Agents infectieux

Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et encéphalite spongiforme bovine : les liens se resserrent. Deux articles dans un numéro d'octobre de *Nature* confirment le lien très fortement suspecté depuis longtemps entre le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) et l'encéphalopathie spongiforme bovine (BSE) [1, 2]. La même souche de prions serait en cause. Rappelons que la notion de « souches » repose sur les caractéristiques, dans une espèce-hôte donnée, des différentes encéphalopathies subaiguës transmissibles, impliquant toutes la même protéine, celle du prion PrP. Ces caractéristiques sont : la durée de l'incubation après inoculation, les signes cliniques de la maladie, les populations neuronales atteintes de dégénérescence, les signes histologiques et, depuis les premiers travaux de l'équipe de Collinge, le typage des prions par analyse des sites de clivage et de la glycosylation de la PrP [3]. Qu'y a-t-il de nouveau aujourd'hui ? Des expériences menées à leur terme sur une lignée de souris qui développent rapidement la maladie après inoculation (environ 300 jours) ; cette maladie est très stéréotypée chez les souris après inoculation d'échantillons prélevés sur des animaux atteints de BSE après contamination accidentelle (bovins, chats, ruminants de jardins zoologiques) ou expérimentale (porcs, chèvres, moutons) ; elle est identique lorsque les échantillons proviennent de malades atteints de vCJD. Il s'agit là de la « signature BSE » : durée d'incubation identique à l'intérieur d'une même lignée de souris ; mêmes signes cliniques, très différents de ceux rencontrés dans les autres CJD murines : maladie d'assez longue durée, avec signes cérébelleux et marche en arrière ; même profil lésionnel, c'est-à-dire mêmes populations neuronales touchées par la dégénérescence, mêmes dépôts diffus de PrP et plaques (qui sont rares dans les autres CJD de souris) [1] ; enfin, mêmes profils de glycosylation de la PrP, jamais trouvés dans les autres CJD [2]. C'en est assez pour ne plus pouvoir vraiment imaginer que ce ne sont que pures coïncidences. Mais ces résultats apportent-ils des arguments à la thèse physiopathologique dite de la « protéine seule » ? Cette protéine prion n'est plus tout à fait seule dans l'esprit de nombreux chercheurs, y compris dans celui de Prusiner (facteur X ?). Il paraît improbable que la même protéine prion, celle de l'hôte, puisse, à elle seule, prendre la vingtaine de conformations responsables de maladies différentes déterminées par une protéine étrangère. De même, la stabilité des caractéristiques de la « souche infectieuse » de type BSE passée successivement sur des hôtes différents (par exemple, vache, chat puis souris) dont les PrP n'ont pas exactement la même séquence primaire est singulière puisque, dans l'hypothèse de la « protéine seule », elle impliquerait qu'une PrP liée à l'affection pût, en cascade, induire la même conformation infectieuse au niveau de la PrP de chat, puis de souris. En l'absence de la découverte d'un autre agent infectieux dans la particule prion, le mystère reste entier [4] !

[1. Hill AF, *et al. Nature* 1997 ; 389 : 448-50.]
[2. Bruce ME, *et al. Nature* 1997 ; 389 : 498-501.]
[3. Kahn A, Bursaux E. *Med Sci* 1997 ; 13 : 62-5.]
[4. Almond J, Pattison J. *Nature* 1997 ; 389 : 437-9.]

La protéine prion est indispensable à la progression de l'infection à l'agent de la scrapie. En 1993, Büeler *et al.*, du laboratoire de Charles Weissmann (Zürich, Suisse) [1] avaient démontré que des souris dont les deux allèles codant pour la protéine prion PrP avaient été invalidés par recombinaison homologue étaient résistantes à l'infection par l'agent de la scrapie responsable d'une forme murine d'encéphalite spongiforme transmissible *(m/s n° 8-9, vol. 9, p. 989)*. Dans un récent article de la revue *Nature*, Blättler *et al.*, du même laboratoire, [2] montrent que la protéine prion est également indispensable à l'apparition de l'agent infectieux dans la rate après injection intraveineuse et intrapéritonéale de tissu contaminé. En effet, les animaux dépourvus de protéines PrP (souris *Prnp*$^{-/-}$) ne développent une infection splénique après avoir été contaminés par voie intraveineuse intrapéritonéale qu'après avoir reçu une greffe médullaire provenant de souris exprimant normalement le gène *Prnp*. En 1996, l'équipe de Charles Weissmann avait montré qu'une greffe intracérébrale de tissu nerveux synthétisant la protéine PrP était infectable chez ces animaux *Prnp*$^{-/-}$ [3]. Cependant, cette greffe de tissus potentiellement réceptifs n'est pas infectée lorsque l'animal est contaminé par voie intraveineuse intrapéritonéale, même après réalisation de la greffe médullaire de tissu normal. Par conséquent, l'apparition de l'agent infectieux dans la rate n'est pas suffisant à la transmission de l'infection dans le système nerveux central. Probablement, le transfert de cette infection dans le cerveau nécessite un continuum de tissus potentiellement infectables, c'est-à-dire synthétisant la protéine PrP. Il faut remarquer que cette observation de l'équipe de Charles Weissmann, toute intéressante qu'elle soit, ne permet toujours pas de trancher définitivement entre les deux hypothèses concernant la nature de l'agent infectieux : ou bien, il s'agit de la protéine elle-même, éventuellement associée à un partenaire (hypothèse de la « protéine seule » [4] ; ou alors, la

protéine PrP est indispensable à l'infection par un agent encore non identifié, auquel elle sert, soit de récepteur, soit de cofacteur de réplication.

