

sentent plus de cas que les rares maladies de Creutzfeldt-Jakob et les plus rares encore GSS.

CONCLUSIONS

Ces dernières sont évidemment provisoires, car le sujet est en rapide évolution. On peut dire que les maladies à prions représentent un groupe d'affections neurologiques, hétérogènes sur le plan clinique, caractérisées par des formes familiales et sporadiques. Elles sont liées au dépôt intraneuronal d'une protéine présentant une configuration spéciale, la PrP^{sc}. Ces affections sont transmissibles à certaines espèces par l'apport de la protéine anormale mais les symptômes se déclarent après une phase préclinique prolongée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, et al.— Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol*, 1994, 35, 513-529.
2. Reznik M.— Aspects neuropathologiques des maladies à prions. *Rev Med Liege*, 1996, 51, (sous presse).
3. Hadlow WJ.— Scrapie and Kuru. *Lancet*, 1959, II, 289-290.
4. Prusiner SB.— Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982, 216, 136-144.
5. Prusiner SB, DeArmond SJ.— Prion diseases and neurodegeneration. *Ann Rev Neurosci*, 1994, 17, 311-319.
6. DeArmond SJ, Prusiner SB.— Etiology and pathogenesis of prion diseases. *Am J Pathol*, 1995, 146, 785-811.
7. Estibeiro JP. Multiple roles for PrP in the prion diseases. *TINS*, 1996, 7, 257.
8. Parchi P, Gambetti P.— Human prion diseases. *Curr Opin Neurol*, 1995, 82, 86-293.
9. Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, et al.— Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol*, 1995, 5, 43-51.
10. Seilhean D, Duyckaerts C, Hauw JJ.— Insomnie fatale familiale et maladies à prions. *Rev Neurol*, 1995, 151, 231-239.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. P.J. Delwaide, Service de Neurologie, CHR Citadelle, Bd du XIIème de Ligne, 1, 4000 Liège.

Aspects neuropathologiques des maladies à prions

M. REZNIK (1)

RÉSUMÉ : Quatre critères neuropathologiques fondamentaux caractérisent les encéphalopathies spongieuses à prions : la spongieuse de la substance grise, la perte neuronale, la réaction gliale et la détection de la protéine prion. A ces différents marqueurs du diagnostic, il convient d'ajouter l'absence de certaines autres modifications souvent retrouvées dans des maladies neuro-dégénératives. Le diagnostic différentiel reste cependant difficile sur le plan anatomo-clinique en raison de la similitude de certaines lésions ou de la coexistence de différentes pathologies.

Les maladies à prions sont considérées actuellement comme des affections neurodégénératives, subaiguës ou chroniques, dans lesquelles l'encéphale contient des dépôts d'isoformes anormales de la protéine prion (PrP) ou des dépôts d'amyloïdes contenant cette protéine. Ces maladies, souvent fatales, concernent principalement la tremblante (scrapie) du mouton, l'encéphalopathie spongiforme des bovins et cinq maladies humaines bien connues : le kuru, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, l'insomnie fatale

familiale, la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et l'angiopathie amyloïde à protéine prion (PrP-CAA) (1, 2, 3).

Chez l'homme, ces maladies peuvent se présenter de façon sporadique ou héréditaire dominante, mais également comme des pathologies transmissibles, soit par inoculation d'extraits névraux ou hypophysaires, soit à la faveur d'un cannibalisme rituel (probablement après la survenue d'un cas sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob, dans la tribu impliquée). Des variantes nouvelles peuvent apparaître, comme cela fut suggéré dans la surveillance épidémiologique en Grande-Bretagne après l'épidémie récente de la "vache folle" (4). Le caractère transmissible, qui a été à l'origine de la découverte des agents pathogènes potentiels, a surtout été démontré à partir de l'injection d'extraits cérébraux humains dans le névraxe de certains singes et de certains mammifères. Ce caractère de transmissibilité n'a jamais été démontré pour d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson,

(1) Professeur, Université de Liège, Service de Neuro-pathologie.

la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Huntington.

Sur le plan neuropathologique, les maladies à prions présentent de nombreux caractères identiques. Elles se différencient par la topographie et l'intensité des lésions, ainsi que leurs circonstances d'apparition.

A. *Quatre critères neuropathologiques fondamentaux* sont reconnus dans les encéphalopathies spongieuses à prions, mais ils surviennent avec une intensité variée et variable d'un cas à l'autre.

