



Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

A propos d'un cas

Travail de fin d'étude soumis par
FRÉDÉRIQUE DEPIERREUX

En vue de l'obtention du grade de
Master en médecine

Année académique 2011-2012
Promoteur : Professeur B. Sadzot

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction.....	4
II.	Rapport du cas clinique.....	5
III.	Analyse et discussion du cas clinique.....	7
1.	Maladie de Creutzfeld-Jakob sporadique.....	7
2.	Aspects cliniques de la MCJs	7
3.	Investigations et diagnostic.....	8
IV.	Complexité du diagnostic différentiel : conclusion	8
V.	Fiche réflexive	10
1.	Perception de la situation clinique	10
2.	Réflexions en matière d'apprentissage	10
VI.	Annexes.....	11
1.	European-wide diagnostic consensus – Critères diagnostiques de MCJs.....	11
2.	Diagnostic différentiel des encéphalopathies subaiguës.....	13
3.	Neuropathologie : quelques précisions	13
VII.	Table des abréviations.....	15
VIII.	Références	16
	Remerciements.....	17

I. Introduction

Le groupe des maladies à prions, dont fait partie la maladie de Creutzfeld-Jakob, constitue un véritable sujet d'actualité : en effet, de nombreux centres de recherche étudient ces affections dont la physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée et tentent d'améliorer les techniques diagnostiques à notre disposition.

En raison de son caractère rarissime, nous nous intéresserons, après rapport du cas clinique rencontré en stage de neurologie, aux plus récents apports de la recherche concernant l'étiologie et la mise au point de cette pathologie. Ces données sont effectivement l'objet d'une évolution constante. Ensuite, la discussion abordera la complexité et la richesse du diagnostic différentiel, éléments à l'origine du choix de ce sujet.

Enfin, la fiche réflexive sera consacrée à l'analyse et la perception de la situation clinique en tant qu'observateur, aux aspects éthiques soulevés par celle-ci et enfin aux nouvelles compétences et connaissances acquises grâce à l'étude de ce cas précis.

II. Rapport du cas clinique

En septembre 2011, Monsieur F, âgé de 59 ans, a été admis aux urgences de notre institution sur demande de sa famille, suite à des modifications récentes de son comportement, accompagnées de troubles cognitifs inquiétants.

En effet, depuis le mois de mai 2011, ses proches s'inquiètent de modifications de l'humeur chez un personnage habituellement dynamique, enjoué et souriant. Monsieur F. est anormalement plaintif, fatigué, susceptible, prompt à la colère, voire agressif. De plus, il commet des erreurs inattendues, comme lors de la réalisation de recettes de cuisine qu'il effectue pourtant régulièrement.

C'est néanmoins lors d'un voyage réalisé en août dernier que les troubles du patient se sont brutalement accentués et ont été révélés dans leur étendue. Mr F. et son épouse ont d'abord effectué un trajet en voiture jusqu'en Italie, au cours duquel ils se sont perdus plusieurs fois. Le patient est pourtant habitué à ce type de déplacement, pour des raisons professionnelles. Le couple a ensuite entrepris une croisière sur la Méditerranée. Le séjour à bord a été extrêmement perturbé : Mr F. a en effet disparu plusieurs heures, finalement retrouvé sur un pont inférieur, désorienté et en pleurs. Durant le reste de la traversée, il est resté particulièrement attaché à son épouse, l'implorant de ne pas l'abandonner. Le trajet du retour s'est révélé encore plus laborieux : le patient s'est à nouveau perdu et s'est montré incapable d'utiliser son propre GPS, une tâche pourtant routinière pour lui. Finalement, après quinze heures de route, le couple s'est résolu à s'arrêter à Arlon, où leur fils est venu les chercher.

A l'admission, le patient n'a pas d'autre plainte : il est apyrétique, ne présente pas de céphalées (ni nausées ni vomissements), pas de plainte sensitivo-motrice, pas d'instabilité à la marche ou à la station debout et n'a aucune plainte d'ordre visuel ou oculomoteur. Notons par ailleurs qu'il n'y a pas de notion d'infection récente, de traumatisme, ni de morsure de tique rapportée par le patient.

Sur le plan de ses antécédents médico-chirurgicaux, Mr F. souffre d'un diabète de type 2, bien équilibré et suivi régulièrement. Il n'a pas de complications de ce diabète actuellement. Le patient est un fumeur actif et bénéficie d'un traitement par Lipitor et Cardioaspirine. Ses antécédents familiaux comprennent une mère souffrant d'une maladie d'Alzheimer et un père opéré d'une tumeur cérébrale frontale.

