

« PRIONS POUR LE CERVEAU »

M. CHABOUR, S. BOUCHACHI

Service de Neurologie
CHU Bab El-Oued

INTRODUCTION

Sous le titre quelque peu provocateur de «*prions pour le cerveau*», nous nous proposons de voir comment le concept de prion s'est développé.

Les maladies à prions, car il faut désormais les appeler ainsi, sont des affections communes à l'homme et à l'animal et ont en commun un certain nombre de caractères:

Caractères neuro-pathologiques : ce sont :

- Des encéphalopathies spongieuses touchant le cortex, le cervelet et les noyaux gris centraux ;

- Des encéphalopathies où l'on retrouve la présence de plaques amyloïdes,

- Des encéphalopathies caractérisées par l'absence de réactions de défense inflammatoires ou immunitaires.

Caractères cliniques : elles sont caractérisées par leur longue période d'incubation et leur évolution rapidement fatale.

Caractères génétiques : ce sont des affections qui peuvent être génétiques ou acquises, et dans les deux cas sporadiques ou transmises.

HISTORIQUE ET ÉVOLUTION DES IDÉES

Les premières affections décrites : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (C-J) 1920-1921 et la maladie de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (G-S-S) 1936 ont été classées comme affections dégénératives sur des critères neuro-pathologiques et génétiques. La troisième affection décrite en 1955 par Zigas et Gadjuzik dans une île de Nouvelle Guinée est le kuru, terme qui

dans la langue locale signifie trembler de peur : «trembler» est une allusion faite au syndrome cérébelleux que comporte cette affection et de «peur», est également une allusion faite au pronostic fatal notoire de cette affection. En 1965, Gadjuzik sur les conseils de Bill-Hadlow un neuropathologiste spécialiste de la tremblante du mouton, que l'on savait transmissible et dont les lésions neuro-pathologiques étaient en tous points identiques à celles du kuru, prouve la transmissibilité de cette maladie. Ces affections prennent alors le nom d'encéphalopathies spongieuses transmissibles (E-S-T). Ainsi se trouve expliquée la transmissibilité du kuru par le cannibalisme rituel des populations de Nouvelle Guinée. Émerge alors la notion de maladies dégénératives transmissibles.

Pour expliquer la transmissibilité et la longue période d'incubation, se développe le concept de slow-virus (virus lents). Ces affections prennent alors le nom d'encéphalopathies spongieuses à virus lents. On s'est alors efforcé d'isoler et de purifier cet agent mais il est résistant à tous les agents viricides physiques ou chimiques et notamment aux protéases et aux nucléases : ce n'est donc pas un virus, et de plus il est dépourvu d'acides nucléiques c'est-à-dire de matériel génétique puisqu'il est résistant aux protéases. C'est donc un agent transmissible non conventionnel (A.T.N.C). Ces affections prennent alors le nom d'encéphalopathies spongieuses à agents transmissibles non conventionnels (E.S.A. T.N.C). Mais cela soulève une autre interrogation : comment concevoir la réplication d'un agent infectieux sans acides nucléiques ? Mais les faits expérimentaux étaient là, incontournables. C'est l'effon-

drement de tout l'édifice théorique de la biologie moléculaire. La réponse est venue d'un mathématicien ingénieux et génial du nom de Griffith passionné de biologie. Celui-ci propose le modèle théorique suivant : la mise en présence de deux particules M et M' (une version modifiée de M) provoquerait par un mécanisme physico-chimique X un changement conformationnel de M en M', on passerait ainsi de $M + M'$ à $2M'$. La réplication deviendrait alors possible sans passer par la réplication au sens génétique du terme et les bases théoriques de la biologie moléculaire resteraient intactes.

Prusiner, un spécialiste de ces affections est séduit par cette hypothèse. Il réussit en 1981 à isoler et à purifier la protéine qui représente le support de l'infectivité à partir de dépôts amyloïdes de cerveaux de moutons atteints de tremblante. C'est donc une protéine infectieuse qu'il a appelé prion, acronyme de protéine infectieuse formé à partir des 3 premières lettres du mot protéine, c'est-à-dire pro et des deux premières lettres du mot infectieuse c'est-à-dire in ; cela a donné initialement proin ; le mot obtenu ne sonnait pas bien, il a permuté le o de pro et le i de in ce qui a donné prion. Ces affections prennent alors le nom de maladies à prions. Parallèlement, Prusiner isole à partir de cerveaux de moutons sains, indemnes de la tremblante, une protéine ayant la même constitution en acides aminés mais différentes sur le plan de la configuration spatiale. Ce sont donc deux protéines isomorphes qu'il faut différencier :

Le prion «pathogène» : a été appelé protéine prion scrapie (P.Pr.sc). La tremblante du mouton est caractérisée cliniquement par un syndrome cérébelleux et un prurit intense qui oblige les moutons à se gratter. La littérature française a surtout retenu le syndrome cérébelleux, et a appelé l'affection tremblante du mouton ; la littérature anglo-saxonne a surtout retenu le grattage à cause du prurit, et se gratter se dit en anglais «to scrape d'où le terme de P.Pr.sc».

