

# Histoire des prions\*

P. BERCHE<sup>1</sup>

L'histoire des prions ressemble à un roman d'aventure, avec ses coups de théâtre, ses invraisemblances, ses peurs et à la fin, la lumineuse clarté du dénouement d'une intrigue complexe. Qui aurait pu croire que l'étude d'une maladie d'une peuplade cannibale vivant à l'âge de pierre en Papouasie, aurait porté un jeune médecin boursier vers le prix Nobel de Médecine, ou qu'une maladie similaire fasse planer à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle le spectre d'une épidémie mortelle menaçant des populations mangeant du steak provenant de vaches rendues folles par l'engrenage infernal du rendement intensif des sociétés industrielles. En prime, le dénouement sera une découverte sensationnelle qui ouvre d'immenses horizons : en changeant de forme, les protéines peuvent donner des maladies.

alors sous mandat australien. En parcourant les hautes terres inhospitalières de la Nouvelle-Guinée orientale, il observe une curieuse maladie affectant une ethnie vivant dans les monts Foré. Cette population des Forés, estimée à environ 36 000 personnes, est victime d'un mal inconnu qu'elle dénomme *kuru*, ce qui signifie « trembler de peur et de froid, frissons ». La maladie commence par une perte de l'équilibre obligeant les patients à prendre appui sur un bâton (Figure 2). Bientôt, ceux-ci n'arrivent plus à coordonner leurs mouvements volontaires, puis s'installent des tremblements du tronc, de la tête et des extrémités, souvent associés à des difficultés d'élocution. Tous ces symptômes s'aggravent progressivement et les malades

## I. - CARLETON GAJDUSEK ET LA DÉCOUVERTE DU KURU

En 1955, Vincent Zigas, un médecin de Santé Publique d'origine estonienne, rejoint une mission médicale australienne de surveillance sanitaire de populations vivant à l'âge de pierre en Papouasie-Nouvelle-Guinée (Figure 1),

\* Cet article s'est en partie inspiré de deux chapitres extraits de livres :

Berche P. *Une histoire des microbes*. Montrouge : John Libbey-Eurotext ; 2007.

Berche P, Lefrere JJ. Un virologue chez les papous, in *Quand la médecine gagne*. Paris : Flammarion ; 2012.

<sup>1</sup> Hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris.





Fig. 2 - Patients atteints de kuru appuyés sur des bâtons.

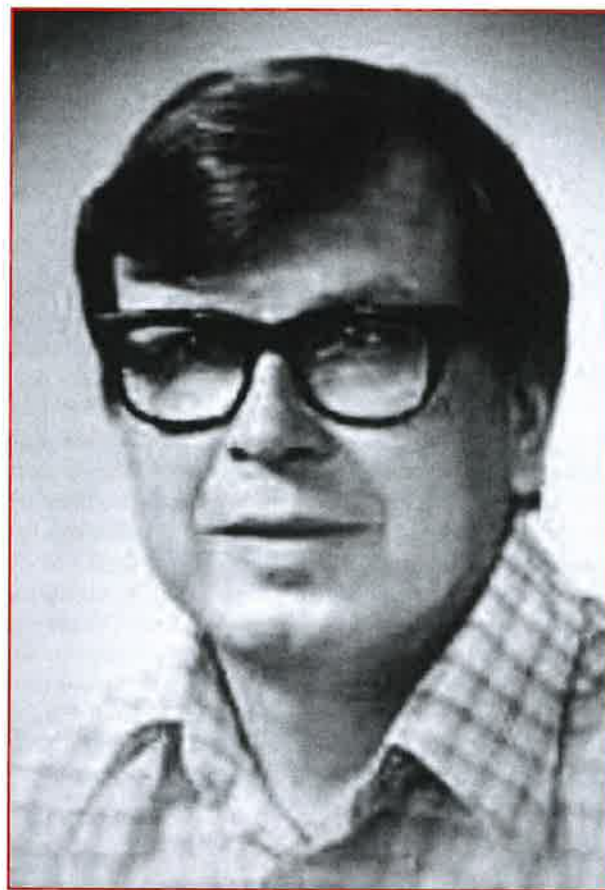


Fig. 3 - Daniel Carleton Gajdusek, prix Nobel 1976 (© The Nobel Foundation).

incapables de se mouvoir deviennent grabataires. Ils tombent dans le coma et meurent le plus souvent d'une pneumonie terminale. La maladie est constamment mortelle, le plus souvent en moins d'un an. Cet étrange mal semble évoluer de façon épidémique, atteignant jusqu'à 10 % de la population de certains villages.

Zigas se sent impuissant (1). Il pense à une origine virale et requiert l'aide des autorités australiennes, en écrivant sans succès à divers virologues australiens, dont le Dr Franck MacFarlane Burnet, un éminent virologue, chez qui travaille un jeune médecin américain boursier, Daniel Carleton Gajdusek (1923-2008), un personnage hors du commun (Figure 3). Né à Yonkers (New York), ce fils d'émigrés d'Europe de l'Est, est passionné depuis son plus jeune âge par les sciences et il envisage de devenir médecin et chercheur. En fait, tout l'intéresse, l'égyptologie, l'entomologie, la géologie, la botanique, la chimie... Il montre son extraordinaire créativité, notamment en mettant au point un herbicide qui va s'avérer d'une grande efficacité et qui deviendra un des défoliants les plus vendus en Amérique du Nord. Le brevet en sera rédigé à partir des notes prises dans les cahiers de laboratoire de ce chimiste d'une quinzaine d'années. Après des études de biologie à l'Université de Rochester, il rejoint la Faculté de médecine de Harvard, où il obtient son doctorat en

médecine en 1946. Il se spécialise en pédiatrie et travaille au *Children Hospital* de Boston. En 1948 et 1949, il complète sa formation en chimie et en physique au *California Institute of Technology* à Pasadena. De retour à Harvard, il se spécialise en virologie dans le laboratoire de John Enders, puis il remplit ses obligations militaires en 1952 au *Walter Reed Army Medical Service Graduate School*. On l'envoie à l'Institut Pasteur de Téhéran, où il étudie la rage, la peste, le scorbut et diverses maladies épidémiques sévissant en Iran, en Afghanistan et en Turquie. Il aime déjà accomplir des enquêtes de terrain, menées dans l'urgence auprès de populations isolées et vivant dans des conditions souvent difficiles. En 1954, il obtient une bourse de la *National Foundation for Infantile Paralysis* pour effectuer un stage post-doctoral dans le laboratoire de Burnet, au *Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research* à Melbourne. À la fin de son stage, Gajdusek décide de se rendre en Nouvelle Guinée pour étudier les maladies des populations primitives. Il y rencontre par hasard Zigas qui lui parle du kuru. Une mission qui scellera son destin !

Gajdusek débarque donc à Port Moresby au sud de la Papouasie-Nouvelle Guinée, dans la région inhospitalière d'Okapa, au milieu de tribus Foré primitives dont il ignore la langue et qui pratiquent un cannibalisme rituel. Zigas l'emmène dès le lendemain de son arrivée, le 14 mars

1956, à Okapa, au cœur du pays Foré pour lui montrer les étranges patients atteints de kuru. Étudier cette maladie est une entreprise périlleuse. Gajdusek ne ressemble pas aux explorateurs de l'époque coloniale et c'est un homme courageux. Il décide de partager la vie quotidienne très archaïque des Forés et restera parmi eux pendant dix mois, au contact avec les malades. N'y a-t-il pas de meilleures conditions pour étudier l'origine d'une maladie ? Gajdusek montre son incroyable capacité d'adaptation. Très doué pour les langues (à la fin de sa vie, il connaît une bonne douzaine de langues et dialectes), patient, curieux de tout, il s'intéresse à l'anthropologie et à l'épidémiologie. Ne va-t-il pas ainsi apprendre la langue, les coutumes, la vie quotidienne, les mœurs, l'alimentation, la prise en charge des enfants, les traditions et les pratiques funéraires des Forés ? Il effectue en plus quelques rares incursions auprès des tribus voisines.