[1. Büeler HR, *et al.*, *Cell* 1993 ; 73 : 1339-47.]
[2. Blättler T, *et al.*, *Nature* 1997 ; 389 : 69-73.]
[3. Brandner S, *et al. Nature* 1996 ; 379 : 339-43.]
[4. Laurent M. *Med Sci* 1996 ; 12 : 774-85.]

Haro sur le cochon ou la découverte inopinée d'un virus porcin ! Après la crise de la vache folle, va-t-on assister à la crise du cochon ? Un virus structurellement proche du virus humain de l'hépatite E (HEV pour *Hepatite E virus*) ayant été identifié chez le porc [1], un nouveau signal d'alarme doit être tiré. Et pour cause ! Chez l'homme, dans les pays d'Asie et d'Afrique, et au Mexique, l'hépatite E affecte préférentiellement les jeunes adultes, et est responsable de plus de 20 % de mortalité chez les femmes enceintes. La voie fécale-orale est reconnue actuellement comme principale voie de transmission. Lors de la mise au point d'un test sérologique anti-HEV chez le porc, espèce que l'on soupçonnait de transmettre le virus HEV humain, la majorité sinon tous les animaux de plus de 3 mois des différents troupeaux de porcs américains testés ont été reconnus porteurs d'IgG anti-HEV. Les animaux étant d'une région non affectée par l'hépatite E humaine, la seule explication possible était qu'il existait chez le porc un virus HEV antigéniquement proche du virus humain. Chez cet animal, furent alors mises en évidence la transmission maternofœtale des anticorps anti-HEV, et la séroconversion induite par leur promiscuité. Si aucun signe clinique de la maladie ne semble apparaître chez les jeunes porcs infectés, en revanche, des signes d'hépatite, associés dans quelques cas à des signes de néphrite, ont été détectés au niveau cellulaire. Les atouts de la biologie moléculaire ont alors permis d'identifier en particulier une protéine putative de la capside virale ayant plus de 90 % d'identité en acides aminés avec celle du virus HEV humain. Alors que le virus nouvellement identifié chez le porc appartient à la même famille que le virus HEV humain, d'un point de vue phylogénétique, il semble appartenir à un génotype distinct des deux génotypes humains déjà identifiés. Même si la transmission du virus HEV porcin à l'homme reste peu probable, à l'heure où l'on envisage la xénogreffe d'organes porcins chez l'homme, ne doit-t-on pas redoubler plus que jamais de prudence *(m/s n° 6-7, vol. 13, p. 901)* ?

[1. Meng XJ, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 9860-5.]

IMGT NEWS - Août 1997

Allèles et mutations

IMGT, the international ImMunoGeneTics database, annonce une description STANDARDISÉE des allèles, polmorphismes et mutations pour les régions variables des immunoglobulines et récepteurs T de toutes les espèces, basée sur la numérotation unique IMGT (IMGT NEWS - Mars 1997). Les alignements d'allèles et les tableaux des gènes IGHV, IGKV et IGLV humains sont accessibles à IMGT **(http://imgt./cnusc.fr:8104**

Initiateur et coordinateur de IMGT :
Pr Marie-Paule Lefranc
Laboratoire d'ImmunoGénétique Moléculaire, LIGM
UMR 5535 (CNRS – Université Montpellier II)
1919 route de Mende
34293 Montpellier Cedex 5 – France
Tél. : +33 (0)4 67 61 36 34 – Fax : +33 (0)4 67 04 02 31

lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr
Référence IMGT :
Giudicelli *et al. Nucleic Acids Res* 1997 ; 25 : 206-11.

VIe Congrès International Francophone de Gérontologie

19-22 avril 1998 Palexpo Genève

Le VIe Congrès International Francophone de Gérontologie se tiendra à Genève, du 19 au 22 avril 1998, à Palexpo.
Cette manifestation – qui a lieu tous les quatre ans – a une importance considérable compte-tenu du thème *Âge, cerveau et autonomie,* qui est d'actualité et concerne une population à laquelle nous appartiendrons tous un jour. Elle réunira des professionnels de la santé venant des pays francophones. Elle est organisée avec le soutien de la Société Suisse de Gérontologie, des Hôpitaux Universitaires de Genève et de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Hôpitaux Universitaires de Genève
Belle Idée

Département de gériatrie
Route de Mon-Idée CH 1226 Thônes/Genève Tél. ++41 22 305 61 11 Fax ++41 22 305 61 15