

Les infections virales à évolution lente Historique et actualité

par Marc SAVEY*

RÉSUMÉ

L'auteur retrace l'évolution des connaissances concernant la tremblante et les autres maladies à virus lents de la fin du XIX^e siècle à nos jours en insistant tout particulièrement sur les encéphalopathies spongiformes de l'homme et des animaux. Il distingue trois périodes. La période initiale est marquée par les travaux de CUILLE et CHELLE et ceux de SIGURDSSON. La deuxième période est caractérisée par la prise en considération des maladies à virus lents en médecine humaine grâce au rapprochement effectué entre la tremblante, le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob au sein du groupe des encéphalopathies spongiformes subaiguës. La troisième période est dominée par l'apport des techniques les plus modernes de la biologie qui permettent d'aboutir au concept unificateur de prion, alors qu'apparaît une nouvelle affection chez les bovins, l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Mots-clés : Histoire des sciences - Maladies à virus lents - Tremblante - Encéphalopathies spongiformes transmissibles - Prion - Bovins - Ovins.

SUMMARY

SLOW VIRUS DISEASES : PAST, PRESENT AND FUTURE

The author summarise the evolution of knowledge about scrapie and other slow virus diseases from the end of XIX century up to nowadays emphasizing spongiform encephalopathies of man and animals.

Three periods can be identified, Research works of CUILLE and CHELLE and those of SIGURDSSON are the more important of the first period. During the second period human medicin was involved in slow virus diseases thanks to the neuropathological similiraties observed between Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie. Molecular biology allow the emergence of prion concept during the third period which see the emergence of bovine spongiform encephalopathy.

Key words : Sciences history - Slow virus diseases - Scrapie - Transmissible spongiform encephalopathies - Prion - Cattle - Sheep.

* Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 94704 Maisons-Alfort Cedex.

C'est à une véritable leçon de médecine expérimentale que nous convie l'histoire des affections regroupées sous le vocable « maladies virales à évolution lente » ; en effet la plus mystérieuse et la plus célèbre d'entre elle la tremblante identifiée à l'aube du XIX^e siècle représente encore un thème majeur d'investigation à la fin du XX^e [11, 19, 23]. Pendant deux siècles ces maladies auront défrayé la chronique (que l'on songe au Kuru et à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, au Maedi, au SIDA, à l'encéphalopathie spongiforme bovine) puis seront retombés pour des périodes plus ou moins longues dans l'anonymat avant d'entamer un nouveau cycle d'intérêt puis d'indifférence médiatique.

Du point de vue historique qui nous intéresse ici, la période 1936-1954 apparaît comme la plus fondamentale puisqu'elle voit démontrer puis confirmer le caractère inoculable et transmissible de la tremblante, caractériser le Maedi et l'Adénomatoïse pulmonaire, énoncer enfin le concept même de « maladies à virus lents ». Nous utiliserons cette expression puisqu'elle traduit le mieux (y compris dans sa phonétique) l'expression « slow virus diseases » bien qu'elle ne puisse contenir l'ambiguïté de l'expression anglaise et que l'adjectif lent qualifie manifestement la maladie plus que les agents de transmission.

Une nouvelle période semble avoir commencé en 1976, avec la reconnaissance par la communauté scientifique au travers du prix Nobel de GAJDUSEK, de l'importance de ces maladies chez l'homme et plus généralement pour la connaissance des maladies transmissibles.

Le tableau I résume les principales maladies à virus lents aujourd'hui reconnues chez l'homme et les animaux domestiques. Il est intéressant de souligner que la plus anciennement identifiée est la tremblante reconnue en France et en Allemagne depuis le début du XIX^e siècle [19].

