



Diagnostic et prise en soins des
Maladies d'Alzheimer et Apparentées

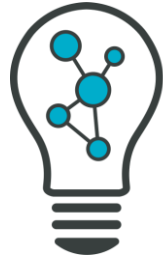
Les maladies à prions

Jean-Philippe Brandel

INSERM UMR-S 1127

Cellule nationale de référence des MCJ

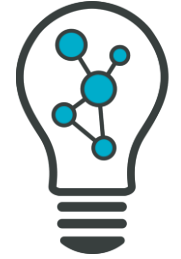
La Salpêtrière



Liens d'intérêt

- Aucun liens d'intérêt pour cette présentation

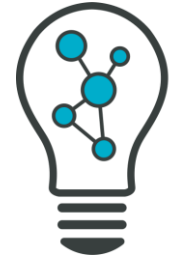
Caractéristiques générales des maladies à prions ou ESST



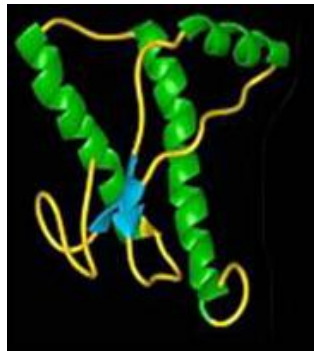
- Maladies neurodégénératives humaines et animales
- Période d'incubation longue et asymptomatique
- Lésions essentiellement confinées au SNC
- Accumulation d'une forme mal repliée de la PrP^c
- Evolution vers le décès sans rémission
- Toutes expérimentalement transmissibles
 - Primates non humains
 - Rongeurs (souris, hamsters, ...)



Agent en cause



Différence de conformation secondaire

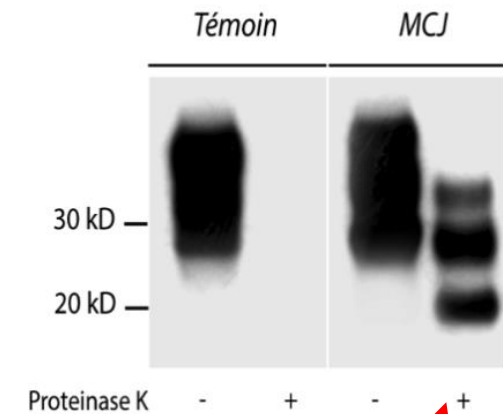


PrP^c



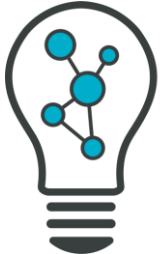
PrP^{sc}

	PrPc	PrPsc
Hélice α	42 %	30%
Feuillet β	3%	42%
Infectiosité	-	+
Résistance aux protéases	-	+
Solubilité dans les détergents	+	-
Agrégabilité	-	+



PrP^{pres}

ESST humaines et animales



vMCJ (233 cas)

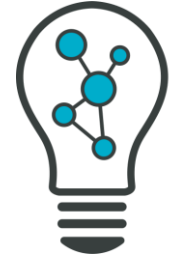


Kuru
MCJ sporadiques 85%
Formes génétiques 10%
MCJ iatrogènes



ESST humaines

Maladies rares: 1 à 2 cas /million/an



Formes sporadiques 80-90 %

- Maladies de Creutzfeldt-Jakob sporadiques (sMCJ)

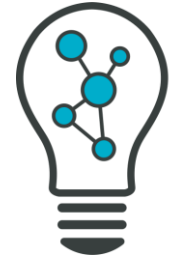
Formes génétiques 10-15 %

- Maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques
- Insomnie fatale familiale (IFF)
- Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

Formes acquises (transmises)

- Maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes (dure-mère, hGH)
- Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) = 233 cas
*178 cas au RU, 29 en France, 5 en Espagne
4 en Irlande et aux USA, 3 aux Pays-Bas et en Italie,
2 au Portugal et au Canada, 1 en Arabie-Saoudite, Japon et Taiwan*