Gajdusek et Zigas font des observations épidémiologiques importantes. Ils constatent d'abord que le kuru n'atteint pratiquement que les femmes adultes qui représentent près de deux tiers des patients, les enfants des deux sexes composant le dernier tiers. Les hommes adultes sont habituellement épargnés. Gajdusek et Zigas décrivent soigneusement les symptômes cliniques d'une centaine de malades, femmes et enfants, disséminés dans 169 villages de Papouasie. De toute évidence, la maladie reste strictement confinée à l'ethnie des Forés ou à des groupes génétiquement apparentés (Keiagana, Kanite, Kimi, Usuzufa et Aniyana), mais épargne les tribus voisines, ce qui serait en faveur d'une origine génétique. Cependant, deux faits s'opposent à cette interprétation. D'une part, la maladie est d'apparition récente, quelques décennies, aux dires des anciens des tribus. D'autre part, il s'agit bien d'une épidémie : de 1957 à 1964, les services sanitaires recensent près de 1 500 décès imputables au kuru. Le phénomène paraît cependant être toujours resté cantonné à une vaste région montagneuse au relief abrupt de la Nouvelle-Guinée tropicale, de 3 000 kilomètres carrés.

Gajdusek réalise des prélèvements de cerveau qui révèlent un aspect en éponge du tissu cérébral (on parle de « spongieuse »), avec d'étranges trous, témoins d'une destruction des neurones, associés à une « gliose astrocytaire » (prolifération des astrocytes). Cela explique le tableau clinique de démence. Fait singulier, le tissu cérébral des patients ne présente aucune réaction inflammatoire, ce qui semble éliminer *a priori* une cause infectieuse. Le kuru est ce qu'on appellera plus tard une « encéphalopathie spongiforme ». Toutes les recherches de virus ou de bactéries à partir de prélèvements de sang et de fragments de cerveau demeurent négatives. Zigas et Gajdusek publient leurs premières observations cliniques, épidémiologiques et anatomo-pathologiques sur le kuru, dans l'édition du 14 novembre 1957 du *New England Journal of Medicine* (2). Sans avoir une idée claire sur l'origine de la maladie, ils évoqueront diverses causes, infectieuses, toxiques, diététiques, et surtout génétiques (3).

Par la suite, Gajdusek et Zigas suspectent que le kuru

soit en fait une maladie infectieuse transmise lors de rites funéraires très particuliers des Forés (4). Pour honorer les proches parents morts, on dépèce leurs cadavres avec des outils rudimentaires en pierre ou en os pour consommer leurs chairs. Ces rites sont effectués par les femmes et les enfants qui mangent le cerveau et les viscères, alors que les muscles, symboles de force et de virilité, sont exclusivement réservés aux hommes. Bien que le cannibalisme rituel existe probablement depuis des siècles, le kuru ne frappe le peuple des Forés que depuis tout au plus quelques décennies. Il sera inféré par la suite que l'origine de l'épidémie de kuru pourrait être due à l'ingestion du tissu cérébral d'une personne atteinte d'une maladie sporadique de Creutzfeldt-Jakob. Le cannibalisme rituel sera interdit en 1957, ce qui fera chuter en quelques années le nombre de cas de kuru (5, 6) (Figure 4). Les très rares cas récents font donc suite à des contaminations survenues il y a plus de 40 ans, ce qui témoigne de la très longue incubation de la maladie. Le dernier cas est détecté en 1998.

En 1958, Gajdusek est recruté par le *National Institute of Health* (NIH), où il travaillera pendant près de quarante années. Il continuera sa vie itinérante en effectuant de nombreux voyages d'études en divers points de la planète, notamment dans les Îles du Pacifique (Nouvelle-Guinée, Micronésie et Mélanésie), envoyant régulièrement des prélèvements aux laboratoires de son pays en vue d'analyses biologiques. Un commis-voyageur de la science, en quelque sorte.

## II. - L'ÉTRANGE RESSEMBLANCE AVEC LA TREMBLANTE DU MOUTON

La lecture de l'article de Gajdusek intrigue William J. Hadlow, un vétérinaire britannique travaillant au *Rocky Mountain Laboratory* à Hamilton (Montana). Les lésions anatomopathologiques du kuru présentent des similarités frappantes avec celles qu'il observe sur les cervelles de mou-

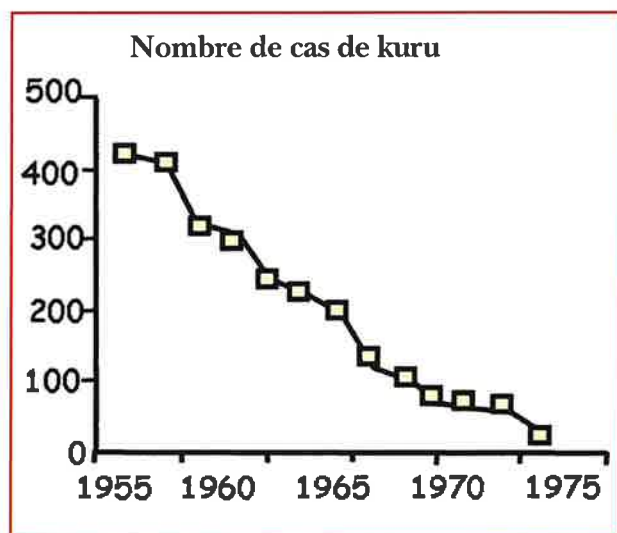


Fig. 4 - Cinétique de disparition du kuru chez les Forés.

tons morts de « tremblante » : spongieuse sans lésions inflammatoires. Il attire l'attention sur cette ressemblance dans une note publiée en 1959 dans la revue *Lancet* (7). Les deux maladies ont aussi en commun leur très longue incubation de plusieurs années et l'évolution inexorable et progressive vers la déchéance physique et la mort. Hadlow termine même son propos en suggérant d'inoculer du tissu cérébral d'un sujet mort de kuru à des singes pour transmettre expérimentalement la maladie, recommandant de laisser s'écouler beaucoup de temps pour guetter les effets, en raison de la longueur possible de la phase d'incubation !

