

La longue marche des prions

Une des multiples énigmes des maladies à prions concerne leur propagation vers le système nerveux central. Lorsque l'inoculation est intracérébrale, seule la présence de protéines prions PrP^c est nécessaire au développement de la maladie mais, après inoculation périphérique, celui-ci nécessite en outre l'expansion des prions dans les cellules du système réticulo-endothélial [1]. Trois types de cellules immunocompétentes pourraient être concernés: les lymphocytes T et B et les cellules dendritiques. Pour déterminer quelle(s) cellule(s) étai(en)t en cause, les équipes d'Aguzzi et de Zinkernagel à Zurich (Suisse) ont étudié le développement de la scrapie chez des souris inoculées par voie intrapéritonéale et ayant des déficits immunologiques portant exclusivement sur chacun des trois types de cellules [2]. Le rôle des lymphocytes T a été étudié chez des souris dont les gènes codant pour les récepteurs CD4 et CD8 et pour la β 2-microglobuline étaient invalidés ; les lymphocytes B ont été éliminés par recombinaison homologue, en supprimant l'exon codant pour le domaine transmembranaire de la chaîne μ de l'immunoglobuline, ce qui bloque la transition des petites cellules pré-B vers les grandes cellules, sans modifier la diversité et la fonction des lymphocytes T; enfin, l'élimination isolée des cellules dendritiques a été réalisée par invalidation du gène du récepteur du TNF, TNFR1, qui est associée à l'absence de quasiment tous les centres germinaux des organes lymphoïdes et de cellules dendritiques fonctionnelles, tout en préservant les lymphocytes T et B. Seule l'élimination des lymphocytes B permet d'empêcher le développement de la scrapie après inoculation

intrapéritonéale, les auteurs ne retrouvant d'infectivité ni dans la rate, ni dans le cerveau, alors qu'aucune autre condition de déficit immunitaire T ou lié aux cellules dendritiques ne protège les souris. L'examen histopathologique des cerveaux des souris a cependant montré la présence de signes d'encéphalopathie spongiforme chez un tiers des souris déficientes en lymphocytes B et n'ayant montré aucun signe clinique. L'interprétation de ces résultats est que les lymphocytes B seraient responsables du transport de prions des organes lymphoïdes au tissu nerveux et qu'en l'absence de lymphocytes B, la neuro-invasion procéderait par une voie beaucoup plus lente et moins efficace. Cet allongement du temps entre inoculation et maladie (les souris ne développent pas de signes cliniques pendant toute leur durée de vie) fait espérer que la suppression des lymphocytes B chez l'homme modifierait de façon très importante le cours des encéphalopathies spongiformes. Les implications de cette recherche sont importantes. Conférant aux leucocytes l'entière responsabilité du transport des prions, elle donne une indication à éliminer les cellules blanches préalablement à la transfusion sanguine. On ne sait pas encore avec certitude si les encéphalopathies spongiformes sont transmissibles par la transfusion, mais il semble inutile de courir un risque. En outre, ces résultats pourraient déboucher sur une attitude prophylactique après contamination accidentelle (iatrogénique, par l'agent de l'ESB, par du matériel souillé). Le traitement par les glucocorticoïdes qui ralentit la réplication du prion dans les organes lymphoïdes devrait permettre de modifier l'équilibre entre la vitesse de

réplication du prion et sa clairance; il est utilisé lors des contaminations accidentelles [3]. En outre, la progression du prion passant essentiellement par le système lymphatique, la PrP^{Sc} peut être mise en évidence dans les amygdales avant d'envahir le cerveau [4] ; la mise au point récente d'un anticorps spécifique de la forme pathologique du prion (*m/s* n° 2, vol. 14, p. 374) devrait aider pour ce diagnostic.

E.B.

1. Lasmézas CI, Cesbron JY, Deslys JP, Demaimay R, Adjou KT, Rioux R, Lemaire C, Loch C, Dormont D. Immune system-dependent and independent replication of the scrapie agent. *J Virol* 1996; 70: 1292-5.
2. Klein A, Frigg R, Flechsig E, Raebler AJ, Kalinke U, Bluethmann H, Bootz F, Suter M, Zinkernagel RM, Aguzzi A. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997; 390: 687-90.
3. Aguzzi A, Collinge J. Post-exposure prophylaxis after accidental prion inoculation. *Lancet* 1997; 350: 1519-20.
4. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99-100.

Prix Pierre Favard 1998

Thème : Biologie
Montant : 10 000 F

Renseignements :

SF μ - Secrétariat
Bâtiment C (courrier case 243)
9 quai Saint Bernard
75252 Paris Cedex 05, France
Tél. : 01 44 27 26 21
Fax : 01 44 27 26 22
e-mail : sfme@snv.jussieu.fr
Serveur : <http://sfmu.snv.jussieu.fr/>