

L'histoire mystérieuse d'une maladie génétique contagieuse

1^{er} Auteur : Valentin DAHDAH, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Autres auteurs, équipe :

- Dr. Kevin CHEVALIER, DMIIC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
- Pr. Patrice CACOUB, DMIIC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
- Dr. Alexandre LE JONCOUR, DMIIC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France



Cas clinique

Nous rapportons ici le cas d'un patient d'une cinquantaine d'années hospitalisé pour troubles neurocognitifs majeurs d'évolution rapide en un mois. Il ne présente aucun antécédent personnel notable si ce n'est une obésité, sont rapportées néanmoins une paralysie supra-nucléaire progressive chez la mère et une « démence rapidement fatale » chez le père.

L'examen clinique était très riche sur le plan neurologique (figure 1A) contrastant avec une biologie sanguine normale (ionogramme, dosages vitaminiques, marqueurs de l'inflammation, bilan hépatique, thyroïdien, sérologies syphilis, VIH ou Lyme). Le reste du bilan paraclinique retrouvait :

- **IRM cérébrale** (figure 1B) : « hypersignaux diffusion et FLAIR corticaux bilatéraux à prédominance hémisphérique gauche touchant également la tête du noyau caudé homolatéral »
- **EEG** (figure 1C) : « figures épileptiques diffuses survenant de façon périodique à période courte » (aspect parfois décrit en « tracé ECG »)
- **Ponction lombaire** : hyperprotéinorachie à 0,5 g/L associée à une normo-glycorachie et une absence de réaction cellulaire ; taux de protéines Tau totales retrouvée à 10N ; dosage de la protéine 14-3-3 revenu positif

En parallèle, un interrogatoire plus approfondi de la famille nous permettait déjà de poser le diagnostic. En effet, en insistant sur les antécédents familiaux, la femme du patient rapportait une notion de **maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)** évoquée chez le père du patient, confirmée dans un second temps par le Centre National de Référence (CNR) des maladies à prions avec une forme génétique par mutation E200K du gène PRNP, de transmission autosomique dominante. Suite aux résultats d'examen paracliniques décrits ci-dessus, l'ensemble du tableau clinique a permis de satisfaire les critères diagnostiques du CDC 2018 (1) de « MCJ probable », permettant de surseoir à la réalisation du RT-QuIC test sur LCR après avis auprès du CNR. Pour rappel, le diagnostic de certitude ne peut être apporté que par l'autopsie.

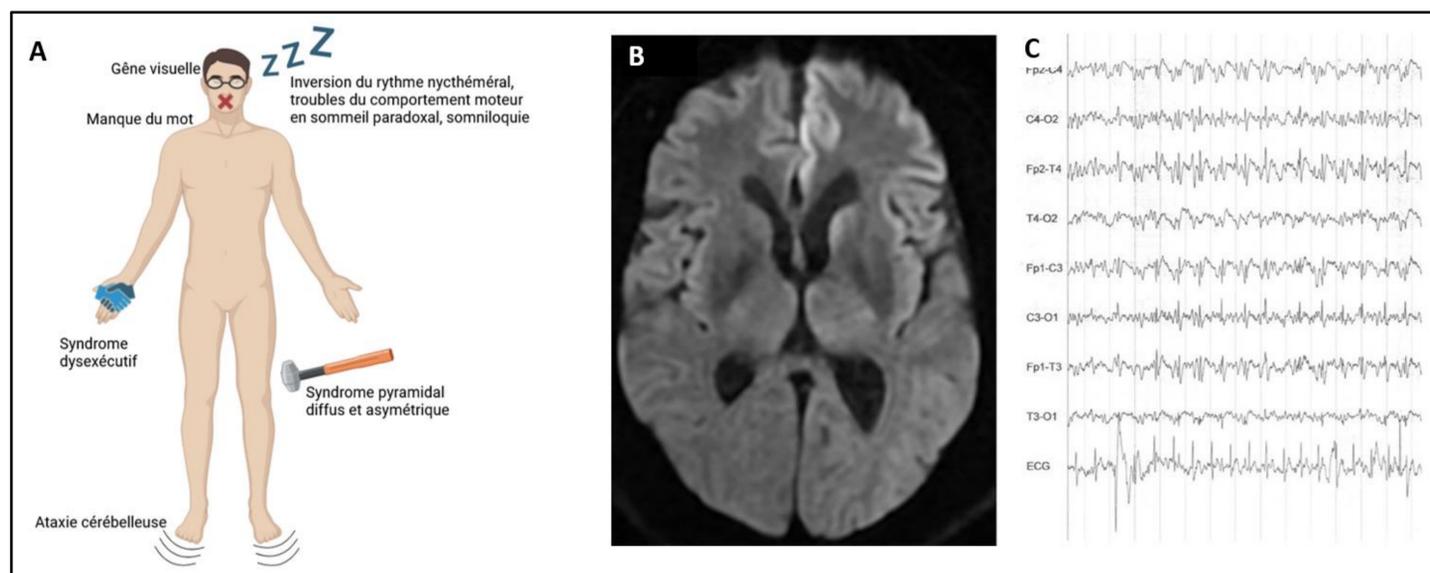


Figure 1. Eléments diagnostiques de MCJ chez notre patient

Conclusion

La mutation E200K du gène PRNP est l'une des plus fréquemment retrouvées dans les MCJ familiales. De transmission autosomique dominante, elle a la particularité d'avoir une pénétrance approchant les 100% au-delà des 80 ans (2). Ce cas illustre l'intérêt de la recherche d'antécédents familiaux à l'interrogatoire ; et également l'importance d'évoquer une MCJ devant une dégradation neurocognitive rapide.