MCJ sporadique



- Age moyen : **69 ans**
- Durée d'évolution : **7 mois**
- **Démence subaiguë**

- Signes neurologiques

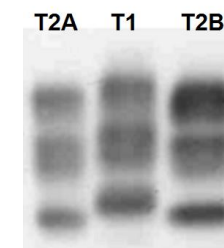
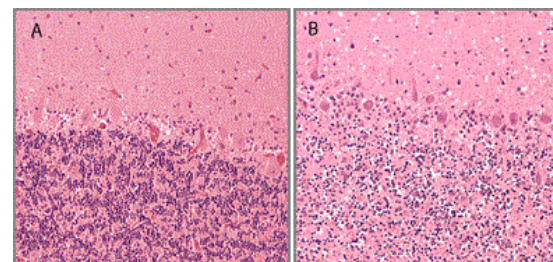
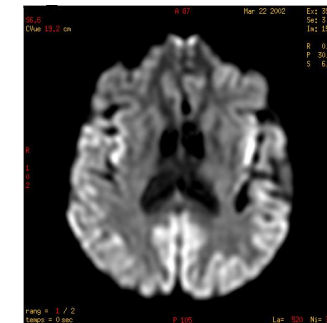
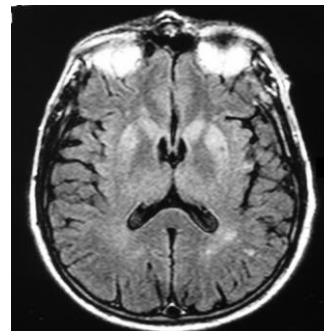
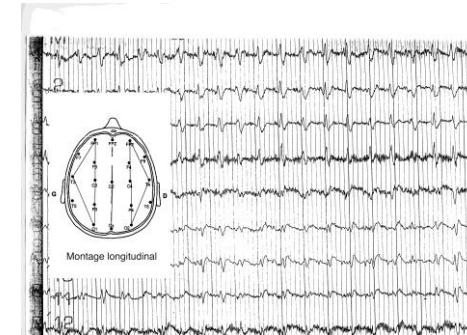
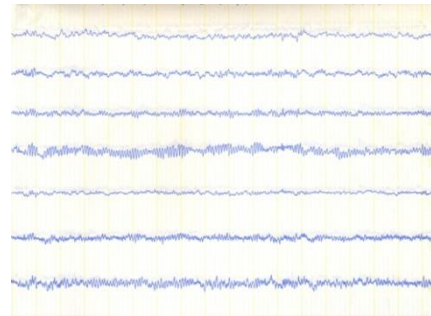
Myoclonies

Syndrome cérébelleux, troubles visuels

Syndrome pyramidal ou extra-pyramidal

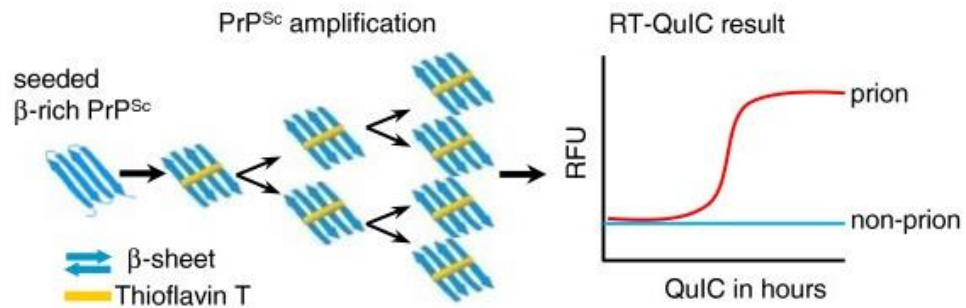
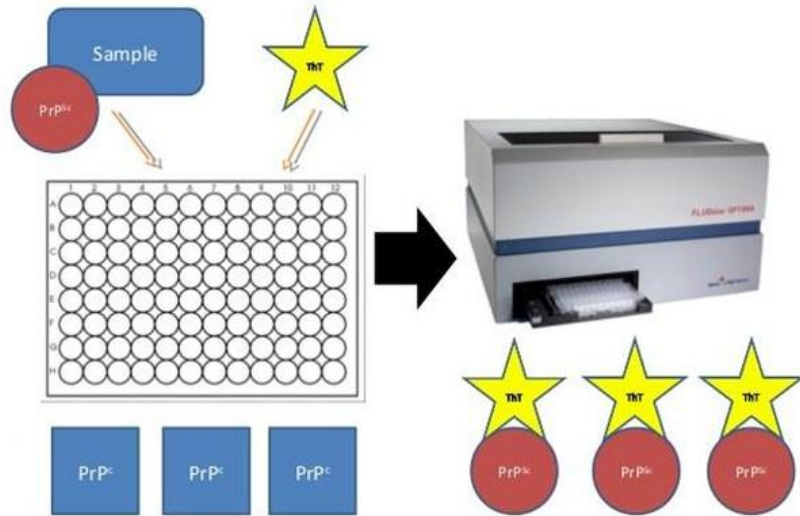
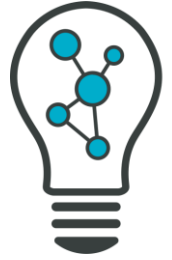
Mutisme akinétique

