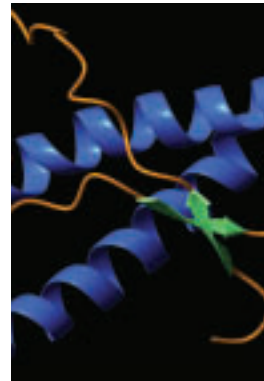


► En 1986 était décrite pour la première fois la maladie de la vache folle ou encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Dans cet article, nous retraçons 20 ans d'histoire de cette maladie, marquée par sa transmission à l'homme il y a dix ans et par des conséquences socio-économiques majeures. En parallèle, nous faisons le point sur les avancées scientifiques récentes et les questions en suspens concernant les Prions : agents infectieux responsables de ces maladies. ◀

Les prions

État des lieux 20 ans après l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine

Carole Crozet, Sylvain Lehmann



Institut de Génétique Humaine,
UPR1142 CNRS,
CHU de Montpellier,
UM1 Montpellier,
141, rue de la Cardonille,
34396 Montpellier
Cedex 5, France.
Sylvain.Lehmann@igh.cnrs.fr

Généralités sur les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST)

Les ESST sont des maladies dégénératives du système nerveux central (SNC) aussi bien humaines (démences telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJ], Kuru, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker [GSS], Insomnie Fatale Familiale [IFF]) qu'animales (tremblante du mouton ou Scrapie, encéphalopathie spongiforme bovine [ESB], féline [ESF], maladie du dépérissement chronique des cervidés [CWD]) [1]. Une des caractéristiques essentielles des ESST réside dans leur durée d'incubation longue et silencieuse jusqu'à l'apparition de symptômes cliniques et leur caractère inexorablement fatal, expliquant ainsi le qualificatif de « subaiguë » attribué à cette maladie. Ces encéphalopathies sont dites spongiformes et transmissibles en raison respectivement d'une vacuolisation neuronale touchant le SNC (Figure 1), et de la transmissibilité de ces maladies (Figure 2). Notons qu'il est également possible de les transmettre expérimentalement par injection aux primates et aux rongeurs.

Au niveau neuropathologique (Figure 1), en plus d'une perte de neurones et d'une vacuolisation neuronale intense (phénomène de spongiose), ces maladies sont aussi caractérisées par une prolifération des astrocytes (gliose réactionnelle), et surtout par l'accumulation cérébrale d'une protéine prion anormale (PrP^{Sc}). Cette PrP^{Sc} correspond à une isoforme anormale, qui résulterait de la conversion conformationnelle d'une protéine PrP cellulaire (PrP^C), codée par l'hôte et majoritairement exprimée dans le SNC et le système lympho-

réticulaire [2]. Si la structure primaire de la PrP^{Sc} est identique à celle de la PrP^C, sa nouvelle conformation lui confère des propriétés biochimiques particulières. En effet, au cours du processus de « transconformation », la PrP^C qui contient 42 % d'hélices- α et 3 % de feuillets- β adopte une structure riche en feuillets- β (54 %). Cette modification semble être responsable des propriétés d'insolubilité de la PrP^{Sc} dans les détergents ainsi que de sa capacité à former des agrégats alors que la PrP^C est quant à elle soluble. De même, la PrP^{Sc} est partiellement résistante à la protéinase K (PK) alors que la PrP^C y est sensible [3]. Ces propriétés sont exploitées pour faciliter la détection de la PrP^{Sc} à des fins de diagnostic.

Les maladies à prions font ainsi partie d'un groupe d'affections associées à l'agrégation de protéines et à la formation d'amyloïdes : ce sont des protéinopathies. Appartiennent à ce groupe la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington où il est décrit respectivement une agrégation du peptide A β , de l' α -synucléine et de la Huntingtine. Toutes ces affections sont associées le plus souvent à la formation d'amyloïdes par oligomérisation et agrégation de fragments protéiques ayant une structure β plissée, et présentent des paramètres physiopathologiques (stress oxydant, atteinte synaptique) assez proches. Ainsi les avancées sur les maladies à prions contribuent, tant sur un plan fondamental qu'appliqué, aux recherches sur les autres maladies neurodégénératives liées à l'agrégation de protéines [4, 57, 60].

La situation des maladies à prions chez les animaux et l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine

Chez les animaux, les premières données concernant les ESST remontent au XVIII^e siècle, avec la description, chez le mouton, d'une maladie « la tremblante ». Cette maladie fut également appelée « *scrapie* » en raison de la tendance des animaux à se gratter (*to scrape*). Les manifestations cliniques, survenant après une période d'incubation longue (10 mois à plusieurs années), sont variées (troubles du comportement, prurit, troubles moteurs). Non seulement transmissible [5], cette maladie présente la singularité d'être une maladie contagieuse chez le mouton. Les placentas, les pâtures, ainsi que de nombreux organes périphériques sont infectieux [6]. Par ailleurs, la séquence de la PrP^C ovine présente des codons très polymorphes responsables d'un contrôle génétique de la sensibilité à la tremblante [7].

En 1986 l'ESB fut décrite chez les bovins au Royaume-Uni (maladie de la « vache folle ») où plus de 180 000 cas ont été recensés depuis (Tableau 1). La symptomatologie, survenant après une période d'incubation longue (5 à 6 ans), est dominée par l'apparition de troubles neurologiques d'ordre sensitif et moteur (nervosité, crainte, hyperexcitabilité, ataxie locomotrice) conduisant à la mort en quelques semaines à plusieurs mois. Les données épidémiologiques mettent en cause une contamination alimentaire *via* les farines animales provenant d'organes et d'os de ruminants infectés préparés avec des procédés de chauffage et d'extraction des graisses insuffisants vis-à-vis d'une contamination de

type prion [8]. L'interdiction des farines animales dans l'alimentation des ruminants (en 1988 en Angleterre et en 1990 en France, avec un renforcement en 1996) a conduit à un déclin très significatif de l'épizootie d'ESB dans ces deux pays (Figure 3, Tableau 1). Cependant, un petit nombre de cas dits NAIF (Nés Après l'Interdiction des Farines) a été enregistré après ces interdictions, très probablement en raison de la contamination de la nourriture des bovins par des farines destinées à d'autres animaux de rente. Pour prévenir la présence de l'agent de l'ESB dans la chaîne alimentaire humaine, les principaux organes susceptibles de contenir des prions ont été retirés de la vente (matériaux à risques spécifiés : MRS), en 1989 au Royaume-Uni, en 1996 en France. En 1996, alors que la transmission de l'agent de l'ESB à l'homme était démontrée, le Royaume-Uni retira de la consommation tous les bovins de plus de 30 mois. Malgré ces mesures, une seconde crise « de la vache folle » éclata fin 2000, quand il est apparu évident que l'épizootie s'était étendue en Europe et que des animaux infectés étaient susceptibles d'entrer dans la chaîne alimentaire. Ce deuxième épisode provoqua une nouvelle baisse de la consommation de viande bovine conduisant la Commission Européenne à mettre en place à l'abattoir le dépistage systématique des bovins de plus de 24 mois (porté ensuite à 30 mois).