A l'anamnèse réalisée lors du transfert du patient au sein du service de neurologie, on remarque des troubles marqués de l'attention, ainsi que des troubles mnésiques majeurs : le patient sait par exemple pour quelle firme il travaille mais est incapable de donner l'adresse de son lieu de travail. Il ne sait plus combien il a de frères et sœurs mais il peut en nommer certains. Lorsqu'il lui est impossible de répondre aux questions, il s'emporte rapidement et finit par pleurer.

L'examen neurologique à l'admission objective un tremblement vibratoire des quatre membres, ainsi qu'une diminution du ballant du membre supérieur droit lors de la marche, sans autres signes extra-pyramidaux. Concernant les fonctions supérieures, Mr F. présente un syndrome démentiel débutant (il remplit en effet les critères du DSM IV), avec anosognosie, troubles mnésiques, praxiques et désorientation spatio-temporelle.

Nous sommes donc face à un cas de démence d'apparition subaiguë et d'évolution rapidement progressive. Il s'agit d'un état inquiétant, a fortiori chez un patient relativement jeune : il est donc nécessaire d'exclure les causes « secondaires » de démence. De plus, le décours des symptômes ainsi que l'âge du sujet ne plaident pas pour un processus dégénératif classique (maladie d'Alzheimer). L'ensemble des explorations qui ont été entreprises par la suite ont visé à écarter une origine infectieuse, néoplasique, paranéoplasique, immuno-inflammatoire ou toxique à la symptomatologie.

La biologie complète d'admission ne démasquera aucune anomalie significative; on note en particulier l'absence de signes infectieux généraux ou en faveur d'un processus auto-immun. Les sérologies ont permis d'exclure une infection par les virus herpétiques (HHV 1 et 2, VZV ou HHV 3), hépatotropes, VIH, HTLV 1 et 2; ainsi que les infections par *Toxocara Canis* et *Borrelia Burgdorferi*. La recherche d'une intoxication par neuroleptiques, barbituriques, méthotrexate, tétrachlorure de carbone ou par métaux lourds est négative. Enfin, il n'y a pas d'élévation des marqueurs tumoraux.

Une ponction lombaire a été réalisée, montrant également l'absence de tout phénomène infectieux. Par contre, le dosage de la protéine 14.3.3 s'est révélé positif. Il s'agit d'un marqueur non spécifique de lyse neuronale. Le dosage des protéines Tau, Phosphotau et amyloïde beta sont négatifs.

Les différents électroencéphalogrammes réalisés ainsi que le monitoring vidéo-EEG mettent en évidence la survenue de longs trains de pointes pseudorythmiques centrées sur la région temporo-centrale gauche, parfois bilatérales, survenant sur un fond d'encéphalopathie moyenne. Notons qu'après plus d'un mois d'hospitalisation, les derniers électroencéphalogrammes révèlent une dégradation de l'électrogénèse avec des signes de souffrance cérébrale diffuse irritative, malgré l'introduction d'un anti-épileptique (Keppra, en prévention primaire) dans le traitement du patient.

Le bilan neuropsychologique réalisé peu après l'admission du patient décèle une altération significative des fonctions cognitives dans leur globalité : déficit mnésique portant sur la mémoire à court et à long terme, déficit attentionnel et troubles exécutifs.

Le scanner cérébral réalisé à l'admission aux urgences est normal. Par contre, l'imagerie de l'encéphale par résonance magnétique nucléaire montre, dans les séquences pondérées en T2, une hyperintensité au niveau du noyau caudé, associée à un ruban hyperintense au niveau de la substance grise du cortex de l'hémisphère cérébral gauche. Plusieurs contrôles ont été réalisés, montrant une stabilité de cet aspect, y compris après traitement immunomodulateur (cfr annexes n°1).

Enfin, le bilan d'extension à la recherche d'une origine paranéoplasique potentielle, comprenant un scanner thoraco-abdominal ainsi qu'un PET-scanner du corps entier, se sont révélés négatifs sur le plan oncologique.