- EEG périodique (**Se = 60%**)
- LCR 14-3-3 positive (**Se >80%**), Tau élevée
 PrP^{sc} par RT-QuIC (**technique d'amplification**)
- IRM : hypersignaux NGC ou corticaux
- Fond génétique : MM au codon 129 (**>70%**)
- Neuropathologie : spongieuse, gliose, perte neuronale, plaques amyloïdes
- Etude biochimique (W-blot): type 1 ou 2A



RT-QuIC

Real-Time Quaking-Induced Conversion



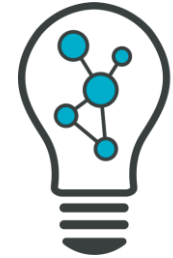


Tableau IV. Valeur diagnostique de la RT-QuIC pour la MCJ sporadique.

Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Référence
84 (27/32)	100 (0/14)	Atarashi et al., 2011 [18]
89 (109/123)	99 (1 ^a /103)	Mc Guire et al., 2012 [19]
80 (51/64)	99 (2 ^b /400)	Cramm et al., 2015 [20]
77 (62/81)	100 (0/100)	Park et al., 2015 [21]
74 (81/109) ^c	100 (0/64)	Grovesman et al., 2016 [22]
97 (106/109) ^d	—	

^aUn diagnostic de démence vasculaire a été porté et le patient est décédé sans autopsie après une durée d'évolution comprise entre 10 et 17 mois. La revue du dossier par deux neurologues indépendants a conclu que le diagnostic de MCJ sporadique ne pouvait être écarté.

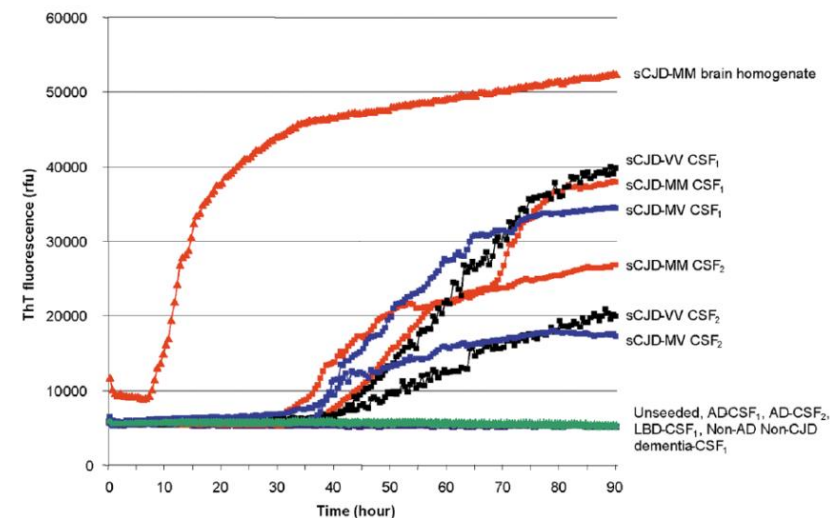
^bUn des 2 patients était classé Alzheimer sans autopsie et le 2^e patient était toujours en cours d'évolution au moment de l'étude.

