ESB et la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

W. Schmid

Rôle du polymorphisme VM dans le codon 129 du gène du prion humain

Le Professeur Werner Schmid est décédé le 3 janvier dernier à la surprise générale. Au cours de ces dernières années, avec ses collaborateurs, il a rédigé de très précieux articles sur la génétique dans le Journal Suisse de Médecine. Il a retardé la publication de ce manuscrit, son dernier, pour plusieurs raisons. Sa mort en a retardé la révision prévue. La rédaction pleure sa perte et publie cet éditorial en version originale, en pensée à notre collègue.

L'importance croissante de la crise de l'ESB est fonction de la peur de l'homme en face de l'infection mortelle transmise par la viande de bœuf contaminée par l'ESB. La contamination par les prions «tordus» de bœufs atteints d'ESB a généré les plus de 110 cas de vCJD en Angleterre surtout. Ce sont pour la plupart des jeunes gens qui ont été infectés entre 1985 et 1989, époque à laquelle donc la vCJD était encore totalement inconnue. Le premier cas clinique a été diagnostiqué en 1996. La viande (hâchée) infectieuse provenait alors d'animaux totalement malades, avec tous leurs organes à risque. Ce n'est qu'après 1989 que la farine animale n'a plus été donnée aux ruminants.

En médecine humaine, les maladies à prions sont considérées comme exotiques du fait de leur rareté. Les spécialistes reconnaissent sur sept catégories: la CJD, la maladie de Gerstmann-Sträussler, la «Fatal Familial Insomnia» et le kuru. La CJD se subdivise en maladies spontanées, héréditaires et iatrogènes, avec maintenant la vCJD.

Les cas spontanés concernent presque exclusivement des personnes très âgées. Leur incidence est de 1 sur 1 million dans le monde. Nous trouvons souvent dans leur gène du prion, sur le chromosome 20, une mutation «pathogène» pouvant être localisée à différents sites. Mais il ne serait pas réaliste de croire que chaque prion produit par de tels gènes est tordu; sinon il ne faudrait pas si longtemps jusqu'à l'éclosion de la maladie. Une telle mutation fait plutôt qu'occasionnellement au cours de la vie, quelques prions se tordent «spontanément» et peuvent devenir pathogènes. Ce qui signifie qu'ils deviennent la matrice pour des prions normaux, résistants aux protéases et occasionnent l'encéphalopathie spongiforme. Il devrait en aller de même pour les CJD héréditaires, pour lesquelles nous connaissons des arbres généalogiques entiers à hérédité dominante irrégulière.

Rappelons à ce propos qu'autant pour l'ESB que pour les maladies à prions humaines, les lacunes scientifiques sont encore énormes.

Mais l'hérédité directe suite à des mutations dans le gène du prion ne joue qu'un rôle de second plan dans l'épidémiologie des maladies à prions humaines. Des cas «spontanés» de CJD au début des «épidémies» se sont toutefois déclarés aussi bien parmi les cas iatrogènes (hormone de croissance d'hypophyses de cadavres) que parmi les cas de kuru en Nouvelle-Guinée. Mais dans la vCJD, un autre facteur génétique est au tout premier plan: le polymorphisme VM dans le codon 129 du gène du prion. Ce codon code soit pour l'acide aminé valine (V), soit pour la méthionine (M) dans la protéine prion. 40% environ des Européens occidentaux sont homozygotes pour méthionine/méthionine (MM), 50% hétérozygotes pour VM et 10% homozygotes pour VV. En l'absence d'infection par des prions pathologiques, ce polymorphisme est apparemment sans importance. Chez les plus de 100 cas iatrogènes, secondaires à l'hormone de croissance contaminée, nous avons découvert que la plupart des malades avaient le génotype VV rare. Les 87 cas de vCJD parfaitement diagnostiqués, examinés par génétique moléculaire et publiés avaient tous le génotype MM. Nous ne connaissons aucun cas de maladie chez les génotypes VM et VV.

L'importance en pratique est que les génotypes MM doivent être prudents dans leur consommation de viande de bœuf, pour ce qui est de sa provenance, alors que les génotypes VM et VV sont du côté sûr. Nous pouvons connaître le génotype avec un peu de sang capillaire; cet examen (extraction de l'ADN, PCR et digestion de restriction) ne prend que quelques jours et coûte moins de 150.– fr. Des laboratoires l'effectuent à Zurich, Lausanne et Munich.

A l'objection que nous ne savons pas si cette maladie peut survenir dans les génotypes VM et VV encore plus tard, après 10–30 ans, nous pouvons répondre que les maladies à prions humaines sont très différentes cliniquement, et quant à leur comportement vis-à-vis du poly-

Correspondance:
Dr dipl. Nat. ETH Roland Spiegel
FMH/FAMH Medizinische Genetik
Genetica AG
Weinbergstrasse 9
CH-8001 Zürich

morphisme du codon 129. Cette objection est donc purement hypothétique et ne pourrait être confirmée qu'après une longue attente. Il est suspect d'attendre 10–30 ans d'en arriver au niveau de la crise d'ESB.

Il faudra attendre encore quelques années pour que l'ESB soit éradiquée en Europe occidentale seulement, avec les escroqueries que nous connaissons depuis l'automne dernier. L'idée de l'ESB fait très peur en Europe de l'Est, en Asie et dans d'autres continents. Il y a bien des sources sûres pour la viande de bœuf sans ESB, mais il en est tout autrement lors des voyages à l'étranger.

C'est un ordre impérieux de la raison d'avoir un comportement réfléchi pour sa propre protection, et celle de ses enfants, et de connaître les génotypes. Le médecin doit s'attendre à ce que ses patients l'interrogent à ce sujet, et il doit être en mesure de leur répondre avec des arguments solides.