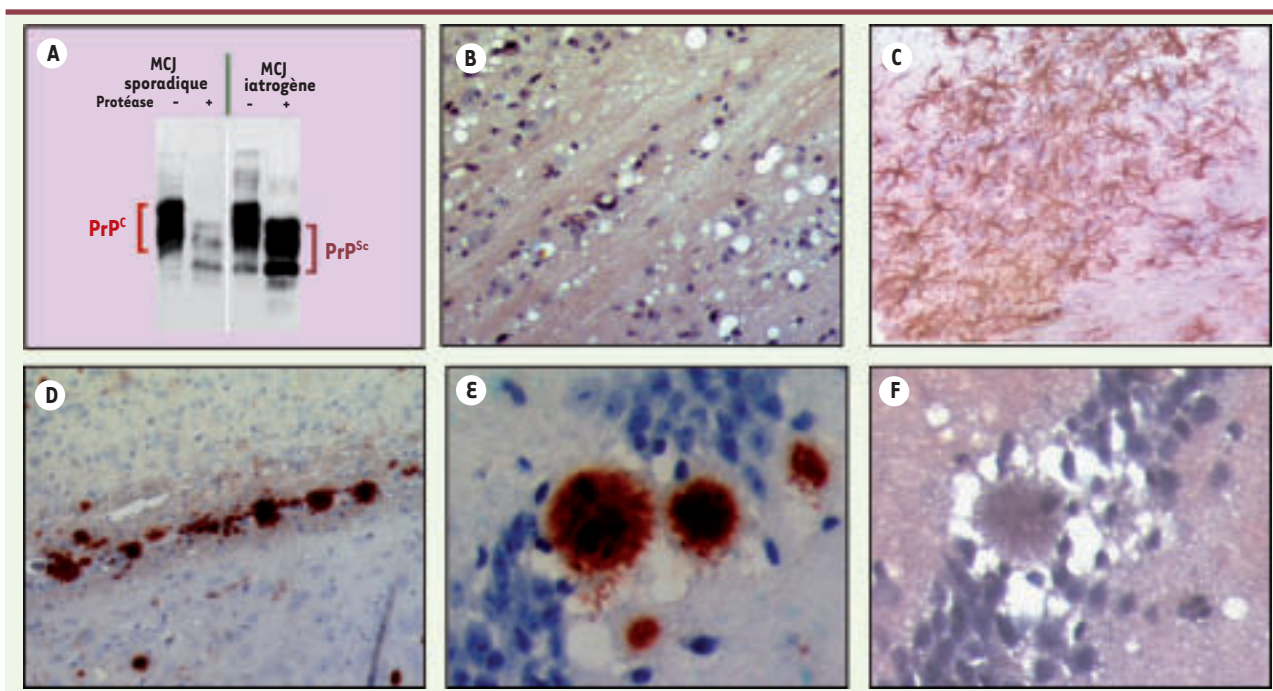


Figure 1. A. Détection de la PrP avant (PrP^C) et après (PrP^{Sc}) digestion à la protéinase K dans des extraits de cerveau de patients atteints de forme sporadique et iatrogène de MCJ (Pr Warter et Mohr, CHU Strasbourg). B-F. Histologie et immunohistologie du SNC dans les ESST dans des modèles expérimentaux de souris. On retrouve généralement dans les ESST une vacuolisation neuronale importante (B), une gliose réactionnelle (C, immunohistochimie de la GFAP, *glial fibrillary acidic protein*), parfois la présence de plaques amyloïdes (D, immunohistochimie de la PrP) qui peuvent être de type floride entourées de vacuoles dans le cas du vMCJ (E, F) (clichés C. Crozet et A. Bencsik, AFSSA Lyon, France).

De très rares cas d'ESB atypiques [9], différents de l'ESB classique, furent ainsi identifiés. La diminution de l'épizootie observée depuis peu en Europe conduira certainement à un assouplissement des mesures de protection des consommateurs en maintenant néanmoins une veille sanitaire de la présence résiduelle d'ESB.

De façon consécutive à l'émergence de l'ESB, l'ESF fut identifiée chez le chat au Royaume-Uni en 1990 [10] puis chez d'autres félins en captivité tels que le puma ou le guépard [11] probablement à la suite d'une contamination alimentaire par la souche ESB. Concernant les ovins et caprins, la question de l'éventuelle transmission de l'ESB par l'intermédiaire de farines contaminées s'est très vite posée et est devenue d'une importance primordiale dans le domaine de la santé publique. En effet, si la tremblante naturelle ne semble pas dangereuse pour l'homme, le passage de l'agent de l'ESB chez les petits ruminants,

démontré possible de façon expérimentale [12], pourrait représenter une menace sérieuse puisque la souche ESB apparaît capable de franchir les barrières d'espèce et de toucher l'homme (Figure 2). Dans une telle hypothèse, le risque majeur serait que la souche ESB se comporte comme une souche de tremblante naturelle avec un tropisme dans de nombreux tissus lymphoïdes et nerveux périphériques. Cela pourrait entraîner une transmission entre animaux de façon endémique ainsi qu'une pérennisation de l'infection par l'agent de l'ESB dans le cheptel ovin sans exclure un possible masquage par une souche de tremblante naturelle dans le cas d'une co-infection des animaux [13]. Toutes ces incertitudes ont conduit à l'initiation, en 2002, des program-