La tremblante du mouton, appelée « scrapie » en Angleterre, est la première « encéphalopathie spongiforme » décrite. Connue depuis 1732 en Europe continentale et dans les îles Britanniques, la tremblante a ravagé les troupeaux d'ovins et, plus rarement, de caprins durant tout le XVIII<sup>ème</sup> siècle. La maladie est décrite avec précision à la suite d'une grave épidémie en 1755 dans un rapport des éleveurs de moutons du comté de Lincoln en Angleterre, discuté au Parlement et publié dans le *Journal of the House of Commons* (vol 27, p 87). Elle est caractérisée par une apathie, des tremblements, des troubles locomoteurs et des démangeaisons, obligeant les moutons à se frotter contre des objets rugueux, ce qui entraîne des pertes importantes pour l'industrie de la laine. Les moutons malades finissent tous par mourir en quelques mois. Cette maladie évolue par épidémies parfois importantes. Aujourd'hui, la tremblante reste encore largement répandue dans le monde entier, notamment en Europe, en Amérique du Nord, en Islande, en Afrique du Sud et en Inde. Depuis le XVIII<sup>ème</sup> siècle, deux hypothèses s'affrontent quant à l'origine de la tremblante : une cause infectieuse et une origine héréditaire. Jusqu'à la Seconde guerre mondiale, l'hypothèse génétique prédomine. C'est alors que deux vétérinaires français, Jean Cuillé (1872-1950) et Paul-Louis Chelle (1902-1943), travaillant à l'époque à l'École vétérinaire d'Alfort, réussissent en 1936 à transmettre expérimentalement la maladie en inoculant un broyat de moelle épinière et de cerveau de brebis atteintes de tremblante, directement dans les globes oculaires de deux brebis saines. Fait capital, ils n'observent les premiers symptômes de la maladie qu'après une incubation de 15 mois et 22 mois, expliquant les échecs des précédentes tentatives qui ne suivaient pas aussi longtemps les animaux inoculés. En 1938, ils réussissent même à transmettre la maladie du mouton à la chèvre, transgressant la barrière d'espèce (8-10). Malgré une forte résistance de l'agent de la tremblante aux procédés courants de stérilisation, Cuillé et Chelle évoquent la piste virale. Interrompus par la guerre et la mort prématurée de Chelle, ces travaux seront fortuitement confirmés lors d'une campagne de vaccination en Écosse contre une encéphalite virale ovine (*louping ill*). Les vétérinaires utilisent pour vacciner des rates et des cerveaux formolés de moutons dont certains sont atteints de tremblante. Dans les deux ans, la vaccination provoque près de 1 500 cas de tremblante sur les 18 000 moutons vaccinés.

Les travaux de Cuillé et Chelle sont repris dans les années 1950 par un vétérinaire islandais nommé Björn

Sigurdsson (1913-1959), qui crée à Keldur, près de Reykjavik en Islande, un nouvel Institut de pathologie expérimentale, qu'il dirigera jusqu'à sa mort prématurée. Travaillant sur les maladies des moutons et des chèvres, si fréquentes en Islande, Sigurdsson introduit en 1954 le concept de « maladies virales d'évolution lente » (11), regroupant dans une nouvelle catégorie des infections transmissibles à incubation longue (plusieurs mois ou années) et à évolution lente et inexorable vers la mort. Il classe notamment des maladies neurologiques qui détruisent très lentement le cerveau (qu'il appelle à l'époque « encéphalites »), telles que le *visna* (« fatigue » en islandais) et la tremblante du mouton (*scrapie* en anglais et *rida* en islandais), celle-ci étant facilement distinguable du *visna* par l'absence de toute inflammation du cerveau.

### III. - LE KURU ET LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB SONT TRANSMISSIBLES

Lisant cette note dans le *Lancet*, Gajdusek devient convaincu que le kuru est une maladie infectieuse transmissible. En collaboration avec ses collègues Clarence Gibbs et Michael Alpers au *National Institute of Health* à Bethesda, il inocule à des rongeurs (rats, souris, lapins et cobayes) un broyat de tissu cérébral prélevé chez un indigène mort de kuru. Sans succès. Il l'injecte alors par voie intra-cérébrale à huit chimpanzés, une espèce très proche de l'homme (12, 13). Deux ans plus tard, en 1959, un des chimpanzés présente des signes évocateurs : il se tient le plus souvent immobile, hébété, ne se sert plus de ses bras, et attrape les aliments directement avec la bouche. Quelque temps plus tard, il ne parvient même plus à garder l'équilibre et se déplace avec grandes difficultés. La plupart des autres chimpanzés présenteront eux aussi un kuru fatal, parfois après une période d'incubation nettement plus longue, jusqu'à sept ans chez l'un d'eux. Le cerveau des chimpanzés présente le même aspect spongieux sans inflammation, que celui observé dans le kuru. Par dilutions des broyats de cerveau, Gajdusek montre que les cerveaux des patients peuvent contenir jusqu'à 100 millions de doses infectieuses par gramme de tissu cérébral. Gajdusek réussira à transmettre expérimentalement la maladie à d'autres espèces de singes, et même, plus tard, à d'autres mammifères, tels que le vison ou le furet. Il apporte donc la preuve de la transmissibilité du kuru et de la capacité de l'agent infectieux de franchir la barrière d'espèce. Sans aucun doute, il s'agit d'un agent transmissible responsable du kuru, incriminant les pratiques anthropophagiques. Il évoque un « virus lent », qui ne provoque pas de réaction inflammatoire ni même immunitaire.

Gajdusek fait aussi le rapprochement entre le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob, une démence décrite en 1921 par Hans-Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) chez une patiente de 23 ans (14), puis en 1923 par Alfons-Maria Jakob (1884-1931) qui rapporte 5 cas, chez des sujets âgés

de plus de 60 ans, dont 2 avec spongiose cérébrale (15). Cette maladie est rare, sporadique, frappant par exemple en France 50 à 100 individus par an, avec de rares cas familiaux (10-15 %). En fait très proche du kuru, cette maladie entraîne une démence progressive avec une perte de mémoire, des troubles du comportement, des contractures musculaires diffuses des membres et de la face, des tremblements et des mouvements involontaires, un aspect terrifié du faciès évoquant un syndrome psychiatrique grave. La rigidité musculaire s'accroît et les malades deviennent comateux et meurent inexorablement en six mois environ. Gajdusek réussit en 1971 à transmettre la maladie de Creutzfeldt-Jakob en inoculant du tissu cérébral de patients décédés directement dans le cerveau de chimpanzé et d'autres espèces simiennes, ainsi qu'au chat et au cobaye, franchissant autant de « barrières d'espèce ». Il confirme en outre que les lésions cérébrales observées dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob expérimentale et celles constatées dans le kuru, qu'il soit naturel ou provoqué chez l'animal de laboratoire, sont identiques (16). La récompense de vingt années de travaux très originaux sur les encéphalopathies spongiformes à évolution lente sera l'attribution du prix Nobel de Médecine et Physiologie à Carleton Gajdusek en 1976.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob va faire parler d'elle lors de multiples cas de transmission accidentelle chez l'homme. En 1974, une femme de 55 ans meurt en 8 mois de cette maladie, survenue 18 mois après une greffe de cornée. Puis d'autres observations sont rapportés aux États-Unis chez de jeunes patients traités pour nanisme par de l'hormone de croissance extraite d'hypophyses humaines purifiées par des procédés chimiques drastiques et parfois prélevées sur les cadavres de vieillards morts dans des services de neurologie. Le procédé est alors interdit aux États-Unis le 19 avril 1985 et remplacé par l'administration d'une hormone de croissance inoffensive produite par génie génétique. Les procédés d'extraction de l'hormone hypophysaire n'inactivent pas le « principe infectieux », comme le montreront Gibbs et Gajdusek en 1993 en transmettant la maladie au singe à partir d'extraits hypophysaires humains. D'autres cas sont rapportés en Angleterre et en Nouvelle-Zélande en 1985 et 1986. En France, environ 980 enfants ont reçu de janvier 1984 à juin 1985 de l'hormone de croissance extraite d'hypophyses prélevées sur des cadavres apparemment non sélectionnées et originaires de divers pays de l'Europe. À la même époque que l'affaire du sang contaminé, un drame terrible éclate quand les premiers cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob apparaissent en 1989 chez des enfants âgés d'une dizaine d'années. Comme aux États-Unis, on pense qu'une ou plusieurs hypophyses ont été prélevées chez des patients atteints de la maladie mais non diagnostiqués, et ont contaminé l'extrait hormonal. Cela entraîne la mort de près de 120 jeunes adultes et, sachant la très longue incubation, on ne connaît pas avec certitude le nombre potentiel de nouveaux cas à venir. La transmission iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le tissu cérébral et la cornée a fait aujourd'hui environ 250 victimes (17).