Le prion «normal» : c'est une protéine membranaire cellulaire spécifique des mammifères. Elle n'existe pas chez les autres vertébrés et définit l'espèce par le nombre de ses acides aminés, qui sont au

nombre de 253 chez l'homme, 256 chez le mouton et de 269 chez la vache... Il a été appelé protéine prion cellulaire (P. Pr. c).

Sur le plan de la configuration spatiale P.Pr.c a une structure en hélices alpha (40 % d'hélices alpha, 3 % de feuillets beta), P.Pr.sc a une structure en feuillets beta plissés (30 % d'hélices alpha, 45 % de feuillets beta). Cette modification de structure spatiale s'accompagne de modifications des propriétés physiologiques de la protéine. P.Pr.c est soluble, elle est sensible aux protéases, elle a une durée de vie courte, de 3 à 6 heures et s'élimine donc rapidement. Son rôle serait de réguler les mouvements du cuivre des cellules nerveuses. P.Pr.sc est insoluble et est résistante aux protéases, elle a une durée de vie longue et s'accumule dans le cytoplasme.

L'hypothèse prion permet de rendre compte des faits suivants :

Neuro-pathologiques :

- Les plaques amyloïdes : ce sont des dépôts de P.Pr.sc
- L'aspect de spongieuse : il résulte de la destruction neuronale résultant de l'accumulation des prions dans la cellule nerveuse laissant de vastes vacuoles donnant l'aspect de spongieuse.
- L'absence de réactions de défenses inflam-matoires ou immunitaires : le prion étant un constituant cellulaire normal de part sa composition en acide aminés, cela explique l'absence de réactions de défense

Cliniques : la longue période d'incubation s'explique par la lenteur de la synthèse de P.Pr.sc, la lenteur de la transformation de P.Pr.c en P.Pr.sc et le fait qu'une particule P.Pr.sc ne peut « contaminer » qu'une seule particule P.Pr.c.

Biologiques : le changement de forme (hélices alpha en feuillets beta plissés) fait que les protéases n'ont plus accès à leurs sites d'action habituels ce qui les rend inefficaces et explique la résistance de P.Pr.sc aux protéases. La maladie peut être la conséquence d'une mutation du gène du prion situé sur le bras court du chromosome 20 chez l'homme et se transmet alors sur le mode autosomal dominant, c'est le mode de transmission vertical. Elle peut résulter de la conversion spontanée de P.Pr.c en P.Pr.sc ou

d'une contamination de P.Pr.c de l'hôte par la P.Pr.sc étrangère (cette forme nécessite la présence de P.Pr.c) c'est le mode de transmission horizontal.

Comme il est à présent possible de détecter les maladies à prions par la mise en évidence de mutations au niveau du gène codant pour P.Pr.c. et par la démonstration immuno-chimique de la présence de la protéine P.Pr.sc dans le tissu cérébral, d'autres affections ont été récemment reconnues, portant le nombre des maladies humaines à prions à 7 : La maladie de Creutzfeldt-Jakob, la maladie de Gerstmann-Straüssler Scheinker, le Kuru, l'insomnie fatale familiale, la gliose sub-corticale progressive, angiopathie amyloïde à protéines prions et la nouvelle variante de Creutzfeldt-Jakob (secondaire à l'encéphalopathie spongieuse bovine ESB).

Pour arriver au concept de prion, il a fallu un demi siècle de recherches marqué par deux faits positifs : l'attribution du prix Nobel de médecine à Gadjuzik en 1976 et à Pruziner en 1997 et deux faits négatifs qui ont offusqués la conscience collective, ces maladies ayant en effet été médiatisées par deux formes de cannibalisme : un cannibalisme humain à l'occasion de la découverte du kuru et un cannibalisme animal (bovins nourris par des farines animales) à l'occasion de la description de la nouvelle variante de Creutzfeldt-Jakob.

CONCLUSION

Le prion introduit un concept nouveau en pathologie, l'agent pathogène ne l'est pas par ses acides nucléiques mais par sa configuration spatiale.