Maladies à prions

Jean-Philippe Brandel
INSERM UMR-S 1127
Cellule nationale de référence des MCJ
La Salpêtrière

Caractéristiques des maladies à prions ou ESST

LES MALADIES A PRIONS OU ESST SONT DES MALADIES DEGENERATIVES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL AFFECTANT NATURELLEMENT L'HOMME ET L'ANIMAL

Maladie de Creutzfeldt-Jakob	Tremblante du mouton
Syndrome de Gerstman-Straüssler-Scheinker	Tremblante de la chèvre
Insomnie Fatale Familiale	Encéphalopathie du mouflon

LES ESST SONT DES MALADIES TRANSMISSIBLES ACCIDENTELLEMENT

Kuru	bovins (ESB)
Neurochirurgie	visons
Greffes	félins
Hormone de croissance	cervidés (CWD)
vMCJ	

LES ESST SONT DES MALADIES TRANSMISSIBLES EXPERIMENTALEMENT

aux primates
aux rongeurs

Caractéristiques générales des maladies à prions ou ESST

- Transmissibles, non contagieuses
- Incubation **longue et silencieuse**
- Pas de réaction **inflammatoire ou immunitaire**
- Evolution vers le décès **sans rémission**
- Lésions dans le système nerveux central **(spongiose, perte neuronale, gliose)**
- Accumulation constante de **PrP^{res} dans le SNC** sous forme de dépôts ou de plaques

Les différentes ESST humaines

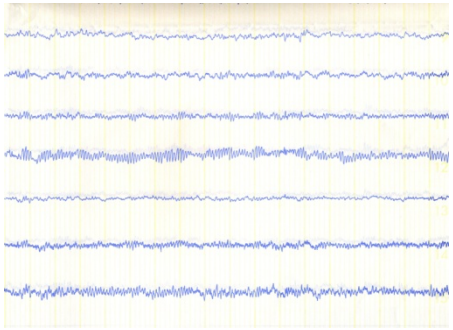
Les ESST sont rares : **1 à 2 cas / million d'habitants**

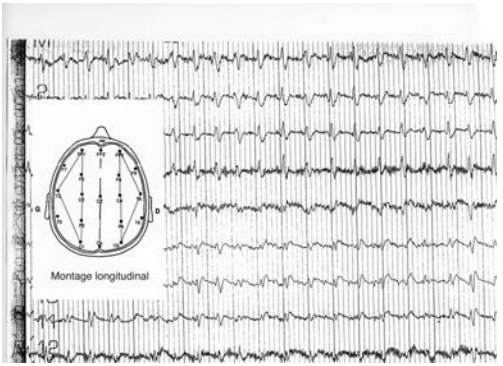
	France (%)
MCJ sporadique	>85
ESST génétiques	10-15
MCJ iatrogènes	-

- vMCJ : ***231 cas***

  178 *cas au RU,* ***27*** *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

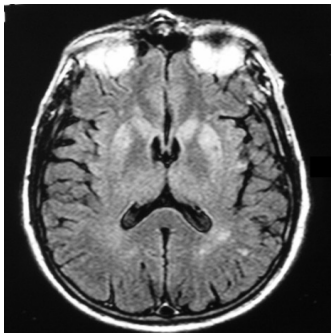


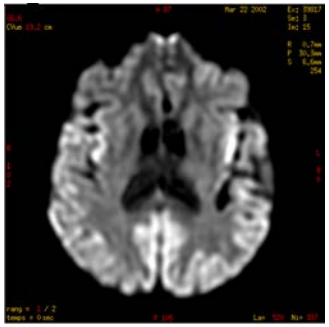


- Age moyen : **69 ans**
- Durée d'évolution : **7 mois**
- **Démence subaiguë**

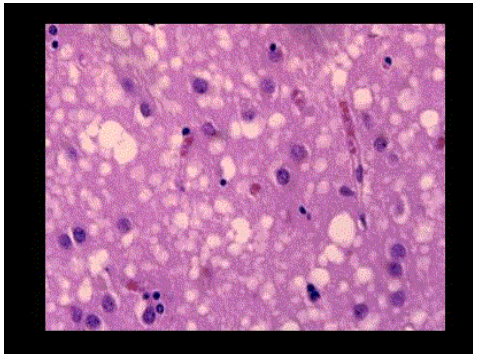
- Signes neurologiques

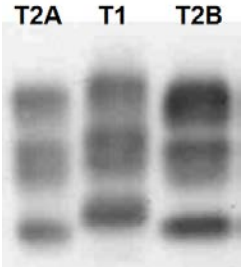
Myoclonies
Syndrome cérébelleux, troubles visuels
Syndrome pyramidal ou extra-pyramidal
Mutisme akinétique





