

UE MCP 2014 – Cours n°9

Maladies humaines à prion

I- Généralités sur les maladies à prion

Caractéristiques des maladies à prion :

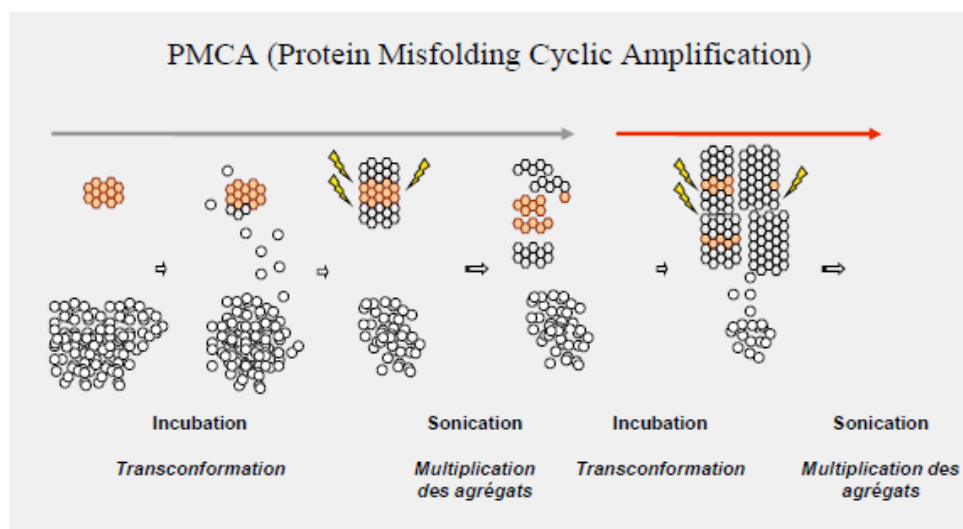
- Maladies neurodégénératives rares
- Habituellement démentielles
- D'évolution fatale, sans rémission
- Période d'incubation longue
- Maladies transmissibles, pouvant être sporadiques, génétiques (AD) ou infectieuses

Purification de l'activité infectieuse :

- Recherche de la plus petite particule infectieuse = Ø microorganisme conventionnel, particule sans acides nucléiques, mais riche en protéines
- Agent infectieux = protéine de l'hôte (PrP^c) agrégée de façon anormale, très résistante +++, accumulation sous forme fibrillaire de PrP^{Sc} dans les tissus infectés

Réplication du prion :

- Modèle de nucléation-polymérisation : équilibre PrP^c/PrP^{Sc} qui évolue vers PrP^{Sc}
- Conversion de PrP^c en PrP^{Sc} : événement rare, aléatoire, stochastique, pouvant être sporadique, génétique (mutation) ou infectieux
- PMCA : technique d'amplification de la PrP^{Sc}



II- Maladies à prion chez l'homme

Principales maladies à prion chez l'homme :

- Kuru
- Maladie de CJ (Creutzfeldt-Jakob)
- Maladie de GSS (Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
- Insomnie fatale

1) Maladie du Kuru

Caractéristiques :

- Années 1950, Papouasie Nouvelle-Guinée.
- Symptomatologie : ataxie cérébelleuse, tremblements.
- Lésions histologiques : spongieuse dans le cortex, NGC, cervelet + plaques amyloïdes
- Transmission liée au cannibalisme (ingestion du cerveau et des viscères des défunts)

2) Maladie de CJ sporadique

Caractéristiques :

- La plus fréquente des MCJ (80%)
- Age : 70 ans en moyenne
- Evolution : rapidement progressive
- Symptomatologie : démence + signes neurologiques (myoclonies, syndrome cérébelleux, troubles visuels, syndrome pyramidal, épilepsie...)
- Signes EEG : pointes ondes triphasiques périodiques
- Analyse du LCR : normale → recherche de la protéine 14-3-3 : si positif, très évocateur de CJ
- A l'IRM : hypersignaux des NGC et du cortex
- Biopsie de l'amygdale : PrP-

Classification génotypique :

- Polymorphisme du codon 129 qui peut être Meth/Meth, Meth/Val ou Val/Val
- Protéine prion : 2 sites de glycosylation, 1 site de clivage par la PK (protéinase K) proche de l'extrémité N-ter → selon la position du site de clivage, libération d'un fragment C-ter résistant de PM variable → détermine le type 1 ou 2 de la protéine
- Trois sous-types de la maladie CJ :
 - Homo ou hétérozygote Meth (MM1/MV1) → type 1 PrPsc, dépôts synaptiques
 - Homozygote Val (VV2) → type 2 PrPsc, focal (pré-plaques)
 - Hétérozygotes (MV2) → type 2 PrPsc, atteintes diffuses, plaques amyloïdes

Diagnostic de MCJ :

- Diagnostic clinique = diagnostic de probabilité :
 - Démence progressive
 - Et EEG typique ou présence de protéine 14-3-3 dans le LCR
 - Et au moins 2 des 4 signes cliniques : myoclonies, signes visuels ou cérébelleux, signes pyramidaux ou extra pyramidaux, mutisme akinétique
- Diagnostic de certitude = examen du cerveau
 - Confirmation neuropathologiques
 - Et/ou présence de PrP-res en immuno-histochimie ou western blot
 - Et/ou présence de SAF (scrapie associated fibrils)

Nouvelle variante (nMCJ) :

- Touche des sujets plus jeunes
- Symptômes psychiatriques (dépression, fatigue...) + douleurs erratiques
- Signes neurologiques : sd cérébelleux, visuels, myoclonies, et démence tardive (durée d'évolution plus longue)
- EEG et LCR normaux
- IRM : pulvinar sign
- Gène PrP : Met/Met
- Biopsie amygdale : PrP +
- Certitude diagnostique : examen du cerveau

3) Maladie de CJ transmise (iatrogène)

Iatrogénie liée à :

- Inoculation périphérique : hormone de croissance ++ (venant d'hypophyse de cadavres contaminés par la maladie CJ)
- Inoculation cérébrale : greffe de dure-mère (issue de cadavres contaminés par MCJ)

4) Maladie de CJ génétique

Mutation du codon 200 (55% des cas)

Tableau clinique proche d'une MCJ sporadique

5) Insomnie fatale familiale

Mutation du codon 178

Insomnie progressive, perte du sommeil paradoxal

Développement d'une stupeur onirique + hallucinations → coma → décès

6) Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker

Lié principalement à 2 mutations : codon 102 et codon 117, ou à des insertions longues

Profil évolutif particulier avec souvent très longue durée d'évolution

Profil neuropathologique particulier (plaques multicentriques)