

Le point sur les maladies à prions

Jean-Philippe Brandel

*Cellule Nationale de référence des MCJ
et CRicm, Inserm U 975, CNRS U7225, UPMC
Pitié Salpêtrière*



Caractéristiques des ESST

- Existent chez l'homme et l'animal
- 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, plaques amyloïdes)
- Agent causal **inconnu : ATNC**
- Accumulation constante de **PrP^{res} dans le SNC**

Phénomène de souche

■ Propriétés spécifiques des souches

Inoculation à la souris

■ **Durée période d'incubation**

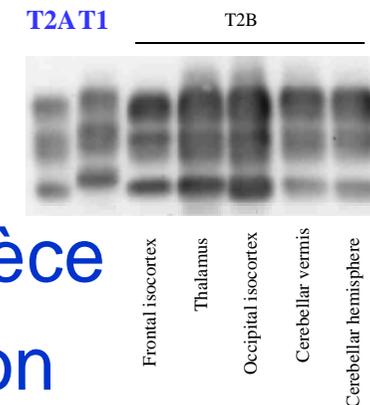
■ **Profil lésionnel**

Distribution tissulaire de la PrP^{res}

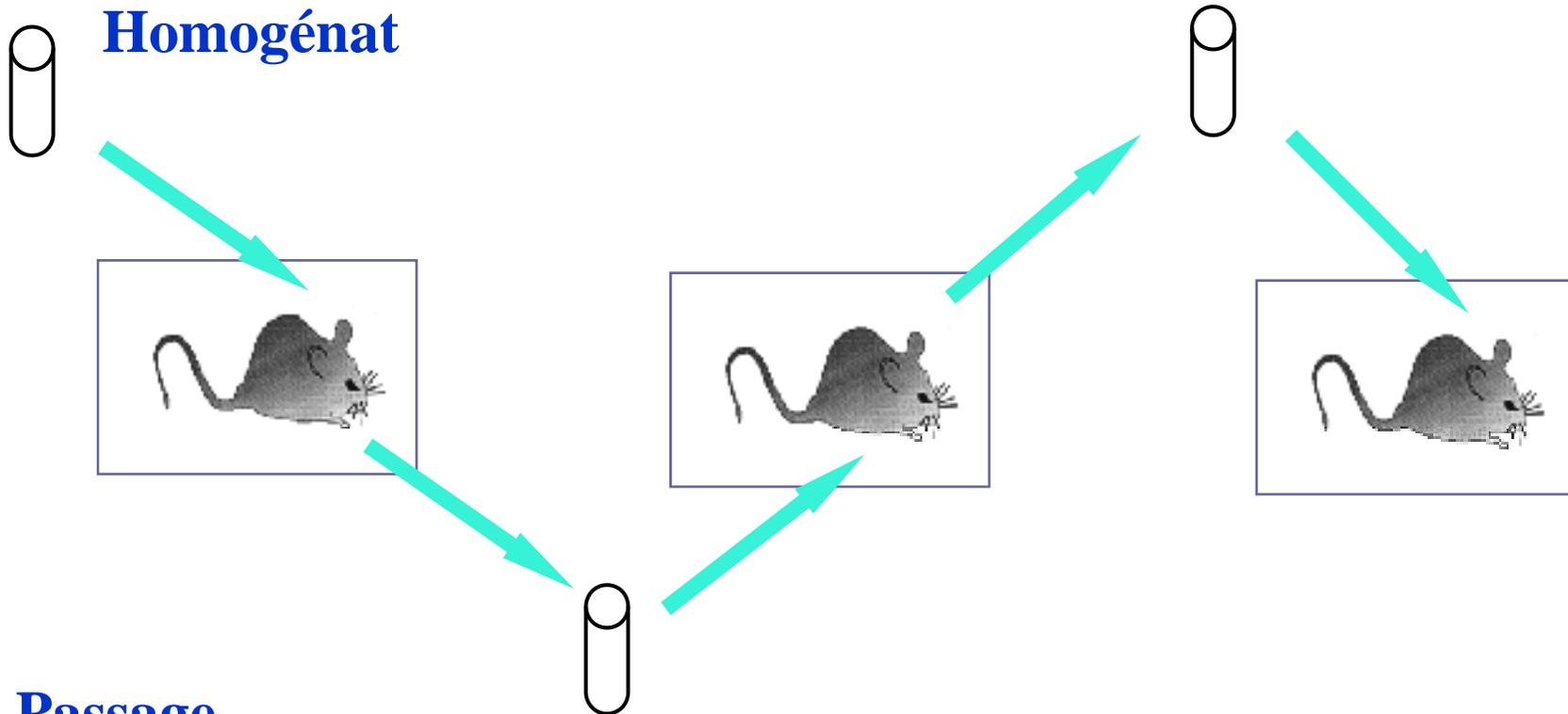
Profil électrophorétique de la PrP^{res}