1. *La spongiose de la substance grise* est le premier critère important, quasi constant dans ces maladies. Elle atteint le cortex cérébral, le cortex cérébelleux et/ou les noyaux gris centraux, dont surtout le thalamus. Histologiquement, il s'agit de la présence de multiples microcavités disséminées au voisinage immédiat des neurones (fig. 1).

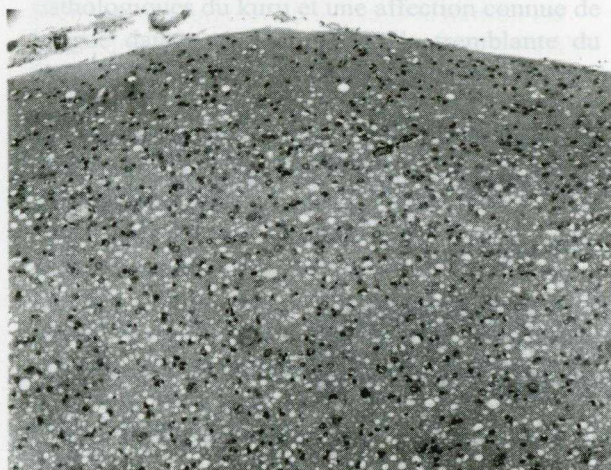


Fig. 1. Cortex frontal : intense micro-spongiosité dans l'ensemble des couches corticales, sans signe de nécrose, ni d'infiltration inflammatoire (HE; X10).

Ces microcavités, de forme arrondie ou ovale, n'excédant pas un millimètre de diamètre, peuvent être confondues avec des lésions d'œdème cérébral aigu, mais n'évoquent jamais de processus nécrotique réel. Il n'y a donc pas de confusion possible avec une lésion tissulaire ischémique ou post-traumatique. Elle ne s'accompagne jamais de réaction inflammatoire hémotogène, ni de mobilisation de la microglie. Les altérations spongieuses varient considérablement d'un territoire à l'autre, étant le plus souvent découvertes dans les couches superficielles du néocortex et le noyau caudé, plus rarement dans le tronc cérébral ou la moelle épinière.

Les examens au microscope électronique ont montré que cette vacuolisation spongieuse survient dans les neurones et les astrocytes sous forme de cavités intracytoplasmiques de 1 ou 2 microns de diamètre (fig. 2). Celles-ci peuvent confluer et forment des vacuoles plus larges contenant des débris lamellaires ou membraneux.



Fig. 2. Cortex frontal : nombreuses vacuoles claires, de taille variée, par dilatation des axones et des dendrites, sans signe de nécrose réelle (X 40.000).

2. *La perte neuronale* est le deuxième critère important. Cette perte est difficile à évaluer car elle dépend de l'âge des malades, de la rapidité d'évolution de l'affection, des territoires neuroanatomiques impliqués et des délais d'observation (après biopsie ou autopsie). Dans le cortex cérébral, les pertes sont le plus marquées dans les couches profondes (3^{ème} à 6^{ème} couches). Elles sont parfois très marquées dans les noyaux gris centraux dont le thalamus. Dans le cortex cérébelleux, on note plus facilement la raréfaction des cellules de Purkinje et des pertes disséminées dans les couches granulaires. Dans les formes aiguës ou subaiguës de la maladie, la perte neuronale peut être très difficile à visualiser. Par contre, dans les formes chroniques, de longue durée, la perte neuronale peut s'accompagner d'une atrophie corticale visible macroscopiquement.

3. *La réaction gliale* est le troisième critère. Son intensité est souvent le trait dominant et le plus perceptible, surtout par immunodétection à la GFAP. Les territoires lésés contiennent de

volumineux astrocytes ou des astrocytes gemistocytiques. Ceux-ci sont visibles dans les couches superficielles du cortex cérébral mais peuvent se rencontrer jusque dans les couches sous-corticales.

