

Clinique et examens complémentaires

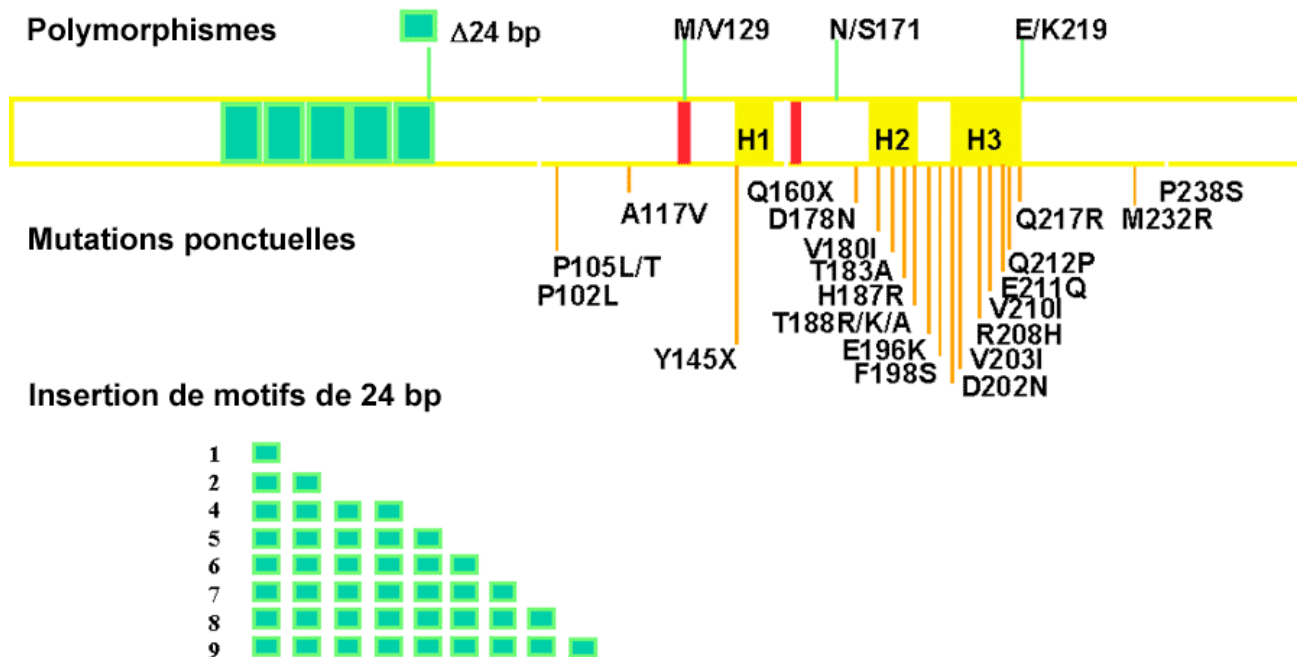
FORMES GENETIQUES

Formes génétiques - Données générales

Les formes génétiques sont plus rares et représentent 10 à 15% de l'ensemble des maladies à prions.

La transmission est **autosomique dominante** avec une pénétrance variable.

Elles sont liées à des mutations ou des insertions sur le gène PRNP codant la protéine prion et porté par le chromosome 20.



L'histoire familiale manque dans plus de 50% des cas (The Euro CJD Group, 2001), soulignant l'importance d'effectuer l'étude du gène PRNP le plus systématiquement possible.

On différencie sur des critères génétiques (type de l'anomalie), cliniques, évolutifs et neuropathologiques :

- les maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques,
- le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker,
- l'Insomnie Fatale Familiale.

Formes génétiques - Maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques

Elles sont dues à des mutations du gène PRNP sur les codons 200, 178, 180, 210, 232, 196, 203, 211...ou à des insertions de 1 à 9 nucléotides entre les codons 51 et 91 de la portion N terminale du gène. Les signes dépendent de la mutation mais varient, dans une famille, d'un individu ou d'une génération à l'autre.

- **Mutation 200** : la plus fréquente en France. Les signes cliniques et la durée d'évolution sont comparables à ceux de la forme sporadique, avec un âge de début plus précoce (Laplanche et al. 1994 ; Gajdusek, 1996).

