

Article de Synthèse

BRÈVE REVUE SUR L'AGENT DE LA TREMBLANTE

L. DIANOUX¹ et P. MARKOVITS²

1 : Unité 107, INSERM, Hôpital Saint-Louis, 2 place du Dr Fournier, 75475 Paris cedex 10, France

2 : Laboratoire de Neurovirologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Les premiers ravages importants de la tremblante naturelle du mouton (ou scrapie ou rida) furent observés en Angleterre durant la première moitié du 18^e siècle, alors même que des descriptions de cette maladie existaient déjà dans d'autres pays d'Europe (France, Espagne, Allemagne). Cette pathologie présente un intérêt majeur tant du point de vue vétérinaire qu'au plan de la compréhension de certaines maladies humaines dont elle est très proche. La nature biochimique précise de l'agent de la tremblante qui sort manifestement du cadre de la virologie conventionnelle fait actuellement l'objet de vives discussions.

Sigurdson, introduit en 1954 le concept «d'infections lentes» qu'il a voulu ainsi distinguer des infections chroniques. Ces infections lentes sont caractérisées par :

- 1, une période de latence très longue allant de quelques mois à plusieurs années;
- 2, une évolution des signes cliniques régulière et prolongée;
- 3, la limitation de l'infection à une espèce, à un organe et à un tissu.

Depuis ces concepts ont considérablement évolué mais restent considérés comme caractéristiques des maladies à virus lents.

Hadlow, en 1959, fut le premier à évoquer une parenté clinique et histopathologique entre la tremblante du mouton et une maladie humaine endémique, le kuru, frappant une peuplade de Nouvelle-Guinée, les Fore. Gibbs et Gajdusek (1971) proposèrent le terme générique «d'encéphalopathies spongiformes subaiguës» pour le

groupe des maladies suivantes: le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob de l'homme (maladie observée de façon sporadique dans le monde entier), la tremblante du mouton et l'encéphalopathie transmissible du vison; en effet, ces affections causées par des «virus lents non conventionnels» sont très proches les unes des autres (Hotchin, 1979).

La tremblante, quant à elle, est détectée le plus souvent chez des moutons âgés de plus de deux ans et présente le tableau clinique suivant: grattage (souvent le premier signe), amaigrissement, troubles de la station debout et de la marche aboutissant à une paralysie, une cachexie et la mort. Il s'agit donc d'une maladie neurologique et, bien que l'ensemble des organes de l'animal soient infectieux, il semble bien que la cible préférentielle des «virus lents» soit le système nerveux central. Les neurones de tout type, en particulier, les neurones moteurs, sont atteints et présentent une vacuolisation d'importance variable selon la souche, ce qui a conduit les neuropathologistes à utiliser le terme de «dégénérescence spongiforme». Cette spongiforme est de plus accompagnée par une gliose assez souvent associée à une prolifération astrocytaire (Fraser, 1976). De nombreuses études ultrastructurales n'ont pas permis la mise en évidence de particules virales spécifiques de façon certaine, les bâtonnets «virus like particules» de Marsh (1976) n'ont pas été retrouvés de façon constante. Seules, les formations fibrillaires anormales décrites par Merz (1981) semblent résister à l'épreuve du temps mais il est impossible de dire à l'heure actuelle si elles font partie intégrante de l'agent infectieux ou

si elles sont une conséquence de l'infection (Diringer *et al.*, 1983; Merz *et al.*, 1983).

Seuls sont établis et reconnus les caractères ultrafiltrable, transmissible et infectieux de l'agent de la tremblante (Cuille et Chelle, 1936). Chandler en 1961 réussit la première transmission à la souris, et Zlotnik en 1963, la transmission de l'agent par inoculation au hamster. Enfin, Gibbs et Gajdusek montrèrent la possibilité d'une transmission aux primates entre 1966 et 1969. Parallèlement, la transmission des agents du Creutzfeldt-Jakob et du kuru à certains rongeurs, au chat et à divers primates permettait une étude physiopathologique précise de ces deux maladies (Marsh, 1976). Par contre, d'autres auteurs (Borras *et al.*, 1982) n'ont pu transmettre la tremblante par inoculation de l'acide nucléique de tissus atteints après transfection *in vitro* ou non. Les virus lents n'induisent aucune réponse immunologique ce qui pourrait s'expliquer par l'association entre le support de l'infectiosité et certaines fractions membranaires (Kimberlin, 1982). Chez la souris cliniquement atteinte de tremblante, la recherche des antigènes de rétrovirus s'est révélée négative (Hoffmann *et al.*, 1982) tandis que l'interféron qui intervient dans de nombreuses maladies virales aiguës n'a aucun rôle dans le cas de la tremblante (Gresser *et al.*, 1983).