4. *La détection de la protéine prion* est le quatrième critère et peut-être le plus important et le plus discuté. Rappelons que la protéine prion cellulaire (PrP) est une sialoglycoprotéine retrouvée dans l'ensemble des mammifères, dans presque tous les tissus dont principalement les neurones. Elle est codée par un gène (PRNP) localisé sur le bras court du chromosome 20. Cette protéine, dont la fonction reste inconnue à ce jour, est transportée dans des vésicules sécrétoires de la cellule. Certaines molécules sont libérées dans l'espace extracellulaire mais beaucoup sont internalisées dans un compartiment endocytique. Chez l'homme et l'animal, l'accumulation d'isoformes de la PrP semble jouer un rôle important dans la survenue des maladies neuronales dégénératives. La nature et le type de dépôts à PrP ou d'amyloïdes seraient tributaires des diverses mutations affectant la structure physico-biochimique de cette protéine qui devient résistante aux protéinases naturelles. Chez l'animal, après injection intracérébrale d'extraits pathologiques (de provenance humaine ou animale), on constate tout d'abord une accumulation exponentielle de PrP modifiée dans les neurones. Secondairement, il se produit une spongieuse avec perte neuronale et une intense gliose astrocytaire. Ces études expérimentales ont également mis en évidence que le déclenchement des processus neuropathologiques dépendait de la spécificité des interactions entre la structure biochimique de la PrP modifiée d'une part et la réceptivité de l'hôte d'autre part. Sur le plan neuropathologique, cette protéine peut être détectée par des techniques immuno-histochimiques. Cependant, les recherches biochimiques récentes font comprendre que les investigations neuro-immunohistochimiques doivent être interprétées avec prudence car il existe de nombreuses mutations encore mal connues entre les formes normales et naturelles de la protéine (alpha-helix) et sa configuration bêta. Cette transformation biochimique structurelle semble importante pour la pathogénie de la maladie (sporadique ou familiale) et sa transmissibilité (héréditaire et/ou iatrogène). Par exemple, chez tous les patients souffrant d'insomnie fatale familiale, il y a toujours une mutation du gène PrP au niveau du codon 178, ce qui provoque la substitution d'une asparagine par l'acide aspartique. Les plaques à isoforme de la PrP sont donc différentes des autres plaques amyloïdes dont celles à bêta-A4 qui se produisent lors

de la sénescence normale ou dans la maladie d'Alzheimer.

Le diagnostic dépendra donc d'une batterie de tests utilisant divers anticorps. Grâce à ces différents tests, on peut mettre en évidence différents dépôts d'isoformes PrP ou d'amyloïdes à PrP dans le névraxe. Trois types morphologiques prédominent avec de nombreuses variantes : dépôts en "plaques", dépôts "synaptiques diffus" et dépôts "périvacuolaires disséminés". A ceux-ci viennent s'ajouter des dépôts vasculaires qui peuvent être confondus avec d'autres formes de dépôts amyloïdes moins spécifiques.

Les plaques amyloïdes à polymères de PrP se voient dans 70 % des cas de kuru et 5 à 10 % des maladies de Creutzfeldt-Jakob, principalement dans certaines formes récentes de la maladie, ce qui avait fait suspecter une transmissibilité nouvelle. Ce sont des plaques compactes, de petite taille, à bords festonnés, visibles dans le cortex cérébral et les couches granulaires du cervelet. Les formes "synaptiques" ou "périvacuolaires" apparaissent comme une multitude de petits dépôts dispersés respectivement au voisinage des neurones ou des vacuoles.

B. *La topographie des lésions* varie selon les formes cliniques. Dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, sporadique, les lésions prédominent dans le cortex cérébral (région frontale et/ou occipitale), le striatum, puis les autres zones de substance grise. Dans les formes iatrogènes (notamment celles associées à l'administration d'hormones de croissance d'origine humaine ou de greffes de dure-mère) ou dans le kuru, c'est surtout le cervelet qui est atteint. Les atteintes éventuelles de la substance blanche sont plus fréquentes au Japon. Dans la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, presque toujours de forme familiale, les lésions prédominent dans le cortex moteur et dans le cervelet, avec des variations importantes d'une famille à l'autre. Dans l'insomnie fatale familiale, les lésions prédominent dans le thalamus et sont plus rares au niveau du cortex cérébral.

C. A ces différents marqueurs "positifs" du diagnostic, il convient de mentionner *l'absence de certaines autres modifications* souvent retrouvées dans des maladies neurodégénératives. En particulier, les lésions et la raréfaction des neurones ne s'accompagnent que très rarement de dégénérescence neurofibrillaire (comme on le voit dans la maladie d'Alzheimer), ni d'autres surcharges intraneuronales (corps de Lewy dans la maladie de Parkinson, corps de Pick dans la maladie de Pick). Cependant, des recherches plus récentes font apparaître qu'il existe probablement des formes de transitions qui varient considéra-

blement d'une famille à l'autre (surtout dans la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, affection dans laquelle on peut également trouver des dégénérescences neurofibrillaires et des plaques séniles de composition mixte).

