

Le Diagnostic de MCJ

CRITERES NEUROPATHOLOGIQUES

Critères neuropathologiques

Le diagnostic de certitude des maladies à prions repose sur l'examen du système nerveux central qui met en évidence une accumulation pathognomonique de PrP pathologique (PrPsc) et un tableau lésionnel caractéristique.

Accumulation de la PrPsc

L'accumulation de PrPsc dans le système nerveux central commence dès la neuroinvasion par les agents transmissibles non conventionnels.

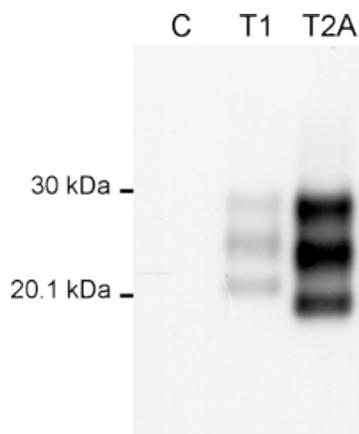
Elle peut être mise en évidence par différentes techniques. Les plus utilisées sont :

- la détection par Western blot après digestion des protéines par la protéinase K
- l'immunohistochimie.

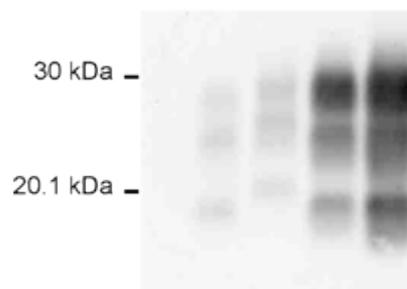
Le Western blot a l'avantage de permettre une classification du profil de migration de la PrPsc. La classification biochimique la plus utilisée est la classification de Parchi et Gambetti qui distingue selon le poids moléculaire de la forme non-glycosylée de la PrPsc et la répartition des différents glycoformes, 3 types principaux (1, 2A et 2B). (Head et al. 2004; Parchi et al. 1996; Parchi et al. 1999)

L'immunohistochimie permet une classification morphologique des dépôts de PrPsc (synaptiques, granulaires, focaux, plaques, perivacuolaires). Ces informations étant complémentaires pour la classification des maladies humaines, ces deux techniques sont le plus souvent utilisées parallèlement.

PrPsc type 1 et 2A
dans la MCJ sporadique



PrPsc type 2Bd
dans la variante de la MCJ



Le tableau lésionnel caractéristique

Le tableau lésionnel caractéristique comporte :

- 1) une spongiose du neuropile,
- 2) une importante gliose astrocytaire accompagnée d'une activation micro gliale,
- 3) une mort neuronale probablement apoptotique,
- 4) la présence, inconstante, de plaques de dépôts amyloïdes.

Aucun syndrome inflammatoire manifeste n'est observé au cours des ESST. L'apparition des stigmates de gliose et de spongiose est bien corrélée à l'accumulation de PrPsc dans le cerveau dont la présence est pathognomonique. De manière générale, les lésions de spongiose apparaissent aux sites d'accumulation de la PrPsc.

La spongiose

C'est la lésion la plus fréquente des ESST; elle permet l'orientation du diagnostic. La spongiose correspond à la formation de cavités siégeant dans le neuropile. Cette vacuolisation s'effectue aux dépens des corps cellulaires neuronaux et des prolongements nerveux. La taille des vacuoles est très variable et peut osciller entre la limite de détection et 30 à 50 µm. La spongiose touche le cortex cérébral (dans toute son épaisseur ou dans les couches profondes), le cortex cérébelleux (couche moléculaire) et les noyaux gris centraux.