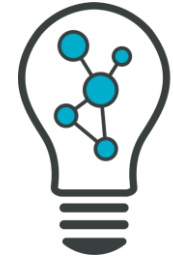
^cUtilisation de la RT-QuIC habituelle.

^dUtilisation d'une RT-QuIC optimisée (substrat = recombinante hamster tronquée, incubation à 55 °C, 0,002 % de dodecyl sulfate).

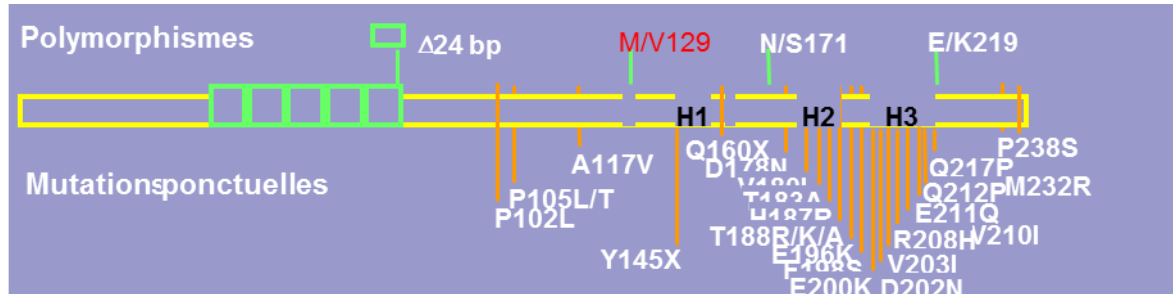
Quand demander une RT-QuIC ?

- **Formes cliniquement atypiques**
évolution longue, âge inhabituel, début brutal...
- **Doute avec un diagnostic différentiel traitable**
antécédent de cancer, contexte auto-immun, dénutrition...
- **Éléments perturbant l'interprétation du résultat de la protéine 14-3-3**
crise d'épilepsie, AVC...
- **Patients en réanimation**
notamment pseudo-état de mal non convulsif

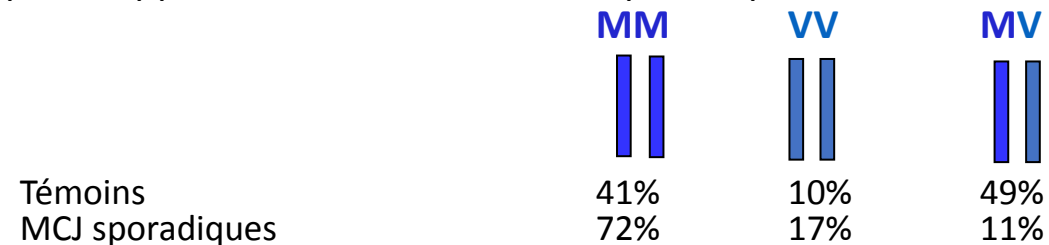




Polymorphisme du codon 129



- Facteur de risque pour l'apparition des MCJ : ex MCJ sporadique



- Influence aussi le phénotype clinique et la durée d'incubation
- vMCJ
Les cas ayant développé la maladie sont tous **MM** sauf un cas britannique **MV**
VV ou **MV** peuvent être « porteurs sains »

MCJ sporadique

formes cliniques en fonction du codon 129 et du W-blot



- **MM1 ou MV1** (*forme de Heidenhain*)
 - la plus fréquente**
 - démence, myoclonies, atteinte visuelle, EEG +, HS striataux
 - évolution rapide: 4 mois