L'EPOQUE DES « PERES FONDATEURS »

En fait il faudra attendre la fin du XIX^e siècle (1898) pour que les premières connaissances réellement scientifiques apparaissent. De façon tout à fait symbolique, elles sont produites par un médecin, MOREL et un vétérinaire, BENOIT, tous deux enseignants à Toulouse ; ils vont caractériser la lésion microscopique essentielle de la tremblante (et nous le savons maintenant de ce groupe très particulier de maladies du système nerveux central de l'homme et des animaux que l'on appelle les encéphalopathies spongiformes transmissibles), la dégénérescence vacuolaire des neurones [1]. La réalité et l'importance n'en seront vraiment appréciées et admises que quarante ans plus tard quand HOLMAN et PATTISON, du Moredum Institute à Edinbourg, entreprendront un travail systématique dans ce domaine [19]. Dès le début du XX^e siècle, les connaissances concernant l'épidémiologie, la clinique et l'anatomo-pathologie sont bien établies, en particulier grâce aux travaux de MAC GOWAN (1914) et de STOCKMAN (1926) qui décrivent fidèlement la maladie telle que nous la

connaissions et la distingue de nombreuses autres affections en particulier Louping-III, gales, parasitoses internes... Ces connaissances sont fort bien résumées dans un article de BERTRAND, CARRÉ et LUCAM paru au début de 1937 [2].

Tableau I
Les maladies à virus lents évoluant dans la nature en 1989
chez l'homme et les animaux domestiques

Nom	Espèce (s) cible (s)	Tissu (s) Cible (s)	Étiologie
Tremblante*	ovins/caprius	système nerveux central	A.T.N.C.
Kuru*	homme	idem	idem
Maladie de * Creutzfeldt-Jakob (M.C.J.)	homme	idem	idem
Encéphalopathie* transmissible du vison	visons	idem	idem
Maedi (Visna)	ovins/caprius	poumon	Lentivirus VISNA
Adénomatose pulmonaire	ovins/caprius	poumon	?
Arthrite-encéphalite caprine	caprius	articulations bourses tendineuses	Lentivirus V.A.E.C.
S.I.D.A.	homme	systémique	Lentivirus V.H.I.
Encéphalopathie* spongiforme bovine	bovins central	système nerveux central	A.T.N.C.
Syndrome de Gertsmann-Straüssler- Scheinker (G.S.S.) variant de M.C.J.	homme	idem	idem
* Encéphalopathies spongiformes transmissibles			

Tableau II
Principales caractéristiques des maladies à virus lents
des animaux domestiques

ETIOLOGIE	RETROVIRUS	A.T.N.C.
Epidémiologie descriptive	Maladie lentement contagieuse (contact direct péri partum) et persistante	
Rapport infection/maladie	Beaucoup d'infectés peu de malades	
Diagnostic de l'infection	possible	impossible
Maladie · Incubation · Evolution · Traduction anatomo-pathologie	très longue, plusieurs mois à quelques années lente et progressive aboutissant inéluctablement à la mort limitée à l'appareil ou un tissu	
Traitement	inexistant	
Prophylaxie sanitaire	possible	impossible
Prophylaxie médicale	impossible	

Ces auteurs s'interrogent comme leurs contemporains sur l'étiologie de la tremblante, tentent l'inoculation (sans résultat) [3] et semblent très réservés sur les premiers résultats publiés par CUILLE et CHELLE [6]. En effet à cette date l'expérience n'a été réussie que sur deux brebis alors qu'ils ont mené leur expérience sur 5 adultes (3 brebis, 2 béliers), 7 agneaux, 7 lapins, 6 cobayes, 11 souris et 2 cobayes. En fait ils ont joué de malchance, la seule brebis observée suffisamment longtemps (23 mois) et correctement inoculée ne réagit pas, les autres ovins et animaux de diverses espèces ne sont pas inoculés avec les bons matériaux et surtout ne sont pas observés assez longtemps (un à cinq mois). On découvre là, quasi expérimentalement, combien la notion d'incubation longue (plusieurs années) était complètement étrangère aux infectiologues du moment.

Comment alors les travaux de CUILLÉ et CHELLE [4, 6, 7, 8] ont-ils pu être acceptés aussi facilement en particulier en Grande-Bretagne ? Simplement parce que lorsque les premiers travaux de CUILLÉ et CHELLE sont publiés et connus les chercheurs du Moredum Institute à Edinburg sont en train de vérifier, bien involontairement, leur pertinence. A cette époque un lot de vaccin destiné à prévenir le Louping-III et fabriqué à partir d'un cerveau de brebis atteinte de cette maladie, transmet la tremblante à près de 7 % des brebis vaccinées (18 000). Le cerveau est en effet issu d'une brebis qui était vraisemblablement en fin d'incubation de tremblante. On démontre par la même l'extraordinaire résistance de ce qu'il convient dès lors d'appeler l'Agent de Transmission Non Conventionnel (ATNC) de la tremblante puisqu'il a résisté à l'action du formol pendant 3 mois !