Franchissement de la barrière d'espèce

Sensibilité aux procédés d'inactivation



Mise en évidence d'un agent de type prion



Passage

Titration de l'infectiosité

Stabilisation : *acquisition de caractéristiques cliniques et neuropathologiques constantes au cours des passages successifs*



Les différentes ESST humaines

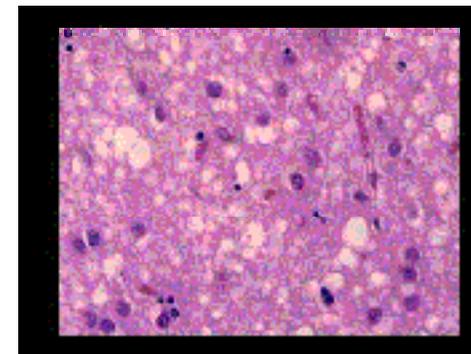
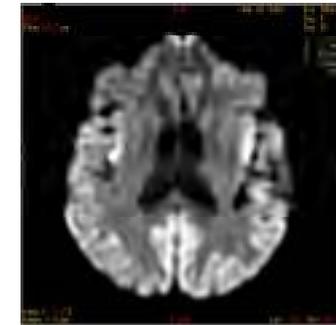
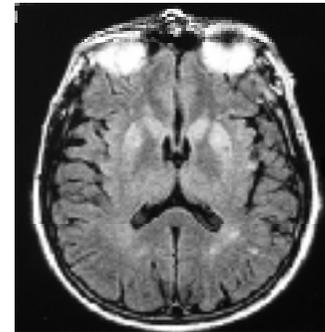
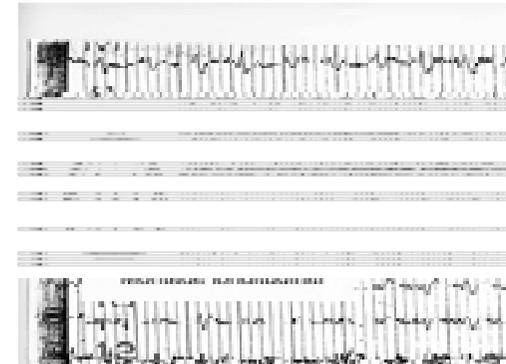
Les ESST sont rares : **1,5 cas / million d'habitants**

	Europe (%)	France (%)
■ MCJ sporadique	84	81
■ ESST génétiques	10	9
■ MCJ iatrogènes	3	9
■ vMCJ	-	-

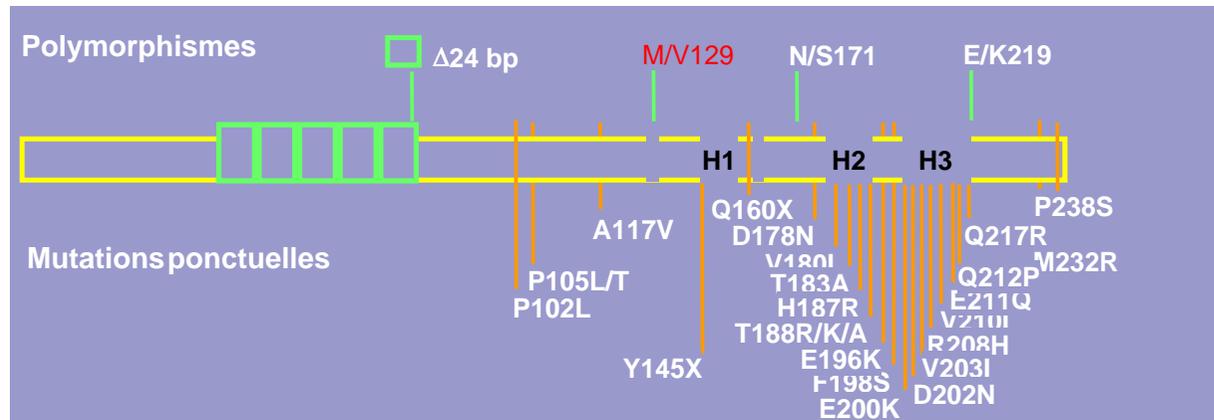
172 cas au RU, 25 en France, 5 en Espagne, 4 en Irlande, 3 aux USA et aux Pays-Bas, 2 en Italie et au Portugal, 1 en Arabie-Saoudite, Japon et Canada

