m/s SYNTHÈSE

médecine/sciences 1998 ; 14 : 1204-10

Rôle du système immunitaire dans les maladies à prions

Jean-Yves Cesbron
Catherine Lemaire
Nadirah Delhem
Tobias Schulze
Françoise Blanquet

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) se présentent comme des maladies neurodégénératives du système nerveux central, sans syndrome inflammatoire associé, avec un double déterminisme génétique et infectieux. Pourtant, les observations les plus récentes mettent l'accent sur l'importance du système immunitaire dans la physiopathologie des ESST, tant au niveau périphérique, dans la réplication initiale de l'agent, qu'au niveau central dans l'apparition des lésions cérébrales dégénératives associées à une accumulation de l'isoforme pathologique (PrP^{Sc}) d'une protéine ubiquitaire de l'hôte (PrP^{C}). Ces résultats, qui s'opposent au rôle direct de la PrP^{Sc} dans la formation des lésions cérébrales, pourraient conduire à reconsidérer les possibilités de transmission par transfusion sanguine.

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), ou maladies à prions, sont des maladies neurodégénératives du système nerveux central. Les ESST présentent, chez l'homme et chez l'animal, des caractéristiques communes, en particulier, des lésions dégénératives strictement confinées au système nerveux central, symétriques, à type de spongiose du neuropile, une prolifération astrocytaire et une hypertrophie de la glie, sans signe inflammatoire ou de démyélinisation. Ces lésions sont associées à une accumulation de l'isoforme pathologique (PrP^{Sc}) d'une protéine ubiquitaire de l'hôte (PrP^{C}). La protéine PrP^{Sc} est souvent considérée comme l'agent infectieux responsable des ESST, d'où le nom de ces affections : maladies à prions (pour *proteinaceous infectious particles*) [1]. L'accumulation de la PrP^{Sc} est ciblée dans des régions cérébrales spécifiques en fonction du génotype de l'hôte sur le locus *PrP* et de l'origine de l'agent infectieux. Il n'y a ni œdème cérébral, ni infiltrat macrophagique ou lymphocytaire. Sur le plan clinique, il n'y a ni fièvre, ni élément clinique pouvant faire évoquer un syndrome infectieux. Sur le plan biologique, aucune des constantes biologiques du sang ou du liquide céphalo-rachidien ne permet d'évoquer une réaction inflammatoire périphérique ou centrale.

Les ESST se présentent donc comme des maladies neurodégénératives du système nerveux central, sans syndrome inflammatoire associé, avec un double déterminisme génétique et infectieux.

L'infection périphérique

L'infection périphérique est la voie habituelle de contamination. Si des incertitudes demeurent quant au

ADRESSES

J.Y. Cesbron : *maître de conférences, praticien hospitalier.* C. Lemaire : *docteur ès sciences, chargée de recherche au Cnrs.* N. Delhem : *étudiante en thèse Lille I.* F. Blanquet : *docteur ès sciences, chercheur postdoctoral*. Inserm U.167, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille II, rue du Professeur-Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex, France. T. Schulze : *étudiant en médecine.* Universitätsklinikum Charité, Medizinische Fakultät der Humbolt, Universität zu Berlin ; Neurologische Klinik, Schumannstrasse 20, 211098 Berlin, Allemagne.

mode de contamination dans la tremblante naturelle du mouton, l'origine alimentaire de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de l'encéphalopathie transmissible du vison ne fait guère de doute. Chez l'homme, C. Gajdusek a montré que le Kuru était contracté à l'occasion d'actes de cannibalisme. Par ailleurs, la majorité des transmissions iatrogènes est liée à l'utilisation thérapeutique de dérivés d'origine hypophysaire injectés par voie intramusculaire. Enfin, de récents rapports suggèrent que le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob serait lié à la consommation de viande bovine contaminée par l'agent de l'ESB *(m/s 1997, n°12, p. 1501)* [2]. Par ailleurs, les modèles expérimentaux les plus couramment utilisés, qui sont la tremblante expérimentale du hamster syrien doré et de la souris, ont montré que ces agents sont transmissibles par inoculation cérébrale, mais aussi par voie orale et par scarification cutanée. Ces observations, qui montrent que la voie périphérique est la voie habituelle de contamination des ESST, posent la question de la propagation de l'agent de la périphérie jusqu'au système nerveux central.

Les organes lymphoïdes sont infectieux

Dans le modèle de la tremblante expérimentale de la souris, Eklund a montré le premier que la réplication périphérique de l'agent précède celle du système nerveux central, quelle que soit la voie d'inoculation utilisée [3]. La neuro-invasion est détectable à partir de la seconde moitié de la phase asymptomatique de la maladie, tandis que le pouvoir infectieux est détectable au niveau de la rate dès le quatrième jour après une inoculation par voie intrapéritonéale ou intracérébrale [4]. Les ganglions lymphatiques, les plaques de Peyer après inoculation par voie orale [5, 6], les amygdales [7], le thymus et les cellules mononucléées du sang périphérique [8] sont infectieux dans certains modèles.