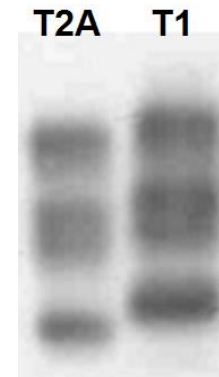
- **VV2** (*forme de Brownell-Oppenheimer*)
 - ataxie cérébelleuse, démence tardive, EEG non caractéristique, HS striataux ou thalamiques
 - évolution: 6,5 mois

- **MV2**
 - ataxie cérébelleuse et démence, EEG non caractéristique, HS striataux ou thalamiques
 - évolution lente: 17 mois

- **MM2 thalamique**
 - insomnie, ataxie, démence, EEG non caractéristique
 - évolution lente: 16 mois

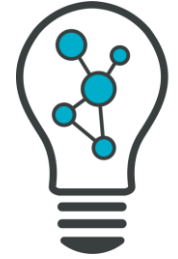
- **MM2 corticale**
 - démence progressive **avec souvent aphasie initiale**, EEG non caractéristique, HS corticaux
 - évolution lente: 16 mois
 - diagnostic difficile**

- **VV1**
 - démence progressive, EEG non caractéristique, HS corticaux
 - Évolution lente: 15 mois.



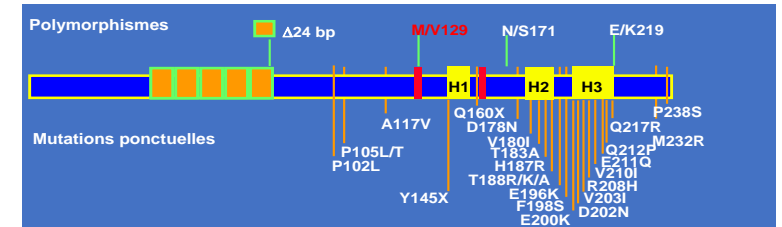
ESST génétiques

Transmission autosomique dominante



■ MCJ génétiques

- En France, la mutation du **codon 200** est la plus fréquente (65% des cas)
- Les autres mutations sont beaucoup plus rares
- Tableau clinique proche de la MCJ sporadique
- Lésions neuropathologiques identiques à la forme sporadique



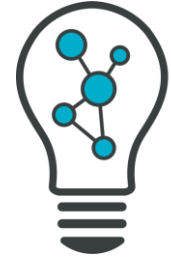
■ Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker

- Lié principalement à 2 mutations : **codon 102 et codon 117**
- Tableau clinique : sd cérébelleux puis démence dans la forme typique
- **Longue durée d'évolution** (parfois des années)
- Lésions neuropathologiques particulières: **plaques amyloïdes multicentriques**

■ Insomnie Fatale Familiale

- Liée à une **mutation du codon 178** portée par un allèle codant une **méthionine au codon 129**. Sinon, tableau de MCJ génétique
- Tableau clinique : insomnie, hallucinations, troubles végétatifs
- Lésions neuropathologiques : peu de spongiose, **gliose intense thalami**

MCJ iatrogènes



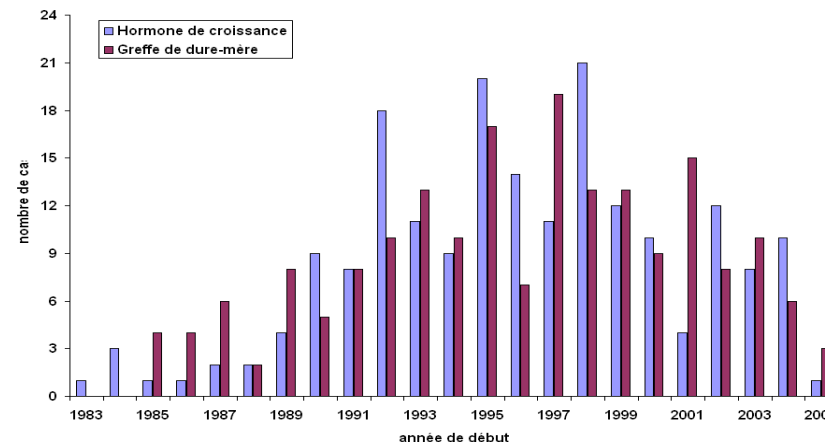
- **Inoculation cérébrale**

- Incubation : **6 ans (1-18)**
- Clinique proche MCJ sporadique
- Evolution : **7 mois** en moyenne