Au même moment un vétérinaire islandais, B. SIGURDSSON, commence à caractériser trois maladies qui viennent d'être importées dans son pays : le Rida (nom local pour la tremblante), le Maedi et l'Adénomatose pulmonaire. Il en entreprend l'éradication. Cette lutte difficile lui permettra d'acquérir une connaissance tout à fait exceptionnelle de ces maladies et de créer le concept des « maladies à virus lents » (slow virus diseases) formellement exposé en 1954 [26]. Ce concept reste remarquablement actuel comme le démontre le tableau II.

L'EMERGENCE DES MALADIES A VIRUS LENTS EN MEDECINE HUMAINE : LES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES SUBAIGUES

CREUTZFELDT décrit en 1920 le premier cas de ce qui deviendra la maladie de Creutzfeldt-Jakob (M.C.J.), le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (G.S.S.) est bientôt rattaché à cet ensemble [21] et GAJDUSEK commence son travail sur le Kuru (1957) [5]. Un événement en fuite, le développement de la tremblante au Canada, aux Etats-Unis et en Australie à la suite d'importations de moutons anglais, au début des années 50 va relancer la recherche et permettre à un anatomo-pathologiste vétérinaire américain, W.J. HADLOW, de visiter le Moredum Institute en 1958 [19]. A son retour aux EUA il est frappé par la ressemblance anatomo-pathologique existant entre le Kuru et la tremblante, il publie en 1959, une lettre dans le Lancet où il conseille d'essayer de transmettre le Kuru aux primates en utilisant la même méthodologie que pour la tremblante chez le mouton. La même année KLATZO, GAJDUSEK et ZIGAS relèvent les similitudes existant entre Kuru et MCJ [21]. A partir de ces deux observations une somme considérable de travail va amener GAJDUSEK et son équipe à réussir la transmission du Kuru aux chimpanzés (1966) puis du Kuru, de la MCJ et de la tremblante à des singes-écureuils (1980) [17].

Parallèlement à ces travaux CHANDLER réussit en 1961 la première transmission de la tremblante à la souris, qui sera ensuite transmise au rat et au hamster doré [19, 23]. Si l'incubation reste longue, elle peut se compter uniquement en mois sur ces animaux beaucoup plus aisés à manipuler que les petits ruminants, il s'agit là d'un progrès décisif pour l'expérimentateur ! Les modalités de contrôle génétique de la durée d'incubation de la maladie vont pouvoir être aussi étudiées et comparées chez la souris et le mouton, pendant que les études sur la nature de l'agent se succèdent sans apporter de véritable solution.

A la fin des années soixante et au début des années soixante-dix, JOHNSON, ainsi que GIBBS et GAJDUSEK, propose le terme d'encéphalopathies spongiformes subaiguës [10, 22] qui regroupe quatre maladies maintenant considérées comme des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), le Kuru, la MCJ (et sa variante syndrome GSS), la tremblante et l'encéphalopathie transmissible du vison.

A la fin de cette période, malgré les progrès accomplis, il n'y a pas de candidats sérieux pour l'agent causal des EST, la tremblante est considérée par certains comme une maladie où l'hérédité joue un rôle essentiel sinon unique [18] et les maladies à virus lents associés aux lentivirus de la famille des retroviridae ne semblent pas particulièrement intéressantes à étudier [9]. L'impatte paraît totale.