MCJ sporadique

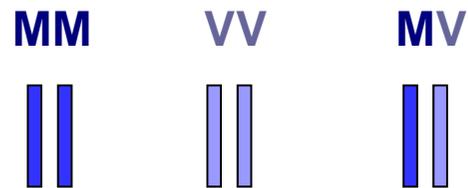
- Incidence stable : **1-2/M**
- Age moyen : **67 ans**
- Durée d'évolution : **6 mois**
- Démence subaiguë
- Signes neurologiques
 - Myoclonies*
 - Syndrome cérébelleux, troubles visuels*
 - Syndrome pyramidal ou extra-pyramidal*
 - Mutisme akinétique*
- EEG périodique (60%)
- 14-3-3 positive (>80%)
- IRM : hypersignaux NGC ou corticaux
- Fond génétique : MM au codon 129 (>70%)
- Neuropathologie : spongieuse, gliose, perte neuronale, peu de plaques



Polymorphisme du codon 129



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



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 **MM**
 - **VV** ou **MV** peuvent être « porteurs sains »

Formes génétiques

Transmission autosomique dominante

■ MCJ génétiques

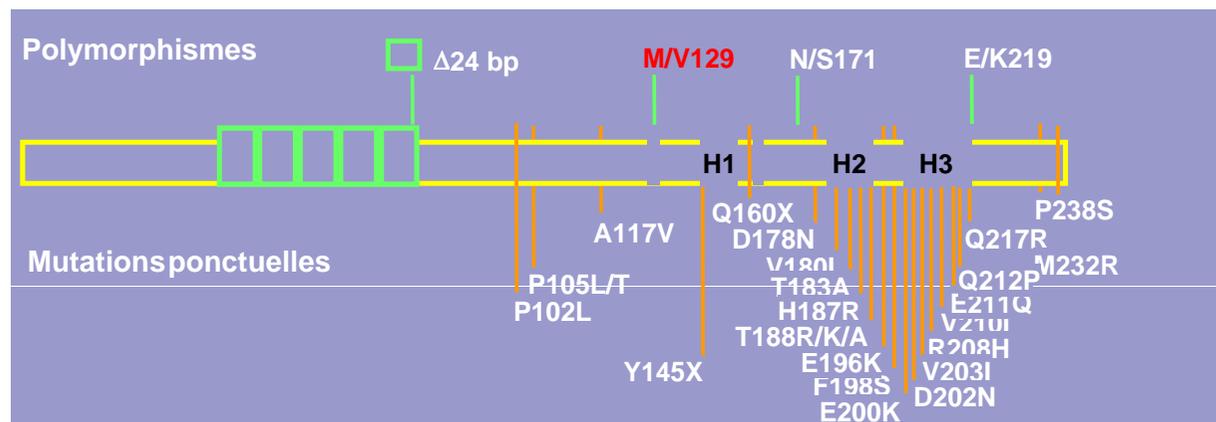
- En France, la mutation du **codon 200** est la plus fréquente (65% des cas)
- Les autres mutations sont beaucoup plus rares

■ Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker

- Lié principalement à 2 mutations : **codon 102** et **codon 117**

■ Insomnie Fatale Familiale

- Liée à une **mutation du codon 178** portée par un allèle codant une **méthionine au codon 129**



