

Maladie de Creutzfeldt-Jakob : perspectives thérapeutiques ? Pr. Ch Rabaud, Nancy, Septembre 2001

Les médias se font aujourd'hui l'écho de l'identification d'un quatrième cas de la nouvelle variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France. Cent un cas ont déjà été notifiés en Grande Bretagne.

Ces chiffres relatifs à une maladie nouvelle, transmise par voie alimentaire, dont la durée d'incubation n'est pas définitivement établie, aujourd'hui incurable et dont l'espérance de vie n'excède pas 18 mois, sont de nature à générer des réactions d'inquiétude dans la population.

Des résultats de recherche thérapeutique publiés en Août 2001 apportent cependant un peu d'optimisme. Ces recherches réalisées *in vitro* ont permis de démontrer que certains médicaments sont capables d'inhiber la formation de protéines anormales (prions) au sein de tissus « infectés » (1) et donc d'enrayer la destruction tissulaire induite par les prions.

Ces recherches, réalisées à l'Université de San Francisco, se basent sur des travaux plus anciens qui avaient déjà permis de mettre en évidence que l'utilisation de certains dérivés tricycliques de l'acridine permettent :

- de prolonger la survie de souris dont le cerveau avait été inoculé par des prions (étude *in vivo* ; molécule testée : chlorpromazine ; (2)),
- de réduire le titre infectieux de tissus contenant des prions (cerveau de hamster ; étude *in vitro* ; molécule testée : chlorpromazine (3))
- ou même de faire disparaître de telles cultures toute trace de prions (cellules ScN2a ; étude *in vitro* ; molécule testée : quinacrine (4)).

L'équipe de San Francisco a testé *in vitro* une série de dérivés tricycliques de l'acridine et a pu confirmer que la chlorpromazine et la quinacrine avaient toutes deux la capacité d'inhiber la formation de protéines anormales au sein de tissu infectés par des prions. La quinacrine s'est avérée être le composant le plus efficace, 10 fois plus efficace que la chlorpromazine.

Ces deux molécules ont la capacité de franchir la barrière hémoméningée et peuvent donc atteindre leur cible. De plus, elles ont déjà été utilisées en médecine humaine et leur toxicité potentielle est connue et considérée comme acceptable. Elles constituent donc deux candidats potentiels au traitement des patients atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (quelle qu'en soit la forme) qui pourront être utilisés sans que d'autres études pharmacologiques ou toxicologiques préalables soit nécessaires.

Dans les faits, il apparaît que la quinacrine vient d'être utilisée dans cette indication chez deux patients, avec des résultats contradictoires.

Un véritable essai clinique doit désormais débiter (Septembre 2001) pour tester *in vivo* l'efficacité de cette molécule dans cette toute nouvelle indication. Ce projet a reçu l'aval de la FDA.

- 1 C. Korth, B.C.H. May, F.E. Cohen, S.B. Prusiner – Acridine and phenothiazine derivative as pharmacotherapeutics for prion disease – Proceedings of the National Academy of Medicine 2001 ; 98 : 9836-41.
- 2 V.M. Roikhel, G.I.Fokina, V.V. Pogodina – Influence of aminasine on experimental scrapie in mice - Acta Virol 1984 ; 28 : 321-4.
- 3 C. Dees, W.F. Wade, T.L. German, R.F. Marsh – Inactivation of the scrapie agent by ultraviolet irradiation in the presence of chlorpromazine - J Gen Virol 1985 ; 66 : 845-9.
- 4 K. Doh-Ura, T. Iwaki, B. Caughey – Lysosomotropic agnets and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation - J. Virol 2000 ; 74 : 4894-7.