Gajdusek travaillera au *National Institute of Health* jusqu'en 1997. Ses dernières années seront cependant entachées par un procès et une condamnation à une peine de prison pour des actes relevant de la vie privée. Libéré, il quitte définitivement son pays natal et va désormais partager son temps entre Paris, Amsterdam et la Chine. Il passe chaque hiver à Tromsø, ville de Norvège où il est professeur associé à l'université. L'endroit lui plaît avec cette proximité du cercle polaire plongeant la ville dans une nuit permanente pendant toute la saison. Il apprécie cet isolement pour mieux travailler et écrire (18). C'est dans cette ville que l'infatigable globe-trotter de la science meurt dans une chambre d'hôtel à 85 ans, le 12 décembre 2008.

#### IV. - LA DÉCOUVERTE DES PRIONS

En 1967, l'Anglais Thykave Alper fait à l'hôpital Hammersmith de Londres une importante observation, qui va à l'encontre de l'hypothèse dominante du virus lent, toujours invisible au microscope électronique. Il montre que l'irradiation par des rayons ultraviolets, un procédé connu pour détruire les acides nucléiques et par conséquent les virus, est totalement inefficace pour prévenir la transmission de la maladie par le tissu cérébral infecté (19). Un agent infectieux qui ne contient pas d'acides nucléiques !

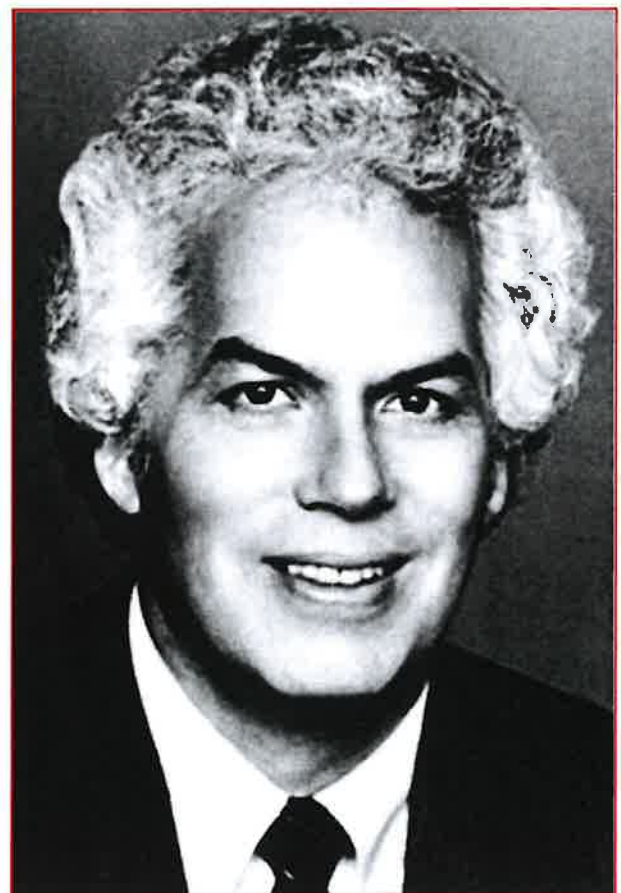


Fig. 5 - Stanley B. Prusiner, prix Nobel 1995 (© The Nobel Foundation).

Autre fait singulier, cet agent présente une stupéfiante résistance à de puissants antiseptiques, comme le glutaraldéhyde ou le formaldéhyde (formol), mais aussi à la chaleur (120°C) et à la dessiccation par lyophilisation. Ces résultats sont confirmés en 1970 à l'Institut du Radium (aujourd'hui l'Institut Curie) par le radiobiologiste français Raymond Latarjet (1911-1998), qui montre de nouveau la résistance de l'agent à des rayonnements détruisant les acides nucléiques et les sucres. Ce n'est donc ni une bactérie ni un virus ! Latarjet démontre ensuite que son inactivation est possible par un rayonnement détruisant les protéines (20), suggérant que l'agent infectieux pourrait être une protéine !

C'est alors qu'intervient Stanley Ben Prusiner (Figure 5), un visionnaire qui, par sa ténacité et son absence de préjugés, remet entièrement en cause tous les dogmes de l'infectiologie et va découvrir la nature de l'agent infectieux responsable des encéphalopathies spongiformes. Né en 1942, il est diplômé de la Faculté de Médecine de l'Université de Pennsylvanie en 1968 et se spécialise en neurologie. Recruté en 1974 par la Faculté de Médecine de San Francisco en Californie, il décide de travailler sur l'agent responsable de la tremblante du mouton. Initiative courageuse, car de nombreux chercheurs ont échoué avant lui dans cette recherche. Utilisant des cerveaux de hamster inoculés avec l'agent de la tremblante, il confirme en 1981 que le pouvoir infectieux d'extraits hautement purifiés résiste à pratiquement tous les procédés de destruction des acides nucléiques, notamment aux agents physiques (chaleur, rayonnements ionisants) et chimiques (acides, aldéhydes, formol). Seules les enzymes protéolytiques préviennent la transmission de la maladie. Force est de conclure que l'agent infectieux est une protéine !

En 1982, Prusiner propose courageusement une théorie hérétique postulant que les encéphalopathies spongiformes sont transmises par un agent infectieux totalement nouveau, de nature protéique (21-23), qu'il appelle PrP ou « *Prion Protein* ». Prion est une anagramme de « *proteinaceous infectious particles* », le « *proin* » devenant « *prion* » pour des raisons phonétiques. Allant à l'encontre de tous les dogmes de la biologie, cette théorie implique que l'agent infectieux soit une protéine capable de se « répliquer » sans porter d'information génétique. C'est une complète révolution par rapport à toutes les connaissances scientifiques acquises depuis un siècle. Que signifie en termes d'évolution qu'une protéine soit un agent infectieux ? Et pour quelle finalité ? En effet, on admet que le dessein d'un agent infectieux soit de se multiplier aux dépens de son hôte pour diffuser dans la population et perpétuer son génome, c'est-à-dire son existence. L'hypothèse des prions rencontre donc un très grand scepticisme de la part de la communauté scientifique. Ses articles sont rejetés. Dès 1979, Alan Dickinson propose la théorie du « *virino* », où il suggère la présence d'un petit acide nucléique, peut-être un viroïde (un minuscule ARN monocaténaire circulaire retrouvé chez les plantes), associé et protégé par la protéine prion (24), ce qui réconcilie la notion de prion de Prusiner avec le dogme de la continuité génétique d'un

agent infectieux. On cherche à réconcilier les données connues pointant la nature protéique de l'agent infectieux avec les connaissances sur les agents infectieux (25, 26).

En 1981, on observe au microscope électronique dans les cerveaux des patients atteints d'encéphalopathies spongiformes, des « plaques amyloïdes » constituées de fibrilles (Figure 6). La même année, P.A. Merz visualise des fibrilles dites SFA (*Scrapie Associated Fibrils*) dans les plaques amyloïdes retrouvées dans le cerveau de souris inoculées avec l'agent de la tremblante (27). En 1983, Prusiner montre avec des anticorps spécifiques que ces fibrilles sont constituées de la protéine prion. Fait important, ces fibrilles sont aussi trouvées dans les formes sporadiques et familiales de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et dans deux rares maladies familiales apparentées, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (28) et l'insomnie familiale fatale (29, 30). L'accumulation de prions pourrait donc être responsable des lésions cérébrales des encéphalopathies spongiformes sporadiques ou familiales.