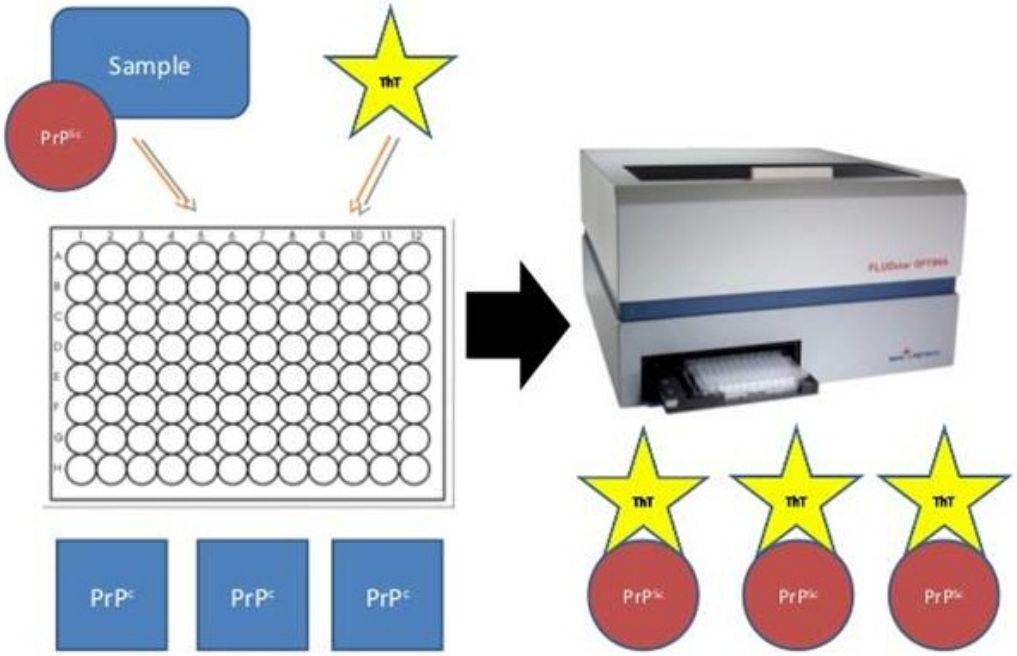
- EEG périodique (Se = 60%)
- LCR 14-3-3 positive (Se >80%)
  PrP^{sc} par RT-QuIC (technique d'amplification)
- IRM : hypersignaux NGC ou corticaux
- Fond génétique : MM au codon 129 (>70%)
- Neuropathologie : spongiose, gliose, perte neuronale, plaques amyloïdes (15%)
- Etude biochimique (W-blot): type 1 ou 2A

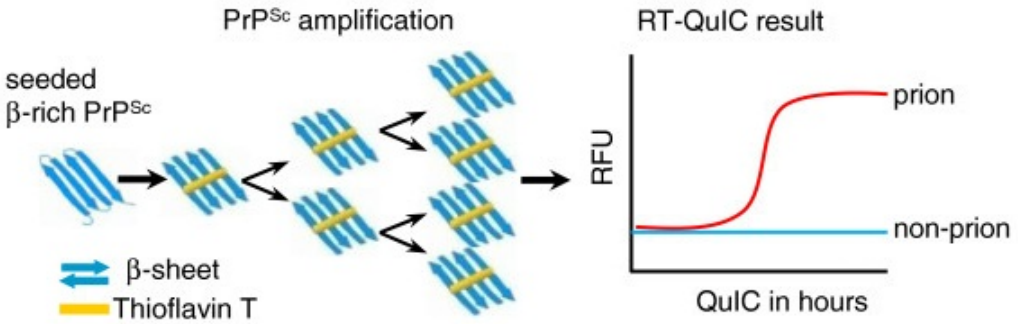




RT-QuIC

Real-Time Quaking- Induced Conversion





RT-QuIC dans le LCR des MCJ sporadiques

	Exploratory Group		Confirmatory Group		Both Groups	
	RT-QuIC	14-3-3	RT-QuIC	14-3-3	RT-QuIC	14-3-3
sCJD	51/56	52/56	58/67	64/67	109/123	116/123
sCJD controls	1/52*	23/52	0/51	13/51	1/103	36/103
Sensitivity (All)	91%	93%	87%	96%	89%	94%
Sensitivity (MM)	90%	97%	90%	93%	90%	95%
Sensitivity (MV)	88%	82%	88%	100%	88%	95%
Sensitivity (VV)	100%	100%	92%	100%	95%	100%
Specificity	98%	56%	100%	75%	99%	65%
PPV	98%	69%	100%	83%	99%	76%
NPV	91%	88%	85%	93%	88%	91%
Efficiency	94%	75%	92%	86%	93%	81%

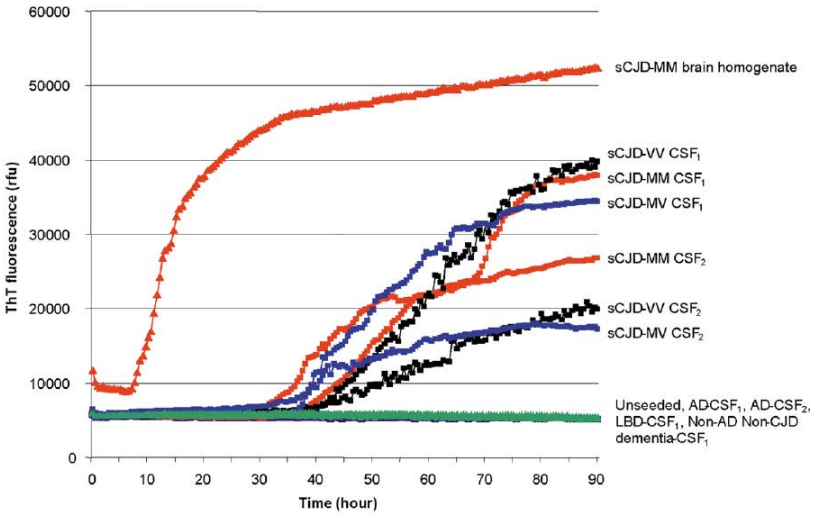
* *A clinical diagnosis of vascular dementia was made and after a disease duration of between 10–17 months the patient died. No post-mortem was performed. Further review of this patient'snotes by two independent neurologists concluded that a diagnosis of sCJD could not beexcluded.*