MCJ iatrogènes

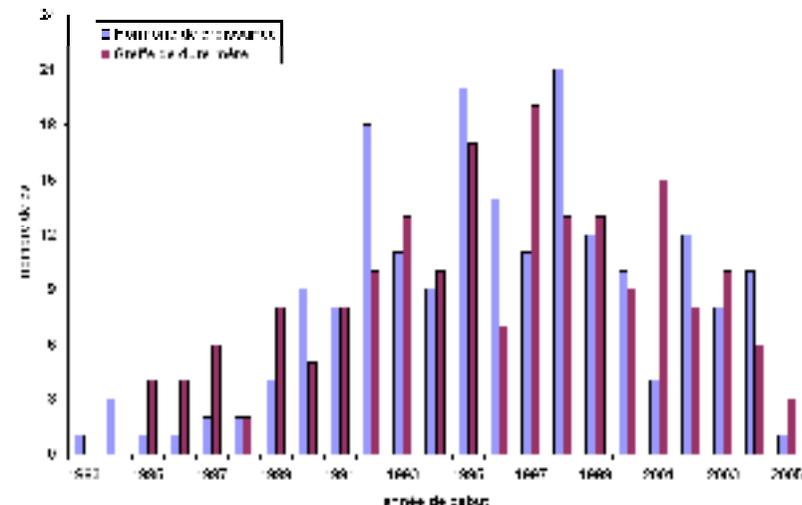
■ Inoculation cérébrale

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

■ Inoculation périphérique

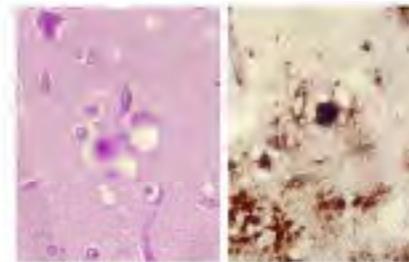
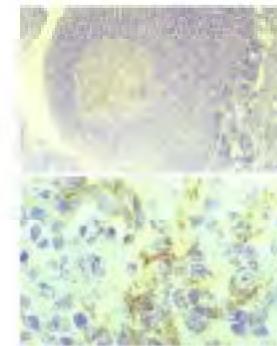
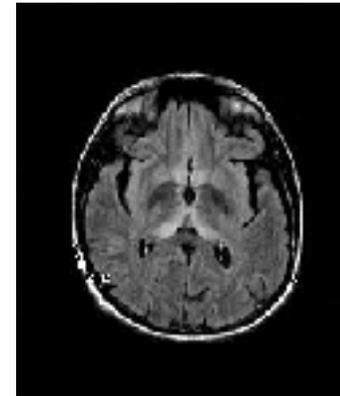
- Incubation **10 ans** MM et VV
>10 ans MV
- Clinique **stéréotypée**
 - ataxie, myoclonies, tremblement
démence tardive
- EEG non périodique
- 14-3-3 **positive** après 6 mois
- Evolution **18 mois** en moyenne
plus longue pour les MV

	<i>Brown et al.</i> 2006	Réseau 2006	Réseau 2010
Greffe de dure-mère	196	13	13
Greffe de cornée	2	0	0
Stéréotaxie EEG	2	0	0
Instruments contaminés	4	0	0
Hormone de croissance	194	107	119
Hormone gonadotrope	4	0	0



vMCJ

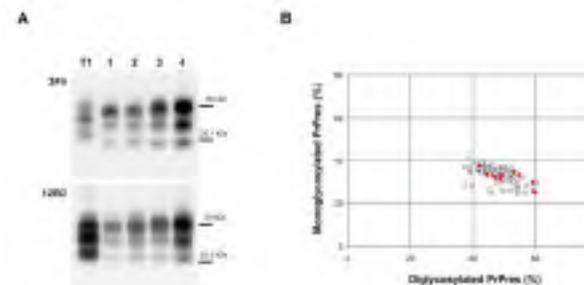
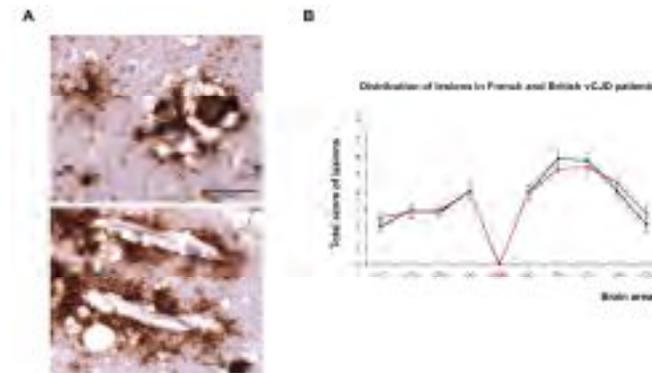
- Décrite en 1996 au Royaume-Uni (*Will et al., 1996*)
- Identification grâce :
 - **Age jeune**
 - **Clinique : signes psychiatriques et douleurs**
 - **Fond génétique : 100% M/M au codon 129**
 - **IRM : signe du pulvinar**
 - **PrP^{res} en périphérie (biopsie d'amygdale)**
 - **Neuropathologie : plaques « florides »**
- Seule maladie à prions liée à l'ESB
 - Arguments épidémiologiques
 - Arguments biologiques