Même si le prion semble être une protéine très atypique, elle n'apparaît pas par miracle ! Il faut donc un gène codant pour cette protéine, quelle qu'en soit son origine. En 1984, Prusiner réalise la séquence des premiers acides aminés du prion et peut ainsi déduire la séquence du gène correspondant. À la stupéfaction générale, les équipes de Charles Weissmann (31) en Suisse et de Bruce Chesebro (32) aux États-Unis montrent en 1985 que cette séquence correspond à celle d'un gène cellulaire connu, codant une protéine de 253 acides aminés, très abondante dans la membrane cytoplasmique des neurones. En 1986, on détermine que ce gène dit « *prnp* » est localisé sur le chromosome 20 de l'homme et sur le chromosome 2 de la souris. Comment expliquer que cette protéine présente dans les neurones de tout être humain, puisse devenir si pathogène chez certains d'entre eux ? Quoi, le prion sur lequel on s'échine depuis des années serait un artefact, une vue de l'esprit ?

Prusiner, loin de se décourager, continue à accumuler les arguments en faveur de sa théorie. En fait, on s'aperçoit que la protéine cellulaire de fonction inconnue présente des propriétés différentes de celles de la protéine prion infectieuse. Le poids moléculaire de la protéine normale appelée PrPc (cellulaire) est de 33-35 kDa, du fait de la présence de sucres associés à la protéine, ce qui n'est pas retrouvé dans la protéine prion PrP<sup>Sc</sup> (27-30 kDa). La protéine PrPc est hydrophile et sensible aux protéases, contrairement à la protéine PrP<sup>Sc</sup> qui est hydrophobe et résistante aux protéases. La protéine prion présente la même séquence d'acides aminés, mais n'a pas la même forme que la protéine normale PrPc : la structure tridimensionnelle de la protéine normale comporte 3 hélices  $\alpha$ , alors que la protéine pathologique (« l'isoforme ») ne comporte que 2 hélices  $\alpha$ . On imagine qu'après synthèse, la protéine normale change de forme, acquérant ainsi de nouvelles propriétés physico-chimiques, telles qu'une forte tendance à l'agrégation des prions, une résistance aux protéases et à toutes sortes d'agents chimiques et physiques.

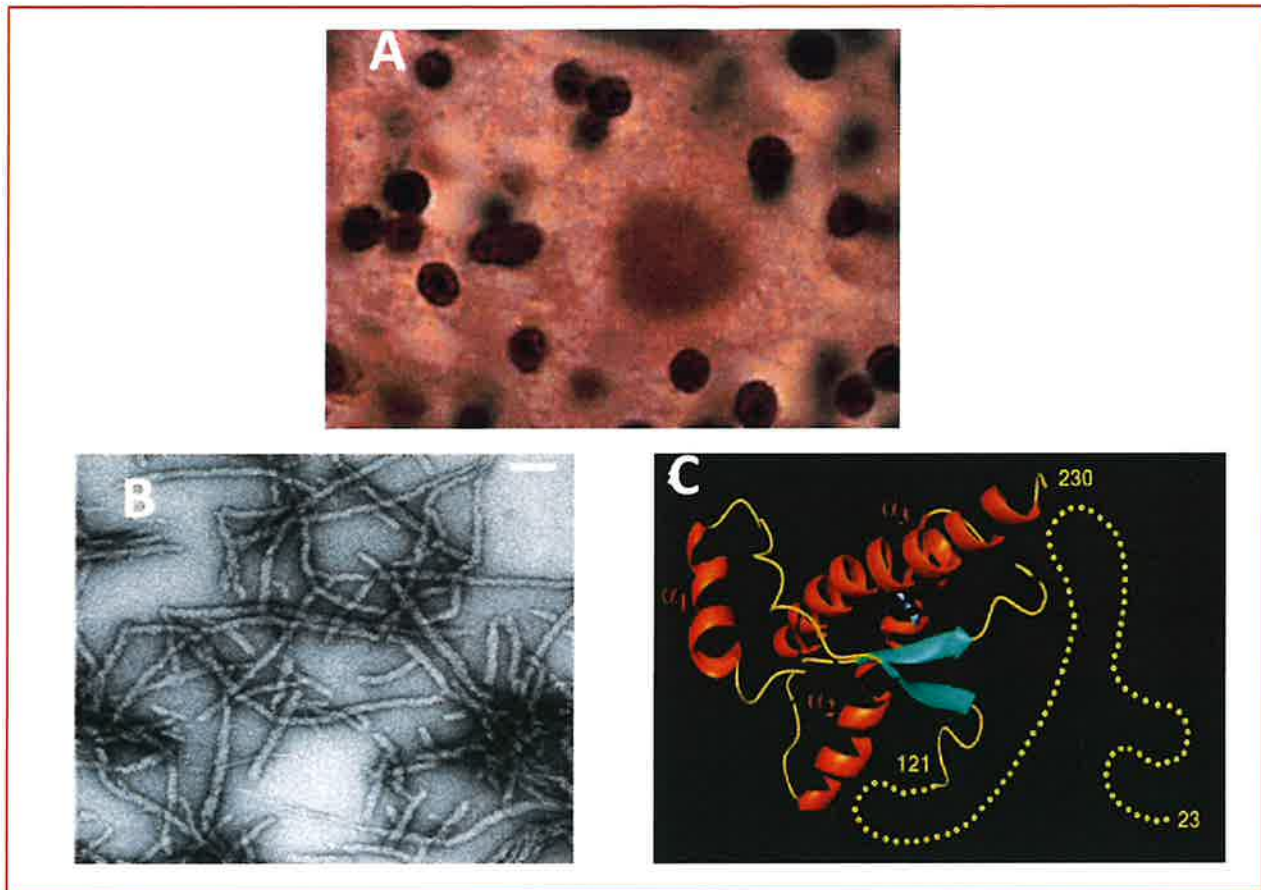


Fig. 6 - (A) Plaque amyloïde. (B) Fibrilles de prions. (C) Structure tridimensionnelle de PrP<sup>Sc</sup>.

Ces nouvelles caractéristiques de la protéine prion expliqueraient son absence de dégradation et son accumulation dans les neurones, à l'origine de leur destruction et à la formation des plaques amyloïdes constituées quasi exclusivement de prions.

L'attention s'est aussi portée sur la séquence de PrP<sup>Sc</sup> dans les formes familiales d'encéphalopathies spongiformes humaines. D'abord, on réussit à transmettre expérimentalement ces maladies familiales aux singes (33). De plus, l'équipe de Prusiner met au jour en 1989 des mutations ou d'autres altérations de la séquence nucléotidique du gène codant la protéine PrP<sup>C</sup> chez ces patients (34, 35). Toutes ces anomalies pointent la responsabilité de la protéine prion dans les encéphalopathies spongiformes humaines. Ici viennent les expériences cruciales qui vont établir le lien causal entre la protéine prion et la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Plusieurs équipes créent des souris « transgéniques » où le gène codant pour la protéine PrP<sup>C</sup> est remplacé par un gène muté (36) provenant d'un patient. On retrouve chez ces souris les lésions cérébrales caractéristiques des encéphalopathies spongiformes ! Puis en 1993, on fabrique des souris *knock-out*, c'est-à-dire dépourvues du gène codant pour la protéine normale : ces souris sont viables et totalement résistantes à l'inoculation par le prion (37, 38). Le gène normal est donc requis pour l'expression de la maladie. C'est la première fois que

l'on démontre le rôle causal d'un agent en utilisant des souris génétiquement modifiées (39) ! Cette expérience arrache la conviction de la communauté scientifique. Pour ce magnifique travail, Stanley Prusiner est récompensé par le prix Nobel de Médecine et Physiologie en 1995.