LES MALADIES A VIRUS LENTS DE 1976 A 1989 : DES AFFECTIONS CLES POUR LA COMPREHENSION DE NOUVEAUX CONCEPTS EN BIOLOGIE

La mise en place en 1978 d'un contrôle des brebis vivantes importées du continent vers la Grande-Bretagne va relancer l'intérêt des organismes de développement et de recherche vis-à-vis du lentivirus Visna-Maedi. Une technique sérologique fiable l'Immuno-Diffusion en gélose remplace la Fixation du Complément difficile à standardiser [13]. Parallèlement des études sont de nouveau entreprises pour caractériser l'étiologie de l'Adénomatose pulmonaire, mais c'est bien entendu, l'apparition du SIDA chez l'homme et son spectaculaire développement qui vont imprimer aux recherches l'expansion que chacun connaît. On peut néanmoins remarquer que les progrès réels se traduisant par l'apparition de traitement ou de prévention efficaces sont encore peu nombreux.

Par contre dans le domaine des EST, un progrès spectaculaire a été fait : la mise en évidence d'une particule très originale, le Prion (pour *Proteinaceous infectious particle*), lié au développement des EST, quelle que soit l'espèce animale et la maladie en cause [20]. Le Prion est étroitement associé à une glycoprotéine de faible poids moléculaire (27 à 30 kilodaltons) appelée protéine du Prion (PrP27-30). La fabrication des Prions est contrôlée génétiquement (gène existant sur le chromosome 2

de la souris et 20 de l'homme). Dans les cellules saines le produit de ce gène est une protéine PrPc qui ne s'accumule pas dans la cellule, alors que le produit de ce gène chez des animaux atteints de EST est une protéine PrPsc résistante aux protéases, qui par digestion (proteïnase K) donne le PrP 27-30 [21]. Ces unités élémentaires peuvent apparaître en Microscopie Electronique sous formes de fibrilles appelées Scrapie Associated Fibrils (SAF) ou de bâtonnets (10 à 20 nm de diamètre sur 100 à 200 nm de longueur) selon les procédures de purification [14, 15]. On imagine sans peine l'extraordinaire retentissement de ces découvertes qui permettent pour la première fois d'associer aux EST une structure visible en Microscopie Electronique, de comprendre l'influence génétique de l'hôte sur le développement de la maladie et d'expliquer les propriétés très originales des ATNC, en particulier leur résistance tout à fait inhabituelle et l'absence complète de réactions immunologiques, chez le malade.

Des découvertes très récentes dans le syndrome GSS, qui est transmis comme un caractère autosomal récessif, viennent conforter les travaux précédents puisqu'on a découvert dans quatre familles non apparentées victimes de ce syndrome, la même mutation produisant le même changement dans un même codon du gène PrP [12].

Enfin l'identification récente en Grande-Bretagne d'une nouvelle EST chez les bovins, l'encéphalopathie spongiforme bovine [24, 25, 27] a permis de retrouver dans les cerveaux d'animaux atteints des SAF [14] au sein desquels le PrP présente une étroite homologie avec celui de la tremblante. Ceci permet de confirmer les données épidémiologiques qui indiquaient que l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine était très probablement un agent plus ou moins homologue à celui de la tremblante ovine.

Ainsi, cinquante ans après les travaux princeps de CUILLE et CHELLE, les maladies à virus lents restent toujours d'une grande actualité et continuent à générer des problèmes à l'avant-garde de la biologie.

Elles illustrent l'extraordinaire plasticité des maladies infectieuses tout en permettant d'apprécier la sagacité et la créativité des biologistes qui s'efforcent d'en comprendre les mystères.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BENOIT (M.) et MOREL (Ch.). — Note sur les lésions nerveuses de la tremblante du mouton. *Rev. Vét.*, 1898, *XXIII*, 397-400.
- [2] BERTRAND (I.), CARRÉ (H.) et LUCAM (F.). — La tremblante du mouton. *Rec. Méd. Vét.*, 1937, *CXIII*, (1) 540-561.
- [3] BERTRAND (I.), CARRÉ (H.) et LUCAM (F.). — La tremblante du mouton. *Rec. Méd. Vét.*, 1937, *CXIII*, (9), 586-603.
- [4] CHELLE (P.-L.). — Un cas de tremblante chez la chèvre. *Bull. Acad. Vét. de France*, 1942, *15*, 294-295.
- [5] Club de Talloires. — Colloque sur les virus lents organisé le 17 septembre 1978 par la Société de Pathologie Comparée et la Fondation Marcel-Mérieux. Collection Fondation Mérieux, 1979, 79 p.