Après cette série d'examen complémentaires infirmant une origine infectieuse ou toxique, le diagnostic différentiel s'est restreint à une encéphalopathie d'origine auto-immune, ou à une pathologie dégénérative telle que la maladie de Creutzfeld-Jakob. Dans un premier temps, le patient a bénéficié d'une corticothérapie associée à neuf séances de plasmaphèreses dans

l'hypothèse d'une encéphalite limbique, trouvant son origine dans un mécanisme auto-immun. Le dosage des anticorps anti-canaux potassiques voltage-dépendant (anti-VGKC), nécessitant un certain délai, s'est cependant avéré négatif. Devant l'absence d'amélioration apportée par ce traitement immunomodulateur et l'aggravation fort rapide de l'état du patient, le diagnostic de maladie de Creutzfeld Jakob sporadique a été retenu. En effet, Mr F. a développé des troubles moteurs majeurs (hémiparésie droite), un mutisme akinétique, ainsi qu'une aggravation des troubles praxiques. On a également pu observer des myoclonies du membre supérieur droit. Le patient a quitté l'hôpital fin octobre pour regagner son domicile, avec mise en place de soins palliatifs. Il est décédé le 7 novembre, chez lui, et la famille a finalement refusé toute autopsie.

III. Analyse et discussion du cas clinique

1. Maladie de Creutzfeld-Jakob sporadique

La maladie de Creutzfeld-Jakob (MCJ) est une maladie neurodégénérative rare, appartenant au groupe des encéphalopathies à Prion (encéphalopathies spongiformes), dont l'incidence annuelle mondiale est d'un à deux nouveaux cas par million d'habitants. Il existe quatre formes différentes de cette pathologie : sporadique, génétique, infectieuse iatrogène et infectieuse liée à la consommation de viande d'animaux atteints par une encéphalopathie spongiforme (nouveaux variants).

La protéine du Prion, ou PrPc, est un constituant normal de la membrane cellulaire. Elle est codée par le gène PRNP (chromosome 20). L'élément à l'origine de l'encéphalopathie spongiforme est une isoforme anormale, c'est-à-dire dont la configuration tridimensionnelle est différente de celle de PrPc, dénommée PrPsc. Il existe des variantes de cette isoforme anormale, responsables des différents profils cliniques de ces encéphalopathies^{1,2}.

Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer la forme sporadique de MCJ, puisque jusqu'à présent, aucune cause infectieuse n'a pu être mise en évidence. Les causes possibles comprennent une mutation sporadique du gène PRNP ou une modification spontanée de la configuration de la protéine PrPc, à l'origine potentielle d'une réaction en chaîne aboutissant à la restructuration de la protéine normale en une forme pathologique (et infectieuse) PrPsc³.

Enfin, des études récentes ont permis de déceler un facteur génétique influençant la probabilité de développer une MCJ : en effet, l'homozygotie de l'acide aminé méthionine au niveau du codon 129 du gène PRNP est retrouvée chez 72% des MCJs, contre 37% dans la population générale.

2. Aspects cliniques de la MCJs

Représentant 85 à 90% des cas de MCJ, la forme sporadique est la plus fréquente. Elle est généralement observée chez des patients âgés de 50 à 70 ans. L'issue est fatale en 4 à 6 mois; seuls 5% des patients survivent plus de 2 ans^{4,5}.

Sur le plan clinique, la manifestation essentielle de la MCJs est une démence rapidement progressive, associée à des signes cliniques neurologiques variables⁶. On peut observer des myoclonies, une ataxie cérébelleuse, des troubles visuels ou des signes pyramidaux ou extra-pyramidaux. L'état le plus avancé de la maladie est caractérisé par un mutisme akinétique⁷. Il est

intéressant de remarquer que la maladie peut être précédée de prodromes aspécifiques, tels qu'une asthénie inexplicée, une altération de l'humeur, un amaigrissement et des céphalées. Ces modifications de comportement ont été observées chez notre patient, trois à quatre mois avant l'apparition de troubles cognitifs sévères.

3. Investigations et diagnostic

Malheureusement, la confirmation du diagnostic de MCJs, suspecté sur base clinique, ne peut être apportée que par l'autopsie du patient. Il est en effet possible, par des analyses immunohistochimiques, de détecter l'accumulation pathologique de la protéine PrPsc.

Un consensus européen a été obtenu pour définir des critères cliniques et paracliniques pour poser le diagnostic (cfr annexes n° 2).