L'obstacle principal dans l'étude de ces infections réside dans l'impossibilité d'obtenir une réelle purification des agents responsables. Ces facteurs se distinguent des virus par leur résistance aux traitements classiques par la chaleur, par les radiations, par les enzymes (Dnases; Rnases, protéases) ou par les substances chimiques (Latarjet, 1979; Millson *et al.*, 1976).

Des expériences récentes de purification biochimique ont montré que les techniques de centrifugation associées à un traitement par les enzymes et les détergents permettent d'aborder l'étude de la structure de l'agent de la tremblante (Diringer *et al.*, 1983; Prusiner *et al.*, 1982). Des études comparatives entre les viroïdes et l'agent de la tremblante ont montré leurs différences par de nombreux critères (Diener, 1972; Diener *et al.*, 1982). Cho (1980) et McKinley *et al.* (1981) ont montré la diminution de l'infectiosité de l'agent de la tremblante par des procédés qui hydrolysent ou modifient les protéines. Ils rejoignent ainsi les quelques auteurs qui, depuis un quart de siècle, ont suggéré que les «virus lents» pourraient être une nouvelle famille d'agents infectieux composés d'une protéine (Pattison *et al.*, 1967; Pattison et Jones, 1971). En 1982, Prusiner sortait de l'orthodoxie microbiologique en introduisant le terme de «prion» (proteinaceous infectious particles). Pour cet auteur, la partie fondamentale de l'agent est une protéine résistante aux protéases qui pourrait être ou non accompagnée d'un petit acide

nucléique et qui s'aggrègerait pour former des bâtonnets (McKinley *et al.*, 1983; Prusiner *et al.*, 1983). Si tel était le cas, l'agent de la tremblante se différencierait de tous les agents infectieux connus à l'heure actuelle puisque tous possèdent une information génétique sous forme d'acide nucléique.

Cependant, d'autres hypothèses ont été formulées quant à la nature de l'agent de la tremblante (Dickinson, 1982; Levine, 1982; Rohwer et Gajdusek, 1980). Levine parle de «protovirin» (protein-like previral infection particles) et propose les mécanismes possibles pour la replication d'un tel agent. Dickinson, depuis quelques années, propose le terme «virino» supposant que les agents lents non conventionnels se placeraient entre les virus conventionnels et les viroïdes. Dickinson pense que le «virino» contiendrait une information génétique sous forme d'un petit acide nucléique qui, du fait de sa coque protéique, serait inaccessible aux nucléases. Le génome de l'agent de la tremblante n'aurait besoin que de deux fonctions, la capacité à utiliser les mécanismes de l'hôte pour sa replication et la possibilité de se lier aux molécules de l'hôte pour sa protection et pour préserver son infectiosité. Ceci expliquerait l'absence de néoantigènes et la présence d'autoanticorps (Aoki *et al.*, 1982). Rohwer et Gajdusek (1980), se fondant sur la radiorésistance, la thermorésistance, la chimiorésistance et la mobilité électrophorétique des fractions infectieuses, concluent que les propriétés de l'agent de la tremblante sont compatibles avec une structure «conventionnelle» (Rohwer, 1984a, b). Il est, bien sûr, impossible de trancher dans l'état actuel des connaissances, les données biochimiques retenues par divers auteurs étant d'une part très fragmentaires et d'autre part peu, voire non reproductible, lorsque change la souche infectieuse ou la lignée de l'animal d'expérience.

La recherche dans ce domaine s'oriente vers le contrôle par l'hôte de l'évolution de la maladie. De nombreuses souches sont disponibles pour l'analyse du phénomène de dégénérescence du système nerveux central et pour l'étude de la distribution des changements pathologiques (Baringer *et al.*, 1983; Masters *et al.*, 1984). L'existence de maladies ressemblant à l'infection par l'agent de la tremblante, aussi bien par leurs symptômes que par leur étiologie encore inconnue, a conduit certains chercheurs (Gajdusek, 1977; Prusiner, 1982) à penser qu'elles pourraient être causées par des agents du même type que ceux des infections à virus lents non conventionnels. En ce qui concerne la maladie de Creutzfeldt-Jakob et la tremblante naturelle du mouton, seules progressent l'épidémiologie (Cathala *et al.*, 1979, 1984; Chatelain *et al.*, 1981; Hadlow *et al.*, 1982), et l'électrophysio-

logie dont la description a été faite par Court (Cathala *et al.*, 1981).

