



Actualités sur les maladies à Prions : la maladie de Creutzfeldt-Jacob

Les maladies à prions ou Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) constituent un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives chez l'homme et l'animal. Selon la théorie de SB. Prusiner (1982), les maladies à prions sont des maladies protéiques ; les hypothèses virales ou impliquant un acide nucléique sont aujourd'hui quasi-abandonnées. Ainsi, ces maladies ont en commun l'accumulation dans le cerveau d'une protéine anormale (protéine prion pathologique) dérivée de la protéine prion (PrP) physiologique, normalement présente chez l'individu sain.

La protéine Prion (PrP) est la protéine infectante

Les arguments en faveur de ce "dogme" sont que seule l'accumulation de PrP est décelable ; la PrP est proportionnelle à l'infectiosité ; la dénaturation diminue le risque infectieux ; les souris "protéines prions nulles" (PrP 0/0) sont non infec-tables ; et les mutations sur le gène de la PrP suffisent à provoquer la maladie. Enfin, un argument plus récent (2005) est que la maladie a pu être transmise en fabriquant une PrP synthétique mutée et en l'inoculant par voie intracérébrale à la souris.

La PrP est une protéine ancrée à la membrane cellulaire par un groupement phosphatidyl inositol ; elle possède deux résidus carbohydrates et est organisée en hélices alpha et feuillets beta. Ce qui différencie la PrP pathologique de la PrP normale cellulaire est sa conformation en une protéine plus riche en feuillets beta. Elle acquiert ainsi son infectiosité et des caractéristiques particulières de résistances à la chaleur et aux protéases.

La PrP pathologique aurait la capacité de se lier à une PrP cellulaire nouvellement synthétisée et de la transformer en protéine anormale en lui imposant sa conformation. La PrP deviendrait ainsi capable de s'autoreproduire et de transmettre l'infection. Grâce à sa grande résistance, notamment aux enzymes cellulaires, elle s'accumulerait dans les neurones et provoquerait leur mort.

La maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ)

Il en existe plusieurs formes. La MCJ sporadique est la plus fréquente (85 % des cas) : la maladie survient spontanément, apparemment de manière aléatoire. Dans 10 à 15 % des cas, elle est d'origine génétique, due à une mutation sur le gène codant la PrP. Enfin, dans quelques cas (rares), la maladie est d'origine iatrogène, essentiellement due, dans notre pays, aux traitements par l'hormone de croissance (GH) administrés entre 1983 et 1985. En 1996, une nouvelle forme de la MCJ, dénommée MCJ variant (MCJv) a été décrite par des chercheurs britanniques. Le tableau clinique diffère des trois formes connues, mais l'étude du tissu neurologique a conduit à l'hypothèse d'une contamination par un seul et même agent. La contamination est d'origine alimentaire, par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB ou maladie de la "vache folle").

Le maximum de cas de MCJv a été observé en 1999-2000, surtout au Royaume-Uni et, dans une moindre mesure, en France (environ 180 patients en tout).

Selon un modèle élaboré en 2001, la prédition du nombre de cas de MCJv en France dans le futur est modeste : 33 cas (0-100), sachant qu'un million de personnes ont été en contact avec l'ESB dans notre pays.

MCJ sporadique et MCJ variant : symptomatologie clinique

La MCJ sporadique survient chez des sujets d'âge moyen 65 ans. Elle est évoquée devant des troubles cognitifs et des troubles du comportement (troubles de la personnalité, de la mémoire, du caractère puis détérioration intellectuelle, apathie, confusion, délire) qui vont évoluer très rapidement (en 3 à 18 mois) vers une démence, un mutisme akinétique, des myoclonies et le décès. Cette évolution est la plus fréquente (70 % des cas). Dans environ un tiers des cas, le début est un syndrome cérébelleux avec des épisodes transitoires de perte de l'équilibre, vertiges, nystagmus qui évoluent en syndrome cérébelleux (cécité corticale, syndrome pyramidal, extra-pyramidal) puis surviennent les myoclonies, le mutisme akinétique, puis le décès. Enfin, de très rares cas de patients entrant directement dans la phase coma ont été décrits.

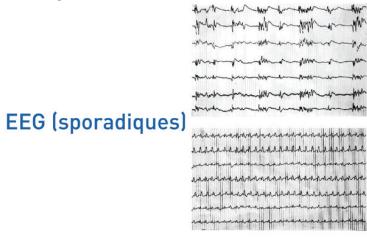
La MCJ variant touche des sujets plus jeunes, 29 ans en moyenne, mais non exclusivement (cas de 18 à 74 ans). Les

symptômes psychiatriques prédominent avec une apathie, de l'anxiété, une labilité émotionnelle, de l'agressivité, des insomnies, une dépression, des illusions, des hallucinations. Puis apparaissent des douleurs persistantes (picotements, sensations désagréables, douleurs diffuses), des troubles de la marche et de l'équilibre (syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal), des troubles de la mémoire, mouvements involontaires et enfin, démence, myoclonies et mutisme akinétique. Le décès survient en moyenne 14 mois après le début des symptômes.