La biologie n'apporte pas d'information substantielle dans le cadre de la MCJs. Par contre, les sérologies et les analyses toxicologiques sont un outil précieux du diagnostic différentiel. L'analyse du liquide céphalo-rachidien est habituellement négative, hormis une protéinorachie pouvant être discrètement élevée, généralement inférieure à 1g/L. Le dosage le plus informatif consiste en la recherche de la protéine 14.3.3⁸. Celle-ci n'est pas spécifique de la MCJ et représente un marqueur de lésion neuronale aiguë, pouvant s'élever dans d'autres maladies neurologiques⁹ (accident vasculaire cérébral, maladies paranéoplasiques, inflammation). Néanmoins, ce test possède une sensibilité élevée (94 %) et une bonne spécificité (84 %) dans un tableau clinique évocateur de MCJ¹⁰.

L'électro-encéphalogramme apporte des informations non négligeables: la MCJs est classiquement caractérisée par des complexes périodiques ou pseudorythmiques, bi ou triphasiques, à une fréquence d'1/s, le plus souvent généralisés sur l'ensemble du tracé¹¹.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est d'un apport précieux. En effet, on observe de façon caractéristique dans la MCJs une hyperintensité au niveau du putamen et de la tête du noyau caudé, le plus souvent bilatéralement^{12, 13}(la sensibilité de l'IRM atteint 80% et la spécificité 83%). L'IRM peut également montrer une hyperintensité au niveau cortical. De nombreuses études^{9, 12, 14} plaident actuellement en faveur de l'insertion des informations apportées par l'IRM dans les critères de diagnostic du consensus européen.

IV. Complexité du diagnostic différentiel : conclusion

La maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique est une maladie rare et incurable. Dès lors, avant de poser un tel diagnostic, il est crucial d'exclure une série de pathologies, potentiellement traitables, pouvant être à l'origine d'un tableau clinique d'encéphalopathie subaiguë^{9, 15}. Le tableau inséré en annexe (annexes n°3) reprend ces diagnostics, classés selon leurs étiologies. Nous nous intéresserons donc ici à la richesse du diagnostic différentiel, à l'origine de la complexité de ce cas, et insisterons sur les moyens à mettre en œuvre de façon systématique pour exclure différentes affections dont le tableau clinique est proche de celui de Mr F.

De nombreuses causes potentielles peuvent être exclues rapidement à l'aide d'une anamnèse précise et détaillée, sans omettre les causes toxiques et iatrogènes. Les encéphalopathies infectieuses sont souvent trop aiguës pour être confondues avec une MCJ. De plus, le contexte

clinique ne doit pas être négligé: en effet, l'association de fièvre, céphalées et altération de l'état de conscience oriente directement la suspicion de l'examineur vers une origine infectieuse. Chez notre patient, l'absence de ces symptômes et de signes infectieux à la ponction lombaire, ainsi que la négativité des sérologies réalisées, y compris pour des agents infectieux rares, infirment cette hypothèse infectieuse. Les étiologies métaboliques (encéphalopathie hépatique, urémique, hypercalcémie...) sont également écartées par les examens biologiques de routine^{15,16}.

La symptomatologie du patient, centrée sur des troubles cognitifs et comportementaux en l'absence d'atteinte des autres systèmes, impose finalement d'exclure deux grands types d'étiologies: les pathologies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, démence frontale, démence cortico-basale, paralysie supranucléaire progressive), et les encéphalites auto-immunes, en particulier l'encéphalite limbique^{7,17}.

Les maladies dégénératives classiques ont un décours typiquement plus lent. Dans la maladie d'Alzheimer, la survie est généralement comprise entre 4 et 8 ans. Néanmoins, la MCJs peut parfois être confondue avec la maladie d'Alzheimer⁷ car certaines formes plus agressives de cette dernière ont été décrites avec un décès 2 ans après les premiers symptômes. De plus, des myoclonies peuvent apparaître dans l'Alzheimer, spécifiquement dans les cas avancés (10% des cas). Néanmoins, les examens complémentaires, principalement l'EEG et l'analyse du LCR aident le plus souvent à écarter ces pathologies neurodégénératives.

L'encéphalite limbique (EL) se manifeste typiquement par des troubles mnésiques, associés à des modifications du comportement. Une caractéristique essentielle de cette affection est son caractère rapidement évolutif, avec installation des symptômes en quelques mois¹⁸. Le plus souvent, l'origine de l'EL est paranéoplasique¹⁷: différents anticorps onco-neuronaux (anti-HU, anti-MA, anti-récepteur NDMA, ..) dirigés notamment contre le neuropile hippocampique, ont été mis en évidence, le plus souvent dans le cadre de carcinomes pulmonaires à petites cellules, de tumeurs testiculaires, de tératomes ovariens, etc. Mr F. a dès lors bénéficié d'un bilan d'extension complet, avec recherche de marqueurs tumoraux et réalisation d'un PET-CT qui s'est révélé négatif.