vMCJ en France

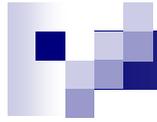
Ann Neurol 2009;65:249-56

- 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

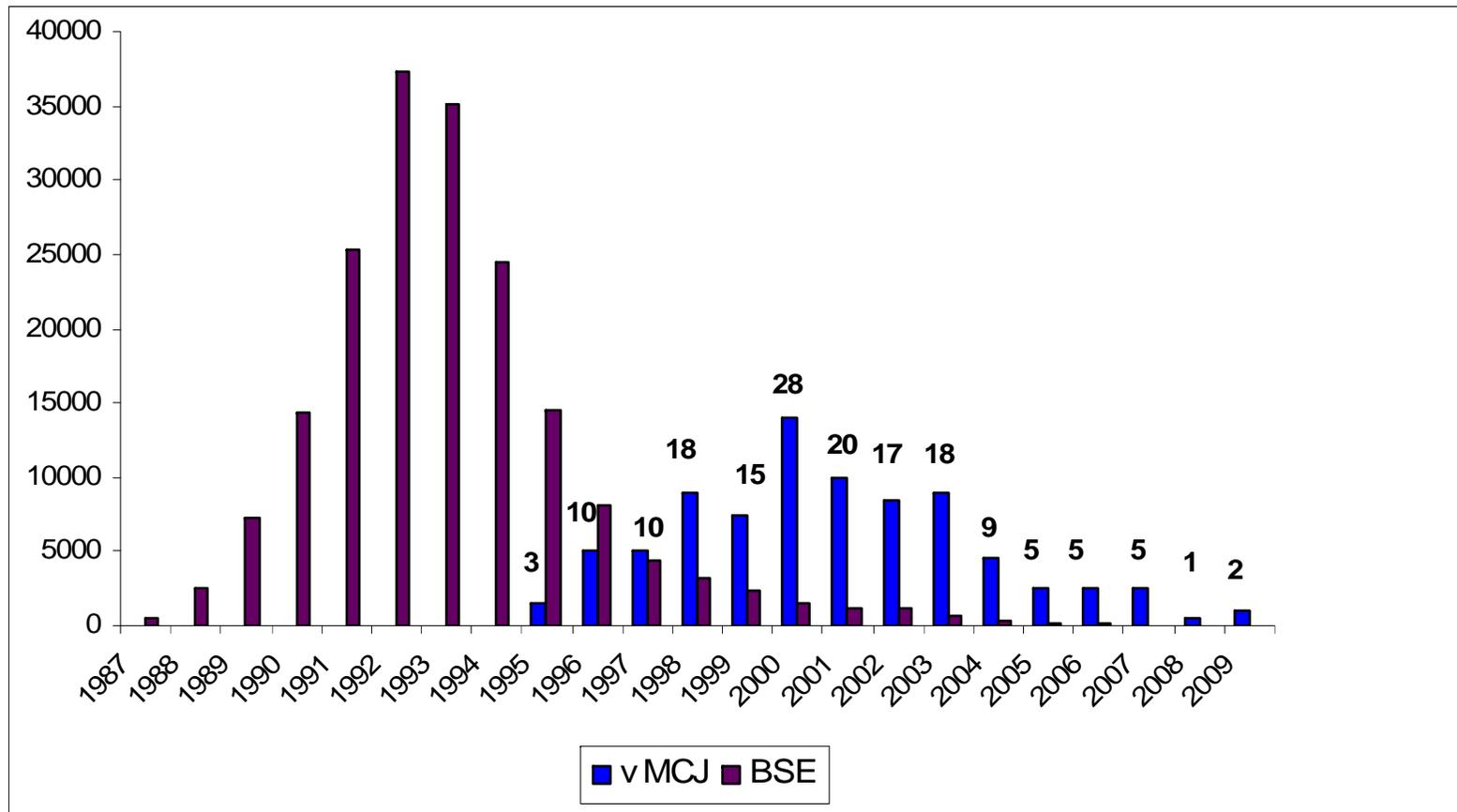
Liée probablement à une seule et même souche de prion