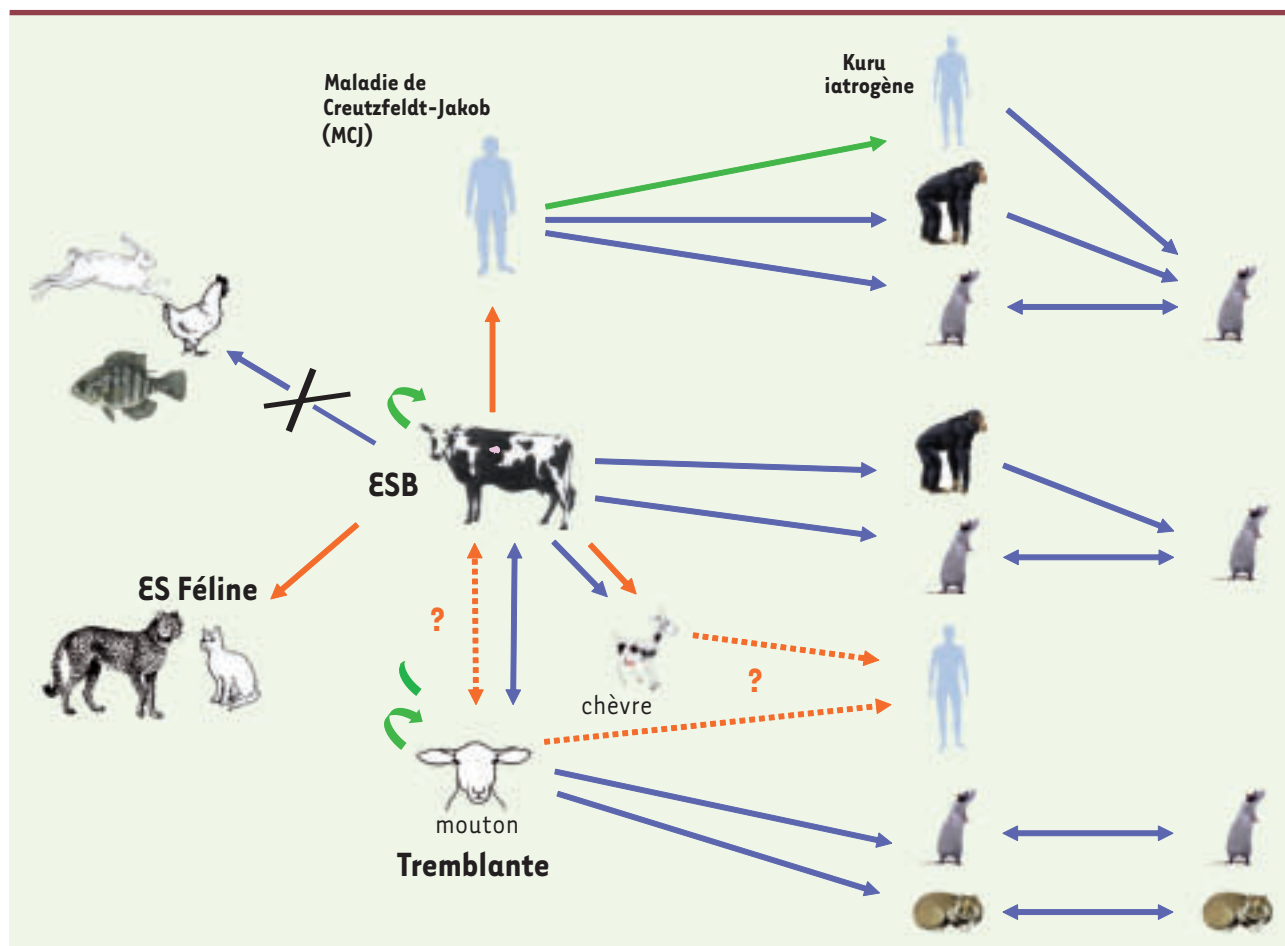


Figure 2. Transmission inter-espèces des prions. L'agent présent naturellement chez l'homme (MCJ), les bovins (ESB) et chez les petits ruminants (tremblante) a pu être transmis expérimentalement (flèches bleues) à d'autres espèces et en particulier aux rongeurs (souris et hamsters) et aux petits ruminants (ovins, caprins). En revanche, la transmission expérimentale de l'ESB n'a pas été possible chez les poissons, les poules ou le lapin, vraisemblablement à cause des différences de séquence de la PrP dans ces espèces. Au sein d'une même espèce (flèches vertes), les prions peuvent se transmettre par contamination iatrogène et cannibalisme (Kuru) chez l'homme, par l'alimentation en farines animales chez les bovins (ESB) et par transmission horizontale chez les petits ruminants (tremblante). Enfin, l'agent de l'ESB est passé « spontanément » d'une espèce à une autre, ce qui a été confirmé pour l'homme, les félins et la chèvre (flèches oranges pleines) et ce qui est théoriquement possible pour l'ovine, et pour l'homme après passage intermédiaire chez les petits ruminants (flèches oranges pointillées).

mes de dépistage prion chez les petits ruminants. La souche ESB a ainsi été détectée récemment chez la chèvre [14] montrant que la barrière d'espèce avait pu être franchie. De très nombreux cas de tremblantes « atypiques » ont aussi été détectés [15], touchant même des moutons génétiquement résistants aux tremblantes classiques. Il est cependant encore trop tôt pour évaluer le risque que représentent ces formes pour la santé animale ou humaine.

Il apparaît évident que l'on traverse depuis quelques années une période d'émergence d'ESST dans de nombreuses espèces animales. En Amérique du Nord sont ainsi apparues l'encéphalopathie du vison et la maladie du dépérissement chronique des cervidés (*chronic wasting disease* : CWD) [16]. Cette dernière, qui se répand dans les groupes d'animaux sauvages, représente un sujet d'inquiétude important pour la santé animale bien que pour le moment aucun risque pour l'homme n'a pu être formellement identifié [17].

La situation des maladies à prions chez l'homme et l'apparition du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Chez l'homme, Creutzfeldt et Jakob ont décrit en 1920 et 1921 pour la première fois une encéphalopathie spongiforme, nommée alors maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) [18, 19]. Actuellement, ces maladies

forment un groupe rare d'affections neurodégénératives (prévalence globale 1-2 cas/million habitants/an) ayant plusieurs formes nosologiques [20] :

- *La forme sporadique* (80-90 % des MCJ) touche des personnes de 50 à 75 ans, elle est caractérisée par une détérioration mentale (démence), des signes neurologiques et visuels et son évolution est rapide et fatale (2 à 12 mois).

- *Les formes familiales* (IFF, GSS) à mode de transmission autosomique dominant, sont liées à des mutations du gène de la PrP, et touchent une tranche d'âge allant de 34 à 54 ans.

- *Les formes infectieuses* font suite à des contaminations centrales iatrogènes (interventions chirurgicales, c'est-à-dire greffe de dure-mère, greffe de cornée...), ou plus souvent périphériques, telles que l'historique Kuru lié à un cannibalisme rituel ainsi que la contamination d'enfants associée à l'utilisation d'hormone de croissance purifiée à partir de cerveaux de personnes atteintes de MCJ.

S'est ajoutée en 1996 une nouvelle forme d'ESST chez l'homme : le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) [21], qui touche des patients jeunes (en

moyenne 29 ans), comparativement aux formes sporadiques. Cette maladie évolue plus lentement (14 mois en moyenne) et s'exprime au début par des symptômes psychiatriques, puis une ataxie, des mouvements involontaires, enfin un état stuporeux et comateux. En se fondant sur des critères épidémiologiques (répartition géographique, âge...), mais aussi sur la caractérisation de la souche responsable du vMCJ, le passage de l'ESB à l'homme a pu être proposé, ce qui a conduit en 1996 au déclenchement de la « crise de la vache folle » (*Encadré 1*). Compte tenu des incertitudes en termes de sensibilité de la population, de dose infectante ou de durée d'incubation, les fourchettes d'estimation du nombre de personnes atteintes, très larges initialement (100 000 cas), n'ont pu être précisées qu'avec un suivi épidémiologique associé à des modélisations mathématiques plus affinées. Au 5 janvier 2007, on comptait un total de 158 cas de vMCJ en Angleterre et 21 cas en France (*Figure 4*). Certaines études prédisent qu'il y aura au total de l'ordre de quelques centaines de patients atteints de