Néanmoins, il existe également des formes non paranéoplasiques: les EL peuvent aussi être liées à la présence d'anticorps dirigés contre le canal potassique voltage-dépendant, ou « anti-VGKC »¹⁸. Ces anticorps peuvent actuellement être dosés, mais cette analyse est relativement longue. Cette pathologie pouvant être prise en charge par un traitement immunomodulateur¹⁹ (corticothérapie associée à la plasmaphérèse), il a été décidé de traiter le patient sans attendre le résultat de la recherche des anti-VGKC (qui se sont avérés – plus tard – négatifs). Cette approche thérapeutique s'est révélée inefficace, le patient se dégradant rapidement, jusqu'au mutisme akinétique.

Finalement, le diagnostic le plus vraisemblable est une forme sporadique de la MCJ. En effet, selon les critères de l'European-Wide Diagnostic Consensus (décrits à l'annexe n°1), on peut parler de « MCJs probable », puisque Mr F. présentait une démence progressive évoluant depuis moins de deux ans et au moins deux des quatre caractéristiques cliniques requises étaient rencontrées (myoclonies, mutisme akinétique). De plus, les marqueurs paracliniques nécessaires sont tous deux présents (modifications typiques à l'EEG et présence de la protéine 14.3.3 dans le LCR). Malheureusement, ce diagnostic ne sera jamais confirmé puisque l'examen du tissu cérébral ne pourra jamais être réalisé.

V. Fiche réflexive

1. Perception de la situation clinique

Le cas de Mr F. m'a avant tout bouleversée de par son évolution fulgurante : ce qui apparaissait de prime abord comme une anecdote de voyage s'est mué en un diagnostic dramatique pour le patient. La détérioration rapide de son état est également un fait interpellant : totalement autonome en septembre hormis ses troubles cognitifs fluctuants, il souffre d'un mutisme akinétique et est incapable de se déplacer ou de se sustenter un mois plus tard, puis meurt brutalement en novembre. Il n'a que 59 ans.

La famille était extrêmement présente : depuis l'admission de Mr F. jusqu'à l'annonce du diagnostic, les proches se sont présentés chaque jour, dans l'espoir d'en apprendre plus sur l'évolution de leur père ou époux, dont l'état les inquiétait beaucoup. Nous suspicions la MCJs depuis le départ, mais il était impossible d'évoquer d'emblée un tel diagnostic, avec les implications qu'il comporte, sans s'être assuré d'avoir écarté toutes les hypothèses plus favorables. C'est aussi pour cette raison que les plasmaphèreses ont été tentées, même si l'encéphalite limbique paraissait un diagnostic moins probable. L'état du patient ne s'est pas amélioré, mais il ne s'est pas aggravé non plus, et la famille a pu se rendre compte que les différentes possibilités thérapeutiques ont été envisagées. A ce sujet, j'ai pu réaliser à quel point la gestion de l'annonce du diagnostic peut se révéler une tâche importante, face à une famille nous demandant chaque jour pourquoi nous n'avions aucune de piste, ou pourquoi nous ne désirions pas la leur communiquer. Le dialogue avec les proches est fondamental.

2. Réflexions en matière d'apprentissage

Peu après l'admission du patient, de nombreuses hypothèses ont été émises au sein du service de neurologie. J'ai choisi ce thème pour sujet de mon travail de fin étude après avoir réalisé que les démences rapidement progressives offraient un éventail complexe de diagnostics différentiels. Beaucoup de pathologies, telles que les encéphalites limbiques ou les maladies à prions m'étaient inconnues jusqu'alors. Certes, il s'agit d'affections rares. Néanmoins, il est essentiel de rechercher des maladies curables lors de la prise en charge, même si celles-ci sont rares : cela constitue le seul espoir du patient. Or, on ne les trouve que si on les recherche, et on ne recherche que ce que l'on connaît. Cet objectif justifie également la réalisation de nombreux examens complémentaires, ainsi que leur répétition.

