ER, MEYER J** : A comprehensive cinema record of disappearing kuru. Brain, 1970, 93 : 65-76.
- 37- **GAJDUSEK DC, GIBBS CJ Jr** : Familial and sporadic chronic neurological degenerative disorders transmitted from man to primates. Adv Neurol, 1975, 10 : 291-317.
- 38- **GAJDUSEK DC** : Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science, 1977, 197 : 943-960.
- 39- **GERTSMANN J, STRAUSSLER E, SCHEINKER I** : Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems zugleich ein Beitrag zur frage des vorzeitigen lokalen Alterns. Z Neurol, 1936, 154 : 736-762.

- 40- **GHANI AC, FERGUSON NM, DONNELLY CA, HAGENAARS TJ, ANDERSON RM** : Estimation of the number of people incubating variant CJD. *Lancet*, 1998, 352 : 1353-1354.
- 41- **GHANI AC, FERGUSON NM, DONNELLY CA, ANDERSON RM** : Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature*, 2000, 406 : 583-584.
- 42- **GIBBS CJ Jr, GAJDUSEK DC, ASHER DM, ALPERS MP, BECK E, DANIEL PM, MATTHEWS WB** : Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy) : transmission to the chimpanzee. *Science*, 1968, 161 : 388-389.
- 43- **GLASSE R** : Cannibalism in the Kuru region of New Guinea. *Trans NY Acad Sci*, 1967, 29 : 748-754.
- 44- **GLASSE R** : Medical Anthropology : the social effect of Kuru. *Papua and New Guinea Medical Journal*. 1964 ; 7-1 : 36-47.
- 45- **GOLDFARB LG, PETERSEN RB, TABATON M** : FFI and familial CJ disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*, 1992, 258 : 806-808.
- 46- **GOLDMANN W** : PrP gene and its association with spongiform encephalopathies. *Br Med Bull*, 1993, 49 : 839-859.
- 47- **GOODFIELD J** : Cannibalism and Kuru. *Nature*, 1997, 387 : 841.
- 48- **GRABOW JD, CAMPBELL RJ, OKAZAKI H, SCHUT L, ZOLLMAN PE, KURLAND LT** : a transmissible subacute spongiform encephalopathy in a visitor of the Eastern Highlands of New Guinea. *Brain*, 1976, 99 : 637-658.

- 49- **GULDBRANDT J** : Découverte d'une maladie énigmatique : Le Kuru. Réalités, 1964, 219 : 52-55.
- 50- **HADLOW WJ** : Scrapie and kuru. Lancet, 1959, 2, 289-290.
- 51- **HAINFELLNER JA, BRANTNER-INTHALER S, CERVENAKOVA L** : The original Gertsman-Straüssler-Scheinker family of Austria : divergent clinicopathological phenotypes but constant PrP genotype. Brain Pathol, 1995, 5 : 201-211.
- 52- **HAINFELLNER JA, LIBERSKI PP, GUIROY DC, CERVENAKOVA L, BROWN P, GAJDUSEK DC, BUDKA H** : Pathology and immunocytochemistry of a Kuru brain. Brain Pathol, 1997, 7 : 547-553.
- 53- **HEDGE RS, MASTRIANNI JA, SCOTT MR** : A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. Science, 1998, 279 : 827-834.
- 54- **HEDGE RS, TREMBLAY P, GROTH D, De ARMOND SJ, PRUSINER SB, LINGAPPA VR** : Transmissible and genetic prion diseases share a common pathway of degeneration. Nature, 1999, 402 : 822-826.
- 55- **HEIDENHAIN A** : Klinische und anatomische utersuchungen über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems im praesenium. Z Gesamte Neurol Psychiatr, 1929, 118 : 49.
- 56- **HILL AF, DESBRUSLAIS M, JOINER S, SIDLE KC, GOWLAND I, COLLINGE J, DOEY LJ, LANTOS P** : The same prion strain causes vCJD and BSE. Nature, 1997, 389 : 448-450, 526.