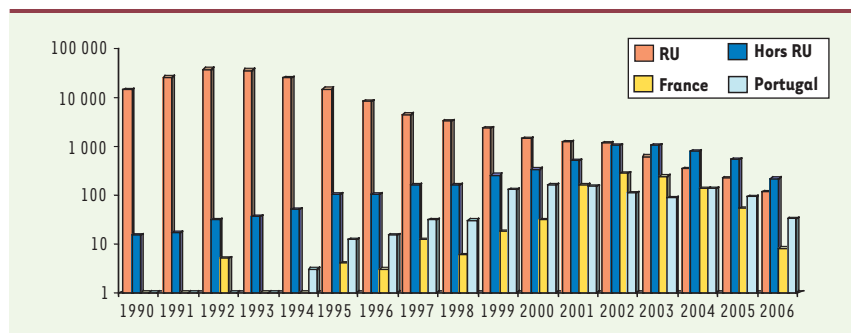


Figure 3. Nombre de cas d'ESB dans différents pays. Le nombre de cas annuels d'ESB au Royaume-Uni, dans le reste du monde (hors RU), en France et au Portugal est représenté en ordonnée logarithmique. Au Royaume-Uni, un pic est présent en 1992 avec une valeur de 36 682 cas. La diminution observée après 1992 est la conséquence du retrait des farines de l'alimentation des bovins effectué cinq ans auparavant (ce qui correspond environ à la période d'incubation de la maladie chez les bovins). Le nombre de cas hors Royaume-Uni suit une courbe décalée dans le temps ce qui correspond à une poursuite de l'utilisation de farines contaminées et à des mesures de protection plus tardives. Un pic hors Royaume-Uni est atteint en 2003, année à partir de laquelle ce nombre devient supérieur à celui du Royaume-Uni. En France, le nombre de cas d'ESB est en diminution importante et il est maintenant inférieur à celui d'autres pays touchés comme le Portugal. Concernant les principaux pays touchés, l'Allemagne comptabilisait au total 404 cas (en mai 2007), la Suisse 464 (octobre 2006), le Portugal 1 029 (décembre 2006), l'Irlande 1 596 (avril 2007), l'Italie 139 (décembre 2006), la Belgique 133 (décembre 2006), l'Espagne 681 (décembre 2006), et la France 985 cas (en décembre 2006, le premier cas ayant été identifié en 1991). Hors Europe, le Japon compte 31 cas (décembre 2006), les États-Unis 2 (juin 2006) et le Canada : 10 (septembre 2006). Source : http://www.oie.int/eng/info/en_esb.htm / World organisation for animal health (OIE).

vMCJ au Royaume-Uni [22]. Cependant, des études rétrospectives réalisées au Royaume-Uni, portant sur la détection de la PrP^{Sc} sur un échantillon important de biopsies d'amygdales ou d'appendices (12 674 au total), indiquent, par extrapolation, une prévalence de 237 cas de vMCJ/million de personnes, plusieurs milliers de personnes pourraient ainsi être en phase d'incubation du vMCJ [23]. Ces observations confirment aussi les craintes qui avaient été précédemment exprimées concernant le tropisme lymphoïde du vMCJ puisque des taux importants de PrP^{Sc} et d'agent infectieux sont retrouvés dans les organes lymphoïdes périphériques des patients atteints du vMCJ. Cela constitue un risque transfusionnel auquel s'ajoute l'impossibilité de détecter la PrP^{Sc} dans le sang par les méthodes diagnostiques classiques. Ces craintes sont depuis peu renforcées par l'identification de 4 cas de transmission de vMCJ par transfusion sanguine en Angleterre [24]. Par ailleurs, si tous les patients atteints sont homozygotes M/M au codon polymorphe

(129) de la PrP humaine, tout comme 40 % de la population, il apparaît difficile de dire avec certitude si les autres génotypes développeront également la maladie. Néanmoins, parmi les 4 patients atteints de vMCJ et vraisemblablement contaminés par transfusion sanguine, l'un d'entre eux, qui était asymptomatique, s'est révélé être de génotype hétérozygote M/V au codon 129, ce qui montre la possibilité de transmission du vMCJ chez des individus autres que M/M à ce même codon. Cela est également renforcé par la mise en évidence de la présence de PrP^{Sc} dans l'appendice d'un individu de génotype 129V/V détecté lors d'études rétrospectives anglaises sur les appendices [25].

Les préoccupations en santé publique se portent maintenant principalement sur les risques de transmission secondaire des prions (iatrogène ou sanguine). Ainsi, plusieurs recommandations ont été modifiées dans les domaines de la décontamination hospitalière (conditions d'autoclavage), des dons du sang (exclusion du don du sang des personnes ayant séjourné plus d'un an au Royaume-Uni entre 1980 et 1996) ou encore des pratiques médicales invasives chez les patients à risque (endoscopie, chirurgie).

1 Historique et politique de la recherche sur les Prions en France et en Europe

Avant que les prions ne deviennent un sujet médiatique ayant un impact économique et sanitaire majeur, seul un petit nombre de groupes français travaillait sur les ESST. En 1986, l'ESB était décrite et dix ans plus tard, le 20 mars 1996, le gouvernement britannique révélait l'existence d'une nouvelle forme de la MCJ, précisément liée à l'ESB, déclenchant ainsi la « première crise de l'ESB » (*Tableau 1*). S'en suivit la même année en France, la création du Comité interministériel d'experts (Comité Dormont) et du Comité de coordination interministériel (CCI) sur les prions, visant à organiser et à financer les recherches dans ce domaine. Ces deux structures ont par la suite été dissoutes et ont laissé place au comité d'experts spécialisés ESST de l'AFSSA à qui il revient de donner des avis concernant l'ESB. Le GIS « Infections à prions », créé en 2001, s'occupe quant à lui du financement des programmes de recherche (<http://infodoc.inserm.fr/serveur/Prions.nsf>). De 1996 à 2004, des fonds importants destinés à financer les recherches sur les Prions ont été alloués dans le cadre d'appels d'offres lancés par le CCI puis par le GIS prion. De nombreux laboratoires français ont pu ainsi initier des recherches grâce à ces programmes incitatifs les invitant non seulement à diversifier leur thématique de recherche, mais également à travailler dans des structures de confinement A3/L3, voire même de les construire avec un appel d'offres spécifique en 2000. Il faut noter que ce travail obligatoire en laboratoire protégé implique nécessairement des coûts financiers supplémentaires par rapport à une recherche en laboratoire conventionnel.

En plus de la mise en place des structures interministérielles et interorganismes décrites ci-dessus, les institutions de recherche françaises (CNEVA, INRA, INSERM, CEA, Ecoles vétérinaires, CHU...) ont également réagi face aux prions en mettant en place des actions thématiques concertées en recherche fondamentale et appliquée, des programmes de surveillance épidémiologique, de diagnostic et de décontamination. Enfin, des financements ont été attribués par des laboratoires privés concernant surtout les domaines du diagnostic et de la décontamination qui présentent un intérêt économique important.

La recherche française, en particulier aux niveaux des EPST, a également trouvé dans les programmes cadres européens FP4, FP5 et FP6 une source importante de financement. Différentes équipes de recherche de l'INSERM, du CNRS, de l'INRA ou encore du CEA ont été impliquées comme coordinateurs ou partenaires de nombreux programmes permettant le financement de personnels et de projets de recherche (voir notamment l'inventaire fait par la commission européenne en 2001 europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/pdf/tse-finalreport.pdf).

Dans le programme cadre européen FP6, un réseau d'excellence nommé « Neuroprion », coordonné par le CEA et comprenant 52 partenaires, a été mis en place pour une période de cinq ans à partir de septembre 2003 (www.neuroprion.com). Ce réseau vise à intégrer la recherche sur les prions au niveau européen en menant des actions concertées dans le domaine de la formation, du partage des connaissances, de la recherche et du développement industriel. Il est intéressant de noter qu'au Canada, là encore suite à une crise majeure consécutive à la découverte de cas d'ESB, ont été créés un réseau d'excellence nommé « PrioNet Canada » et un nouvel institut de recherche centré sur les prions, l'« Alberta Prion Research Institute ».