Sur le plan expérimental, la thymectomie néonatale, ou à l'âge adulte, ou l'irradiation corporelle sublétale, avant ou après l'inoculation, sont sans effet sur le déroulement de l'infection expérimentale chez la souris. La splénectomie prolonge le temps d'incubation chez la souris inoculée par voie intrapéritonéale avec certaines souches, et est sans effet sur la progression de l'affection chez la souris infectée par voie orale. La splénectomie est sans effet dans l'infection expérimentale du hamster. La souris *nu/nu,* déficiente en lymphocytes T, est sensible à l'inoculation par voies intracérébrale et intrapéritonéale. Ces données contradictoires, associées à la notion que l'agent infectieux serait une protéine du soi, ont longtemps fait croire que l'infection du système immunitaire était sans conséquence sur la physiopathologie des ESST.

L'infection périphérique est immunodépendante

La disponibilité de nouvelles souris immunodéficientes a permis de réexaminer ce concept. La souris SCID – déficiente en cellules B et T – est sensible à l'agent inoculé par voie intracérébrale, mais est résistante à l'infection intrapéritonéale [9]. Nous avons montré que le transfert de cellules spléniques allogéniques restaure la sensibilité de la souris SCID à l'infection par voie intrapéritonéale [10], démontrant que le système immunitaire joue un rôle essentiel, au moins dans la phase initiale de l'infection. Cependant, cette observation ne renseigne en rien sur la nature des cellules immunitaires permissives à l'agent, ni sur leur rôle dans la physiopathologie des ESST.

La PrP est nécessaire à la propagation de l'agent

La PrP est une protéine ancrée à la surface cellulaire, principalement synthétisée par les neurones [11]. Cependant, elle est aussi retrouvée à des niveaux d'expression plus faibles dans de nombreux tissus. La spécificité d'expression cellulaire est toutefois moins bien connue. Les lymphocytes [12], les cellules folliculaires dendritiques [6, 9] et les astrocytes [13] expriment la PrP^C. Les souris dont le gène *prp* a été invalidé *($PrP^{0/0}$)* ont un développement normal [14] mais présentent une altération de la fonction veille-sommeil [15], des altérations de la transmission synaptique [16] et une perte de cellules de Purkinje pour une des trois lignées disponibles *(m/s 1996, n° 8-9, p. 1003)* [17]. Les anomalies observées sont somme toute mineures pour un gène ubiquitaire conservé à travers les vertébrés, et la délétion conditionnelle du gène *prp* chez des souris adultes permettra de mieux appréhender la fonction de la PrP^C. Concernant les ESST, l'obtention de souris *$PrP^{0/0}$* a permis d'établir le rôle majeur de la protéine PrP et de son gène dans le contrôle de la susceptibilité aux ESST. En effet, les souris *$PrP^{0/0}$* infectées expérimentalement ne développent aucune lésion neuropathologique et leurs organes périphériques ou centraux ne sont le siège d'aucune réplication décelable de l'agent [18] *(figure 1).*

La combinaison de ces différents modèles a facilité la compréhension de la physiopathologie des ESST. Des tissus cérébraux embryonnaires de souris transgéniques surexprimant le gène *prp* (très sensibles aux ESST, désormais nommées ici Tg20) ont été greffés dans le ventricule cérébral des souris *$PrP^{0/0}$* (réfractaires aux ESST), puis inoculés *(figure 1).* L'infection par inoculation directe dans les greffons Tg20, conduit à l'apparition d'une spongiose et d'une gliose strictement limitée au niveau du tissu cérébral greffé, malgré la présence de PrP^{Sc} à distance du greffon dans le tissu cérébral de la souris *$PrP^{0/0}$* [19]. Que l'inoculation aux souris *$PrP^{0/0}$* soit faite simultanément ou postérieurement à l'implantation du greffon, ne modifie pas le développement des lésions et l'accumulation de la PrP^{Sc} au niveau des greffons. Ces expériences suggèrent que l'expression de la PrP est indispensable au développement de la maladie.

La PrP^C est une molécule du soi présente à la surface des lymphocytes T [12] et aucune réponse immunitaire n'est observée après immunisation par des fractions purifiées infectieuses provenant de la même espèce et injectées avec de l'adjuvant. En revanche, l'immunisation à l'aide de PrP^{Sc} ou de PrP^C recombinante de souris *$PrP^{0/0}$* entraîne une vigoureuse réponse humorale. Cette propriété a récemment permis d'obtenir des anticorps monoclonaux spécifiques de la PrP^{Sc} *(m/s 1998, n°2, p. 374)* [20]. Curieusement, cependant, les souris *$PrP^{0/0}$* ne développent aucune réponse immunitaire après infestation [18].

