

Article paru dans *Eurosurveillance* / Vol 5 / N° 9 (septembre 2000) / 95-97

Bulletin européen sur les maladies transmissibles - <http://www.ceses.org/eurosurveillance.htm>

Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Dominique Dormont

Service de Neurovirologie, Commissariat à l'Energie Atomique, Centre de Recherches du Service de Santé des Armées, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Fontenay-aux-Roses, France

Les travaux de pathologie expérimentale menés depuis plus de 10 ans indiquent que des propriétés biologiques de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), facteur étiologique du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), sont particulières. Contrairement au tableau classique de la MCJ, l'agent responsable du nouveau variant de MCJ est largement distribué en périphérie chez l'homme, ce qui impose de reconsidérer la sécurité des greffes, des médicaments d'origine humaine et bovine, et de la transfusion.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie neurodégénérative principalement caractérisée par une démence. Elle se présente sous trois formes épidémiologiques : une forme sporadique, majoritaire, touchant les individus des deux sexes de 60 à 65 ans, une forme familiale, dont les cas apparaissent entre 45 et 60 ans et sont tous associés à une mutation dans le gène codant la prion-protéine PrP (Protease resistant Protein) (gène *PRNP*) et des formes iatrogéniques. Cette encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST) est une maladie rare dont l'incidence est de 1 nouveau cas par million d'habitants et par an en moyenne dans tous les pays du monde où elle a été étudiée (1). Comme toutes les ESST, elle se caractérise par la présence d'une spongiose, d'une mort neuronale et d'une gliose majoritairement astrocytaire, ainsi que par l'accumulation d'une protéine de l'hôte, la PrP, sous une forme partiellement résistante aux protéases (PrP-res) (2). Les modifications qui conduisent à l'accumulation de la PrP-res chez le sujet infecté sont de nature post-trans-

criptionnelle (3). La PrP est une sialoglycoprotéine de 35 kDa comprenant deux sites de N-glycosylation et qui peut donc se présenter sous trois glycoformes différentes (non glycosylée, monoglycosylée, et biglycosylée) (4).

Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) a été décrit en 1996 en Grande Bretagne après la constatation de 10 cas atypiques de MCJ chez des sujets de moins de 40 ans, dont neuf étaient âgés de moins de 30 ans (5). Hormis leur jeune âge, tous ces malades se caractérisaient par une clinique particulière à début psychiatrique, une durée d'évolution de la maladie anormalement longue (14 mois en moyenne, contre 6 semaines à 6 mois dans les formes habituelles de la maladie de Creutzfeldt-Jakob) et une neuropathologie pathognomonique. On note, en particulier, la présence de plaques amyloïdes entourées de vacuoles (plaques florides) dont la distribution dans le système nerveux central était étonnamment conservée d'un patient à l'autre ; un fort immunomarqua-

ge de la PrP a été identifié dans les zones lésées, et la présence de PrP-res retrouvée en western blot. Par ailleurs, tous ces patients étaient homozygotes Méthionine/Méthionine au codon 129 du gène *PRNP*, et ne présentaient aucun antécédent pouvant faire suspecter une origine iatrogénique ou familiale à leur maladie. De plus, les anomalies électrophysiologiques périodiques fréquemment retrouvées au cours des formes classiques de MCJ ne sont pas observées ; il en est de même pour la détection de la protéine 14-3-3, marqueur non spécifique habituellement retrouvé positif dans les formes sporadiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (6). Enfin, des signaux hyperdenses à l'IRM cérébrale ont été décrits dans les zones post-thalamiques et peuvent constituer une aide au diagnostic lorsque la clinique est évocatrice (7,8).