Elle doit être distinguée des autres formes non spécifiques de spongiose :

- l'état spongieux associant un aspect microkystique du neuropile et une gliose intense et qui peut être observé au cours des pertes neuronales intenses,
- les spongiose focales (démence à corps de Lewy) ou superficielles (maladie d'Alzheimer, maladie de Pick) qui peuvent être observées au cours de certaines maladies neurodégénératives, les modifications spongiformes au cours de l'œdème cérébral, la vacuolisation péri-neuronale et péri-vasculaire associées à l'anoxie-ischémie cérébrale. Enfin de nombreux artéfacts (liés à la fixation, à l'inclusion ou à la coupe) peuvent donner un aspect de vacuoles péri vasculaires, péri neuronales, ou de spongiose laminaire superficielle. (Budka et al. 1995; Hauw et al. 1995)

La gliose

La gliose concerne les astrocytes et les cellules microgliales.

La gliose astrocytaire

- La lésion neuropathologique la plus spectaculaire des ESST est une intense gliose astrocytaire objectivée par une très forte surexpression de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP). (Diedrich et al. 1991; Dormont et al. 1981; Kordek et al. 1996)
- Cette réaction astrocytaire est d'autant plus importante que la perte et la vacuolisation neuronale sont intenses.
- L'hyperplasie et l'hypertrophie astrocytaire sont généralement situées dans les zones de substance grise ou à proximité des plaques amyloïdes, mais peuvent, dans certains cas, être détectées dans la substance blanche.

L'activation microgliale

- La réaction microgliale présente dans les ESST a longtemps été sous-estimée.
- Les progrès réalisés en matière d'immunohistochimie ont cependant permis de mieux la caractériser.
- Une réaction microgliale est constatée dans le neuropile et au niveau des zones de vacuolisation.
- Les cellules microgliales sont aussi considérées comme des constituants à part entière des plaques amyloïdes. En effet, des études immunohistochimiques montrent la présence de cellules microgliales activées aux abords des plaques de dépôts amyloïdes.
- Cette "réponse microgliale" est associée aux plaques et aux zones de forte vacuolisation, mais elle peut être également retrouvée de façon diffuse dans la substance blanche. (Barcikowska et al. 1993; Duguid and Trzepacz, 1993 ; Guiry et al. 1994)

Les plaques amyloïdes

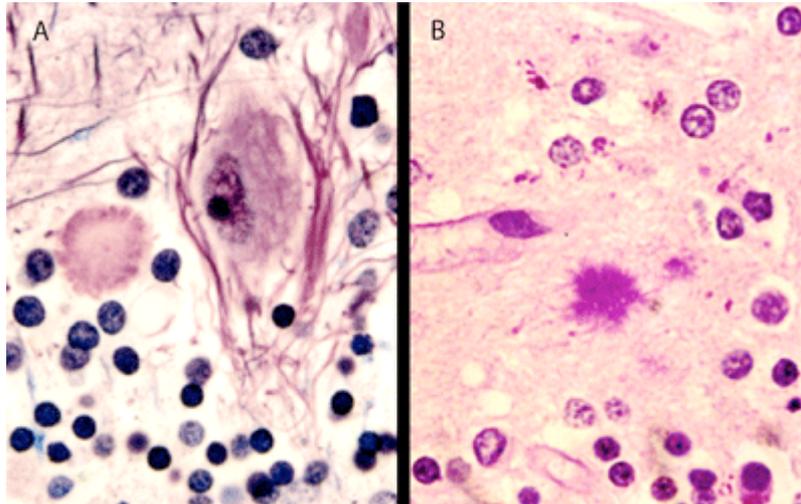
- L'apparition de plaques amyloïdes à PrP n'est pas systématiquement retrouvée dans tous les modèles d'ESST.
- Les plaques amyloïdes sont retrouvées dans le cerveau de patients atteints de certaines formes de MCJ, de SGSS et de Kuru et sont présentes en nombre variable dans les autres ESST naturelles ou expérimentales (tremblante du mouton, ESB, maladie du dépérissement chronique). (Bruce and Fraser, 1975; Bruce and Fraser, 1981)
- Ces plaques sont majoritairement constituées de dépôts extracellulaires de PrPsc organisés en fibrilles possédant les caractéristiques des amyloïdes (biréfringence après coloration au rouge Congo, insolubilité, aspect fibrillaire en microscopie électronique).
- Les fibres amyloïdes observées dans les ESST sont constituées de filaments de PrPsc organisés en hélices de 12 à 16 nm de diamètre d'une longueur variant de 100 à 500 nm. (Luberski et al. 1991)
- D'un point de vue strictement anatomopathologique, ces plaques peuvent être classées en fonction de critères morphologiques bien déterminés et des lésions qui leurs sont directement associées.