Cette brève revue montre que la recherche dans ce domaine et plus particulièrement sur l'agent de la tremblante est confrontée à de grandes difficultés. Ces agents ont une grande importance biologique parce que leur pathogénie ne peut s'expliquer par aucun des mécanismes d'infection connus. D'autre part, il pourraient voir leur rôle étendu à d'autres maladies présentant aussi des dépôts amyloïdes, maladie d'Alzheimer, angiopathie congophile. Alors que la purification de

l'agent de la tremblante avance, à l'heure actuelle, rapidement, il reste encore un long chemin à parcourir pour comprendre ses mécanismes d'action, l'interaction agent-cellules, et pour expliquer le phénomène de latence qui est une caractéristique essentielle de ce type d'infection.

Soumis, le 5 octobre 1983.

Version définitive, reçue et acceptée, le 3 septembre 1984.

Références

- AOKI T.C., GIBBS C.J. Jr., SOTÉLO J., GAJDUSEK D.C., 1982. Heterogeneous autoantibody against neurofilament protein in the disease and natural disease and natural scrapie infection. *Infect. Immun.*, **38**, 316-324.
- BARINGER J.R., BOWMAN K.A., PRUSINER S.B., 1983. Replication of the scrapie agent in hamster brain precedes neuronal vacuolisation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **42**, 539-547.
- BORRAS M.T., KINGSBURY O.T., GAJDUSEK D.C., GIBBS C.J., 1982. Inability to transmit scrapie by transfection of mouse embryo cells *in vitro*. *J. Gen. Virol.*, **58**, 263-271.
- CATHALA F., BROWN P., CASTAIGNE P., GAJDUSEK D.C., 1979. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France continentale. *Rev. Neurol.*, **135**, 439-454.
- CATHALA F., COURT L., BRETON P., MESTRIES J.C., GOURMELON P., DORMONT D., LEMERCIER M., GRAY F., HAUW J.J., ESCOURROLLE R., GIBBS C.J., GAJDUSEK D.C., 1981. La maladie de Creutzfeldt-Jakob du singe écureuil. *Rev. Neurol.*, **137**, 785-805.
- CATHALA F., BROWN P., SADOWSKY D., 1984. Maladie de Creutzfeldt-Jakob dans l'agglomération parisienne. *Pathol. Biol.*, **32**, 169-172.
- CHANDLER R.L., 1961. Encephalography in mice produced with scrapie brain material. *Lancet*, **1**, 1378-1379.
- CHATELAIN J., CATHALA F., BROWN P., RAHARISON S., COURT L., GAJDUSEK D.C., 1981. Epidemiologic comparisons between Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie in France during the twelve year period. *J. Neurol. Sci.*, **51**, 329-337.
- CHO H.J., 1980. Requirement of a protein component for scrapie infectivity. *Intervirology*, **14**, 213-216.
- CUILLE J., CHELLE P.L., 1936. La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *C.R. Acad. Sci.*, **203**, 1552-1554.
- DICKINSON A.G., OUTRAM G.W., 1979. The scrapie replication site hypothesis and its implications for pathogenesis. In Prusiner S.B., Hadlow W.J., (eds) *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol. 2, pages 13-32, Academic Press, New York.
- DIENER T.O., 1972. Is the scrapie agent a viroid? *Nat. New Biol.*, **235**, 218-219.
- DIENER T.O., Mc KINLEY M.P., PRUSINER S.B., 1982. Viroïds and prions. *Proc. Natl Acad. Sci.*, **79**, 5220-5224.
- DIRINGER H., HILMENT H., SIMON D., WERNER E., EHLERS B., 1983a. Towards purification of the scrapie agent. *Eur. J. Biochim.*, **134**, 555-560.
- DIRINGER H., GERDERBLOM H., HILMERT H., OZEL M., EDELBUTH C., KIMBERLIN R.H., 1983b. Scrapie infectivity, fibrils and low molecular weight protein. *Nature*, **306**, 476-478.
- FRASER H., HADLOW W.J., 1979. Neuropathology of scrapie: the precision of the lesions and their diversity. In Prusiner S.B., Hadlow W.J., (eds) *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol. 2, 387-406. Academic Press, New York.
- GAJDUSEK D.C., 1977. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science*, **197**, 943-960.
- GIBBS C.J., GAJDUSEK D.C., 1971. Transmission and characterisation of the agents of spongiform virus encephalopathies: kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, scrapie and mink encephalopathy. *Res. Publ. Res. Nerv. Ment. Dis.*, **49**, 383-410.
- GRESSER I., MAURY C., CHANDLER R.L., 1983. Failure to modify scrapie in mice by administration of interferon or anti-interferon globulin. *J. Gen. Virol.*, **64**, 1387-1389.
- HADLOW W.J., 1959. Scrapie and kuru. *Lancet*, **2**, 289-290.
- HADLOW W.J., KENNEDY R.C., RACE R.E., 1982. Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. *J. Infect. Dis.*, **146**, 657-664.
- HOFFMAN P.M., PITTS O.M., ROHWER R.G., GAJDUSEK D.C., RUSCETTI S.K., 1982. Retrovirus antigens in brains of mice with scrapie and murine leukemia virus-induced spongiform encephalopathy. *Infect. Immun.*, **38**, 396-398.

