



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