Les mêmes auteurs ont utilisé ce

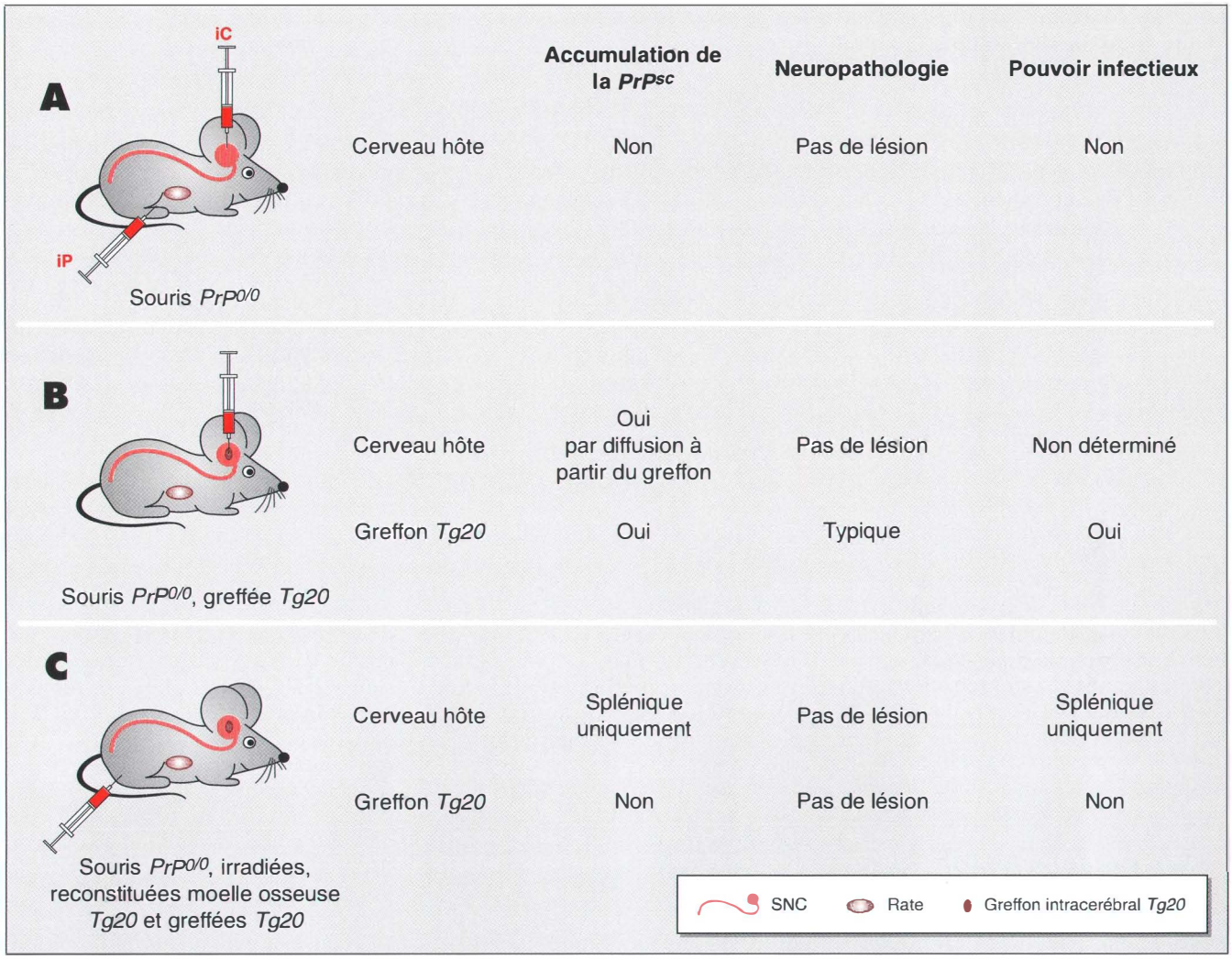

Figure 1. ***Schéma des protocoles de reconstitution et d'infection des souris*** **PrP$^{0/0}$**. ***A.*** *Les souris* PrP$^{0/0}$ *infectées expérimentalement par voies intrapéritonéale (IP) ou intracérébrale (IC), ne présentent ni réplication de l'agent infectieux (PrP^{Sc}), ni pouvoir infectieux et ne développent aucune lésion neuropathologique [18].* ***B.*** *Des tissus cérébraux embryonnaires de souris* Tg20 *ont été greffés dans le cerveau des souris* PrP$^{0/0}$. *L'inoculation directe de l'agent dans les greffons Tg20 conduit au développement de lésions anatomopathologiques strictement limitées aux greffons, malgré la présence de PrP^{Sc} dans les tissus cérébraux PrP$^{0/0}$ jouxtant le greffon [19].* ***C.*** *Des souris* PrP$^{0/0}$ *sont reconstituées avec de la moelle osseuse de souris* Tg20, *puis infectées par voie intrapéritonéale. L'accumulation de PrP^{Sc}, ainsi que l'infectiosité ne sont retrouvées que dans la rate (pas dans le greffon intracérébral) [21].*