Cette forme de MCJ a rapidement été suspectée d'être la conséquence de l'infection de l'homme par l'agent de l'ESB, compte tenu du fait qu'aucune autre hypothèse étiologique ne pouvait être raisonnablement retenue. A ce jour, 63 cas ont été répertoriés, dont 60 en Grande Bretagne, 2 en France et 1 en République d'Irlande ((5,9) et R. Will, communication personnelle). Tous ces patients, y compris les patients non britanniques, présentaient une clinique similaire à celle décrite initialement et des lésions histopathologiques strictement identiques. Il faut noter que les plaques florides n'ont jamais été identifiées dans d'autres ESST humaines, ni même dans d'autres maladies neurodégénératives n'appartenant pas au groupe des maladies à prions.

Les études menées depuis la description du nvMCJ ont permis de conforter l'hypothèse d'une transmission à l'homme de l'agent bovin. Quatre séries de résultats sont à prendre en considération :

1) L'infection expérimentale de macaques par l'agent de l'ESB conduit à l'apparition d'une maladie qui a été mortelle en 36 mois en moyenne, soit plus rapidement que les souches de tremblante inoculées à ce jour. La neuropathologie des animaux malades se caractérise par la présence des mêmes plaques

florides typiques du nvMCJ (10) : il existe donc une similitude neuropathologique des conséquences de l'infection du primate par l'agent bovin et de l'infection par l'agent du nvMCJ.

2) Le laboratoire de J. Collinge a montré, après d'autres, que les MCJ pouvaient être différenciées par le profil électrophorétique et le ratio des glycoformes de la PrP-res (11). Trois types sont identifiables, qui correspondraient à des cliniques et à des neuropathologies différentes : ces types 1, 2 et 3 se distinguent par le poids moléculaire apparent de la PrP-res déglycosylée (les types 1, 2 et 3 ont des PrP-res déglycosylées de poids moléculaire de plus en plus faible). Dans ces trois cas, la forme monoglycosylée de la PrP est la forme la plus importante. Le nouveau variant se caractérise quant à lui par une prédominance de la PrP biglycosylée, la PrP-res déglycosylée migrant au niveau de celle du type 3 : ce profil de "type 4" est caractéristique du nvMCJ et est retrouvé chez les animaux infectés expérimentalement par l'agent de l'ESB, et particulièrement chez le primate (11). Il existe donc, chez les primates, une similitude d'au moins deux des caractéristiques biochimiques de la PrP-res, marqueur spécifique des ESST et peut-être l'agent infectieux lui même, entre l'ESB et le nvMCJ.

3) Plusieurs souches de prions ont été identifiées dans la tremblante naturelle et dans la MCJ. Cependant, à ce jour, seule une souche d'ESB est caractérisable à partir des encéphales des bovins atteints. D'une façon générale, il est possible de caractériser les souches en réalisant des passages successifs *in vivo* chez la souris dans des fonds génétiques variés ; à l'issue du 3ème passage, la maladie est "fixée", c'est-à-dire que la durée d'incubation, la durée de la phase clinique, les signes cliniques, les signes neuropathologiques et les zones du SNC où s'accumule la PrP-res ne varieront plus et seront hautement reproductibles d'un animal à l'autre dès lors que la même dose d'agent aura été injectée par la même voie à des animaux de même fond génétique. Cette méthode de typage des propriétés biologiques des souches de prions a été

mise au point par les scientifiques britanniques qui l'ont appliquée au nvMCJ, à des formes sporadiques de la MCJ et à l'ESB. Ils ont ainsi montré que les propriétés biologiques de l'agent à l'origine du nouveau variant étaient très distinctes de celles des agents retrouvés dans les autres formes de MCJ, mais quasi superposables à celles de l'agent bovin (12). Il existe donc une similitude des propriétés biologiques de l'agent de l'ESB et de l'agent du nvMCJ.

4) L'introduction du gène de la PrP d'une espèce donnée dans le patrimoine génétique de la souris rend l'animal transgénique hautement susceptible aux souches de prions infectant habituellement l'espèce dont provient le transgène. Ainsi, des souris transgéniques portant le gène de la PrP bovine ont été construites ; ces souris sont hautement sensibles à l'infection par l'agent bovin, l'introduction du gène de la PrP bovine ayant pratiquement "annulé" la barrière d'espèce. Ces animaux transgéniques exprimant la PrP bovine sont aussi extrêmement sensibles à l'agent du nvMCJ, alors qu'elles sont quasi insensibles à l'infection par les agents à l'origine des formes classiques de MCJ (13).