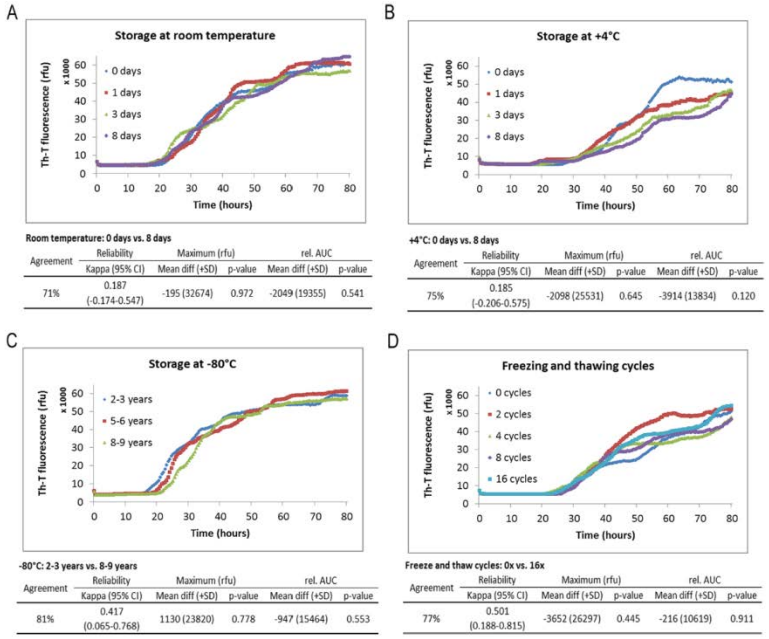
Ann Neurol. 2012 August ; 72(2): 278–285.

RT-QuIC	Prion Disease	gCJD E200K	gCJD V210I	sCJD	FFI	Controls
≥ 10,000 rfu	94 (85%) Sensitivity 1 (PPV: 61%)	33 (100%) Sensitivity 2	6 (100%) Sensitivity 3	51 (80%) Sensitivity 4	4 (57%) = Sensitivity 5	2 (1%)
< 10,000 rfu	16 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (20%)	3 (43%)	398 (99%) * Specificity (NPV: 99,7%)
Total	110 (100%)	33 (100%)	6 (100%)	64 (100%)	7 (100%)	400 (100%)

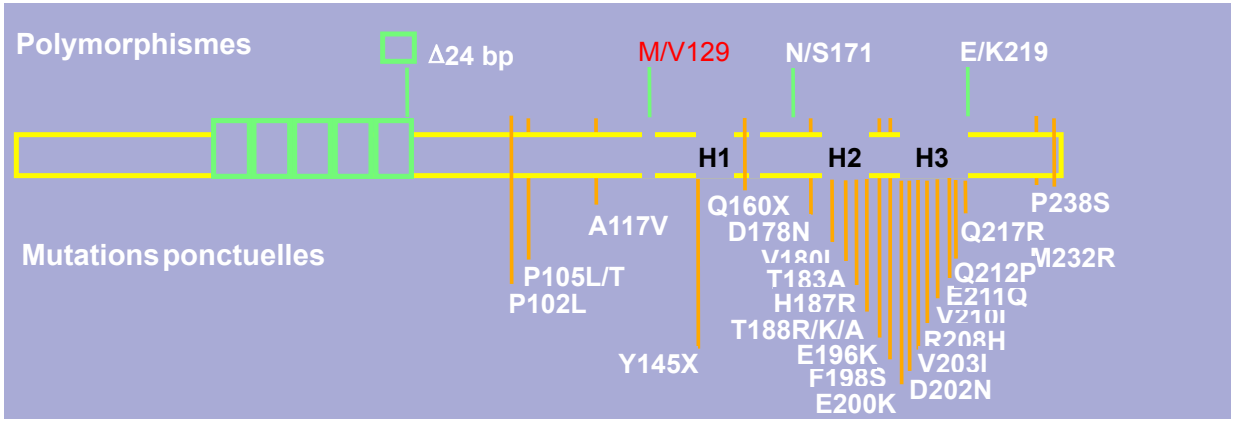
* *CSF sample 1 was from a patient originally clinically diagnosed as AD, while for sample 2, the diagnosis was still outstanding at the time of RT-QuIC analysis. For patient 1, autopsy was not available and the patient has been lost to follow-up.*

Mol Neurobiol DOI 10.1007/s12035-015-9133-2

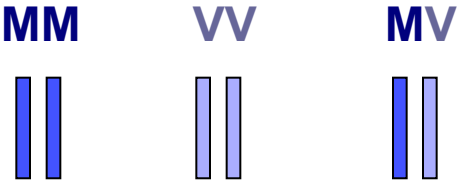




Polymorphisme du codon 129



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



	MM	VV	MV
Témoins	41%	10%	49%
MCJ sporadiques	72%	17%	11%

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

MCJ sporadique : formes cliniques

Classification de Cleveland 1999

- MM1 ou MV1 (*forme de Heindenhain*)
  - **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 fréquemment une aphasie, EEG non caractéristique, HS corticaux
  - évolution lente: 16 mois
  - **diagnostic difficile**
- VV1
  - démence progressive, EEG non caractéristique, HS corticaux
  - Évolution lente: 15 mois.