L'agent infectieux des ESST et la protéine du prion

La nature exacte de l'agent infectieux responsable des ESST est depuis longtemps sujette à controverses car elle ne répond pas aux critères classiques des agents infectieux : grande résistance aux procédés qui détruisent les microorganismes et les virus, invisibilité en microscopie électronique, absence de réponse immunitaire. Cela explique la terminologie française d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC). Selon Stanley Prusiner, la protéine PrP^{Sc} serait elle-même l'agent infectieux : c'est l'hypothèse des « prions » pour « *Proteinaceous infectious particles* » [26]. La PrP^{Sc} interagirait directement avec la PrP^C et induirait un changement de conformation de cette dernière. De plus, l'efficacité de transmission est corrélée au degré d'homologie entre les séquences de PrP^{Sc} de *Inoculum* et celles de PrP^C de l'hôte, c'est la barrière d'espèce ou de transmission (Figure 2). Cette hypothèse du prion a été très controversée initialement car elle allait à l'encontre de l'existence présumée d'un virus et des dogmes de la microbiologie et de la virologie conventionnelle en excluant toute implication d'acides nucléiques dans l'infection. Au cours des vingt dernières années, si de nombreuses découvertes sont venues étayer cette hypothèse, des interrogations subsistent toujours. Parmi les ambiguïtés relevées : l'absence de détection de PrP^{Sc} dans des cerveaux murins infectieux après transmission de l'ESB suggère que la PrP^{Sc} n'est pas le seul constituant de l'agent infectieux [27]. De même, des souris transgéniques dans lesquelles la PrP sauvage a été remplacée par une PrP portant des mutations retrouvées dans les formes familiales de Creutzfeldt-Jakob, ne développent pas de maladies spontanées [28], ce qui ne reflète pas

la maladie humaine. Des résultats opposés avaient été obtenus par l'équipe de S. Prusiner mais avec des souris surexprimant des forts taux non physiologiques de PrP mutées, biaisant alors l'interprétation [29] et sans pour autant que la maladie soit transmissible à des souris sauvages. Ces deux résultats opposés illustrent bien la difficulté d'avoir des arguments clairs en faveur de cette théorie.

Cependant récemment, des fibres amyloïdes, obtenues à partir de protéines PrP recombinantes tronquées (89-230), ont été décrites comme « infectieuses » après l'injection de très grandes quantités de fibrilles dans un modèle de souris transgéniques exprimant cette PrP tronquée [30]. Cela pourrait constituer un argument quasi définitif en faveur de cette théorie des Prions si ces résultats étaient confirmés par d'autres équipes et validés dans des souris sauvages et surtout avec des protéines PrP recombinantes non tronquées. De même, les succès récents de l'amplification de PrP^{Sc} et de l'infectiosité du Prion par la méthode de « *Protein Misfolding Cyclic Amplification* » (PMCA) constituent un argument supplémentaire pour les prions [31]. Néanmoins, l'infectiosité dans ces deux exemples reste très faible malgré une quantité de PrP^{Sc} détectée élevée.

Une des hypothèses alternatives à celle du rôle unique de la PrP propose un agent infectieux de nature virale ou un virino : c'est-à-dire un agent contenant son propre acide nucléique enveloppé dans une protéine codée par l'hôte. Une autre possibilité pourrait être que la PrP^{Sc} ou plutôt les agrégats de PrP^{Sc}, contiendraient une petite quantité d'acides nucléiques provenant de l'hôte appelé co-prion. Cette théorie n'est pas exclue même si pour le moment personne n'a prouvé la présence de cet agent. Par ailleurs, lors des tentatives de purification du Prion, les préparations infectieuses contiennent une grande quantité d'acides nucléiques ainsi que de discrètes particules de 25-30 nm de diamètre tout à fait dans le spectre de virus conventionnels ; particules qui pourraient héberger un génome de plus d'1 kb [32]. De même, des études ont montré un co-fractionnement spécifique de l'infectiosité liée à l'agent de la MCJ et des complexes de rétrovirus endogènes IAP (ARN viral, protéines GAG) connus pour être particulièrement résistants aux traitements physico-chimiques

2 Les phénomènes Prions comme un nouveau type de contrôle épigénétique

Bien que le phénomène « prion » soit considéré comme anormal chez les mammifères, il est apparu très instructif dans la compréhension génétique de certaines fonctions non mendéliennes chez les levures et les champignons [35]. Par exemple, chez *Saccharomyces cerevisiae* : le prion [PSI⁺] composé de la protéine Sup35p est un facteur de terminaison de la traduction dont la conversion conformationnelle modifie la fonction et permet la lecture au-delà d'un codon non-sens. De même, le prion [URE3] composé de la protéine Ure2p est un régulateur transcriptionnel dont la conformation anormale inhibe la répression catabolique de l'azote [51]. D'autres protéines de champignons existent sous deux conformations différentes comme par exemple HET-s chez *Podospora anserina* qui induit une mort programmée lorsque deux souches de champignons de génotypes différents fusion-

nent [53]. Récemment, l'étude de l'isoforme neuronale de la protéine CPEB de l'Aplysie, chez la levure, a permis de mettre en évidence un comportement de type prion [54]. Les protéines CPEB sont très conservées et sont des protéines se liant à des séquences spécifiques d'ARN en 3' appelé « *cytoplasmic polyadenylation elements* » et qui régulent l'activation de la traduction d'ARN dormants en modulant la polyadénylation ou en affectant la localisation des ARNm. Chez l'Aplysie, la forme neuronale est impliquée dans la croissance et la plasticité synaptique, lui conférant ainsi un rôle dans l'établissement de la mémoire à long-terme [55]. Ces protéines sont non seulement capables de transmettre leur conformation à une autre protéine, tout comme la PrP^{Sc} semble le faire pour la PrP^C, mais ce changement est également responsable de la transmission d'une information de modification de fonction. L'avenir validera peut-être le mécanisme prion comme un élément majeur du contrôle épigénétique.

Date	Événement
1985-1986	Apparition d'une nouvelle maladie neurologique chez les bovins britanniques officiellement identifiée comme une nouvelle ESST chez les bovins.
1988 juin-juillet	Les farines animales sont identifiées comme vecteurs probables de l'agent de l'ESB. Le 18 juillet 1988, le Royaume-Uni interdit l'incorporation des farines animales dans l'alimentation des bovins, mais pas leur exportation.
1989 août	La France interdit le 13 août l'importation de bovins et de farines animales et d'os provenant du Royaume-Uni.
1990 mai	Confirmation du passage de l'agent de l'ESB au chat domestique (transmission inter-espèces).
1990 septembre	Les farines de viandes et d'os sont interdites dans l'alimentation des bovins en France.
1990 décembre	Création du réseau national d'épidémiologie visant à détecter les cas cliniques d'ESB.
1991 mars	2 mars 1991, 1 ^{er} cas d'ESB en France dans les Côtes-d'Armor.
1994 juillet	La CE fixe les conditions d'introduction des bovins britanniques dans les États membres.
1994 décembre	Extension de l'interdiction d'utilisation des farines de viandes et d'os pour l'alimentation en France.
1996 mars	20 mars 1996 : annonce par le gouvernement britannique d'une nouvelle forme de maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). 21 mars 1996 : embargo français sur les bovins vivants, les viandes bovines, les produits fabriqués à partir de viandes bovines d'origine britannique 27 mars 1996 : embargo européen sur les bovins vivants, les viandes bovines, les produits fabriqués à partir de viandes bovines, les farines de viandes et d'os de mammifères en provenance du Royaume-Uni.
1996 avril	5 avril 1996 : la Direction générale de la santé annonce le premier cas de vMCJ français. 17 avril 1996 : création du comité « Dormont » suivi le 4 novembre 1996 de la création du CCI sur les prions
1996 juin	Destruction des cadavres d'animaux/incinération des MRS. Retrait de la consommation des animaux > 30 mois au Royaume-Uni.
1997 septembre	Renforcement des mesures de police sanitaire avec abattage systématique du troupeau où un cas d'ESB a été détecté. Abattage sélectif mis en place depuis le 1 ^{er} janvier 2002.
1999 avril	Création de l'AFSSA en application de la loi du 1 ^{er} juillet 1998.
1999 août	La CE lève l'embargo sur le bœuf britannique. La France refuse de faire de même sur un avis de l'AFSSA. Le 20 septembre 2002, l'AFSSA donne un avis favorable concernant l'importation de bœuf anglais.
2000	Programme de recherche et de surveillance de l'ESB sur des bovins de plus de 24 mois (tests biochimiques), renforcement de l'inspection des services vétérinaires dans les abattoirs.
2001	2 janvier 2001 : mise en place des tests rapides de détection de l'ESB sur tous les bovins > 30 mois entrant dans la chaîne alimentaire. 24 janvier 2001 création du GIS « Infections à Prions ». Le 24 juillet 2001, l'âge des bovins testés passe à > 24 mois.
2005 janvier	28 janvier : la CE déclare le 1 ^{er} cas d'ESB chez la chèvre et propose un renforcement du programme de surveillance chez les caprins. La France décide de tester tous les caprins dans les abattoirs et met en place un programme d'évaluation du risque chez les ovins.
2006 mars	La CE lève les dernières restrictions sur les bovins et les produits bovins anglais.