modèle expérimental pour étudier la transmission du pouvoir infectieux de la périphérie au cerveau [21]. Des souris *PrP$^{0/0}$* ont été irradiées de façon sublétale, puis reconstituées avec de la moelle osseuse prélevée chez des souris Tg20 et, enfin, infectées par voie intrapéritonéale [21]. Du tissu nerveux de souris Tg20 a été implanté dans le cerveau de ces animaux reconstitués pour pouvoir détecter la réplication de l'agent au niveau cérébral. L'infection intrapéritonéale de ces animaux conduit à l'accumulation et au pouvoir infectieux de PrP^{Sc} au niveau de la rate, mais pas au niveau du greffon cérébral *(figure 1)*. Ces résultats indiquent que l'expression du gène *prp* est indispensable pour la réplication et la propagation de l'infection de la périphérie au cerveau. Ils ne sont pas en faveur d'une propagation de l'infection au cerveau par des cellules circulantes.

Ces données doivent être intégrées à celles obtenues par R. Kimberlin *et al.* des années plus tôt. Ces travaux ont en effet établi, en suivant l'apparition du pouvoir infectieux au cours de l'infection expérimentale chez la souris et le hamster, que l'infection se propage par voie neurofuge *via* les fibres splanchniques, puis par les cordons médullaires avant de gagner l'encéphale, comme c'est le cas pour le virus de la rage ou l'herpèsvirus [22, 23] *(figure 2)*.

Ces observations indiquent que l'expression de PrP^{C} par les cellules du système immunitaire et par les fibres nerveuses périphériques est nécessaire pour que l'infection se propage jusqu'au cerveau, mais elles ne renseignent pas sur la nature des cellules immunitaires en cause.

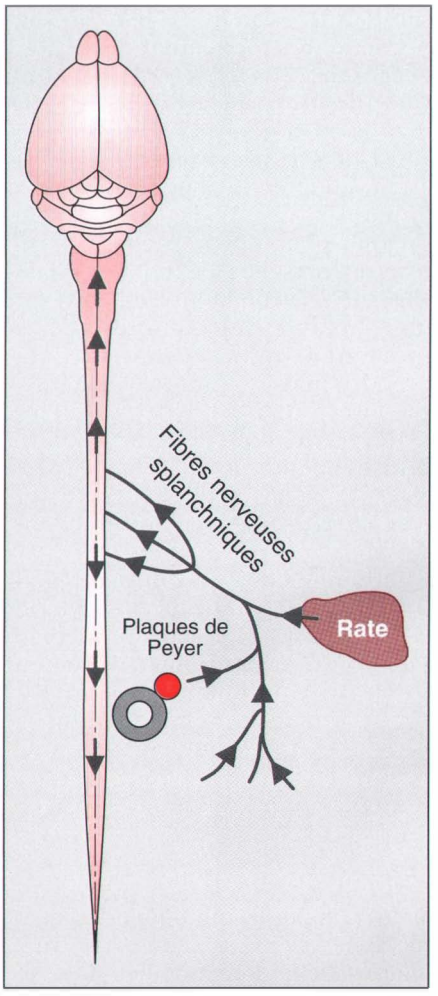

Figure 2. ***Schéma du trajet connu de l'agent des ESST de la périphérie au cerveau.*** *Les cellules candidates pour la réplication périphérique de l'agent sont les cellules folliculaires dendritiques et les lymphocytes B. Par voie centrifuge, via les fibres nerveuses splanchniques, l'agent gagne le cerveau. L'expression tissulaire de la* PrP^{C} *est nécessaire pour le transport de l'agent de la périphérie au cerveau via les fibres nerveuses splanchniques. Au niveau du cerveau, l'expression par transgenèse de* PrP^{C} *au niveau des astrocytes restaure la sensibilité des souris* $PrP^{0/0}$ *à la tremblante expérimentale. (D'après R.H. Kimberlin [22].)*

Quelles cellules immunes ?