- **Mutation 178** : tableau clinique de MCJ **quand le codon 129 de l'allèle qui porte la mutation code une valine**. Les différences avec la MCJ sporadique résident sur l'âge de survenue (plus précoce), la durée d'évolution plus longue et l'absence habituelle de signes EEG caractéristiques.
- **Autres mutations** : découverte fortuite chez des patients présentant un tableau clinique de MC.
- **Insertions** : analyse des phénotypes difficile, chaque insertion n'ayant été décrite que dans une famille (Owen et al. 1990 ; Goldfarb et al. 1991). Les signes cliniques ne dépendent pas du nombre d'insertions, mais plus le nombre d'insertions est grand et plus l'âge de survenue est précoce et la durée d'évolution longue (Laplanche et al. 1995).

Formes génétiques - Syndrome de Gertsman-Straussler-Scheinker

Toujours d'origine génétique, sa dénomination différente est due aux particularités cliniques, évolutives et neuropathologiques (présence de plaques de PrP multicentriques).

- **Mutation 102** : débute le plus souvent vers 40 ans par une ataxie cérébelleuse, avec des troubles oculomoteurs, pyramidaux et intellectuels associés. Les myoclonies sont rares. **La durée d'évolution varie entre 1 et 11 ans**. Le tableau clinique peut être différent d'un individu à l'autre même au sein d'une même famille.
- **Mutation 117** : décrite dans 4 familles. La clinique varie d'un individu à l'autre au sein d'une même famille (Mallucci et al. 1999). Dans une famille française (alsacienne), la symptomatologie s'enrichit : démence isolée dans les 3 premières générations, puis apparition d'un syndrome pyramidal et pseudobulbaire avec des signes plus inconstants (myoclonies, syndrome cérébelleux, épilepsie, corne antérieure) (Tranchant et al. 1991).
- **Autres mutations** : très rares : mutation 145 (tableau d'Alzheimer), mutation 105 (paraparésie spastique, labilité émotionnelle, démence tardive), mutations 198, 217 décrites une seule fois.
- **Insertions** : elles sont à l'origine d'un tableau de SGSS si le nombre de nucléotides est élevé.

Formes génétiques - Insomnie Fatale Familiale

Toujours liée à **une mutation 178 associée, sur le même allèle, à un codon 129 codant une méthionine**.

Age de début moyen : 51 ans.

Cliniquement caractérisée par :

- **une insomnie rebelle** (avec rêves et hallucinations),
- **des troubles végétatifs** (perte des rythmes circadiens, hyperactivité sympathique, troubles sphinctériens),
- des difficultés motrices, une démence tardive et de rares myoclonies,
- **un EEG de veille** perturbé mais non caractéristique,

- **un EEG de sommeil** caractérisé par une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil, des complexes K et des phases anormales de sommeil paradoxal.

Evolution : 6 à 32 mois.

Les lésions neuropathologiques sont localisées dans **le thalamus** (noyaux antérieur et dorsomédian).

Formes génétiques - Bibliographie

Goldfarb LG, Brown P, Mc Combie R et al. Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven and eight octapeptide coding repeats in the PRNP gene. Proc Natl Acad Sci, USA 1991; 88 : 10926-10930.

Laplanche JL, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP et al. Molecular genetics of prion diseases in France. Neurology 1994; 44 : 2347-51.

Laplanche JL, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP et al. Two novel insertions in the prion protein gene in patients with late-onset dementia. Hum Mol Genet 1995 ; 4 : 1109-1111.

Mallucci GR, Campbell TA, Dickinson A et al. Inherited prion disease with an alanine to valine mutation at codon 117 in the prion protein gene. Brain 1999 ; 122 : 1823-1837.

Owen F, Poulter M, Shah T et al. An in-frame insertion in the prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease. Mol Brain Res 1990; 7 : 273-276.

The EuroCJD Group. Genetic epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. Rev Neurol (Paris) 2001; 157 : 633-637.

Tranchant C, Doh-ura K, Steinmetz G et al. Mutation du codon 117 du gène du prion dans une maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker. Rev Neurol 1991; 147 : 274-278.