MCJ sporadique

Critères diagnostiques 2017

Cas possible

Trouble cognitif rapide
+ 2 signes neurologiques,
+ durée < 2 ans

Cas probable

Trouble cognitif rapide
+ 2 signes neurologiques
et **EEG ⊕ *, ou 14-3-3 ⊕,**
ou IRM ⊕ **
ou Sd neuro progressif
et RT-QuIC ⊕ dans LCR ou autre tissu

Cas certain

Sd neuro progressif
et neuropath ou WB ⊕

signes neurologiques

myoclonies

troubles visuels ou cérébelleux

syndrome pyramidal ou extra-pyramidal

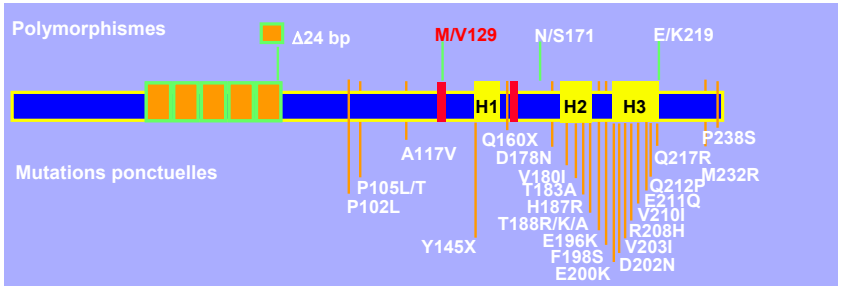
mutisme akinétique

* EEG ⊕ : complexes périodiques diffus

** IRM ⊕ : HS striatum ou au moins 2 régions corticales (T,P,O)

ESST génétiques

Transmission autosomique dominante



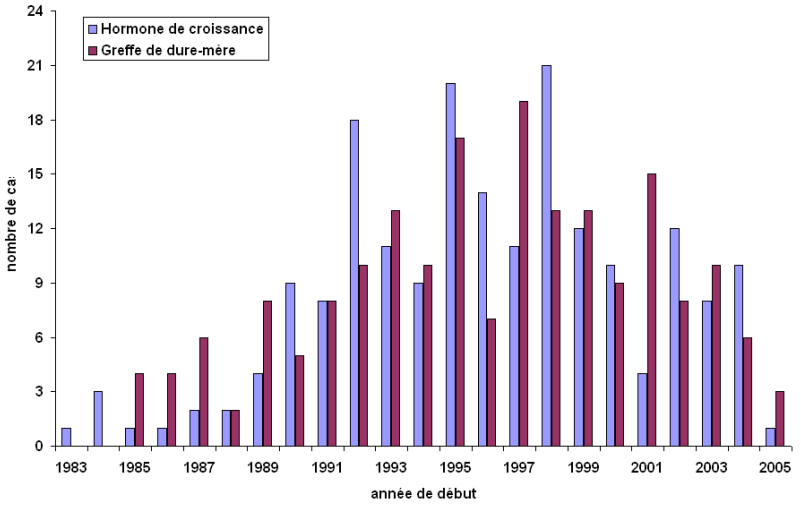
- **MCJ génétiques**
  - En France, la mutation du **codon 200** est la plus fréquente (65% des cas)
  - Les autres mutations sont beaucoup plus rares
  - Tableau clinique proche de la MCJ sporadique
  - Lésions neuropathologiques identiques à la forme sporadique
- **Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker**
  - Lié principalement à 2 mutations : **codon 102 et codon 117**
  - Tableau clinique : sd cérébelleux puis démence dans la forme typique
  - **Longue durée d'évolution**
  - 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

	Brown et al. 2012	Réseau *2016*
Greffe de dure-mère	228	**14**
Greffe de cornée	2	0
Stéréotaxie EEG	2	0
Instruments contaminés	4	0
Hormone de croissance	226	**120**
Hormone gonadotrope	4	0



vMCJ

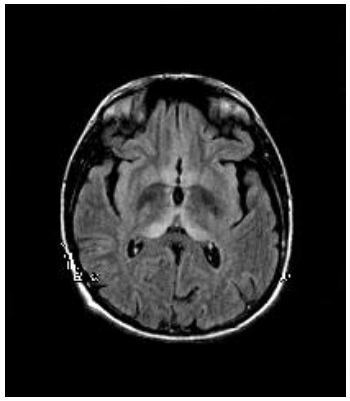
- Décrite en 1996 au Royaume-Uni (*Will et al., 1996*)

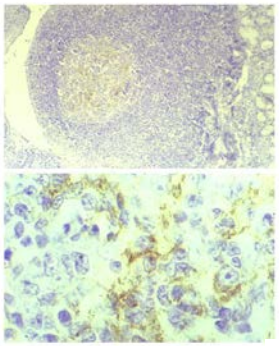
- Identification grâce :
  - **Age jeune en moyenne 30 ans**
  - **Clinique au début : signes psychiatriques et douleurs**
  - **100% M/M au codon 129**

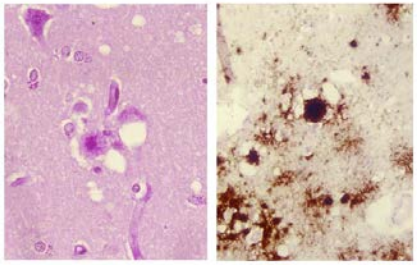
  sauf 1 cas M/V au RU DCD en 2016
  - **IRM : signe du pulvinar**