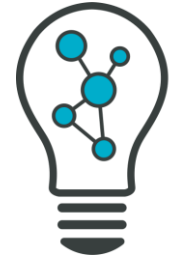
- **Inoculation périphérique**

- Incubation **10 ans** MM et VV
>10 ans MV
- Clinique **stéréotypée**
 - ataxie, myoclonies, tremblement
démence tardive
- EEG non périodique
- 14-3-3 **positive** après 6 mois
- Evolution **18 mois** en moyenne plus
longue pour les MV

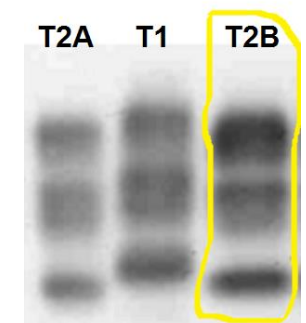
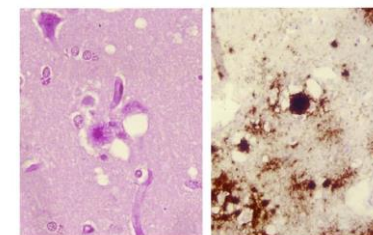
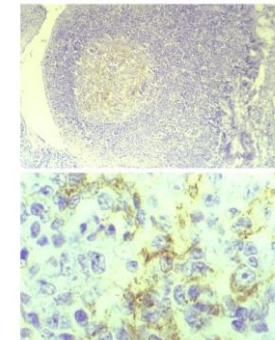
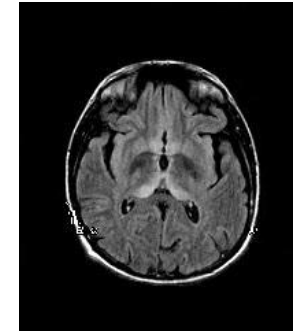
	<i>Brown et al.</i>	Réseau
	2012	2023
Greffe de dure-mère	228	14
Greffe de cornée	2	0
Stéréotaxie EEG	2	0
Instruments contaminés	4	0
Hormone de croissance	226	123
Hormone gonadotrope	4	0