- [6] CUILLÉ (J.) et CHELLE (P.-L.). — La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable ? *C.R. Acad. Sciences*, Paris, 1936, 203, 1552-1554.
- [7] CUILLÉ (J.) et CHELLE (P.-L.). — La tremblante du mouton est-elle déterminée par un virus filtrable ? *C.R. Acad. Sciences*, Paris, 1938, 206, 1687-1688.
- [8] CUILLÉ (J.) et CHELLE (P.-L.). — La transmission expérimentale de la tremblante à la chèvre. *C.R. Acad. Sciences*, Paris, 208, 1939, 1058-1060.
- [9] DAWSON (M.). — Lentivirus diseases of domestic animals. *J. Comp. Path.*, 1988, 99, (4), 401-419.
- [10] DIANOUX (L.) et MARKOVITS (P.). — Brève revue sur l'agent de la tremblante. *Ann. Rech. Vét.*, 1985, 16, (1), 3-6.
- [11] DICKINSON (A.G.). — Scrapie in sheep and goats in slow virus diseases of animals and man, R.H. Kimberlin Ed, North-Holland, American Elsevier, 1976, 209-241.
- [12] DREYFUS (J.-C.). — Un variant de protéine prion dans une maladie génétique. *Médecine/Sciences*, 1989, 5, (6), 429.
- [13] HAMEURY (C.). — Contribution à l'étude de la prophylaxie du Visna-Mædi en France et à l'étranger. Organisation, résultats. *Thèse Doct. Vét.*, Alfort, 1987, 131 p.
- [14] HOPE (J.), REEKIE (L.J.D.), HUNTER (N.) et coll. — Fibrils from brains of cows with new cattle disease contain scrapie-associated protein. *Nature*, 1988, 336, 390-392.
- [15] KIMBERLIN (R.H.). — Scrapie, the disease and the infectious agent. *Trends in Neurosciences*, 1984, 7, (1), 312-316.
- [16] MACGOWAN (J.P.). — Investigation into the disease of sheep called "scrapie", with special references to its association with sarcosporidiosis, *Blackwood and Sons*, Edinburgh, 1914.
- [17] ORIEUX (Ch.). — Données récentes sur la tremblante, synthèse bibliographique. *Thèse Doct. Vét.*, Alfort, 1987, 113 p.
- [18] PARRY (H.B.). — Scrapie disease in sheep. Oppenheimer Ed., *Academic Press*, London, 1983, 192 p.
- [19] PATTISON (I.H.). — Fifty years with scrapie: A personal reminiscence. *Vet. Rec.*, 1988, 123, 26-27, 661-666.
- [20] PRUSINER (S.B.). — Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982, 216, 136-144.
- [21] PRUSINER (S.B.). — Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 25, 1571-1581.
- [22] SAVEY (M.) et ESPINASSE (J.). — Scrapie in the sheep and laboratory animals : suitability of the sheep model for the study of slow virus diseases. *Vet. Sc. Comm.*, 1979, 3, 87-107.
- [23] SAVEY (M.) et PARODI (A.-L.). — La tremblante des ovins et des caprins. Une revue actualisée in maladies virus lents des ovins et des caprins. Diagnostic et contrôle. *SFB/GEPOC*, Alfort, 1987, 97-113.
- [24] SAVEY (M.) et PARODI (A.-L.). — Encephalopathie spongiforme bovine : une nouvelle maladie à virus lents ? *Le Point Vétérinaire*, 1988, 20, 113, 79-80.
- [25] SAVEY (M.), PARODI (A.-L.) et MAILLOT (E.). — L'encéphalopathie spongiforme bovine. Bilan des connaissances actuelles et perspectives. A paraître *Bull. Acad. Vét.*, France.
- [26] SIGURDSSON (B.). — Rida a chronic encephalitis of sheep, with general remarks on infectious which develop slowly and some of their special characteristics. *Brit. Vét. J.*, 1954, 110, 341-354.
- [27] WILESMITH (J.W.), WELLS (G.A.H.), CRANWELL (M.P.) et RYAN (J.B.M.). — Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet. Rec.*, 1988, 123, (25), 368-644.