- 57- **HILL AF, ZEIDLER M, IRONSIDE JW, COLLINGE J** : diagnosis of the new variant CJD by tonsil biopsy. *Lancet*, 1997, 349 : 99-100.
- 58- **HILL AF, BUTTERWORTH RJ, JOINER S, JACKSON G, ROSSOR MN, THOMAS DJ** : Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999, 353 : 183-189.
- 59- **HILTON DA, FATHERS E, EDWARDS P, IRONSIDE JW, ZAJICEK J** : Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 1998, 352 : 703-704.
- 60- **HORNABROOK RW, MOIR DJ** : Kuru : epidemiological trends. *Lancet*, 1970 2 : 1175-1179.
- 61- **HOUSTON F, FOSTER JD, CHONG A, HUNTER N, BOSTOCK CJ** : Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet*, 2000, 356 : 999-1000.
- 62- **HSIAO K, SCOTT M, FORSTER D** : Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein of GSS syndrome. *Science*, 1990, 250 : 1587-1590.
- 63- **HSICH G, KENNEY K, GIBBS CJ, LEE KH, HARRINGTON MG** : The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*, 1996, 335 : 924-930.
- 64- **HUILLARD d'AIGNAUD JN** : Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001, 294 : 1729-1731.

- 65- **JAKOB A** : Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Z Ges Neurol Psychiat, 1921, 64 : 147-228.
- 66- **KIMBERLIN RH**: Scrapie agent, prions or virinos?. Nature, 1982, 297 : 107-108.
- 67- **KLATZO I, GAJDUSEK DC** : Pathology of kuru. Lab invest, 1959, 8 : 799-847.
- 68- **KLITZMAN R** : Sorcery and Science : responses to kuru and other epidemics. West J Med, 1999, 171 : 204-206.
- 69- **KOCISKO DA, COME JH, PRIOLA SA** : Cell-free formation of protease resistant prion-protein. Nature, 1994, 370 : 471-474.
- 70- **KOMPOLITI K, GOETZ CG, GAJDUSEK DC, CUBO E** : Movement disorders in Kuru. Mov disord, 1999, 14 : 800-804.
- 71- **KOPP N, TISSOT-GUERRAZ F, BARON** : Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Maladie de la vache folle (Ellipses - Paris), 1998, 95 p.
- 72- **LANTOS PL, BHATIA K, DOEY LJ, AL-SARRAJ S, DOSHI R, BECK J, COLLINGE J** : Is the neuropathology of new variant Creutzfeldt-Jakob disease and Kuru similar ?. Lancet, 1997, 350 : 187-188.
- 73- **LAURENT M** : L'exemplaire histoire du Kuru. Médecine/Sciences, 1999, 15 : 545-550.

- 74- **LEE HS, BROWN P, CERVENAKOVA L, GARRUTO RM, ALPERS MP, GAJDUSEK DC, GOLDFARB LG** : Increased susceptibility to kuru of carriers of the PRNP 129 Methionine/Methionine Genotype. *J Infect Dis*, 2001, 183 : 192-196.
- 75- **LIAUTARD JP** : A model of conformational education by molecular chaperones as an hypothesis for prion propagation in **COURT L, DODET B** : TSSE prion diseases (Elsevier : Paris), 1996 : 281-292.
- 76- **LIBERSKI PP, GAJDUSEK DC** : Kuru : forty years later, a historical note; *Brain Pathol*, 1997, 7 : 555-560.
- 77- **LLEDO PM** : Histoire de la vache folle (Puf - Paris), 2001, 158 p.
- 78- **LUGARESI E, MEDORI R, MONTAGNA P** : Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*, 1986, 315 : 997-1003.
- 79- **Mc LEAN CA, IRONSIDE JW, ALPERS MP, BROWN PW, CERVENAKOVA L, ANDERSON RM, MASTERS CL** : Comparative neuropathology of Kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease : evidence for strain of agent predominating over genotype of host. *Brain Pathol*, 1998, 8 : 429-437.
- 80- **MASTRIANNI JA, NIXON R, LAYZER R** : Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med*, 1999, 340 : 1630-1638.
- 81- **MASTRIANNI JA, ROOS RP** : The Prion diseases. *Semin Neurol*, 2000, 20 : 337-352.