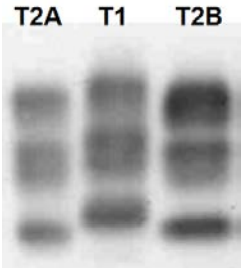
  sauf le cas M/V : HS dans striata
  - **PrP^{res} en périphérie: biopsie d'amygdale**
  - **Neuropathologie : plaques « florides »**
  - **Western-Blot : type 2B**

- Seule maladie à prions liée à l'ESB
  - Arguments épidémiologiques
  - Arguments biologiques





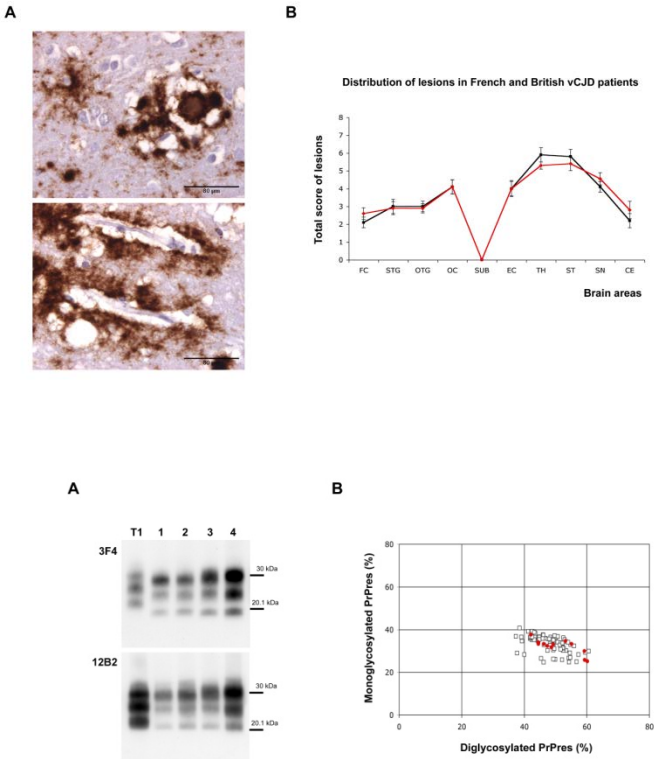




Comparaison vMCJ France/RU

Ann. Neurol. 2009; 65:249-256

- Signes cliniques identiques chez les patients français et britanniques
- Durée d'incubation similaire
- Profil des lésions neuropathologiques identique dans les 2 pays
- Caractéristiques biochimiques identiques



Même maladie dans les 2 pays
Liée probablement à une seule et même souche de prion

Même souche de vMCJ dans 5 pays

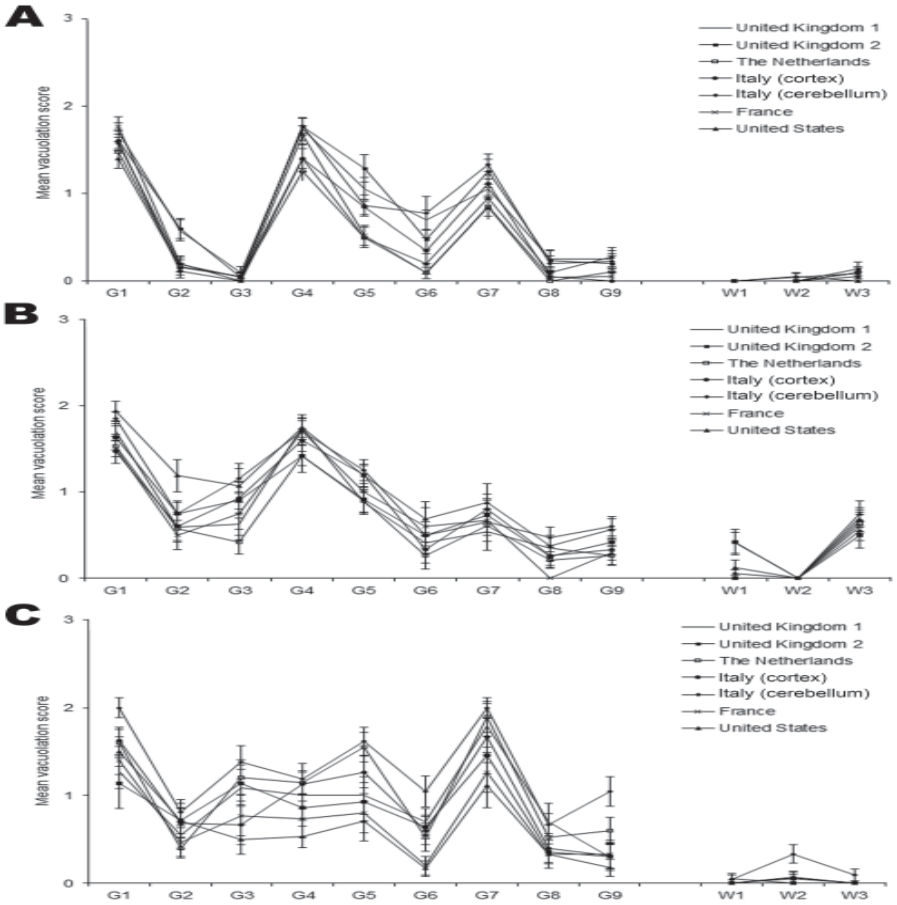
Emerg Infect Dis. 2012; 18:1574-1579.