Tableau 1. Bref historique de l'ESB et du vMCJ.

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. CE : commission Européenne.

[33]. Enfin, de très récentes expériences ont mis en évidence que des rétrovirus de type MuLV (*Murine leukemia virus*) ou VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) pouvaient être produits dans des cellules infectées par les prions et recruteraient dans leur enveloppe la PrP^C et la PrP^{Sc}. Leblanc *et al.* [34] ont ainsi montré que l'infection et la production de particules virales de MuLV favoriseraient la production de PrP^C, de PrP^{Sc} et d'infectivité prion dans le cas de cellules infectées par les prions. Ces travaux indiquent que des rétrovirus pourraient constituer des cofacteurs de dissémination du prion.

Dans le futur, des réponses seront peut-être apportées par l'utilisation de modèles dits analogues. Par exemple, chez les levures, des protéines ayant des comportements « prion » (association à un changement de conformation transmissible) ont été décrites [35]. Ces « prions » ne sont pas pathologiques, ce qui suggère l'existence de protéines autres que la PrP ayant un comportement prion dans le cadre de leur fonction physiologique (*Encadré 2*). Ces découvertes donnent une dimension nouvelle et physiologique au concept de transmission d'une information fondé sur la conformation des protéines [36]. Les phénomènes prions participeraient ainsi à des mécanismes épigénétiques de transmission d'une information, indépendamment du matériel génétique.

Enfin, il faut noter que la PrP^C normale donne également du fil à retordre en particulier en ce qui concerne sa fonction physiologique. L'amélioration de nos connaissances dans ce domaine est essentielle pour comprendre la physiopathologie des ESST. En effet, si les souris invalidées pour le gène de la PrP n'ont pas de phénotype majeur [37], des fonctions subtiles sont néanmoins touchées. On peut citer par exemple une altération de la réponse au stress oxydant, du cycle circadien, de l'activité synaptique, de la mémoire à long terme... Si la mise en évidence *in vivo* de la fonction de la PrP est plutôt difficile, les modèles cellulaires offrent la possibilité d'identifier des méca-

nismes dans lesquels la PrP^C joue un rôle prépondérant [56, 58, 59]. La PrP^C étant une protéine membranaire à ancrage GPI (glycosyl-phosphatidylinositol), elle serait impliquée dans des voies de signalisation [38] en tant que senseur du stress oxydant ou nécessaire à la survie neuronale. Sa liaison au cuivre est également importante pour ses fonctions physiologiques [39]. Sa fonction semble liée à l'activité synaptique, l'adhérence cellulaire et la poussée neuritique en association avec d'autres molécules (LRP, Laminine, N-CAM) [40-42]. Récemment, il a même été montré que la PrP régulerait la prolifération des précurseurs neuronaux durant le développement et lors de la neurogenèse adulte [43] ainsi que la prolifération des cellules souches hématopoïétiques [44]. Aussi, la modification des fonctions physiologiques de la PrP^C dans les cellules neuronales au cours de l'infection pourrait expliquer les altérations neuronales observées [56].

Moyens diagnostiques et thérapeutiques dans les maladies à prions

Le diagnostic de certitude des maladies à prions repose sur l'analyse histopathologique du cerveau mais les tests rapides utilisés en routine sont fondés sur la mise en évidence de la PrP^{Sc} par des techniques immunologiques (immunohistochimie, *western-blot*, immunoréplique, ELISA, « *conformation dependent immunoassay* » (CDI)) en tirant partie des propriétés de modifications conformationnelles et de résistance à la digestion par les protéases. La sensibilité de cette détection s'est grandement

améliorée à la suite de la mise en place des programmes de dépistage de l'ESB. Par ailleurs, le seul marqueur indirect de la maladie disponible à ce jour chez l'homme est la présence de la protéine 14-3-3 dans le liquide cérébro-spinal [45], une conséquence de la mort neuronale rapide associée à la MCJ. Toutefois, ce marqueur n'est pas performant dans toutes les formes d'ESST et la découverte de techniques plus sensibles et prometteuses fondées en particulier sur la précipitation et/ou la concentration de la PrP^{Sc} de façon à augmenter sa détection, suggère que la détection d'une très faible quantité de PrP^{Sc} dans différents types d'échantillons (tissus, urine, sang...) sera prochainement possible. Des efforts sont particulièrement centrés sur le sang [46] car l'amélioration de la détection préclinique des maladies à prions pourra favoriser une thérapie pré-

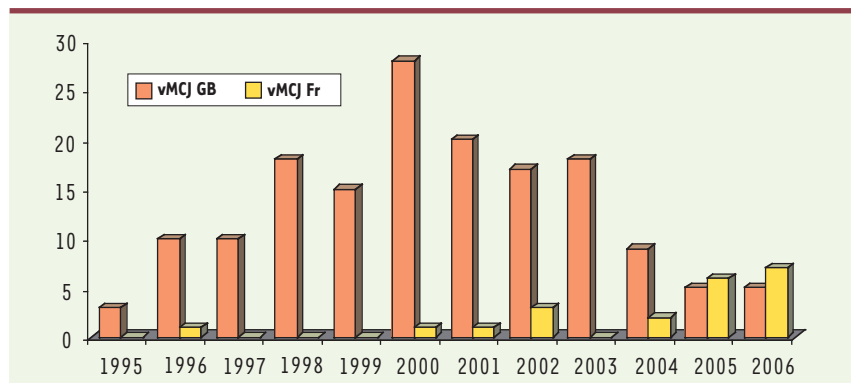


Figure 4. Nombre de cas certains ou probables de vMCJ en France et au Royaume-Uni. Le nombre de cas de vMCJ au Royaume-Uni (total 158) et en France (total 21) est représenté par année. On constate un pic au Royaume-Uni en 2000 alors que le nombre de patients français semble toujours en augmentation. Tous ces cas de vMCJ symptomatiques sont d'un génotype particulier (129 M/M) qui est présent chez 40 % de la population caucasienne. Il est possible que les autres génotypes développent la maladie avec une incubation plus longue et/ou des signes cliniques différents. Sources. Royaume-Uni : <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm> - France : http://www.invs.sante.fr/publications/mcj/donnees_mcj.html

coce ainsi que la prévention d'une transmission secondaire (iatrogène, transfusion sanguine).

