

PROTÉINE PrP BOVINE

PROTÉINE PrP HUMAINE

CHARGE POSITIVE

ZONE DE NEUTRALITÉ ÉLECTRIQUE

CHARGE NÉGATIVE

4. LA RÉPARTITION DES CHARGES DE SURFACE des protéines PrP humaine et bovine diffère. Les flèches jaunes indiquent les domaines chargés négativement (*en rouge*) dans la protéine PrP humaine, mais qui sont absents de la protéine PrP bovine. Au contraire, les flèches

blanches montrent des charges négatives présentes sur la protéine PrP bovine et absentes de la protéine humaine. Ces différences renforcent sans doute la barrière d'espèce entre l'homme et la vache, et limite la transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine à l'homme.

de la maladie de Creutzfeldt-Jakob varient notablement : dans le meilleur des cas, quelques centaines de personnes seraient atteintes ; dans le pire, plus de 100 000 personnes auraient déjà été contaminées. Jusqu'à présent, toutes les victimes avaient des spécificités génétiques qui se retrouvent chez 35 pour cent des Européens : la susceptibilité à la maladie différerait d'une personne à l'autre.

En Grande-Bretagne, probablement 750 000 bovins infectés sont entrés dans la chaîne alimentaire. Les tissus et les organes sont plus ou moins infectieux. Lorsque la maladie est déclarée chez l'animal, le cerveau, la moelle épinière et les yeux contiennent de grandes quantités de prions : près d'un milliard de protéines pathogènes par gramme de tissus. C'est également le cas de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, des amygdales, de certaines parties de l'intestin grêle et du gros intestin, ainsi que de la rate et des glandes surrénales : environ un million de prions par gramme. En revanche, on n'a jamais réussi à détecter de prions dans le lait ou dans les muscles. Toutefois, lors de l'abattage et de la préparation, des

prions risquent d'être transmis par des couteaux ou par des scies contaminés à des morceaux de bœuf normalement sains. Les produits d'origine bovine sont également utilisés en dehors de l'industrie agroalimentaire : 70 pour cent des produits pharmaceutiques contiennent des extraits bovins, notamment de la gélatine. Néanmoins, son utilisation semble être sans risque, en raison des procédés de fabrication et de surveillance mis en œuvre.

Aujourd'hui, les tests rapides de dépistage de l'encéphalopathie spongiforme bovine utilisés sur les animaux abattus n'offrent pas une sécurité totale, car ils détectent le prion seulement lorsque sa concentration cérébrale est

élevée. Plusieurs équipes recherchent des tests beaucoup plus sensibles de détection du prion chez l'animal. La sensibilité requise dépendra du nombre de prions nécessaires pour infecter un être humain, ce qui n'est pas encore connu. Toujours est-il qu'une vache peut être contaminée par l'ingestion de seulement un gramme de cervelle infectée.

Pour juguler la crise de l'encéphalopathie spongiforme bovine, nous devons continuer à étudier l'agent pathogène et à élucider sa structure interne. C'est sur ces seules bases que l'on pourra développer des méthodes diagnostiques performantes, ainsi que des médicaments efficaces contre la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Ralph ZAHN mène ses recherches à l'Institut de biologie moléculaire et de biophysique de l'École Eidgenössischen Technische Hochschule, à Zurich.

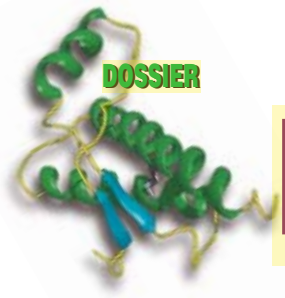
Stanley PRUSINER, *Prions*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 95, pp. 13 363-13 383, 1998.

Ralph ZAHN, *Prion propagation and molecular chaperones*, in *Quarterly*

Reviews of Biophysics, vol. 32, pp. 309-370, 1999.

Hans KRETZSCHMAR et al., *Function of PrP^c as a copper-binding protein at the synapse*, in *Archives of Virology*, suppl. 16, pp. 239-249, 2000.

Adriano AGUZZI et al., *Prions : pathogenesis and reverse genetics*, in *Annual Reviews of the New York Academy of Sciences*, vol. 920, pp. 140-157, 2000.



L'énigme des prions

MANFRED EIGEN

Pour améliorer la fiabilité des tests de dépistage de la maladie de la vache folle, on devra encore préciser les mécanismes d'action et de multiplication des agents responsables de cette maladie.

L'encéphalopathie spongiforme bovine, encore nommée maladie de la vache folle, est transmissible à l'homme et provoque, après une courte période d'incubation, la forme humaine de la maladie, nommée le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qui aboutit inéluctablement à la mort. La maladie de Creutzfeldt-Jakob est connue depuis longtemps et suit la même évolution, mais elle ne touche pas des personnes si jeunes et sa probabilité d'apparition est très faible.