On distingue ainsi :

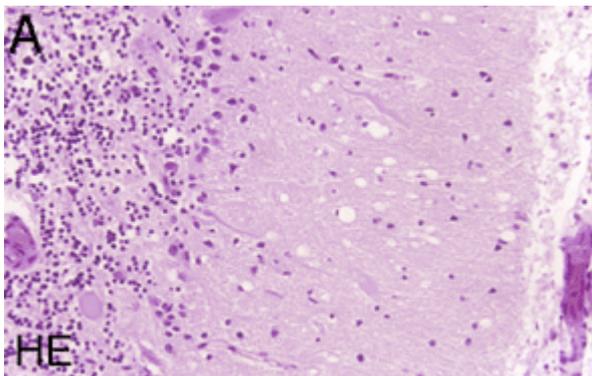
- des plaques de type Kuru (plaques arrondies comportant un cœur dense entouré de fibrilles radiales)
- des plaques "multicentriques" caractéristiques du SGSS, (Kitamoto et al. 1986) comprenant plusieurs foyers denses de dépôts amyloïdes sans fibres radiales. Elles sont souvent associées à des dépôts de matériel amorphe non organisé en structure amyloïde. Des prolongements astrocytaires y sont étroitement associés.
- Enfin, les plaques florides constituées d'une plaque de type Kuru entourée d'une couronne de vacuoles sont caractéristiques de la nouvelle variante de la MCJ. (Will et al. 1996)

Plaques de type Kuru dans la MCJ sporadique

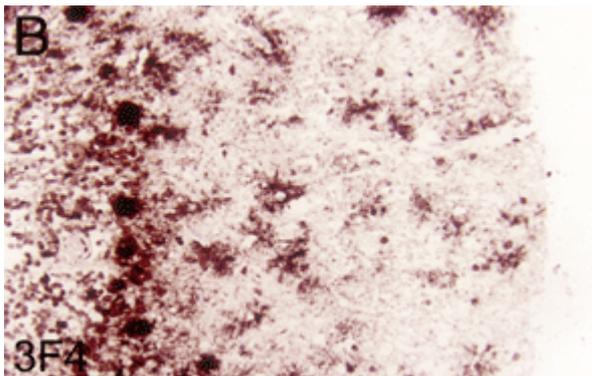
A : coloration au Bodian-Luxol. B : coloration au PAS



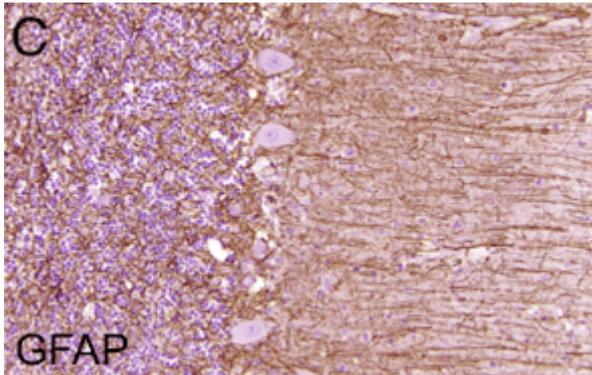
Neuropathologie au cours de la nouvelle variante de la MCJ



A : spongiose de la couche moléculaire du cortex cérébelleux (coloration à l'hématoxyline-éosine).