Plusieurs arguments plaident en faveur des cellules folliculaires dendritiques (FDC) : (1) la PrP^{Sc} s'accumule dans les centres germinatifs du ganglion lymphatique et les cellules marquées ont une morphologie dendritique [6, 9] ; (2) le pouvoir infectieux est en grande partie retrouvé dans des fractions cellulaires lymphocytaires de rate de souris infectées [24] ; (3) la quasi-absence de FDC chez la souris SCID, et la restauration de ce compartiment après reconstitution du système immunitaire ; (4) la radiorésistance des FDC. L'accumulation de la PrP^{Sc} a aussi été observée dans les cellules interdigitées et les cellules épithéliales de la corticale du thymus chez la souris [6] et dans les macrophages des follicules lymphoïdes chez le mouton atteint de tremblante [7]. Cependant, la greffe de moelle osseuse rétablit la sensibilité des souris SCID [25] ou des souris $PrP^{0/0}$ [21] à la réplication de l'agent. Or, les FDC ne sont probablement pas issues des cellules souches hématopoïétiques, bien que cette notion soit encore débattue. La greffe de moelle osseuse n'est donc pas censée aboutir au remplacement des FDC du receveur. Ces résultats suggèrent l'implication d'autres cellules que les FDC dans la réplication périphérique de l'agent. Par ailleurs, le développement des FDC dépend du développement du compartimentB. Pour étudier le rôle des cellules B, une gamme de souris immunodéficientes *(Tableau I)* couvrant les différents compartiments (B et T, B, T) du système immunitaire, a été inoculée par voie intracérébrale et par voie intrapéritonéale. Toutes les souris sont sensibles à l'inoculation intracérébrale, tandis que les souris déficientes en cellules B sont réfractaires à l'infection par voie intrapéritonéale. Ces résultats montrent le rôle clé des lymphocytes B dans la neuro-invasion *(m/s 1998, n° 6-7, p. 792)* [26].

Tableau I

SUSCEPTIBILITÉ DE DIFFÉRENTES LIGNÉES DE SOURIS IMMUNODÉFICIENTES À LA TREMBLANTE EXPÉRIMENTALE (SOUCHE RML) (d'après [26])

		Développement de la maladie après inoculation par voie	
Déficit	**Génotype**	**Intracérébrale**	**Intrapéritonéale**
T	*CD-4*$^{o/o\$}$	Oui	Oui
T	*CD-8*$^{o/o\$}$	Oui	Oui
T	*β_2-microglobuline*$^{o/o\$}$	Oui	Oui
T	*Perforine*$^{o/o\$}$	Oui	Oui
T et B	*SCID*$^{\$}$	Oui	75 %
T et B	*SCID*$^{\#}$	Oui	25 %
T et B	*RAG2*$^{o/o\$}$	Oui	Non
T et B	*TAG1*$^{o/o\$}$	Oui	Non
T et B	*RGR*$^{o/o@}$	Oui	Non
B	*μMT*$^{\$}$	Oui	Non
IgG	*t11μMT*$^{\$}$	Oui	Oui
FDC	*TNFR1*$^{o/o£}$	Oui	Oui
Témoins	129Sv	Oui	Oui
	C57BL/6	Oui	Oui

$: sur fond génétique C57BL/6.
£ : sur fond génétique 129Sv.
@ : sur fond génétique C57BL/6 x 129Sv.
 # : sur fond génétique C.B-17.
Les souris $AGR^{o/o}$ *sont déficientes pour le gène* RAG-2 *et pour les récepteurs pour l'interféron α et γ. Les souris μMT dont l'exon codant pour la région transmembranaire de la chaîne μ des immunoglobulines a été supprimé par recombinaison homologue, présentent un déficit complet de la différenciation B. La fonction T est préservée. Les souris* t11μMT *sont des souris μMT transgéniques pour un gène d'une IgM réarrangée reconnaissant une glycoprotéine du virus de la stomatite vésiculaire. La différentiation B est complète, mais le répertoire B de la réponse immunitaire est limité à l'expression de l'immunoglobuline M du transgène. Les isotypes D, G, E ou A ne sont pas produits. Les souris* ($TNFR1^{o/o}$) *sont déficientes pour le récepteur 1* du tumor necrosis factor. *Chez ces animaux, le centre germinatif des ganglions lymphatiques est virtuellement absent, les FDC sont très rares, malgré le développement des lignées B et T. Les références relatives à ces lignées de souris génétiquement modifiées se trouvent dans [26], et dans la base de données* http://www.cco.caltech.edu/,mercer/htmls/rodent-genetics.html.
FDC : cellules folliculaires dendritiques.