D. *Le diagnostic différentiel* reste cependant difficile sur le plan anatomoclinique compte tenu de la similitude de certaines lésions ou de la coexistence de différentes pathologies. Par exemple, la *spongiose corticale* est relativement fréquente dans de nombreuses maladies de l'encéphale et peut être induite par l'hypoxie cérébrale en phase terminale de la vie. Selon les critères établis au NIH, un diagnostic définitif de maladie à prions (dont la maladie de Creutzfeldt-Jakob) requiert au moins l'une des quatre conditions suivantes : 1) présence formelle de plaques amyloïdes contenant du PrP; 2) transmissibilité de la maladie à l'animal; 3) détection de l'isoforme spécifique de la PrP pathogène par histoblot ou immunoperoxidase; 4) détection de la mutation pathologique du gène de la PrP.

E. Enfin, signalons que le problème est posé de savoir si certaines maladies neuromusculaires sont provoquées par la PrP. En effet, une large proportion des souris transgéniques âgées, exprimant certaines isoformes de la PrP, développent une importante myopathie nécrosante, assez sem-

blable aux lésions musculaires survenant également dans la tremblante du mouton. Cette myopathie nécrosante est elle-même comparable à certaines formes de la myosite à inclusion qui se manifeste chez l'homme âgé. Il s'agit d'une myopathie nécrosante inflammatoire avec inclusion amyloïde, sporadique ou familiale. A ce jour, chez l'homme, il n'a pas été démontré que ces myopathies étaient en relation avec l'une ou l'autre forme de la PrP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Budka H, Aguzzi A, Brown P, et al.— Neuropathological Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Other Human Spongiform Encephalopathies (Prion Diseases). *Brain Pathol*, 1995, 5, 459-466.
2. De Armond SJ, Prusiner SB.— Etiology and Pathogenesis of Prion Diseases. *Am J Pathol*, 1995, 146, 785-811.
3. Ghetti B, Piccardo P, Frangione B, et al.— Prion Protein Amyloidosis. *Brain Pathol*, 1996, 6, 127-145.
4. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al.— A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the U.K. *Lancet*, 1996, 347, 921-925.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. M. Reznik, Service de Neuropathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.

Les prions, aspects moléculaires

B. RENTIER (1)

RÉSUMÉ : Les prions sont responsables de maladies neurodégénératives génétiques et infectieuses. Un linkage génétique associe la présence de certaines mutations dans un gène codant pour une protéine cellulaire (PrP^C) et la forme familiale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et l'insomnie familiale fatale. Ces mutations déstabilisent la structure de la protéine PrP^C et provoquent des maladies génétiques. L'agent infectieux est constitué par une forme anormale (PrP^{Sc}) de la protéine, capable de modifier considérablement la conformation tridimensionnelle de la protéine cellulaire normale (PrP^C), ce qui explique la progression lente de la maladie mais également sa transmissibilité. Ces caractéristiques expliquent la contagiosité de maladies à prions telles que la tremblante du mouton et l'encéphalopathie spongiforme bovine, mais également les transmissions iatrogènes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et probablement le kuru.

INTRODUCTION

Durant les quarante dernières années, des encéphalopathies dites transmissibles ou spongi-

formes ont été décrites chez les animaux (la *scrapie* ou tremblante du mouton) (1) et chez l'homme (le kuru et les formes iatrogènes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob) (2, 3). Elles ont longtemps été appelées maladies "à virus lents" (tableau I). On sait maintenant que, si elles ont un caractère transmissible, elles ne sont dues ni à des virus, ni à des viroïdes (4, 5).

Depuis longtemps, l'hypothèse selon laquelle l'agent responsable de la tremblante pourrait se répliquer sans intervention d'un acide nucléique (4) a fait scandale dans le monde scientifique. S'il est aisément compréhensible qu'une ou plusieurs mutations d'un gène, entraînant la synthèse d'une protéine mutée, puissent avoir des effets phénotypiques plus ou moins importants (c'est la définition même d'une maladie génétique), il est totalement inhabituel d'admettre qu'une protéine anormale, dépourvue de tout acide nucléique, donc de toute information génétique, se comporte comme un agent infectieux et que sa pénétration dans l'organisme puisse provoquer les mêmes modifications au sein des pro-

(1) Professeur, Université de Liège, Faculté des Sciences, Laboratoire de Virologie fondamentale et d'immunologie.