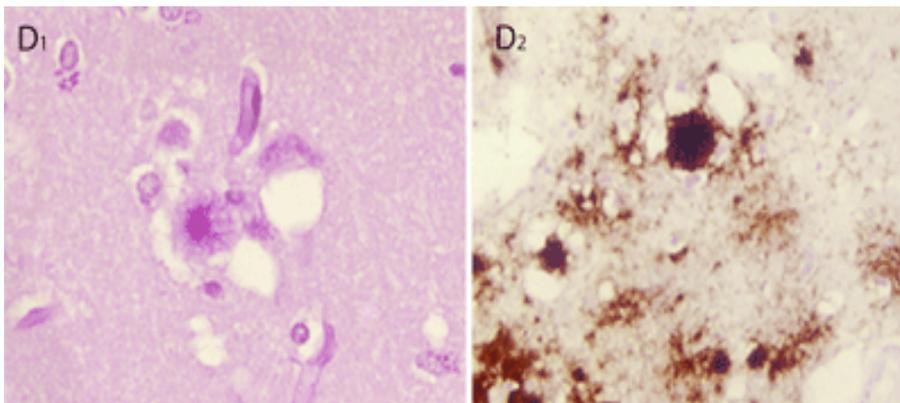


B : dépôts focaux de PrPsc qui prédominent à la jonction de la couche granulaire et de la couche des cellules de Purkinje (marquage immunohistochimique de la PrP à l'aide de l'anticorps 3F4)



GFAP).

C : gliose astrocytaire (immunomarquage de la



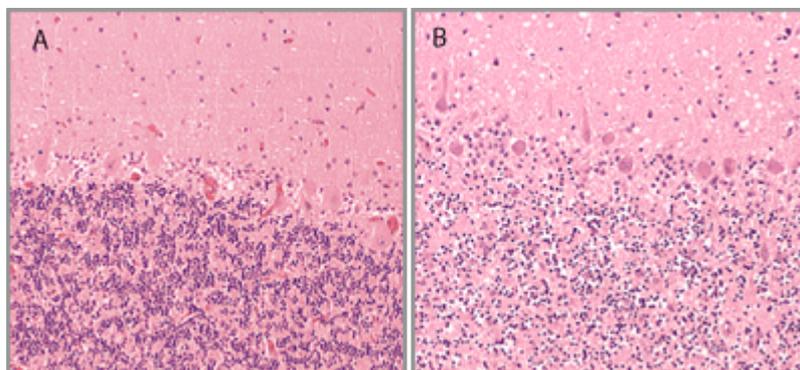
: coloration au PAS ; D2 : immunomarquage de la PrP)

D : plaques florides (D1

La mort neuronale

- La perte neuronale est constante dans les ESST, mais elle peut être d'intensité très variable en fonction de la région cérébrale et de la forme clinico-pathologique examinée.
- Elle affecte, par ailleurs, des groupes de neurones répartis de façon irrégulière et elle peut être très intense dans certaines régions comme dans les formes cérébelleuses de la MCJ avec atrophie de la couche des grains.
- Dans le cas des maladies humaines, et au moins pour la patiente homozygote méthionine et hétérozygotes méthionine-valine au codon 129, la mort neuronale est d'autant plus importante que la phase clinique de la maladie est longue. (Hauw et al. 2000) De plus, les neurones survivants présentent une perte importante des varicosités dendritiques.
- L'absence de syndrome inflammatoire et d'infiltration lymphocytaire au cours de la tremblante suggère que la neurodégénérescence est principalement médiée par l'apoptose. Ceci a été confirmé dans les modèles d'infection de hamster ou de souris par voie intraoculaire dans lesquels la perte neuronale est massive. (Giese et al. 1995; Williams et al. 1997) Chez l'homme, en raison de l'évolution lente de la maladie (de la période d'incubation au décès) et du caractère diffus de la mort neuronale, l'apoptose est un phénomène rare, difficile à mettre en évidence à un instant donné. Un examen attentif permet de détecter ce phénomène au cours des ESST par des techniques visant à mettre en évidence une fragmentation de l'ADN et/ou à détecter des protéines activées au cours du processus apoptotique. (Dorandeu et al. 1998; Gray et al. 1999)

Dépopulation de la couche des neurones granulaires
du cervelet au cours de la MCJ sporadique
A : patient témoin ; B : MCJ sporadique



Références

Barcikowska M, Liberski PP, Boellaard JW, Brown P, Gajdusek DC, Budka H. Microglia Is a Component of the Prion Protein Amyloid Plaque in the Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome. *Acta Neuropathol* 1993; 85: 623-627.