De nombreuses pathologies neurologiques reçoivent souvent cette étiquette de « maladie rare incurable ». L'absence de traitement ne justifie pas une attitude purement contemplative ; au contraire, il est nécessaire de s'acharner à poser un diagnostic précis, de répondre aux interrogations du patient, de pouvoir lui donner une idée du pronostic. L'incertitude est la pire des attentes, *a fortiori* pour un « condamné ». D'autre part, la mise au point doit également viser à effectuer toutes les mesures nécessaires à l'amélioration du confort du patient, grâce à l'identification des facteurs de risque inhérents à la pathologie découverte (dans notre cas, par exemple, les troubles de déglutition responsables de pneumonie d'inhalation), ainsi qu'à l'aménagement de fin de vie. La recherche d'un diagnostic en neurologie n'a donc rien de superflu : elle est loin d'être réduite à un exercice de gymnastique intellectuelle destiné à distraire le clinicien, comme on le suggère souvent, mais est au contraire centrée sur le patient et son devenir.

VI. Annexes

1. Imagerie par résonance magnétique

Ces images sont propres à notre patient; l'examen a été réalisé deux semaines après son admission.

On observe une discrète restriction de signal en diffusion au niveau du cortex de la région pariétale gauche, de la région occipitale interne gauche, frontale polaire et interne gauche, de la région temporale gauche et de la tête du noyau caudé. Par ailleurs, ces zones de restriction de la diffusion restent iso-intenses en pondération T1, T2, flair et ne se réhaussent pas après injection de gadolinium.

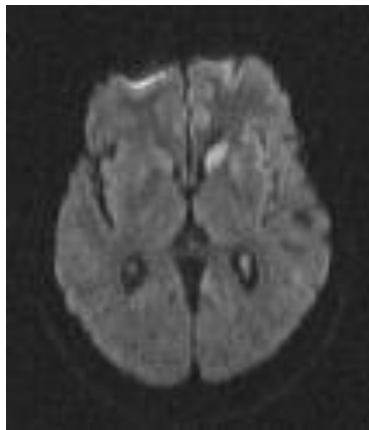


Figure 1 – Séquence Diffusion

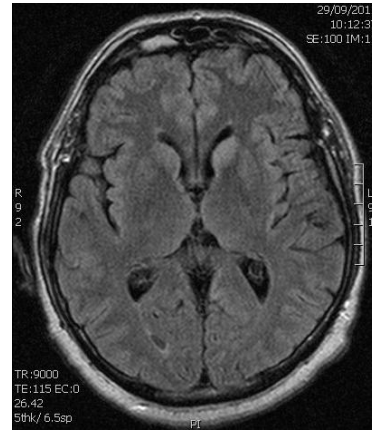


Figure 2 – Séquence Flair

2. European-wide diagnostic consensus – Critères diagnostiques de MCJs

1. Le diagnostic de « MCJs confirmée » ne peut être posé actuellement qu'après examen du tissu cérébral au moyen des analyses suivantes :
 - a) Examen neuropathologique incluant la détection de PrPsc par analyse immunohistochimique à l'aide d'anti-corps spécifiques ou
 - b) Détection de PrPsc par Western Blot
2. Le diagnostic de « MCJs probable » est posé quand les critères suivants sont rencontrés :
démence progressive évoluant depuis moins de deux ans et au moins deux des quatre caractéristiques cliniques suivantes :
 - a) Myoclonies
 - b) Symptômes visuels ou cérébelleux
 - c) Symptômes pyramidaux ou extra-pyramidaux
 - d) Mutisme akinétique

En outre , un des marqueurs suivants doit être présent :

- a) Modification typique à l'EEG (pointes-ondes périodiques) et/ou
- b) Présence de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien

3. Le diagnostic de « MCJs possible » est posé quand les critères suivants sont rencontrés :
démence progressive évoluant depuis moins de deux ans et au moins deux des quatre caractéristiques cliniques suivantes :

- a) Myoclonies
- b) Symptômes visuels ou cérébelleux
- c) Symptômes pyramidaux ou extra-pyramidaux
- d) Mutisme akinétique

Cependant, aucun des marqueurs suivants n'est présent :

- a) Modification typique à l'EEG (pointes-ondes périodiques) et/ou
- b) Présence de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien

4. Si les critères cliniques mentionnés aux points 2 et 3 ne sont pas présents, on peut conclure à une « MCJ improbable », et d'autres diagnostics doivent être pris en considération.