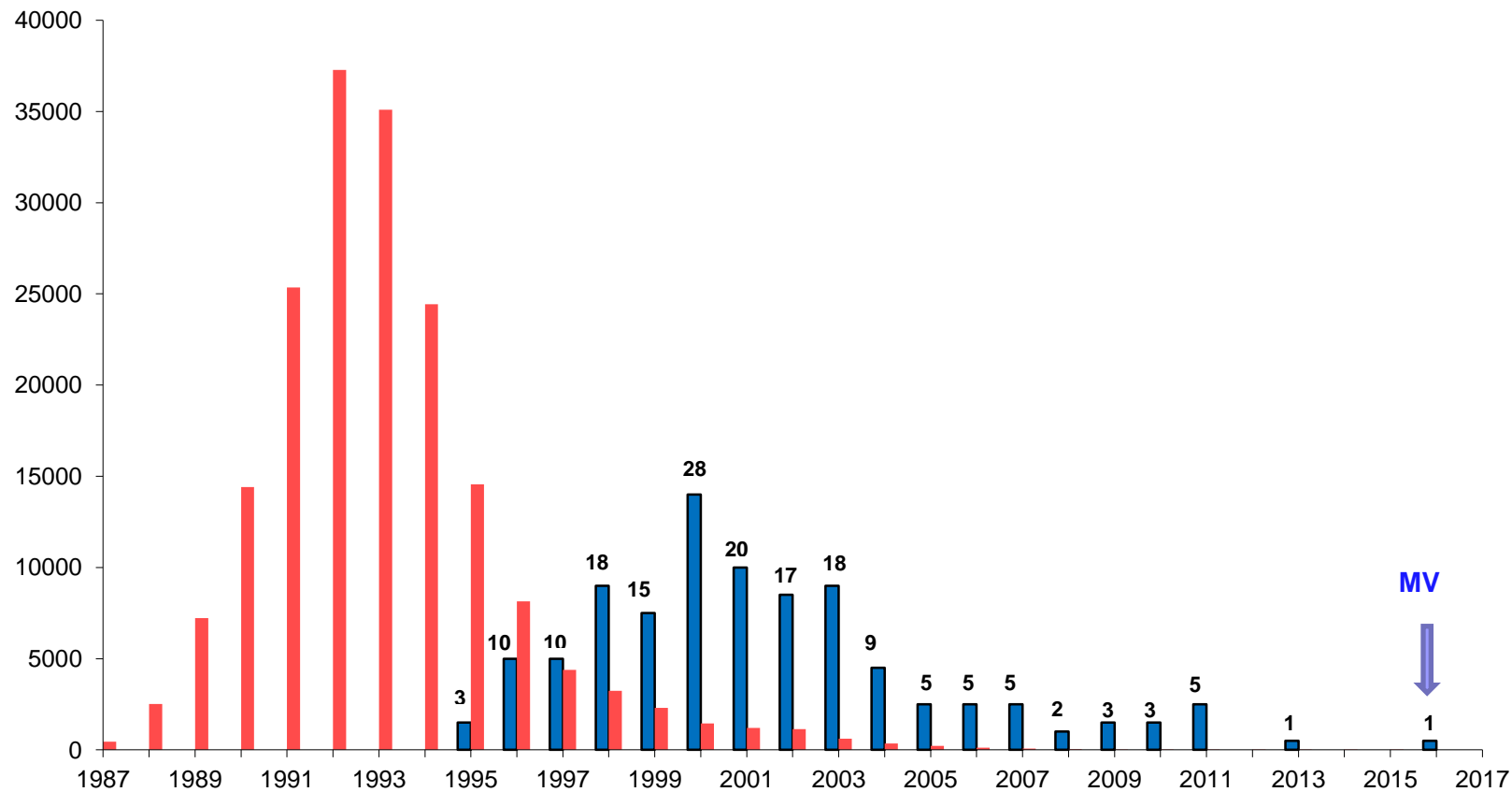
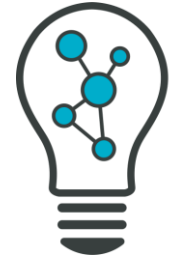
vMCJ



- Décrite en 1996 au Royaume-Uni (*Will et al., 1996*)
- Identification grâce :
 - Age jeune : 30 ans en moyenne
 - Clinique au début : signes psy et douleurs
 - Codon 129 : 100% M/M
sauf 1 cas M/V au RU DCD en 2016
 - IRM : signe du pulvinar
sauf le cas M/V : HS dans striata
 - PrP^{res} en périphérie: biopsie d'amygdale
 - Neuropathologie : plaques « florides »
 - Western-Blot : type 2B
- Seule maladie à prions liée à l'ESB
 - Arguments épidémiologiques
 - Arguments biologiques

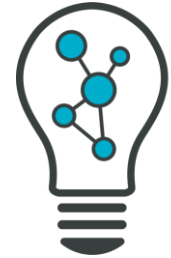


Evolution de la BSE et de la vMCJ au RU *par année de décès*



Au 31/12/2022: 178 cas de vMCJ décédés au RU. Aucun cas vivant

vMCJ: Présence de la PrP^{Sc} en périphérie risque transfusionnel

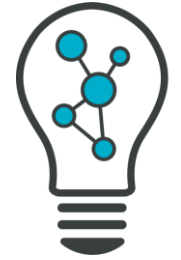


Cas post-transfusionnels au RU

Case	Year initially reported	Donor		Recipient		
		Interval between donation and vCJD onset	Older than 60 y at onset or death	Product received	Incubation	PRNP
1	2004	40 mo	yes	Nonleukodepleted red blood cells	6,5 y	Met/Met
2	2004	18 mo	yes	Nonleukodepleted red blood cells	>5*	Met/Val
3	2006	21 mo	No	Nonleukodepleted red blood cells	7,8 y	Met/Met
4	2007	17 mo	Yes	Nonleukodepleted red blood cells	8.5 y	Met/Met