Reste à expliquer comment la protéine se « multiplie ». De façon géniale et prémonitoire, le mathématicien John S. Griffith élabore dès 1967 un modèle théorique proposant que l'agent infectieux de la tremblante soit en fait une protéine de conformation altérée se multipliant par « auto-association ». Quelques années plus tard, Prusiner propose, suivant une idée originale d'un chercheur français, Jean-Paul Liautard, que les prions jouent un rôle de « chaperons », transformant la conformation de la protéine normale en protéine prion par contact direct entre les molécules (40). Le changement de la forme de la protéine prion sera ensuite mis en évidence par cristallographie (41). En fait, au cours des encéphalopathies spongiformes, la quantité de prions induisant l'infection est probablement infime mais suffisante pour déclencher une cascade infernale aboutissant à la transformation de la protéine normale, très abondante, en prions qui s'accumulent dans les fibrilles cérébrales. Les patients vont donc mourir en accumulant leurs propres protéines transformées en prions.

## V. - L'ÉMERGENCE DE LA MALADIE DES VACHES FOLLES

Parmi les surprises de l'histoire des prions, l'émergence de la maladie des vaches folles et ses conséquences pour l'homme a fait l'effet d'un coup de tonnerre. Tout commence le 22 décembre 1984. Peter Stent, un fermier de Midhurst, un petit village du Sussex au sud de Londres, constate qu'une de ses vaches présente un comportement étrange : elle est tremblante, inquiète, excitée, agressive, amaigrie, tombe facilement. Elle meurt en février 1985. D'autres vaches du troupeau sont atteintes du même mal. Décidé à connaître la cause de cette maladie, le vétérinaire consulté, David Bee, envoie la vache « 142 » au laboratoire vétérinaire de Weybridge dans le Surrey, où Carol Richardson et Gerald Wells observent au microscope un aspect spongieux du cerveau tout-à-fait comparable à celui de la *scrapie*. À partir d'avril 1985, on signale d'autres cas dans des fermes de plusieurs comtés du Sud de l'Angleterre. Toutes ces vaches laitières présentent les mêmes lésions dégénératives typiques associées à des fibrilles protéiques. Ainsi, cette maladie nouvelle, inconnue chez les bovins, s'apparente aux encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (42). En novembre 1986, Wells déclare officiellement l'apparition d'une nouvelle maladie bovine, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou *Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE). Après ces quelques cas en 1985, une épidémie sans précédent va progressivement frapper l'ensemble du cheptel bovin britannique qui compte à l'époque environ 11,5 millions de têtes. En juin 1996, on dénombre en 10 ans près de 161 892 bovins au Royaume-Uni, avec un pic de 35 269 cas en 1992 et de 37 020 nouveaux cas en 1993. Suivra une rapide décroissance vers quelques centaines de cas en 2003. Cette épidémie fait tout de suite évoquer une source commune de contamination. La maladie atteint de façon sporadique d'autres pays européens, notamment la France, la Suisse, le Portugal, où elle fait quelques centaines de victimes.

À l'origine de cette épidémie de maladie des vaches folles, on incrimine les farines animales contaminées par l'agent de la tremblante du mouton (on parle d'anazoïtie). Une des propriétés les plus surprenantes des prions est leur extrême résistance aux enzymes protéolytiques, aux rayons ionisants, à la plupart des antiseptiques et à la chaleur. Une enquête complète sur le rôle des farines de viandes et d'os est réalisée par J.W. Wilesmith du laboratoire de Weybridge. Depuis un siècle, on fabrique ces farines à partir de déchets d'abattoir et de cadavres d'animaux, et leur utilisation s'est surtout généralisée depuis les années 1950, du fait de leur apport en protéines de faible coût aux jeunes bovins. En Angleterre, les rations des vaches laitières contiennent entre 7 à 9 % de ces farines, avec une proportion élevée de matières ovines (jusqu'à 14 %). Cette pratique est beaucoup moins utilisée en France et en Europe continentale. Les farines animales sont alors systématiquement traitées par des solvants organiques, tels que l'hexane, utilisés pour dégraisser les farines, puis les farines chauffées sont nettoyées à la vapeur

(à 125°C) dans le seul but d'éliminer les traces de solvants. On pense que ce procédé de chauffage devait inactiver, sans qu'on le sache, les prions qui ne sont plus protégés par la graisse. Une enquête approfondie retrouve qu'au cours des années 1970, les usines de production des farines ont progressivement adopté une technologie en flux continu, plus efficace que le système de production en lots utilisée jusqu'alors. Ceci aurait entraîné une baisse de la température de chauffage des farines. Il a aussi été mis au jour que les industriels ont brutalement arrêté l'extraction des graisses à l'aide de solvants organiques pour des raisons économiques, du fait du prix élevé des solvants suivant les chocs pétroliers de 1973 et 1979, mais aussi par mesure de sécurité à cause d'une explosion accidentelle survenue au cours de manipulations dans une des principales usines anglaises de fabrication de solvants. Entre 1977 et 1981, les farines dégraissées passent de 63 % à 12 % de la production. Ces modifications du traitement thermique sont probablement à l'origine de la persistance des prions dans les farines provenant d'animaux dont certains sont éventuellement atteints de tremblante. On s'est aperçu que, dans la région d'implantation de deux entreprises en Écosse qui ont continué à utiliser les solvants organiques après 1981, très peu de cas de maladie des vaches folles ont été enregistrés. Enfin entre 1980 et 1990, le pourcentage de déchets d'origine bovine dans les farines dépasse 40 %, expliquant l'effet amplificateur de la contamination.

En juin 1988, les farines animales sont interdites par les autorités anglaises pour l'alimentation des ruminants en Grande-Bretagne, mais autorisées à l'exportation ! Elles sont alors massivement exportées. Cependant, ces dispositions sont mal appliquées en Angleterre et des fraudes ont lieu du fait de la possibilité d'utiliser ces farines pour d'autres animaux. Près de 40 000 bovins nés après l'interdiction (« *born after ban* ») seront encore frappés par la maladie. Il est alors décidé en septembre 1990 d'interdire l'inclusion des abats bovins dans toutes les farines, mesure efficace qui déclenchera la décroissance de l'épidémie en Angleterre à partir de 1994. L'origine de la maladie des vaches folles reste inconnue. Il est possible que les farines animales aient été contaminées par une souche particulière de prion provenant d'un mouton atteint de tremblante ou même d'une vache ayant présenté une forme spontanée très rare de la maladie (43).