Durée d'incubation et profil lésionnel similaires
après inoculation à 3 types de souris sauvages

RIII

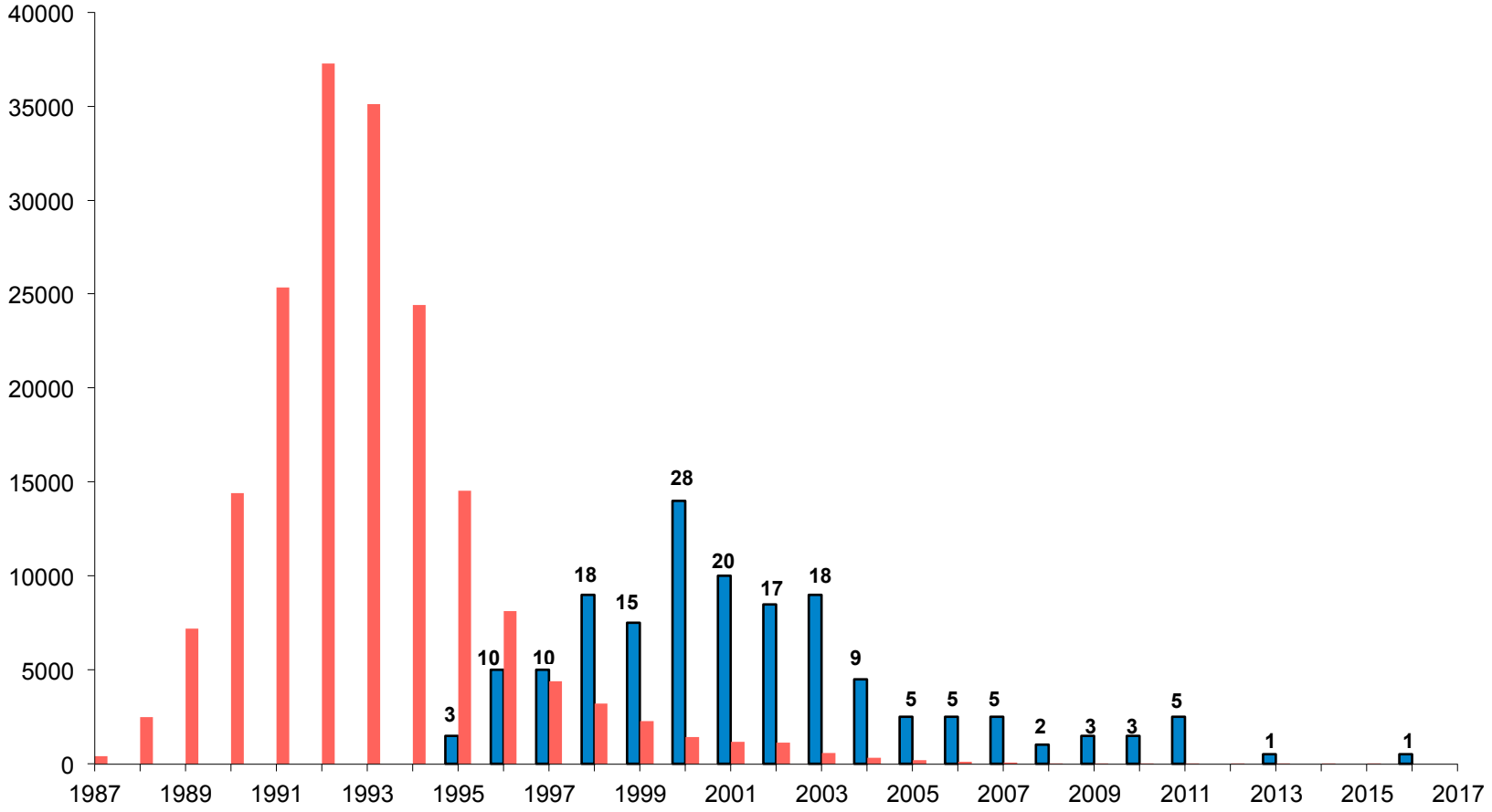
C57

VM



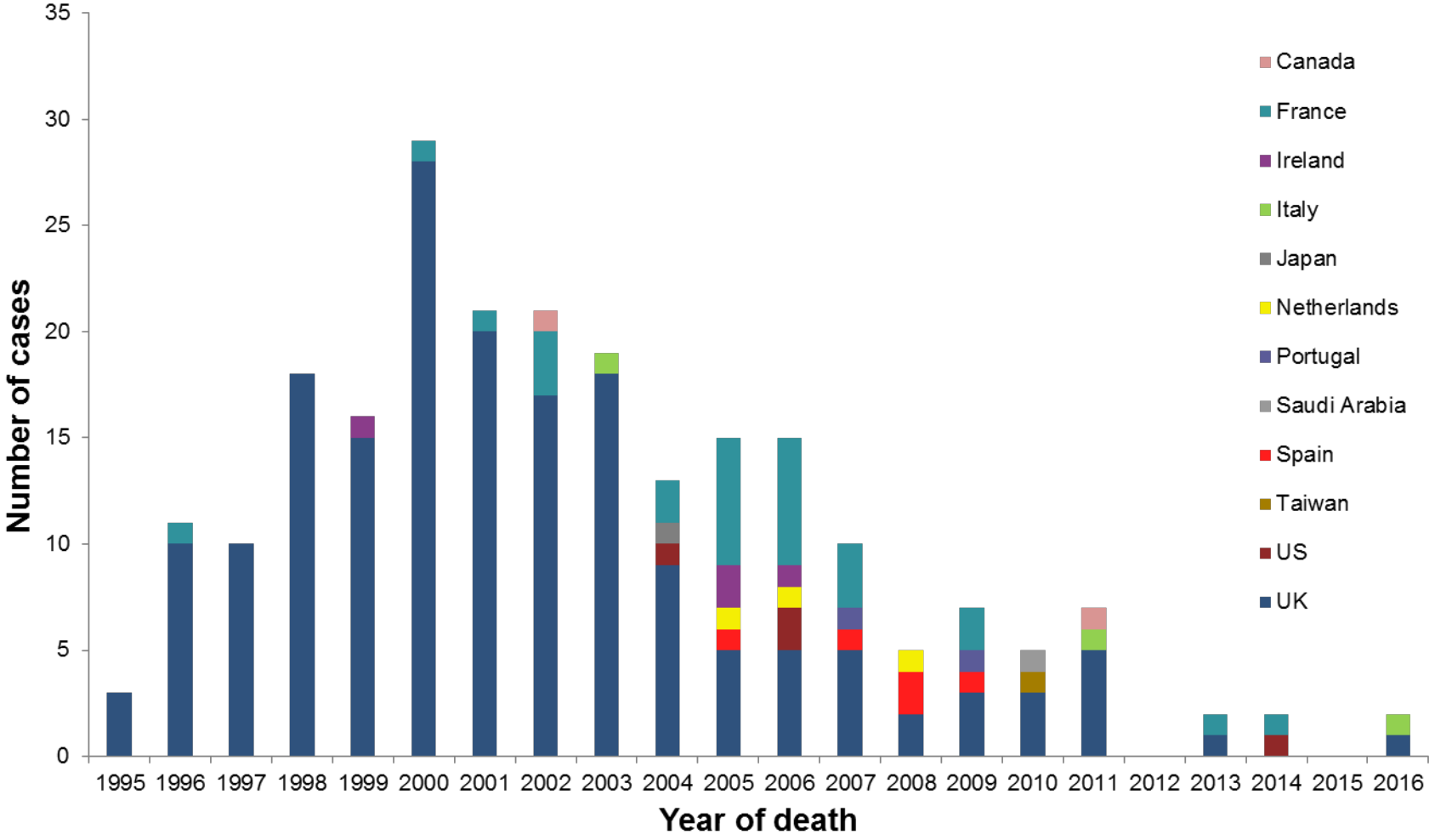
Evolution de la BSE et de la vMCJ au Royaume-Uni

par année de décès



Au 31/12/2016 : 178 cas de vMCJ décédés au RU. Aucun cas vivant

Worldwide variant CJD case deaths to 07 nov 2016, by year and country



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

- Cas post-transfusionnels au RU

		Donor	Recipient			
Case	Year initially reported	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**

vMCJ: *Présence de la PrP^{sc} en périphérie*
porteurs asymptomatiques

- **Appendicectomies 1995 à 1999 *(Hilton et al., 2004)***
  - 3 appendices positives sur 12674 prélèvements