Pas de cas post-transfusionnel en France

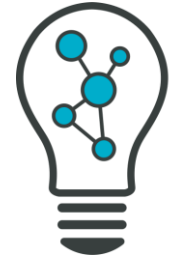
Les 2 derniers cas de vMCJ en France



- Cas décédé en 2019
 - Accident du travail en 2010 sans autre facteur de risque
 - Piqûre du pouce avec une pince servant à récupérer des coupes de cerveau
 - Saignement (malgré 2 paires de gants de latex)
 - Lavage du doigt à l'eau puis immersion dans une solution d'eau de Javel fraîchement diluée à 2% pendant plus de 10 minutes
- Cas décédé en 2021
 - Accident du travail en 2005 sans autre facteur de risque
 - Coupure avec un microtome

Maladies neuro-dégénératives

peuvent se propager selon un mécanisme « prion like »



Arguments

Protéines existant sous **différentes conformations**

Trans-conformation avec acquisition d'une structure avec prédominance de feuillets β (**seeding**)

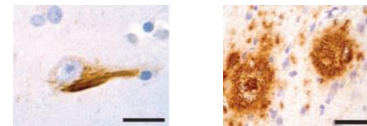
Propagation de cellule à cellule (**spreading**)

Formation d'agrégats pathologiques

Maladies notamment concernées

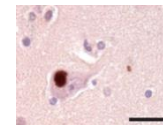
Alzheimer

Tau et $A\beta$



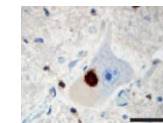
Parkinson

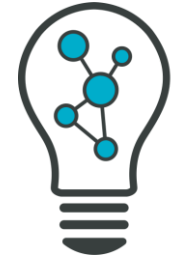
α -syn



SLA

TDP 43



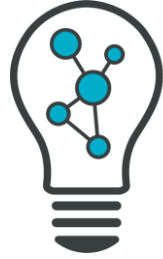


Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie

Stanley B. Prusiner

SCIENCE, VOL. 216, 9 APRIL 1982

« Diseases where *prions* might play an etiological role include *Alzheimer's senile dementia*, *multiple sclerosis*, *Parkinson's disease*, *amyotrophic lateral sclerosis*, *diabetes mellitus*, *rheumatoid arthritis* and *lupus erythematosus*»



Ce qu'il faut retenir...

- Maladies neurodégénératives très **rares**
- **Encéphalopathie myoclonique** d'évolution **subaiguë**
- Formes **atypiques** de diagnostic plus difficile
- Seules protéinopathies dont le caractère **transmissible** ou **infectieux** est démontré
- Comme pour les autres protéinopathies: **pas de traitement**
- **Outils diagnostiques** de plus en plus sensibles et spécifiques
- vMCJ
 - Cas primaires en voie de disparition ... mais **2^{ème} vague MV?**
 - Problème : **prévenir le développement des cas secondaires**



Toute exploitation, diffusion, reproduction, modification ou réédition de tout ou partie de ce document sur un support électronique ou papier quel qu'il soit est formellement interdite, sauf autorisation expresse de l'enseignant-auteur. Toute utilisation non autorisée par l'enseignant-auteur est constitutive de contrefaçon pénalement sanctionnée au titre de la législation afférente à la propriété intellectuelle (articles L. 122-4 et L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle). Seule la copie à usage privé est autorisée ; par copie privée, il convient d'entendre un usage licite, privé et non commercial d'un ou de plusieurs éléments du document à destination d'un ordinateur ou de tout autre support strictement personnel.