En terme de thérapie, si les maladies à prions sont des affections neurodégénératives pour lesquelles il existe des modèles animaux reproduisant complètement la physiopathologie des formes humaines, néanmoins, aucune thérapie n'est à ce jour validée chez l'animal de laboratoire, et encore moins chez l'homme, qui guérissent ou même ralentissent la maladie une fois les symptômes apparus [47]. Les évaluations récentes de molécules utilisables directement chez l'homme (quinacrine) ont été décevantes. Des essais plus prometteurs d'administration intracérébrale de polysulfate de pentosan sont en cours [48]. Le plus grand espoir réside dans le développement d'approches immunologiques [49] ou génétiques visant à bloquer ou à diminuer l'expression de la PrP^C [50] ou encore l'interaction PrP^C/PrP^{Sc} [51]. Ainsi, malgré les efforts importants déployés, nous ne possédons actuellement ni moyen diagnostique *ante mortem*, ni traitement des maladies à Prions. De nombreuses voies doivent néanmoins être explorées pour mettre en place des stratégies thérapeutiques : par exemple une meilleure connaissance de la fonction de la PrP^C (défense contre le stress oxydant et dans la survie neuronale ? Relation entre la PrP et les acides nucléiques ? Molécules interagissant physiologiquement avec la PrP ?). De même, une meilleure connaissance de la maladie et de la physiopathologie semble indispensable pour établir de nouvelles cibles thérapeutiques : rôle des cytokines, rôle de l'activation microgliale, neurogenèse adulte...

Conclusions

L'attention portée aux maladies à Prions a été conditionnée et stimulée ces vingt dernières années par deux éléments :

- l'apparition de l'ESB et les risques associés,
- les interrogations sur la nature des prions.

Par ailleurs, les recherches sur les prions présentent deux champs d'extension :

- les protéinopathies (Alzheimer, Parkinson, amyloses...) dont les ESST sont un exemple particulièrement démonstratif,
- l'étude des mécanismes de transmission épigénétique de type prion.

Dans le cadre plus général de la santé publique, les recherches sur les prions se focalisent maintenant sur les risques de contaminations secondaires et sanguines, et l'évaluation du risque lié à la présence de l'ESB chez les petits ruminants.

En conclusion, compte tenu de l'analyse globale de la

situation 20 ans après, et de la persistance de nombreuses questions sur les risques et les mécanismes physiopathologiques des ESST, il est clair que les efforts de recherche fondamentale et appliquée doivent être poursuivis afin de progresser de façon satisfaisante vers la compréhension et le contrôle des prions. ♦

SUMMARY

Prions. Where do we stand 20 years after the appearance of bovine spongiform encephalopathy?

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) is a transmissible spongiform encephalopathy (TSE) identified twenty years ago in the British cattle herds. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a TSE that occurs in humans. In 1996, scientists found a possible link between BSE and a new variant of CJD (vCJD). The fact that the non conventional infectious agent of TSE, named prions, could cross the species barrier from cattle to human through meat consumption, raised a tremendous concern for public safety in Europe. This led to the development in the following two decades of substantial and expensive measures to contain BSE and prevent its transmission to humans. In parallel, scientific programs have been funded to progress through the comprehension of the physiopathology of these fatal disorders. In Europe, the BSE epidemics is now ending and the number of cases is decreasing thanks to the strict control of animal foodstuff that was the main source of prion contamination. Only a small number of vCJD have been detected, however, additional concerns have been raised recently for public safety as secondary transmission of CJD through medical procedure and blood transfusion is possible. In addition, the possibility that the BSE was transmitted to other animals including small ruminants is also worrisome. Research efforts are now focussing on decontamination and *ante mortem* diagnosis of TSE to prevent animal and human transmission. However, needs for fundamental research are still important as many questions remain to be addressed to understand the mechanism of prion transmission, as well as its pathogenesis. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les Drs J. Grassi et T. Baron pour leurs commentaires qui ont aidé à la rédaction de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Prusiner SB, Scott MR, Dearmond SJ, Cohen FE. Prion protein biology. *Cell* 1998 ; 93 : 337-48.
2. Caughey B, Race RE, Chesebro B. Detection of prion protein mRNA in normal and scrapie-infected tissues and cell lines. *J Gen Virol* 1988 ; 69 : 711-6.
3. Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, et al. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 2310-4.
4. Aguzzi A, Haass C. Games played by rogue proteins in prion disorders and Alzheimer's disease. *Science* 2003 ; 302 : 814-8.
5. Cuille J, Chelle P. La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable ? *CR Acad Sci Paris* 1936 ; 1552-4.
6. Andreoletti O, Lacroix C, Chabert A, et al. PrP(Sc) accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of fetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J Gen Virol* 2002 ; 83 : 2607-16.
7. Goldmann W, Hunter N, Smith G, et al. PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J Gen Virol* 1994 ; 75 : 989-95.
8. Wilesmith JW. An epidemiologist's view of bovine spongiform encephalopathy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1994 ; 343 : 357-61.