Discussion

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) sont des maladies dont les premières descriptions remontent au XVIII^{ème} siècle chez le mouton et au début du XX^{ème} siècle chez l'Homme par Creutzfeldt et Jakob. L'agent responsable, le prion, ne sera identifié qu'en 1982 par Stanley Prusiner (prix Nobel de Médecine en 1997) (figure 2).

La transconformation protéique (figure 3), ou transmission entre protéines d'une conformation tridimensionnelle anormale, semble être le nouveau paradigme physiopathologique des maladies neurodégénératives avec pour exemples les synucléinopathies (maladie de Parkinson) ou les tauopathies (maladie d'Alzheimer). La particularité du prion, également à l'origine d'une neurodégénérescence, est d'avoir la capacité d'être contagieuse entre deux individus, et ce, quelle que soit la forme d'ESST.

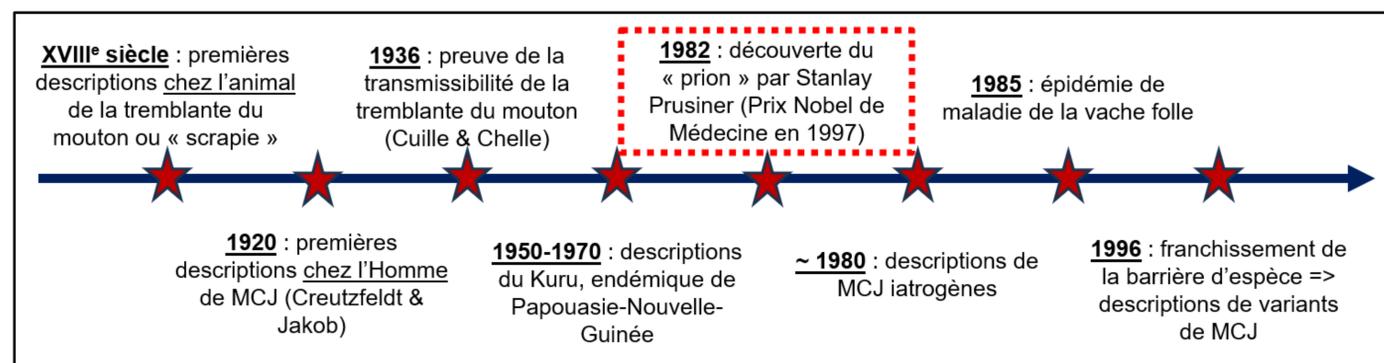


Figure 2. Historique des maladies à prions

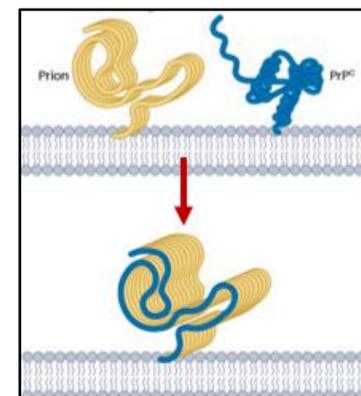


Figure 3. Physiopathologie des maladies à prions
From Zerr et al. (2024). Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. Nature.

Entité pathologique bien connue mais très rare, dont l'incidence (et prévalence) est estimée à 1 ou 2 cas par million d'habitants, le diagnostic d'ESST humaine est à évoquer devant des troubles neurocognitifs d'évolution rapide. Malgré la nature protéique de l'agent dont seule la conformation dans l'espace est pathogène, il existe un phénomène de souche à l'origine de phénotypes individualisables. Nous pouvons les regrouper en formes sporadiques (86%), familiales (9%) et acquises (5%) (3). Nous rapportons ici le cas d'une MCJ génétique au sein d'un cluster familial.

ESST sporadiques

- MCJ sporadique
- Insomnie fatale sporadique
- Protéinopathie de sensibilité variable aux protéases ...

ESST familiales

- **MCJ familiale**
- Insomnie fatale familiale
- Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker ...

ESST acquises

- Kuru
- MCJ iatrogène
- Variant de MCJ ...

Références bibliographiques principales

1. Meiner Z et al. Diagnostic Criteria | Creutzfeldt-Jakob Disease, Classic (CJD) | Prion Disease | CDC [Internet]. 2021.
2. Prusiner SB et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan Jew s. Medicine (Baltimore). 1997.
3. Zerr I et al. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases | Nature Reviews Disease Primers. 2024.