Bruce ME, Fraser H. Amyloid plaques in the brains of mice infected with scrapie: morphological variation and staining properties. *Neuropathol Appl Neurol* 1975; 1: 189-202.

Bruce ME, Fraser H. Effect of route of infection on the frequency and distribution of cerebral amyloid plaques in scrapie mice. *Neuropath Appl Neurobiol* 1981; 7: 289-298.

Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Gullotta F, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (Prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 459-466.

Diedrich JF, Bendheim PE, Kim YS, Carp RI, Haase AT. Scrapie-associated prion protein accumulates in astrocytes during scrapie infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 375-379.

Dorandeu A, Wingertsman L, Chretien F, Delisle MB, Vital C, Parchi P, et al. Neuronal apoptosis in fatal familial insomnia. *Brain Pathol* 1998; 8: 531-537.

Dormont D, Delpech B, Delpech A, Courcel NM, Viret J, Markovits P, et al. Hyperproduction de protéine gliofibrillaire acide (GFAP) au cours de l'évolution de la tremblante expérimentale de la souris. *C R Acad Sc Paris* 1981; 293: 53-56.

Duguid J, Trzepacz C. Major Histocompatibility Complex Genes Have an Increased Brain Expression After Scrapie Infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 114-117.

Giese A, Groschup MH, Hess B, Kretschmar HA. Neuronal cell death in scrapie-infected mice is due to apoptosis. *Brain Pathol* 1995; 5: 213-221.

Gray F, Chretien F, Adle-Biassette H, Dorandeu A, Ereau T, Delisle MB, et al. Neuronal apoptosis in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 321-328.

Guiroy DC, Wakayama I, Liberski PP, Gajdusek DC. Relationship of microglia and scrapie amyloid-immunoreactive plaques in kuru, Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler syndrome. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 526-530.

Hauw JJ, Naccache PY, Seilhean D, Camilleri S, Mokhtari K, Duyckaerts C. Neuropathology of unconventional infectious agents or prions. *Pathol Biol* 1995; 43: 43-52.

Hauw JJ, Sazdovitch V, Laplanche JL, Peoc'h K, Kopp N, Kemeny J, et al. Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology* 2000; 54: 1641-6.

Head MW, Bunn TJ, Bishop MT, McLoughlin V, Lowrie S, McKimmie CS, et al. Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002. *Ann Neurol* 2004; 55: 851-859.

Kitamoto T, Tateishi J, Tashima I, Takeshita Ibarry RA, DeArmond SJ, Prusiner SB. Amyloid plaques in Creutzfeldt-Jakob disease stain with prion protein antibodies. *Ann Neurol* 1986; 20: 204-208.

Kordek R, Nerurkar VR, Liberski PP, Isaacson S, Yanagihara R, Gajdusek DC. Hightened expression of TNF α , IL1 α , and GFAP in experimental Creutzfeldt-Jakob disease in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9754-9758.

Liberski PP, Brown P, Xiao SY, Gajdusek DC. The Ultrastructural Diversity of Scrapie-Associated Fibrils Isolated from Experimental Scrapie and Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Comp Pathol* 1991; 105: 377-386.

Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 767-778.

Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 224-233.

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.

Williams A, Lucassen PJ, Ritchie D, Bruce M. PrP deposition, microglial activation, and neuronal apoptosis in murine scrapie. *Exp Neurol* 1997; 144: 433-438.