  - cohorte naissance 1961-1985
  - prévalence estimée 237/million (95% CI 49 – 692)
  - soit 1/4000 (95% CI 1/400 – 1/20000)
  - 2 des 3 cas VV au codon 129 du gène *PRNP*
- **Appendicectomies 2000 à 2012 *(Gill et al., 2013)***
  - 16 appendices positives sur 32441 prélèvements
  - prévalence estimée 493/million (95% CI 282 – 801)
    - cohorte naissance 1961-1985 412/million (198-758)
    - cohorte naissance 1941-1960 733/million (269-1596)
  - soit 1/2000 (95% CI 1/3500 – 1/1250)
  - 8 MM, 4 MV, 4VV au codon 129 du gène *PRNP*

Traitement des ESST

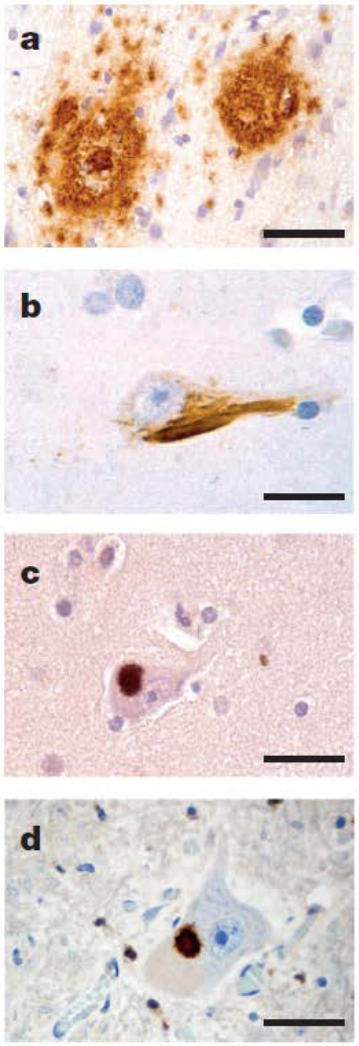
- **Plusieurs molécules essayées dans des essais ouverts**
  - Quelques patients traités
  - Quinacrine : ATU en France *(Haïk et al, 2004)*
  - Pentosan polysulphate en intra-ventriculaire (Japon, RU, France)