## VI. - QUAND LA MALADIE DES VACHES FOLLES PASSE À L'HOMME

Coup de théâtre. Le 20 mars 1996 à Londres, le ministre de la Santé, Stephen Dorrell, annonce à la tribune de la Chambre des Communes :

*« Avec votre permission, Madame le Président, je voudrais faire une déclaration à propos du dernier avis rendu au gouvernement par le comité consultatif sur l'encéphalopathie spongiforme [...]. Le comité a examiné le travail fait par l'unité de surveillance d'Édimbourg spécialisée dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ce travail, qui concerne 10 cas de maladies identifiées chez des per-*



sonnes de moins de 42 ans, a conduit le comité à conclure à l'existence d'une nouvelle maladie jusqu'à présent inconnue. Un examen de l'histoire médicale de ces patients, des analyses génétiques et des considérations sur d'autres causes n'ont pas permis de trouver une explication satisfaisante à ces cas. Il n'y a toujours pas de preuve scientifique que l'encéphalopathie spongiforme bovine peut se transmettre à l'homme par le bœuf mais le comité a conclu que l'explication la plus probable pour ces cas est un lien avec l'exposition à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine avant l'interdiction des farines bovines en 1989. »

L'affaire commence en octobre 1989 par un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez une jeune femme de 36 ans, sans antécédents familiaux ni facteurs de risque. Puis, plusieurs cas sont rapportés chez des fermiers et surtout en 1993, le cas de Victoria Rimmer, 15 ans, la plus jeune victime de cette maladie jamais rapportée en plus de 25 ans d'observations épidémiologiques en Grande-Bretagne. La maladie débute souvent par des troubles psychiatriques, notamment une dépression, rapidement accompagnée de troubles neurologiques typiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les malades meurent en 14 mois en moyenne. Par ailleurs, on rapporte dans la littérature scientifique, notamment aux États-Unis, quelques cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez des patients aux habitudes alimentaires particulières, mangeant régulièrement le cerveau d'écureuils et de chèvres sauvages. Ceci suggère la possibilité d'une transmission de la maladie par l'ingestion de nourriture. On estime que probablement 900 000 bovins contaminés seraient passés dans la chaîne alimentaire. Le doute n'est plus permis. Le prion de la vache folle a osé franchir la barrière d'espèce et est passé à l'homme ! Transmissible à l'homme, il menace donc potentiellement toutes les personnes qui ont pu en consommer, par exemple, le sacro-saint steak des hamburgers incorporé d'un « liant » à l'extrait de cervelle de vache. De plus, à partir de tissus bovins, on fabrique de la gélatine pour faire des bonbons, des yaourts, des crèmes dessert et même des médicaments. Le lait heureusement n'est pas contaminant, ce qui aurait pu être catastrophique. Dans ses premières observations sur le kuru, Gajdusek avait relevé que près de 600 femmes allaitant, déjà malades ou en phase prémonitoire de la maladie, n'ont pas transmis le kuru à leurs enfants.

Les déclarations de Stephen Dorrell entraînent un abattage massif des bovins et leur incinération dans des bûchers spectaculaires, rappelant certaines périodes tragiques du Moyen Âge, et un blocus des exportations de viande anglaise. Par exemple la France, qui a importé 110 000 tonnes de viande bovine anglaise en 1995, déclenche un embargo dès le 21 mars 1996, suivie par les autres

pays européens. L'avenir et la contagiosité de ce nouveau « variant » de la maladie de Creutzfeldt-Jakob du jeune a fait planer, à juste titre, une atmosphère de crainte dans la population qui a été fortement exposée à des viandes et dérivés (gélatine d'os et de peau...) provenant de bovins et d'ovins éventuellement contaminés. À cela, il faut ajouter la menace d'une transmission iatrogène, notamment par les produits sanguins ou les instruments chirurgicaux. Fort heureusement, la maladie n'a pas pris un tour épidémique chez l'homme et a aujourd'hui pratiquement disparu. Cependant, il est certain que l'on est passé de peu à côté d'une catastrophe sanitaire. Entre 1996 et 2012, on estime à environ 175 le nombre de patients morts en Angleterre de cette nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Figure 7). Dans les autres pays d'Europe, le nombre de décès est resté très inférieur (France 25, Espagne 5, Irlande 4, Hollande 3).

L'écllosion d'une véritable épidémie a peut-être été prévenue par une résistance naturelle de la population. On a en effet montré qu'il existe un polymorphisme dans la population générale au codon 129 (Met ou Val) de la protéine PrPc : les individus homozygotes (surtout Met/Met) sont beaucoup plus sensibles à la maladie que les hétérozygotes Val/Met (50 % de la population), rarement retrouvés parmi les patients.

## VII. - CONCLUSION

Alors que la finalité des maladies infectieuses est la survie de l'agent infectieux grâce à la réplication de son matériel génétique, on peut penser que la transmissibilité des encéphalopathies spongiformes s'apparente plus à un empoisonnement ou à une réaction en chaîne sans claire finalité évolutive. La découverte de ces protéines de structure anormale entraînant des « maladies infectieuses » très particulières sans réaction inflammatoire, pourrait ouvrir un peu nouveau de la pathologie, en suggérant qu'une

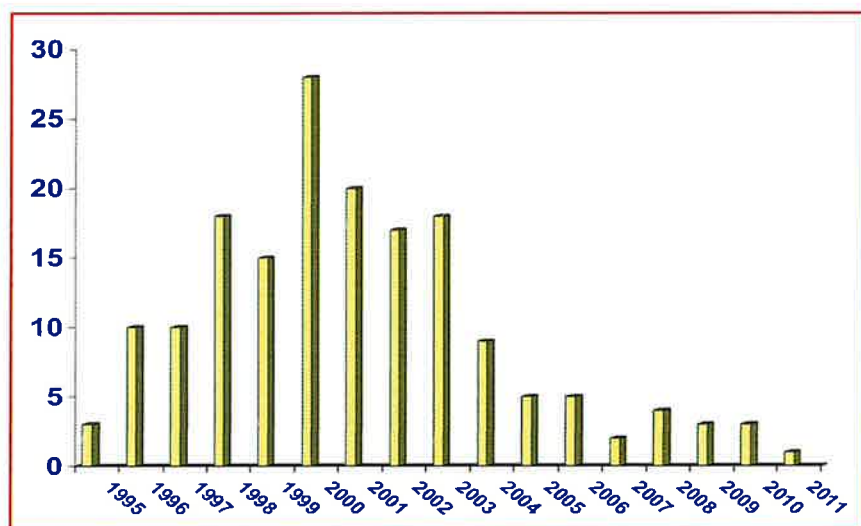


Fig. 7 - Nombre de cas annuels en Angleterre liés au nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

protéine de forme anormale puisse être à l'origine d'une maladie. Nous voici à la lisière entre maladie génétique et maladie infectieuse, puisqu'il existe des formes héréditaires de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ou de maladies familiales proches, qui s'avèrent transmissibles. La découverte des prions constitue donc une vraie révolution et une énigme. Une révolution conceptuelle qui substitue à la notion classique « un gène, une protéine », celle de plusieurs protéines de formes variées codées par un même gène. On aboutit aussi à l'idée qu'il pourrait exister d'autres maladies neurodégénératives liées à des changements de forme des protéines, comme les maladies d'Alzheimer, de Huntington, de Parkinson, ou d'autres maladies de cause inconnue. Une énigme demeure : comment expliquer tous les faits observés par la seule protéine infec-

tieuse ? Il semble exister différents types de prions, des « souches » comme les bactéries ou les virus, entraînant des différences de durée d'incubation, des différences dans les symptômes cliniques et dans les lésions anatomopathologiques. Certainement, l'avenir réservera encore des surprises. L'histoire continue.