Il faut noter que toutes les tentatives d'assigner un autre facteur étiologique au nouveau variant n'ont pas résisté à l'analyse. En conséquence, la communauté médicale admet aujourd'hui que l'agent de l'encéphalopathie bovine spongiforme est capable d'infecter l'homme.

Les travaux de pathologie expérimentale menés depuis plus de 10 ans, majoritairement au Royaume Uni, indiquent que des propriétés biologiques de l'agent de l'ESB sont particulières. Or, l'une des caractéristiques principales des ESST est que la distribution de l'infectiosité dépend de l'espèce du receveur et de la souche d'ATNC (agent transmissible non conventionnel) considérée ; on ne peut donc pas "prédire" la distribution de l'infectiosité de l'agent bovin chez l'homme avec les données obtenues chez la souris ou chez les bovins. L'hypothèse d'une distribution de l'infectiosité différente dans le cas du nouveau

variant de celle habituellement rencontrée dans la MCJ devait donc être faite. A ce jour, certains éléments indiquent qu'effectivement la distribution de l'infectiosité est différente dans le nouveau variant de la MCJ de ce qu'elle est dans les autres formes de la maladie : ainsi, alors que la protéine pathologique PrP^{res} est identifiable quasi-exclusivement dans le SNC lors de la phase clinique des formes habituelles de la MCJ, elle est aussi toujours identifiable dans les formations lymphoïdes (ganglions, rate, amygdales) chez les 15 patients atteints de nvMCJ évalués à ce jour ((13) et J. Ironside, communication personnelle). L'agent bovin chez l'homme est donc largement distribué en périphérie, ce qui impose de reconsidérer la sécurité des greffes, des médicaments d'origine humaine et bovine, de la transfusion et de réévaluer les règles de la sécurité hospitalière ; à ce titre, les résultats des expériences en cours aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en France visant à identifier la présence ou l'absence d'infectiosité associée au sang seront critiques.

Références

- (1) Alperovitch A, Brown P, Weber T, Pocchiari M, Hofman A, Will R. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe in 1993. *Lancet* 1994; 343: 918.
- (2) Hauw JJ, Naccache PY, Seilhean D, Camilleri S, Mokhtari K, Duyckaerts C. Neuropathologie des agents infectieux non conventionnels ou prions. *Pathol Biol (Paris)* 1995; 43: 43-52.
- (3) Bolton DC, Bendheim PE. A modified host protein model of scrapie. In: Ciba Foundation Symposium. Novel infectious agents and the central nervous system. Chichester: John Wiley, 1988: 135, 164-77.
- (4) Laplanche JL, Beaudry P, Ripoll L, Launay JM. Protéine Prion : structure, fonctions, et polymorphismes associés aux encéphalopathies spongiformes humaines. *Pathol Biol (Paris)* 1995; 43: 104-13.
- (5) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new

variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921-5.

(6) Hsich G, Kennedy K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1996; 335: 924-30.

(7) Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. Lancet 1997; 350: 908-10.

(8) Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Batema, DE, Bates D, Burn DJ, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. Lancet 1997; 350: 903-7.

(9) Chazot G, Broussole E, Blattier T, Aguzzi A, Kopp N. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease

in a 26-year old French man. Lancet 1996; 347: 1181.

(10) Lasmézas CI, Deslys JP, Robain O, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, et al. BSE transmission to macaques. Nature 1996; 381: 743-4.

(11) Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. Nature 1996; 383: 685-90.

(12) Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. Nature 1997; 389: 498-501.

(13) Scott M, Will R, Ironside J, Nguyen HOB, Tremblay P, DeArmond S, et al. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 15137-42.