3. Diagnostic différentiel des encéphalopathies subaiguës⁷

Etiologies de l'encéphalopathie	Affections potentielles
Métabolique/ endocrine	Encéphalopathie urémique Encéphalopathie hépatique Hypo/hyperthyroïdie Hypoglycémie Hyponatrémie (myélinolyse centro-pontique incluse) Hypercalcémie
Toxique/iatrogène/carentielle	Méthotrexate Neuroleptiques Barbituriques Lithium Ethanol Intoxication chronique au monoxyde de carbone Tétrachlorure de carbone Syndrome de Wernicke-Korsakoff Déficit en vitamine B12
Infectieuse Système nerveux central	HSV1/2, enterovirus, VZV, EBV, Borrelia Burgdorferi, HIV, Listeria
Immunodépression	Syphilis, HHV 6, CMV, virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive), infections fongiques et parasitaires
Auto-immune (médiée par des anti-corps)	Paranéoplasique Non paranéoplasique : anticorps anti-VGKC
Tumorale maligne (non paranéoplasique)	Méningite maligne Tumeur cérébrale primitive Métastases cérébrales
Inflammatoire	Vasculite Sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé Syndrome de Sjögren Encéphalopathie de Hashimoto Sclérose en plaques (disséminée)
Neurodégénérative	Maladies à prions : maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, génétique, iatrogène et nouveaux variants Rares présentations rapidement progressives d'autres maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy)
Autres	Affections psychiatriques (schizophrénie, dépression sévère) Irradiation

4. Neuropathologie : quelques précisions

Actuellement, le diagnostic de MCJs ne peut être confirmé qu'après un examen anatomopathologique du tissu cérébral du patient atteint. Sur le plan macroscopique, le cerveau présente le plus souvent une atrophie généralisée. Parfois, cette atrophie n'est marquée qu'au

niveau occipital. Les anomalies principales sont observées lors de l'examen microscopique. Le nom d'encéphalopathie spongiforme attribué à la maladie est lié à la vacuolisation non inflammatoire du cortex cérébral, lui conférant un aspect spongieux (Figure 3). Cette observation représente l'altération dominante et précède la perte neuronale ainsi que la gliose astrocytaire (prolifération d'astrocytes avec noyau proéminent), retrouvées à des stades ultérieurs de la pathologie. Il est important de remarquer qu'à aucune étape de la maladie, on n'observe de réponse inflammatoire. De plus, les anomalies de la substance blanche sont limitées à une perte axonale secondaire. Enfin, dans 5% des cas, on peut trouver au sein du cortex cérébelleux des dépôts de substance amyloïde, sous forme de « spiked ball plaque » (cercles à contours spiculés, fortement PAS +).

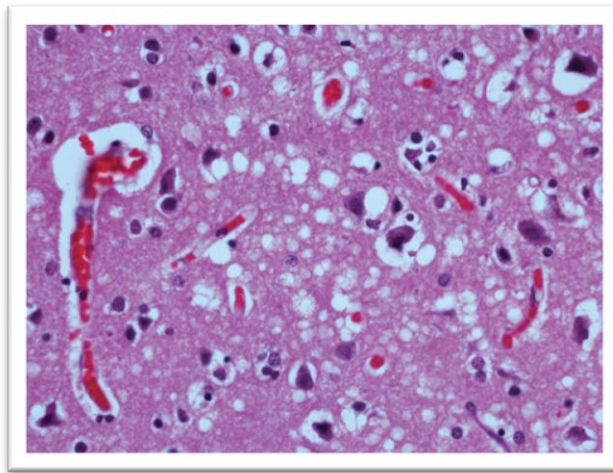


Figure 3 – Aspect histologique d'une encéphalopathie spongiforme²⁰. Coloration : hématoxyline-éosine, grossissement 20x. On observe de nombreuses vacuoles disséminées dans le parenchyme du cortex cérébral. Quelques rares vacuoles sont localisées au niveau du péricaryon neuronal. La perte neuronale est également visible.

Des analyses immunohistochimiques supplémentaires permettent également de mettre en évidence l'accumulation de la protéine PrP^{sc} pathologique²⁰(figure 4).

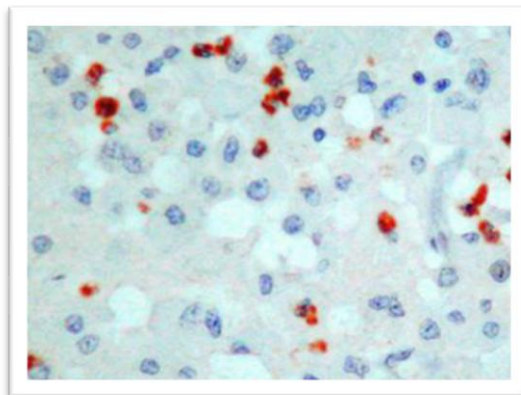


Figure 4 – Mise en évidence immunohistochimique de la protéine PrP^{sc} à l'aide d'anticorps spécifiques anti-PrP^{sc} [1E5 / G6] sur un prélèvement de cortex d'un patient atteint de MCJs²⁰. Grossissement 20x.