- HOTCHIN J., 1979. Scrapie as a slow and latent virus. In Prusiner S.B., Hadlow W.J. (eds), *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol. 2, 55-69, Academic Press, New York.
- KIMBERLIN R.H., 1982. Scrapie agent: prions or virinos. *Nature*, **297**, 107-108.
- LATARJET R., 1979. Inactivation of the agents of scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease and kuru by radiation. In Prusiner S.B., Hadlow W.J. (eds) *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol. 2, 387-407, Academic Press, New York.
- LEVINE P.K., 1982. Infectious peptides: postulated mechanisms of provirin replication. *Can. Med. Assoc. J.*, **127**, 471-472.
- MARSH R.F., 1976. The subacute spongiform encephalopathies. In Kimberlin R.H. (ed) *Slow virus diseases of animals and man*, 359-380, North-Holland-Elsevier, Amsterdam.
- MASTERS C.L., ROHWER R.G., FRANKO M.C., BROWN P., GAJDUSEK D.C., 1984. The sequential development of spongiform change and gliosis of scrapie in the golden Syrian hamster. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **43**, 242-252.
- Mc KINLEY M.P., MASIARZ F.R., PRUSINER S.B., 1981. Reversible chemical modification of the scrapie agent. *Science*, **214**, 1259-1261.
- Mc KINLEY M.P., BOLTON D.C., PRUSINER S.B., 1983. A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie. *Cell*, **35**, 57-62.
- MERZ P.A., SOMERVILLE R.A., WISNIEWSKI H.M., IQBAL K., 1981. Abnormal fibrils from scrapie infected brain. *Acta Neuropathol.*, **54**, 63-76.
- MERZ P.A., SOMERVILLE R.A., WISNIEWSKI H.M., MANUELIDIS L., MANUELIDIS E.E., 1983. Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*, **306**, 474-476.
- MILLSON G.C., HUNTER G.D., KIMBERLIN R.H., 1976. The physico-chemical nature of the scrapie-agent. In Kimberlin R.H. (ed) *Slow virus diseases of animals and man*, 243-266, North Holland-Elsevier, Amsterdam.
- PATTISON I.H., JONES K.M., JEBBETT J.N., 1967. The possible nature of the transmissible agent of scrapie. *Vet. Rec.*, **80**, 2-9.
- PATTISON J.H., JONES K.M., 1971. Detection of the scrapie agent in tissues of normal mice with special reference to the possibility of accidental laboratory contamination. *Res. Vet. Sci.*, **12**, 30-39.
- PRUSINER S.B., 1982. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, **216**, 136-144.
- PRUSINER S.B., GROTH D.F., Mc KINLEY M.P., COCHRAN S.P., BAUMAN K.A., KASPER K.C., 1981. Thiocyanate and hydroxyl ions inactivate the scrapie agent. *Proc. Natl Acad. Sci.*, **78**, 4606-4610.
- PRUSINER S.B., Mc KINLEY M.P., BOWMAN K.A., BOLTON D.C., BENDHAM P.E., GROTH D.F., GLENNER G.C., 1983. Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell*, **35**, 349-358.
- ROHWER R.G., GAJDUSEK D.C., 1980. Scrapie, virus or viroid, the case for a virus. In Boese A. (ed) *Search for the cause of multiple sclerosis and other chronic diseases of the central nervous system*, 333-355, Verlag Chemie, Weinheim.
- ROHWER R.G., 1984a. Virus-like sensitivity of the scrapie agent to heat inactivation. *Science*, **223**, 600-602.
- ROHWER R.G., 1984b. Scrapie infectious agent is virus-like in size and susceptibility to inactivation. *Nature*, **308**, 658-662.
- SIGURDSSON B., 1954. Observations on three slow infections of sheep. *Br. Vet. J.*, **110**, 255-270, 307-322, 341-354.
- ZLOTNIK I., RENNIE J.C., 1965. Experimental transmission of mouse passaged scrapie to goats, sheep, rats and hamsters. *J. Comp. Pathol.*, **75**, 147-157.