Dans sa conférence de réception du prix Nobel en 1976, Carleton Gajdusek a déclaré : « *L'élucidation de l'étiologie et de l'épidémiologie d'une maladie exotique rare restreinte à une petite population isolée – le kuru en Nouvelle-Guinée – nous a amené à des réflexions beaucoup plus vastes qui sont du plus grand intérêt pour toute la médecine et la microbiologie.* »

**Conflit d'intérêt :** aucun.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Zigas V. Laughing Death, the Untold Story of Kuru. Totowa (New Jersey). Humana Press Inc., 1990.
- (2) Gajdusek C, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of « kuru » in the native population. *N Engl J Med* 1957 ; 257 : 97-8.
- (3) Gajdusek C, Zigas V. Kuru: clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am J Med* 1959 ; 26 : 442-69.
- (4) Glasse R. Cannibalisme dans la région de kuru de la Nouvelle-Guinée. *Transactions NY Acad Sci* 1967 ; 29 : 748-54.
- (5) Gajdusek C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977 ; 197 : 943-60.
- (6) Goodfield J. Cannibalism and kuru. *Nature* 1997 ; 387 : 811.
- (7) Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959 ; 2 : 289-90.
- (8) Cuillé J, Chelle PL. Pathologie animale. 8. La maladie dite de la tremblante du mouton est-elle inoculable ? C.R.Acad.Sci (Paris), 1936 ; 203 : 1552-4.
- (9) Cuillé J, Chelle PL. La tremblante du mouton est-elle déterminée par un virus filtrable ? C.R. Acad.Sci (Paris) 1938 ; 206 : 1687-8.
- (10) Cuillé J, Chelle PL. Transmission expérimentale de la tremblante à la chèvre. C.R. Acad.Sci (Paris) 1939 ; 208 : 1058-60.
- (11) Fuccillo DA, Kurent JE, Sever JL. Slow virus diseases. *Annu Rev Microbiol*. 1974 ; 28 : 231-4.
- (12) Gajdusek C, Gibbs C, Alpers MP. Experimental transmission of a kuru-like syndrome in chimpanzees. *Nature* 1966 ; 209 : 794-6.
- (13) Gajdusek C, Gibbs C, Alpers MP. Transmission and passage of experimental kuru to chimpanzees. *Science* 1967 ; 155 : 212-4.
- (14) Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Neurol Psychiatr* 1920 ; 57 : 1-18.
- (15) Jakob A. Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische pseudosklerotische Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Deutsch Z Nervenheilk* 1921 ; 70 : 132-46.
- (16) Gajdusek DC, Gibbs J. Transmission of the two subacute spongiform encephalopathies of man (kuru and Creutzfeldt-Jakob disease) to New World monkeys. *Nature* 1971 ; 230 : 588-91.
- (17) Baron H. Prion et santé publique : les accidents tragiques d'hier à l'origine des mesures de sécurité d'aujourd'hui. *Virologie* 2009 ; 13 : 6-12.
- (18) Garruto RM, Obituary D. Carleton Gajdusek. *Am J Human Biol* 2009 ; 21 : 716-8.
- (19) Alper T, Cramp WA, Ilaig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967 ; 214 : 764-6.
- (20) Latajzet R, Muel B, Haig DA, Clarke MC, Alper T. Inactivation of the scrapie agent by near monochromatic ultraviolet light. *Nature* 1970 ; 227 : 1341-3.
- (21) Prusiner SB, Groth DF, McKinley MP, Maslarsz FR, Martinez HM. Molecular properties, partial purifications, and assay by incubation period measurements of hamster scrapie agent. *Biochemistry* 1980 ; 19 : 4883-91.
- (22) Prusiner SB, McKinley MP, Groth DF *et al*. Scrapie agent contains a hydrophobic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 6675-9.
- (23) Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles causes scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-44.
- (24) Dickinson AG, Outram GW. The scrapie replication site and its implication for pathogenesis. In Prusiner SB & Hadlow WJ, Slow Transmissible Diseases of the Nervous System vol. 2. p. 13-31, New York : Academic Press, 1979.
- (25) Kimberlin RII. Scrapie agent: prions or vicinos? *Nature* 1982 ; 297 : 107-8.
- (26) Weissmann C. A "unified theory" of prion propagation. *Nature* 1991 ; 352 : 679-83.
- (27) Merz PA, Somerville RA, Wisniewski HM, Manuelidis L, Manuelidis EE. Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1983 ; 306 : 474-6.
- (28) Gerstmann J, Straüssler E, Scheinker M. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z.Neurol*, 1936 ; 154 : 736-62.
- (29) Lugaresi E, Meclori R, Montagna P *et al*. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med*. 1986 ; 315 : 997-1003.
- (30) Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A *et al*. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 444-9.
- (31) Oesch B, Westaway D, Wälchli M *et al*. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985 ; 40 : 735-46.
- (32) Chesebro B, Race R, Wehrly K *et al*. Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie-infected and uninfected brain. *Nature* 1985 ; 315 : 331-3.
- (33) Collinge J, Palmer MS, Sidle KC *et al*. Transmission of fatal familial insomnia to laboratory animals. *Lancet* 1995 ; 346 : 569-70.
- (34) Hsiao K, Prusiner SB. Inherited human prion diseases. *Neurology* 1990 ; 40 : 1820-7.
- (35) Prusiner SB. Biology of prion diseases. *J Acq Imm Def Synd* 1993 ; 6 : 663-5.
- (36) Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, Westaway D, Ott J, Prusiner SB. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989 ; 338 : 342-5.
- (37) Büeler H, Aguzzi A, Sailer A *et al*. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993 ; 73 : 1339-17.
- (38) Sailer A, Büeler H, Fischer M, Aguzzi A, Weissmann C. No propagation of prions in mice devoid of PrP. *Cell* 1994 ; 77 : 967-8.
- (39) Weissmann C, Flechsig E. PrP knock-out and PrP transgenic mice in prion research. *British Medical Bulletin* 2003 ; 66 : 43-60.
- (40) Liautaud JP. Les prions sont-ils des molécules chaperonnes mal repliées ? *Médecine/Science* 1992 ; 8 : 55-7.
- (41) Prusiner SB, Zwiell H, Cohen F. Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment. *Folding & Design* 1995 ; 1 : 13-9.
- (42) Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987 ; 121 : 419-20.
- (43) Patison JH. Origins of BSE. *Vet Rec*. 1991 ; 128 : 262-3.

## RELEVANT PUBLICATIONS

- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421.
- Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a *PRNP* codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-529.
- Health Protection Agency. New case of transfusion-associated variant-CJD. *CDR Weekly* 2006; 16(6).
- Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review study. *Vox Sanguinis* 2006; 91: 221-230.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JD, Hewitt P, Collinge J. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368: 2061-2067.
- Health Protection Agency. Fourth case of transfusion-associated variant-CJD infection. *Health Protection Report* 2007; 1(3).
- Gillies M, Chohan G, Llewelyn CA, Mackenzie J, Ward HJT, Hewitt PE, Will RG. A retrospective case note review of deceased recipients of vCJD-implicated blood transfusions. *Vox Sanguinis* 2009; 97: 211-218.
- Ward HJT, Mackenzie JM, Llewelyn CA, Knight RSG, Hewitt PE, Connor N, Molesworth A, Will RG. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and exposure to fractionated products. *Vox Sanguinis* 2009; 97: 207-210.
- Chohan G, Llewelyn C, Mackenzie J, Cousens S, Kennedy A, Will RG, Hewitt PE. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a transfusion recipient: coincidence or cause? *Transfusion* 2010; 50: 1003-1006.
- Davidson LRR, Llewelyn CA, Mackenzie JM, Hewitt PE, Will RG. Variant CJD and blood transfusion: are there additional cases? *Vox Sanguinis* 2014; 107(3): 220-225.
- Urwin PJM, Mackenzie JM, Llewelyn CA, Will RG, Hewitt PE. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study. *Vox Sanguinis* 2016; 110: 310-316.
- Urwin P, Thanigaikumar K, Ironside JW, Molesworth A, Knight RS, Hewitt PE, Llewelyn C, Mackenzie J, Will RG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in 2 plasma product recipients, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(6): 893-897.
- Mackenzie JM, Turner M, Morris K, Field S, Molesworth AM, Pal S, Will RG, Llewelyn CA, Hewitt PE. Accuracy of a history of blood donation from surrogate witnesses: data from the UK TMER Study. *Vox Sanguinis* 2018; 113(5): 489-491.