Il existe d'autres techniques, notamment la détection de la protéine prion, résistante aux protéases, par Western-Blot, ainsi que l'examen au microscope électronique.

VII. Table des abréviations

Abréviation	Signification
HHV 1 et 2	Human Herpes Virus ou Herpes Simplex Virus 1 et 2
IRM	Imagerie par résonance magnétique (nucléaire)
PET	Tomographie par émission de positons
Anti-VGKC	Anti-corps anti-canaux potassiques voltage-dépendant
VZV (ou HHV 3)	Varicelle zoster virus
EEG	Electro-encéphalogramme
EL	Encéphalite limbique
Anti-NMDA	Anticorps anti-récepteurs N-méthyl-D-aspartate
Anti-MA	Anticorps retrouvés dans les encéphalites associées au cancer des testicules
MCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
MCJs	Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique
NSE	Neuron specific enolase
PrPc	Protéine du prion cellulaire
PrPsc	Protéine du prion pathologique (« sc » pour « scrapie », littéralement « tremblante », en référence à la forme animale de la pathologie)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
LCR	Liquide céphalo-rachidien
HTLV 1 et 2	Virus T-Lymphotrophique humain 1 et 2

VIII. Références

1. Haik S, Brandel JP. Biochemical and strain properties of CJD prions: complexity versus simplicity. *Journal of neurochemistry* 2011;119(2):251-261.
2. Prusiner SB. Neurodegeneration in humans caused by prions. *The Western journal of medicine* 1994;161(3):264-272.
3. Prusiner SB. Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(23):13363-13383.
4. Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP. Le point sur l'épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Revue neurologique* 1998;154(2):139-141.
5. Will RG, Alperovitch A, Poser S, et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. *Annals of neurology* 1998;43(6):763-767.
6. Wehl CC, Roos RP. Creutzfeldt-Jakob disease, new variant creutzfeldt-jakob disease, and bovine spongiform encephalopathy. *Neurologic clinics* 1999;17(4):835-859.
7. Murray K. Creutzfeldt-Jacob disease mimics, or how to sort out the subacute encephalopathy patient. *Practical neurology* 2011;11(1):19-28.
8. Zanusso G, Fiorini M, Ferrari S, et al. Cerebrospinal fluid markers in sporadic creutzfeldt-jakob disease. *International journal of molecular sciences* 2011;12(9):6281-6292.
9. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of neurology* 2011;70(3):437-444.
10. Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54(5):1095-1099.
11. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006;129(Pt 9):2278-2287.
12. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63(3):443-449.
13. Manners DN, Parchi P, Tonon C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009;72(16):1425-1431.
14. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132(Pt 10):2659-2668.
15. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *The neurologist* 2011;17(2):67-74.
16. Sala I, Marquie M, Sanchez-Saudinos MB, et al. Rapidly Progressive Dementia: Experience in a Tertiary Care Medical Center. *Alzheimer disease and associated disorders* 2011.
17. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1481-1494.
18. Derry CP, Wilkie MD, Al-Shahi Salman R, Davenport RJ. Autoimmune limbic encephalitis. *Clin Med* 2011;11(5):476-478.
19. Vedeler CA, Storstein A. Autoimmune limbic encephalitis. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 2009(189):63-67.
20. Sikorska BK, R.; Ironside, J.; Liberski, P. P. *Neurodegenerative Disease* 2011 ; 724. Edited by Ahmad, Shamim I.

Remerciements

Je tiens particulièrement à remercier

Le Professeur Gustave Moonen, pour m’avoir donné le goût de la neurologie,

Le Professeur Bernard Sadzot, pour sa supervision éclairée,

Les Professeurs Gaëtan Garraux et Valérie Delvaux, pour leurs conseils avisés,

Les Docteurs Stéphanie Delstanche et Emilie Lommers pour leur collaboration sur ce cas,

Le Docteur Julien Crémers, pour son aide sur le plan technique,

Et enfin les Docteurs Zaïd et Haroun Jedidi pour leurs idées inspirées et originales.