

Quel est le rôle physiopathologique de la protéine prion PrP^{Sc} dans l'encéphalopathie spongiforme bovine ?

Dans une toute récente *mini-synthèse*, nous résumons tous les arguments en faveur et en défaveur de la théorie selon laquelle une conformation anormale de la protéine prion PrP est elle-même l'agent infectieux des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (EST) du type de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) [1]. Nous concluons que si le rôle important de la protéine prion apparaissait évident, il semblait encore loin d'être établi qu'elle était vraiment l'agent infectieux à elle seule. Des résultats très fondamentaux, de Corinne Lasmézas *et al.* (laboratoire de Dominique Dormont du CEA à Fontenay-aux-Roses, en collaboration avec plusieurs unités de l'Inserm et du Cnrs) suggèrent que la forme anormale PrP^{Sc}* de la protéine prion n'est pas indispensable à la transmission de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine à la souris [2]. En effet, ces auteurs ont inoculé 30 souris par injection intracérébrale d'un homogénat de cerveaux de bovins atteints d'ESB. Après un délai variant de 368 à 719 jours, tous les animaux inoculés développèrent des symptômes neurologiques évocateurs d'une transmission de la maladie : paralysie

du train postérieur, tremblements, hyper-réactivité aux stimulations sur un fond d'apathie, etc. Cependant, chez 55 % de ces souris, l'examen biochimique des cerveaux ne détectait aucune protéine prion dans sa conformation résistante aux protéases (PrP^{Sc}). D'un point de vue histopathologique, les signes de mort neuronale prédominaient dans les cellules de Purkinje et dans les neurones de l'hippocampe, avec des stigmates d'apoptose. En revanche, les autres signes caractéristiques des EST n'étaient pratiquement pas présents : on n'observait ni vacuolisation neuronale, ni astrocytose. Des homogénats de cerveaux de souris présentant la forme d'encéphalopathie sans PrP^{Sc} ont ensuite été injectés dans le cerveau de 13 souris dont 8 développèrent alors une EST typique, et 5 une forme sans PrP^{Sc}. A l'inverse, les 6 souris recevant un extrait de cerveau d'animaux ayant d'emblée présenté une EST typique développèrent rapidement, après 167 jours, une forme typique de la maladie.

Un troisième passage a ensuite été effectué. Lorsque l'homogénat provenait d'un animal sans PrP^{Sc}, il entraînait néanmoins, plus rapidement qu'auparavant, une EST typique chez tous les animaux injectés (7/7). En revanche, à l'examen du cerveau, un des animaux présentait un tableau atypique, sans PrP^{Sc}. Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces résultats.

1. Une encéphalopathie due à l'agent de l'ESB peut être transmise à la souris sans apparition chez cette

dernière de protéine prion résistante aux protéases (PrP^{Sc}).

2. Des passages successifs à partir de ces animaux aboutissent à des formes de plus en plus virulentes entraînant une encéphalopathie spongiforme transmissible EST typique, avec présence de PrP^{Sc}.

3. Par conséquent, l'agent infectieux pourrait entraîner, par lui-même, sans modification de la conformation de la protéine prion, une encéphalopathie avec signes d'apoptose neuronale.

4. Mieux adapté à une nouvelle espèce cible, ce même agent infectieux, ayant gagné en virulence, pourrait alors aboutir à la modification conformationnelle de la protéine prion, associée à la vacuolisation neuronale et à l'astrocytose.

Il n'est pas possible de dire si PrP^{Sc}, vacuolisation neuronale et astrocytose sont trois conséquences d'une virulence accrue de l'agent infectieux, ou bien si c'est le changement conformationnel en PrP^{Sc} qui est responsable de la vacuolisation et de l'astrocytose. On peut faire l'hypothèse que la protéine prion est normalement un facteur essentiel du complexe infectieux des EST expliquant que des souris PrP^{-/-} soient résistantes à l'inoculation par l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'une souche de scrapie de rongeurs (*m/s* n° 8/9, vol. 9, p. 989). Cependant, l'agent infectieux de l'ESB pourrait être particulièrement virulent et être ainsi capable de se répliquer, quoique à une vitesse réduite, même sans interagir avec

* L'appellation PrP^{Sc} est meilleure que l'appellation PrP^{Sc} qui fait référence à la protéine du prion dans la scrapie, car elle s'applique à toutes les formes de protéines prion résistantes à la protéolyse, test par lequel on les met en évidence. Nous avons cependant (pour la dernière fois ?) fait preuve de conservatisme !

une PrP à laquelle il n'est pas encore adapté. Avec des passages successifs, l'adaptation de l'agent infectieux à la PrP de l'hôte reconstituerait un complexe infectieux pleinement virulent, susceptible d'entraîner un tableau typique d'encéphalopathie spongiforme.

Nous relations récemment dans *médecine/sciences* l'exemple du virus de l'hépatite où le génome ARN viral, ressemblant à celui de viroïdes végé-

taux, coopérait avec une protéine d'origine cellulaire, l'antigène δ , facilitant sa réplication (*m/s n° 1, vol. 13, p. 989*). Peut-on supposer que la protéine PrP dans sa conformation PrP^{Sc} joue, en interaction avec un génome infectieux dont l'existence reste à prouver, le même rôle que celui de cet antigène δ ? Quoi qu'il en soit de ces hypothèses et de la nature réelle de l'agent infectieux, les résultats de Lasmézas *et al.* indiquent qu'il est

possible que l'agent de l'ESB entraîne une encéphalopathie sans PrP^{Sc} et sans spongiose.

A.K.

1. Kahn A, Bursaux E. Le lien entre encéphalopathie spongiforme bovine et le nouveau variant de maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Med Sci* 1997; 13: 62-5.

2. Lasmézas CL, Deslys JP, Robain O, Jaegly A, Beringue V, Peyrin JM, Fournier JG, Hauw JJ, Rosier J, Dormont D. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science* 1997; 275: 402-4.

Institut Curie

La Science au Service de l'Homme

Remise du Prix Jeanne Loubaresse institut Curie 1995 à Laurent Degos et Anne Dejean-Assémat

Le Prix Jeanne Loubaresse – Institut Curie a été remis le mardi 4 février 1997 par le Professeur Jean Bernard, membre de l'Académie des Sciences, à Madame Anne Dejean-Assémat et à Monsieur Laurent Degos lors d'une cérémonie qui s'est déroulée à l'Institut Curie.

Ce prix, d'un montant de 350 000 F, a été décerné par le Conseil d'Administration de l'Institut Curie du 15 février 1996, sur proposition d'un jury présidé par Monsieur Roger Monier et composé de Messieurs Philippe Ascher, Thierry Boon-Falleur, Pierre Corvol, Jacques Demaille, Dominique Maraninchi, Bernard Roques, Gérard Toulouse et Gilbert Weill.

Il récompense Monsieur Laurent Degos, Professeur d'Hématologie à l'hôpital Saint-Louis (Université Paris 7) et Madame Anne Dejean-Assémat, Directeur de recherche à l'Inserm (Institut Pasteur), pour avoir montré qu'un dérivé de la vitamine A, l'acide « tout trans rétinolique », provoque des rémissions complètes dans une forme particulière de leucémie, la leucémie aiguë à promyélocytes, et pour avoir identifié l'anomalie génétique caractéristique de cette leucémie.