Si les mesures prises pour éviter de nouvelles contaminations ont été drastiques, de nombreuses questions restent ouvertes : quel est le degré de sécurité des tests ? Quelle est la durée d'incubation chez les bovins ? Chez l'homme ? Les réponses à ces questions ne sont pas précises, car nous ignorons comment l'agent responsable de la maladie de la vache folle se reproduit dans l'organisme et finit par déclencher les symptômes. Pour comprendre l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine et ses effets, nous devons d'abord élucider à quelle vitesse s'effectuent les mécanismes moléculaires sous-jacents, c'est-à-dire en déterminer la cinétique. Ce n'est qu'à cette condition que l'on pourra trouver des mesures efficaces pour enrayer l'épidémie.

La recherche sur les mécanismes d'action du prion, l'agent « infectieux » de la maladie animale et humaine progresse, de sorte que l'on a mis au point des tests de détection des prions infectieux plus fiables, capables de déceler l'agent responsable à une concentration dix à cent fois inférieure à celle des méthodes utilisées jusqu'à présent. Ces tests devraient également permettre le diagnostic de la maladie de la vache folle à un stade plus précoce. Il faudrait cependant des tests encore plus sensibles de plusieurs ordres de grandeur pour que l'on puisse déterminer si un morceau de viande de bœuf est vraiment sans risque, donc pour pouvoir garantir qu'il ne contient pas de prions pathogènes. Les nouvelles connaissances acquises en matière de cinétique de la multiplication des prions ouvrent la voie à de telles méthodes de dépistage.

Stanley Prusiner, de l'Université de San Francisco, a obtenu le prix Nobel de chimie en 1997 pour avoir découvert que les agents infectieux de l'encéphalopathie spongiforme bovine et des maladies apparentées sont des protéines. Il a montré qu'une protéine normale est synthétisée naturellement par l'organisme sain, mais on en ignore encore la fonction. La protéine normale est nommée PrP, et sa forme cellulaire PrP^c. En revanche, la forme anormale ou « infectieuse » est la protéine PrP^{sc}. La désignation *sc* rappelle que l'on connaît depuis longtemps une forme ancienne de la maladie animale, la scrapie ou

tremblante du mouton. La protéine pathogène se distingue de la forme normale uniquement par sa structure spatiale, c'est-à-dire par le repliement de la chaîne d'acides aminés qui constitue les protéines.

Une unique molécule de la protéine pathogène n'est pas infectieuse. La quantité minimale de protéines pathogènes capables de déclencher une infection est plutôt de l'ordre de 100 000 molécules. Cette évaluation résulte d'expériences où, après avoir inoculé à différents groupes d'animaux de laboratoire diverses quantités de la protéine pathogène, on a observé combien d'animaux contractaient la maladie, dans chaque groupe.

L'étrangeté du prion

Charles Weissmann et ses collègues de l'Université de Zurich ont montré que des souris dont le gène de la protéine normale avait été inactivé ne deviennent jamais malades, quelle que soit la quantité de protéines pathogènes administrée : pour qu'un animal devienne malade, il doit synthétiser la protéine PrP normale. De surcroît, Detlev Riesner, de l'Université de Düsseldorf, a montré que même avec des mesures physico-chimiques extrêmement sensibles, on ne détecte aucun ADN ni aucun ARN dans l'« agent » responsable des maladies de type encéphalopathie spongiforme bovine. On peut exclure que les unités infectantes de protéines pathogènes contiennent autre chose qu'une molécule d'une centaine de nucléotides.

Pourtant, les maladies à prions sont « infectieuses » dans la mesure où l'agent pathogène se multiplie de façon exponentielle. Jusqu'à présent, toutes les maladies infectieuses avaient été attribuées à un agent « reproductible », fondé sur la duplication de son matériel génétique (de l'ADN ou de l'ARN), ce qui n'est manifestement pas le cas des prions. Bien sûr, cette constatation ne remet pas en cause nos connaissances en virologie et en bactériologie « classiques ». Elle montre simplement qu'il existe des systèmes constitués uniquement de protéines qui simulent le comportement réplcatif des acides nucléiques.

C'est à Kurt Wüthrich, de l'École supérieure de technique, à Zurich, que l'on doit une nouvelle découverte dans ce domaine. À l'aide de mesures par résonance magnétique nucléaire, il a déterminé la structure des protéines PrP naturelles (voir la figure 1). Elles présentent un domaine « globulaire » au sein duquel les chaînes d'acides aminés forment trois structures enroulées en hélice. Ce domaine globulaire peut être « digéré » par une enzyme dite protéolytique ; au contraire, le domaine globulaire des prions pathogènes