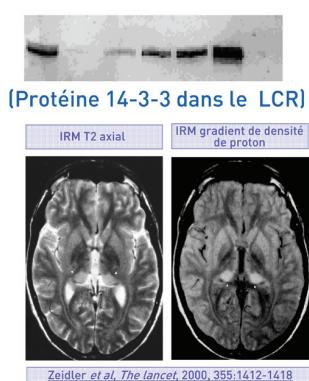
Diagnostic paraclinique et biologique

Diagnostic paraclinique et biologique

Suspicion des cas :



EEG (sporadiques)



Protéine prion dans l'amygdale (vMCJ)

www.biomnis.com

Devant une suspicion de MCJ sporadique ou variant, le bilan comporte un électroencéphalogramme (EEG) (ondes lentes pseudopériodiques triphasiques caractéristiques), une IRM (valeur diagnostique importante dans les formes sporadiques), la recherche de protéine 14-3-3 dans le LCR par Western blot, et la recherche de PrP dans l'amygdale (intéressante dans les formes variants ; constamment négative dans les formes sporadiques).

La protéine 14-3-3 est un marqueur de lyse neuronale. Dans les formes génétiques, sa sensibilité et sa spécificité sont de 90 %. Dans la forme "variant", sa sensibilité n'est que de 60 % ; elle devient excellente à la fin de l'évolution de la maladie (en pré-mortem, mais elle n'est alors plus très utile au diagnostic). Il est intéressant de la rechercher dans le LCR, dans un contexte de détérioration cognitive rapide, mais elle ne doit pas l'être systématiquement car il existe de nombreux faux positifs (encéphalite herpétique, lymphome non Hodgkinien de localisation cérébrale...) et environ 10 % de faux négatifs sont notés dans les formes sporadiques (elle peut se positer plus tardivement). De fait, elle ne constitue pas un critère d'exclusion de la maladie.

D'autres marqueurs ont été étudiés : l'aldolase dosée dans le LCR aurait une bonne sensibilité (98 %) mais une spécificité médiocre, voisine de 70 % (sa valeur prédictive négative serait toutefois intéressante) ; l'énonlase neurospécifique (NSE) est aujourd'hui abandonnée.

La recherche de la protéine 14.3.3 dans le LCR est le

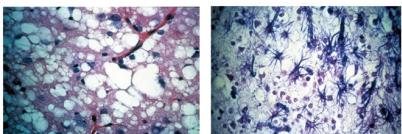
seul examen biologique recommandé par l'OMS, pour le diagnostic de la MCJ.

Diagnostic de certitude de la MCJ

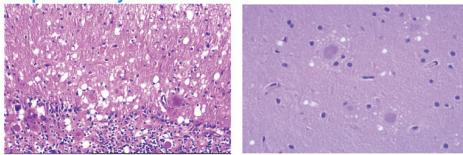
Diagnostic de certitude MCJ

- **Triade histologique :**

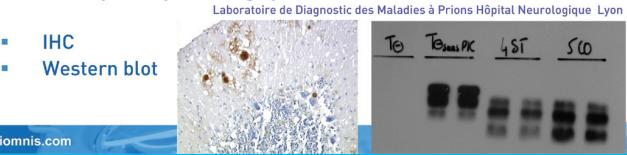
- spongiose
- perte neuronale
- Gliose



- **Dépôts amyloïdes**



- **Protéine prion pathologique**



Actuellement, le diagnostic de certitude est post-mortem, fondé sur la triade histologique : spongiose, perte neuronale, gliose. Dans environ 15 % des cas, il existe des dépôts amyloïdes. Dans la forme "variant", ces dépôts sont accompagnés de vacuoles de spongiose dénommées "plaque floride". La PrP pathologique est mise en évidence par immunohistochimie (elle est diffuse ou dans les plaques) ou par Western blot, en sachant que les anticorps utilisés reconnaissent non seulement la PrP pathologique mais aussi la PrP cellulaire sauf si un traitement préalable par la protéinase K qui détruit la PrP cellulaire, est effectué.

Vers une détection pré-symptomatique ?

Il n'existe pas à ce jour de test sanguin validé pour le diagnostic de MCJ. Mais quatre équipes peuvent se prévaloir d'avoir obtenu des résultats encourageants. Castilla et Soto (*Nat Med* 2005) ont réussi à détecter dans des modèles animaux (hamster), la PrP dans le plasma, en augmentant la sensibilité de détection de 1 à 10 millions de fois grâce à la mise en contact de sérum de patients et de cerveau de MCJ pathologique. A. Lane (*Clin Chem* 2003) est parvenu à rendre mesurable la concentration de PrP pathologique par ELISA. A. Grosset (*Peptides* 2005) a pu détecter la PrP pathologique après avoir développé des peptides ressemblant à une partie centrale de la protéine. Enfin, H. Perron a développé pour Biomérieux (*Neuropriion Dusseldorf* Oct 2005) un test sanguin utilisant la streptomycine, capable de capter la PrP pathologique et de la concentrer. D'ici 1 à 2 ans, nous pourrions disposer d'un test sanguin pour détecter la MCJ.

D'après une communication de A. Perret-Liaudet, Laboratoire de Diagnostic des Maladies à prions, Hôpital Neurologique et Neurochirurgical, Lyon (Rédaction : Carole Emile).