Ces observations soulèvent d'autres questions. Comment l'agent parvient-il aux cellules B ? Quel est le rôle des cellules M dans l'infection par voie orale ? Quel est le rôle des cellules dendritiques dans l'infection par scarification cutanée ? Par ailleurs, le niveau d'infection des cellules B circulantes est très bas, tandis que celui retrouvé dans la rate est très élevé. Est-ce que la sensibilité des cellules B aux ESST serait restreinte à certains stades de développement des lymphocytes B ? Est-ce que le passage de l'agent des lymphocytes B aux terminaisons nerveuses des organes lymphoïdes nécessite un contact physique entre les cellules immunes et nerveuses ? Deux protéines membranaires viennent d'être présentées comme de possibles récepteurs *(m/s 1998, n°5, p. 595)* [27, 28]. Cependant, les possibilités d'une libération de PrP^{Sc} dans le milieu extracellulaire ou celle d'un agent infectieux conventionnel ne peuvent être exclues [29].

Enfin, la nature des organes infectieux dépend des souches utilisées et de l'hôte. Par exemple, les organes lymphoïdes du mouton, inoculés avec l'agent de l'ESB, sont infectieux, tandis que l'infection n'est décelable qu'au niveau de l'iléon terminal chez la vache atteinte d'ESB [30]. La PrP^{Sc} s'accumule au niveau des amygdales des patients atteints du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [31], alors que ce n'est pas le cas chez les patients développant la forme sporadique de la maladie [32]. Dans ce contexte, quelle est la validité des observations réalisées sur des souris génétiquement modifiées avec des souches stabilisées sur rongeurs ?

L'expression neuronale de la PrP n'est pas indispensable à l'expression de la maladie

La sensibilité à l'inoculation intracérébrale de toutes les souris immunodéficientes testées jusqu'à présent suggère qu'une fois que les tissus cérébraux sont colonisés par l'agent, la maladie se développe indépendamment du système immunitaire. La résistance des souris $PrP^{0/0}$ à l'infection par les prions a montré le rôle crucial de l'expression de la PrP pour le développement des ESST [19]. La PrP^{C} est principalement exprimée dans les neurones [11], mais est aussi retrouvée à des niveaux d'expression plus faibles dans les astrocytes [13, 33]. Dans le modèle de la tremblante expérimentale de la souris, l'accumulation de la PrP^{Sc} par les astrocytes est très précoce [34]. La perte neuronale est souvent peu marquée, tandis que l'astrocytose précoce est un signe cardinal de la neuropathologie des ESST.

Pour étudier le rôle des astrocytes, l'équipe de B. Chesebro a surexprimé le gène *prp* dans les astrocytes de souris $PrP^{0/0}$. D'une manière inattendue, l'expression spécifique du gène *prp* par les astrocytes restaure la sensibilité de ces animaux $PrP^{0/0}$ à l'infection [35]. La maladie développée par ces animaux ne présente pas de particularité neuro-anatomique. Or, la PrP^{Sc} n'est pas toxique pour le tissu cérébral de souris $PrP^{0/0}$ [36], suggérant un effet pathologique indirect des astrocytes sur les neurones. Au cours des ESST, la synthèse d'IL-1 et de TNF-α accompagne le développement des lésions cérébrales [37, 38]. Par ailleurs, l'implication des cellules gliales dans la mort neuronale au cours des ESST a été récemment mise en avant. En effet, le peptide amino-terminal 106-126 de la PrP est cytotoxique pour des neurones en culture en présence de cellules gliales [39]. Les événements cellulaires et moléculaires qui conduisent à la mort neuronale restent à comprendre mais ne sont probablement pas sans analogie avec ce qui est observé au cours de la maladie d'Alzheimer.

Conclusion

Contrairement à ce qui a été écrit pendant longtemps, les observations récentes dans la tremblante expérimentale de la souris mettent l'accent sur le système immunitaire dans la physiopathologie des ESST, tant au niveau périphérique qu'au niveau central. Elles suggèrent que la PrP est nécessaire à la réplication de l'agent

* GLOSSAIRE *

Au sein du tissu lymphoïde, on distingue les organes lymphoïdes centraux, thymus et moelle osseuse, qui sont le siège de la différenciation des lymphocytes T et B produits à partir de cellules souches hématopoïétiques, et les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques : les ganglions lymphatiques, la rate, et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses dont les plaques de Peyer.

Cellules dendritiques : *groupe de cellules présentatrices de l'antigène après apprêtement. Ces cellules sont présentes dans les ganglions lymphatiques, la rate, les tissus et en petit nombre dans le sang. L'apprêtement de l'antigène est le processus selon lequel une cellule présentatrice de l'antigène dégrade cet antigène en peptides, associe ces peptides à des molécules du CMH, et les présente à la surface cellulaire.*

Cellules de Langerhans : *cellules présentatrices de l'antigène dans l'épiderme.*

Cellules interdigitées : *cellules qui dérivent des cellules dendritiques tissulaires ou des cellules de Langerhans. Ces cellules présentatrices de l'antigène sont situées dans le cortex profond du ganglion lymphatique.*