Pour l'avenir

- ce qui est rassurant ...

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



Fin 2009 : 166 cas de vMCJ décédés au RU



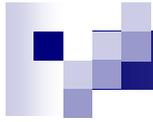
Prédiction du nombre de cas de vMCJ au Royaume-Uni

- Scénarios sur la durée d'incubation
 - *Ghani et al., 2000*
 - < 20 ans 80 à 630 cas
 - > 60 ans 1 300 à 136 000 cas
- Estimation de la durée d'incubation
 - *Huillard et al., 2001* incubation 10 à 20 ans
 - quelques centaines à quelques milliers
 - *Valleron et al., 2001* incubation = 17 ans
 - moins de 500 cas
- Ensemble des modèles cohérent : 500 cas



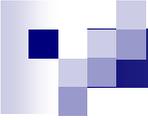
Prédiction du nombre de cas de vMCJ au Royaume-Uni et en France

- Estimation du nombre de cas de vMCJ au RU à partir de l'exposition alimentaire à l'ESB selon les cohortes de naissance (*Cooper et Bird, 2003*)
 - 1940-1969 : 168 cas
 - Post-1969 : 194 cas **362 cas** au total
- Estimation du nombre de cas de vMCJ en France à partir de l'exposition alimentaire à l'ESB selon les cohortes de naissance (*Chadeau-Hyam et Alperovitch, 2005*)
 - 1940-1969 : 12 cas
 - Post-1969 : 21 cas **33 cas** au total



Pour l'avenir

- ce qui est moins rassurant ...



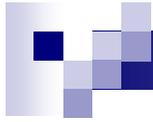
vMCJ: *Présence de la PrP^{sc} en périphérie* porteurs asymptomatiques

- Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples (*Hilton et al., 2004*)
 - 3 appendices positives sur 12674 prélèvements
 - 2 des 3 cas VV au codon 129 du gène *PRNP*
 - Prévalence estimée 237/million (95% CI 49 – 692)
- Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey (*Clewley et al, 2009*)
 - 0 amygdale positive sur 12753 (95% CI 0 – 289)
- Même cohorte d'âge 1961 – 1985
- Techniques différentes
- Prévalence porteurs asymptomatiques au RU: 1/10000

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

- Modèle scrapie (*Hunter et al., 2002*)
- 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



Le point sur les traitements dans les MCJ



Plusieurs molécules essayées

- Quelques patients traités
- La grande majorité dans des essais **ouverts**
- **Un seul essai en double aveugle** (*Otto et al., 2004*)
 - Flupirtine (antalgique de la famille des aminopyridines)
 - Pas d'effet sur la survie
- Ces dernières années : 3 molécules à l'étude
 - Quinacrine 300 mg/j : pas d'effet sur la survie
 - Pentosan polysulphate : pompe IC. Allongement de la survie de 4 vMCJ
 - Doxycycline : essais en double aveugle en cours en Allemagne, Italie et France ([«Doxyprions »](#))



Conclusion

- Stabilité du nombre des cas sporadiques et génétiques
- Diminution du nombre des cas iatrogènes
- vMCJ
 - Caractéristiques cliniques et biologiques comparables en France et au RU
 - Evolution du nombre de cas au RU est rassurante
 - Incertitudes
 - **Cas dans d'autres génotypes que M/M ?**
 - **Cas en « incubation » ou « porteurs sains » ?**
 - **Transmission secondaire**
- Essais thérapeutiques
 - Allongement de la survie
 - Diagnostic précoce : test sanguin