- 82- **MEDORI R, GAMBETTI P, MONTAGNA P** : Familial progressive insomnia, impairment of the autonomic functions, degeneration of thalamic nuclei : a new disease?. *Neurology*, 1985, 35 : 145.
- 83- **MERZ PA, ROHWER RG, KASCSAK RJ** : infection specific particle from a unconventional slow virus disease. *Science*, 1984, 225 : 437-440.
- 84- **MOORE RC, LEE IY, SILVERMAN GL** : Ataxia in prion protein (PrP)-deficient mice is associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel. *J Mol Biol*, 1999, 292 : 797-817.
- 85- **MOSER M, OESCH B, BUËLLE H** : An anti-prion protein?. *Nature*, 1993, 362 : 213-214.
- 86- **N'GUYEN J, BALDWIN MA, COHEN FE, PRUSINER SB** : Prion protein peptides induce alpha-helix to beta-sheet conformational transitions. *Biochemistry*, 1995, 34 : 4186-4192.
- 87- **OWEN F, POULTER M, COLLINGE J, CROW TJ** : Codon 129 changes in the prion protein gene in Caucasians. *Am J Hum Genet*, 1990, 46 : 1215-1216.
- 88- **OZEL M, DIRINGER H** : small virus-like structure in fractions from scrapie hamster brain. *Lancet*, 1994, 343 : 894-895.
- 89- **OZEL M, XI YG, BALDAUF E** : Small virus-like structure in brains from cases of sporadic and familial CJ disease. *Lancet*, 1994, 344 : 923-924.
- 90- **PARCHI P, CASTELLANI R, CAPELLARI S** : Molecular basis of phenotypic variability in sporadic CJD. *Ann Neurol*, 1996, 39 : 767-778.

- 91- **PARCHI P, CAPELLARI S, CHENG SG, PETERSEN RB, GAMBETTI P, KOPP N, BROWN P, KITAMOTO T, TATEISHI J, GIESE A, KRETZSCHMAR H** : Typing prion isoforms. *Nature*, 1997, 386 : 232-234.
- 92- **PRUSINER SB** : Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982, 216 : 136-144.
- 93- **PRUSINER SB** : Prions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95 : 13363-13383.
- 94- **PRUSINER SB** : Molecular biology and pathogenesis of prion diseases. *Trends Biochem Sci*, 1996, 21 : 482-487.
- 95- **PRUSINER SB** : Prion biology and diseases : laughing cannibals, mad cows, and scientific heresy. *Med Res Rev*, 1996, 16 : 487-505.
- 96- **PUCKETT C, CONCANNON P, CASEY C, HOOD L** : Genomic structure of the human prion protein gene. *Am J Hum Genet*, 1991, 49 : 320-329.
- 97- **RACE R, CHESEBRO B** : Scrapie infectivity found in resistant species. *Nature*, 1998, 392 : 770.
- 98- **RHODES R** : Gourmet cannibalism in New Guinea tribe. *Nature*, 1997, 387 : 841.
- 99- **SIDZINDRE N, THIS B** : Cannibalisme. *Encyclopedia Universalis (Paris)*. Corpus 4, 1995: 894-897.
- 100- **SORENSEN ER, GAJDUSEK DC** : Nutrition in the kuru region I. Gardening, food handling, and diet of the Fore people. *Acta Tropica*, 1969, 26 : 281-330.

- 101- **STEPHEN M** : Consuming the dead : a kleinian perspective on death rituals cross-culturally. *Int J psychoanal*, 1998, 79 : 1173-1194.
- 102- **TELLING GC, SCOTT M, MASTRIANI J** : Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell*, 1995, 83 : 79-80.
- 103- **TOBLER I, GAUS SE, DEBOER T** : Altered circadian activity rythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature*, 1996, 380 : 639-642.
- 104- **VALLERON AJ, BOELLE PY, WILL R, CESBRON JY**: Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United-Kingdom. *Science* 2001, 294: 1726-1728.
- 105- **VERDRAGER J** : Kuru and "new variant" CJD. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1997, 28 : 535-540.
- 106- **WEISSMANN C** : A "unified theory" of prion propagation. *Nature*, 1991, 352 : 679-683.
- 107- **WEISSMANN C, BÜELER H, FISCHER M, AGUET M** : Role of the PrP gene in transmissible spongiform encephalopathies. *Intervirology*, 1993, 35 : 164-175.
- 108- **WEISSMANN C, BÜELER H, SAILER A, FISCHER M, AGUET M, AGUZZI A** : Role of PrP in prion diseases. *Br Med Bull*, 1993, 49 : 995-1011.
- 109- **WESTAWAY D, De ARMONT SJ, CAYETANO-CANLAS J** : Degeneration of skeletal muscle, peripheral nerves, and the central nervous system in

transgenic mice overexpressing wild-type prion proteins. *Cell*, 1994, 76 : 117-129.