Cellules folliculaires dendritiques : *cellules non hématopoïétiques, présentes dans les centres germinatifs des ganglions lymphatiques et de la rate, dont la fonction est de fixer à leur surface des antigènes et de les présenter au lymphocyte B sans apprêtement. Cellules à ne pas confondre avec les cellules dendritiques.*

Cellules M : *cellules épithéliales du tractus intestinal, de même origine que les entérocytes adjacents, et dont la fonction est de transporter les antigènes non dégradés et les micro-organismes à travers la barrière épithéliale vers la plaque de Peyer, où ils sont capturés par les cellules présentatrices d'antigènes.*

Tiré de [41] avec l'aimable autorisation de l'auteur.

et à son transport de la périphérie au cerveau. Elles ne sont pas en faveur d'un rôle direct de la PrP^{Sc} dans la formation des lésions cérébrales. Dans de nombreuses circonstances naturelles ou expérimentales, la PrP^{Sc} est peu ou pas détectable au stade terminal de la maladie, chez l'homme [40] comme chez l'animal. Elles pourraient aussi aboutir à la mise en place de cultures cellulaires hautement permissives à l'infection. A ce jour, en effet, seuls deux clones de neuroblastomes murins supportent la réplication du prion; le taux d'infection est très bas et l'expression de la PrP^{Sc} est à peine détectable.

La mise en évidence du rôle du système immunitaire dans la diffusion de l'infection au niveau du système nerveux devrait aussi conduire à reconsidérer les possibilités de transmission par transfusion sanguine, en particulier dans le cadre du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans la mesure où les organes lymphoïdes ont été démontrés infectieux ■

*** ABRÉVIATIONS ***

ESB : *encéphalopathie spongiforme bovine.*

ESST : *encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles.*

FDC : *cellules folliculaires dendritiques.*

Prion : *protéine infectieuse.*

PrP^C : *isoforme cellulaire de la protéine PrP.*

PrP^{Sc} : *isoforme pathologique de la PrP, résistante à la digestion ménagée par la protéinase K.*

$PrP^{0/0}$: *souris défectueuses pour le gène PrP.*

SCID : severe combined immunodeficiency.

Remerciements

Les auteurs remercient C. Locht de la lecture critique du manuscrit. Les travaux de recherche sur le rôle du système immunitaire dans les ESST sont soutenus par le ministère de la Recherche (ACCSV n° 10) et la CE (contrat N° B102-CT93-0248).

TIRÉS À PART

J.Y. Cesbron.

RÉFÉRENCES

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.

2. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, *et al.* Transmissions to mice indicate that «new variant» CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.

3. Eklund CM, Kennedy RC, Hadlow WJ. Pathogenesis of scrapie virus infection in the mouse. *J Infect Dis* 1967; 117: 15-22.

4. Fraser JR. Infectivity in extraneural tissues following intraocular scrapie infection. *J Gen Virol* 1996; 77: 2663-8.

5. Kimberlin RH, Walker CA. Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection. *Virus Res* 1989; 12: 213-20.

6. Mcbride PA, Eikelenboom P, Kraal G, Fraser H, Bruce ME. PrP protein is associated with follicular dendritic cells of spleens and lymph nodes in uninfected and scrapie-infected mice. *J Pathol* 1992; 168: 413-8.

7. Van Keulen LJ, Schreuder BE, Meloen RH, *et al.* Immunohistochemical detection of prion protein in lymphoid tissues of sheep with natural scrapie. *J Clin Microbiol* 1996; 35: 1228-31.

8. Kuroda Y, Gibbs CJ, Amyx HL, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease in mice: persistent viremia and preferential replication of virus in low-density lymphocytes. *Infect Immun* 1983; 41: 154-61.

9. Kitamoto T, Muramoto T, Mohri S, Doh UK, Tateishi J. Abnormal isoform of prion protein accumulates in follicular dendritic cells in mice with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol* 1991; 65: 6292-5.

10. Lasmezas CI, Cesbron JY, Deslys JP, *et al.* Immune system-dependent and -independent replication of the scrapie agent. *J Virol* 1996; 70: 1292-5.

11. Kretzschmar HA, Prusiner SB, Stowring LE, DeArmond SJ. Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am J Pathol* 1986; 122: 1-5.

12. Cashman NR, Loertscher R, Nalbantoglu J, *et al.* Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell* 1990; 61: 185-92.

13. Moser M, Colello RJ, Pott U, Oesch B. Developmental expression of the prion protein gene in glial cells. *Neuron* 1995; 14: 509-17.

14. 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.

15. Tobler I, Gaus SE, Deboer T, *et al.* Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature* 1996; 380: 639-42.

16. Collinge J, Whittington MA, Sidle KC, *et al.* Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 1994; 370: 295-7.