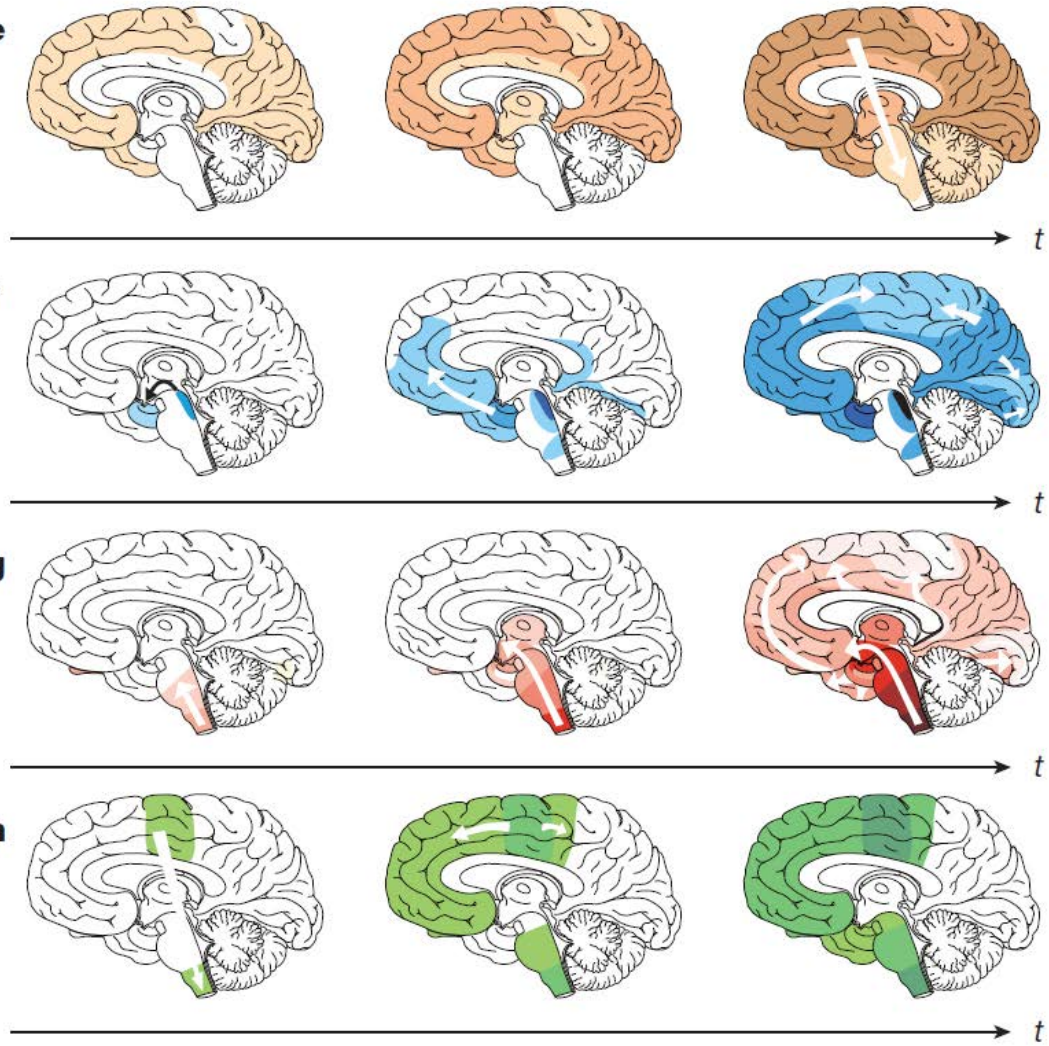
- **Quelques essais en double aveugle contre placebo**
  - Flupirtine : 28 patients inclus, « hypersélectionnés » *(Otto et al., 2004)*
  - Quinacrine : essai randomisé aux USA *(Geschwind et al., 2013);* essai mixte au RU *(Collinge et al. 2009)*
  - Doxycycline : 121 patients inclus *(Haïk et al, 2014)*

→ *Aucun effet sur la survie des patients*
allongement de la survie de 4 vMCJ au RU avec le Pentosan polysulphate

Le mécanisme « prion like »

Hypothèse prion et maladies neurodégénératives





Plaques séniles
Alzheimer

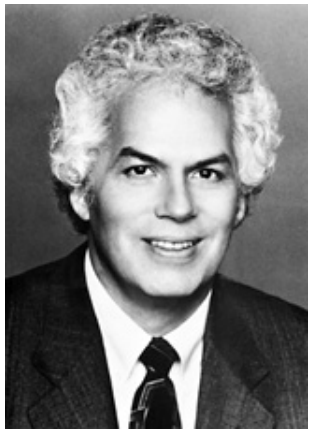
DNF
Alzheimer

Corps de Lewy
Parkinson

InclusionTDP 43
SLA

Qu’est-ce qu’un prion?

- Protéine existant sous différentes conformations
- Trans-conformation avec acquisition d’une structure avec prédominance de feuillets β (misfolding)
- Au contact d’une protéine mal conformée (seeding)
- Propagation de cellule à cellule (spreading)
- Formation d’agrégats pathologiques



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»

Conclusion

- 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 2ème vague MV?
  - Problème : prévenir le développement des cas secondaires