9. Biacabe AG, Laplanche JL, Ryder S, Baron T. Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Rep* 2004 ; 5 : 110-5.
10. Pearson GR, Gruffydd-Jones TJ, Wyatt JM, et al. Feline spongiform encephalopathy. *Vet Rec* 1991 ; 128 : 532.
11. Baron T, Belli P, Madec JY, et al. Spongiform encephalopathy in an imported cheetah in France. *Vet Rec* 1997 ; 141 : 270-1.
12. Lezmi S, Martin S, Simon S, et al. Comparative molecular analysis of the abnormal prion protein in field scrapie cases and experimental bovine spongiform encephalopathy in sheep by use of Western blotting and immunohistochemical methods. *J Virol* 2004 ; 78 : 3654-62.
13. Baron TG, Biacabe AG. Molecular analysis of the abnormal prion protein during coinfection of mice by bovine spongiform encephalopathy and a scrapie agent. *J Virol* 2001 ; 75 : 107-14.
14. Eloit M, Adjou K, Couplier M, et al. BSE agent signatures in a goat. *Vet Rec* 2005 ; 156 : 523-4.
15. Buschmann A, Biacabe AG, Ziegler U, et al. Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J Virol Methods* 2004 ; 117 : 27-36.
16. Miller MW, Williams ES. Chronic wasting disease of cervids. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004 ; 284 : 193-214.
17. Kong Q, Huang S, Zou W, et al. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 7944-9.
18. Creutzfeldt H. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1920 ; 57 : 1-18.
19. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1921 ; 70 : 132-46.
20. Parchi P, Gambetti P. Human prion diseases. *Curr Opin Neurol* 1995 ; 8 : 286-93.
21. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996 ; 347 : 921-5.
22. Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, Anderson RM. Updated projections of future vCJD deaths in the UK. *BMC Infect Dis* 2003 ; 3 : 4.
23. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004 ; 203 : 733-9.
24. Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia* 2006 ; 12 (suppl 1) : 8-15.
25. Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *Br Med J* 2006 ; 332 : 1186-8.
26. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-44.
27. Lasmezas CI, Deslys JP, Robain O, et al. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science* 1997 ; 275 : 402-5.
28. Manson JC, Jamieson E, Baybutt H, et al. A single amino acid alteration (101L) introduced into murine PrP dramatically alters incubation time of transmissible spongiform encephalopathy. *EMBO J* 1999 ; 18 : 6855-64.
29. Hsiao KK, Groth D, Scott M, et al. Serial transmission in rodents of neurodegeneration from transgenic mice expressing mutant prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 9126-30.
30. Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. *Science* 2004 ; 305 : 673-6.
31. Castilla J, Saa P, Hetz C, Soto C. *In vitro* generation of infectious scrapie prions. *Cell* 2005 ; 121 : 195-206.
32. Manuelidis L. A 25 nm virion is the likely cause of transmissible spongiform encephalopathies. *J Cell Biochem* 2007 ; 100 : 897-915.
33. Manuelidis L. Dementias, neurodegeneration, and viral mechanisms of disease from the perspective of human transmissible encephalopathies. *Ann NY Acad Sci* 1994 ; 724 : 259-81.
34. Leblanc P, Alais S, Porto-Carreiro I, et al. Retrovirus infection strongly enhances scrapie infectivity release in cell culture. *EMBO J* 2006 ; 25 : 2674-85.
35. Wickner RB, Edsles HK, Maddelein ML, et al. Prions of yeast and fungi. Proteins as genetic material. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 555-8.
36. Tuite MF, Cox BS. Propagation of yeast prions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 ; 4 : 878-90.
37. Bueler H, Fischer M, Lang Y, et al. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 1992 ; 356 : 577-82.
38. Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, et al. Signal transduction through prion protein. *Science* 2000 ; 289 : 1925-8.
39. Lehmann S. Metal ions and prion diseases. *Curr Opin Chem Biol* 2002 ; 6 : 187-92.
40. Chen S, Mange A, Dong L, Schachner M. Different signal transduction pathways are involved in neurite outgrowth and neuronal survival mediated by the prion protein. *Mol Cell Neurosci* 2003 ; 2 : 227-33.
41. Simoneau S, Haik S, Leucht C, et al. Different isoforms of the non-integrin laminin receptor are present in mouse brain and bind PrP. *Biol Chem* 2003 ; 384 : 243-6.
42. Cazaubon S, Viegas P, Couraud PO. Fonctions de la protéine prion PrP^C. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 741-5.
43. Steele AD, Emsley JG, Ozdinler PH, et al. Prion protein (PrP^C) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 3416-21.
44. Zhang CC, Steele AD, Lindquist S, Lodish HF. Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 2184-9.
45. Zerr I, Bodemer M, Weber T. The 14-3-3 brain protein and transmissible spongiform encephalopathy. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 875.
46. Brown P. Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy. *Vox Sang* 2005 ; 89 : 63-70.
47. Brown P. Drug therapy in human and experimental transmissible spongiform encephalopathy. *Neurology* 2002 ; 58 : 1720-5.
48. Todd NV, Morrow J, Doh-Ura K, et al. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect* 2005 ; 50 : 394-6.
49. Aguzzi A, Glatzel M, Montrasio F, et al. Interventional strategies against prion diseases. *Nat Rev Neurosci* 2001 ; 2 : 745-9.
50. Mallucci G, Dickinson A, Linehan J, et al. Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. Post-natal knockout of prion protein alters hippocampal CA1 properties, but does not result in neurodegeneration. *Science* 2003 ; 302 : 871-4.
51. Crozet C, Lin YL, Mettling C, et al. Inhibition of PrP^{Sc} formation by lentiviral gene transfer of PrP containing dominant negative mutations. *J Cell Sci* 2004 ; 117 : 5591-7.
52. Fernandez-Bellot E, Guillemet E, Ness F, et al. The URE3 phenotype: evidence for a soluble prion in yeast. *EMBO Rep* 2002 ; 3 : 76-81.
53. Saupé SJ, Clave C, Begueret J. Vegetative incompatibility in filamentous fungi: Podospora and Neurospora provide some clues. *Curr Opin Microbiol* 2000 ; 3 : 608-12.
54. Si K, Lindquist S, Kandel ER. A neuronal isoform of the aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell* 2003 ; 115 : 879-91.
55. Shorter J, Lindquist S. Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 435-50.
56. Cazaubon S, Viegas P, Couraud PO. Fonctions de la protéine prion PrP^C. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 741-5.
57. Bousset L, Melki R. Protéines prions : propriétés de repliement et d'agrégation. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 634-40.
58. Madly B, Chrétien F. La structure de la protéine prion et la relation avec son infectiosité. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 806-7.
59. Février B, Laude H, Raposo G, Vilette D. Les exosomes : des convoyeurs de prions ? *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 132-3.
60. Goggin K, Roucou X. La protéine prion ne se fait pas prier pour faire des agrégats moléculaires. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1013-4.

TIRÉS À PART

S. Lehmann

Annances Congrès

RICAI 2007

> 27^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

6-7 décembre 2007
Paris, France

Organisateur : JCD Conseil-Publicis Events Group

Renseignements

Département Congrès JCD Conseil
50 avenue du Président Wilson - 93214 La Plaine Saint Denis Cedex, France
Tél : 01 41 62 39 00 - Fax : 01 41 62 39 99

4^e Assises de Génétique Humaine et Médicale

> Lille-Grand Palais

17-19 janvier 2008
Lille, France

Organisateurs : Serge Amsellem, Sylvie Manouvrier-Hanu

Renseignements

MCO Congrès
27 rue du Four à chaux - 13007 Marseille, France
Tél : 04 95 09 38 00 - Fax : 04 95 09 38 01
E-mail : c.schwob@mcocongres.com
Site : www.assises-genetique.org

Violence, trauma et société

> Hôpital Armand Trousseau

13 mars 2008
Grenoble, France

Organisateurs : G. Vila, C. Rey-Salmon, P. Messerschmitt

Renseignements

Madame Rafaitin - Service de Pédo-Psychiatrie
Hôpital Trousseau
26 avenue Arnold Netter - 75012 Paris, France
Tél : 01 44 73 69 67

MEDEC 2008

> Palais des Congrès de Paris - Porte Maillot

18-20 mars 2008
Paris, France

Organisateur : Medec - Issy-les-Moulineaux - France

Renseignements

Ruder Finn France
Mai Tran
E-mail : mtran@ruderfinn.fr

X^e Journées Francophones de Virologie

> Diagnostic, vaccins, chimiothérapies, pathogénie, épidémiologie, prions

27-28 mars 2008
Paris, France

Organisateur : Institut Pasteur

Renseignements

Institut Pasteur
28 rue du Docteur Roux - 75015 Paris, France
Tél : 01 70 94 65 03 - Fax : 01 70 94 65 01
E-mail : virologie@b-c-a.fr

Génomomes 2008 : génomique fonctionnelle de micro-organismes

> Les développements technologiques les plus récents dans ces domaines seront discutés

8-11 avril 2008
Paris, France

Organisateur : Institut Pasteur

Renseignements

Gestion des colloques
E-mail : conference-ip@pasteur.fr