17. Sakaguchi S, Katamine S, Nishida N, *et al.* Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted Prp gene. *Nature* 1996; 380: 528-31.

18. Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, *et al.* Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993; 73: 1339-47.

19. Brandner S, Raeber A, Sailer A, *et al.* Normal host prion protein (PrP-C) is required for scrapie spread within the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13148-51.

20. Korth C, Stierli B, Streit P, *et al.* Prion (PrPSC)-specific epitope defined by a monoclonal antibody. *Nature* 1997; 390: 74-7.

21. Blättler T, Brandner S, Raeber AJ, *et al.* PrP-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain. *Nature* 1997; 389: 69-73.

22. Kimberlin RH, Walker CA. Pathogenesis of mouse scrapie: evidence for neural spread of infection to the CNS. *J Gen Virol* 1980; 51: 183-7.

23. Beekes M, Baldauf E, Diringer H. Sequential appearance and accumulation of pathognomonic markers in the central nervous system of hamsters orally infected with scrapie. *J Gen Virol* 1996; 77: 1925-34.

24. Lavelle GC, Sturman L, Hadlow WJ. Isolation from mouse spleen of cell populations with high specific infectivity for scrapie virus. *Infect Immun* 1972; 5: 319-23.

25. Fraser H, Brown KL, Stewart K, *et al.* Replication of scrapie in spleens of SCID mice follows reconstitution with wild-type mouse bone marrow. *J Gen Virol* 1996; 77: 1935-40.

26. Klein MA, Frigg R, Fleschsig E, *et al.* A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997; 390: 687-90.

27. Rieger R, Edenhofer F, Lasmézas I, Weiss S. The human 37-kDa laminin receptor precursor interacts with the prion protein in eukaryotic cells. *Nat Med* 1997; 3: 1383-8.

28. Martins VR, Graner E, Garcia-Abreu J, *et al.* Complementary hydropathy identifies a cellular prion protein receptor. *Nat Med* 1997; 3: 1376-82.

29. Brown P. B lymphocytes and neuroinvasion. *Nature* 1997; 390: 662-3.

30. Somerville RA, Birkett CR, Farquhar CF, *et al.* Immunodetection of PrP^{Sc} in spleens of some scrapie-infected sheep but not BSE-infected cows. *J Gen Virol* 1997; 78: 2389-96.

31. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob-disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99-100.

32. Kawashima T, Furukawa H, Doh Ura K, Iwaki T. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 350: 68-9.

33. Van Keulen LJ, Schreuder BE, Meloen RH, *et al.* Immunohistochemical detection and localization of prion protein in brain tissue of sheep with natural scrapie. *Vet Pathol* 1995; 32: 299-308.

RÉFÉRENCES

34. Diedrich JF, Bendheim PE, Kim YS, Carp RI, Haase AT. Scrapie-associated prion protein accumulates in astrocytes during scrapie infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 375-9.

35. Raeber AJ, Race RE, Brandner S, *et al.* Astrocyte-specific expression of hamster prion protein (PrP) renders PrP knockout mice susceptible to hamster scrapie. *EMBO J* 1997 ; 16 : 6057-65.

36. Brandner S, Isenmann S, Raeber A, *et al.* Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 1996 ; 379 : 339-43.

37. Williams A, Van Dam AM, Ritchie D, Eikelenboom P, Fraser H. Immunocytochemical appearance of cytokines, prostaglandin Einf 2 and lipocortin-1 in the CNS during the incubation period of murine scrapie correlates with progressive PrP accumulations. *Brain Res* 1997 ; 754 : 171-80.

38. Kordek R, Nerurkar VR, Liberski PP, Isaacson SRY, Gajdusek DC. Heightened expression of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 alpha, and glial fibrillary acidic protein in experimental Creutzfeldt-Jakob disease in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 9754-8.

39. Brown DR, Schmidt B, Kretzschmar HA. A neurotoxic prion protein fragment enhances proliferation of microglia but not astrocytes in culture. *Glia* 1996 ; 18 : 59-67.

40. Collinge J, Palmer MS, Sidle KCL, *et al.* Transmission of fatal familial insomnia to laboratory animals. *Lancet* 1995 ; 346 : 569-70.

41. Revillard JP. *Traité d'immunologie.* Bruxelles: DeBoeck Université, 1994.

Summary

The role of the immune system in the prion diseases

The transmissible spongiform encephalopathies appear as neurodegenerative diseases of the central nervous system, without associated inflammatory syndrome, with a double genetic and infectious determinism. Nevertheless recent observations emphasise the importance of the immune system in the pathophysiology of these diseases, both in the initial replication of the agent at the peripheral level and in the appearance of cerebral lesions. These data which run contrary to a direct role for the PrP^{Sc} in the development of brain damage provide new information concerning the transmission of these disease.