110- **WILL RG, IRONSIDE JW** : Oral infection by the bovine spongiform encephalopathy prion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 : 4738-4739.

111- **YON-KAHN J** : Le Prion. *Regards sur la biochimie*, 1996, 3 : 12-18.

112- **ZIGAS V** : Effect of Kuru on pregnancy. *Trop Geogr Med*, 1973, 25 : 262-265.

113- **ZIGAS V** : *Laughing Death : the untold story of Kuru*. (Humana Press - Clifton, New Jersey), 1990, 315 p.

114- [No authors listed] : Cannibalism reveals a vCJD susceptibility. *Trends Mol Med*, 2001, 7 : 11.

SOMMAIRE

PLAN.....	p 6
INTRODUCTION.....	p 14
CHAPITRE 1 : LES ESST.....	p 16
Définitions.....	p 16
Les ESST.....	p 16
Le prion.....	p 19
Historique.....	p 20
Le prion.....	p 23
Propriétés de résistance.....	p 23
Nature de l'agent : PrPres.....	p 24
La protéine normale : PrPc.....	p 27
Transconformation de PrPc en PrPres.....	p 31
Notions de barrière d'espèces et de souche de prion.....	p 36
Déterminismes génétiques.....	p 42
Conclusion.....	p 49
Les encéphalopathies spongiformes transmissibles.....	p 51
Aspects anatomo-pathologiques.....	p 51
Aspects cliniques.....	p 58
La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.....	p 58
Les ESST génétiques.....	p 65
Les maladies de Creutzfeldt-Jakob familiales.....	p 65
Le syndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheinker.....	p 68
L'insomnie fatale familiale.....	p 71
Les ESST acquises ou infectieuses.....	p 75
Le kuru.....	p 75
La nouvelle variante MCJ.....	p 75
Les MCJ iatrogènes.....	p 81
Les MCJ possiblement professionnelles.....	p 90
Synthèse : diagnostics différentiels et démarche diagnostique.....	p 92
Prise en charge thérapeutique.....	p 94

CHAPITRE 2 : LE KURU.....	p 101
Contexte géographique et anthropologique	p 102
Histoire du kuru.....	p 116
Aspects cliniques du kuru.....	p 122
Signes cliniques.....	p 122
Anatomo-pathologie.....	p 130
Terrain génétique.....	p 137
Type de prion.....	p 146
Conséquences sociologiques de l'épidémie.....	p 147
 CHAPITRE 3 : IMPLICATION DES CONNAISSANCES ACQUISES.....	p 148
Du prion au virus lent.....	p 148
Du virus lent au prion.....	p 174
Expression phénotypique.....	p 174
Terrain génétique et durée d'incubation.....	p 176
Nature de l'agent.....	p 178
Quelques précisions sur la contamination.....	p 179
 CONCLUSION.....	p 184
 LISTE DES ABREVIATIONS.....	p 186
 BIBLIOGRAPHIE.....	p 188

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 101.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Ce travail se propose de faire la synthèse des connaissances progressivement acquises sur le kuru, encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible (ESST), qui se développa dans une tribu de Papouasie-Nouvelle Guinée au cours de la première moitié du XXème siècle, à la faveur de rites funéraires au cours desquels était pratiqué le cannibalisme. Dans un premier temps, il s'agit d'une mise au point des données actuelles scientifiques concernant le prion, avec description des différentes ESST. Ensuite, l'étude est recentrée sur le kuru, le contexte anthropologique dans lequel il est survenu, l'historique des recherches qu'il a motivées et les découvertes récentes qu'il engendre encore. Dans un troisième temps, les connaissances acquises lors des deux premiers chapitres seront croisées : les données sur le prion permettront d'abord de reprendre pas à pas et de commenter les premières recherches effectuées sur le kuru. Ensuite, cette maladie exotique presque éteinte sera comparée à une pathologie émergente en occident : la Nouvelle Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; ces deux affections, bien qu'ayant chacune leurs particularités, s'avèrent avoir des points communs de par leur mode de transmission, ce qui permet de proposer quelques hypothèses évolutives sur une pathologie actuellement au centre de bien des interrogations.

Mots-clef :

- Kuru
- Prion
- Encéphalopathie spongiforme
- Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Cannibalisme

Key words :

- Kuru
 - Prion
 - Spongiform encephalopathy
 - Creutzfeldt-Jakob disease
 - Cannibalism
-