

Université Abou-Bakr Belkaid .

Département de Médecine .

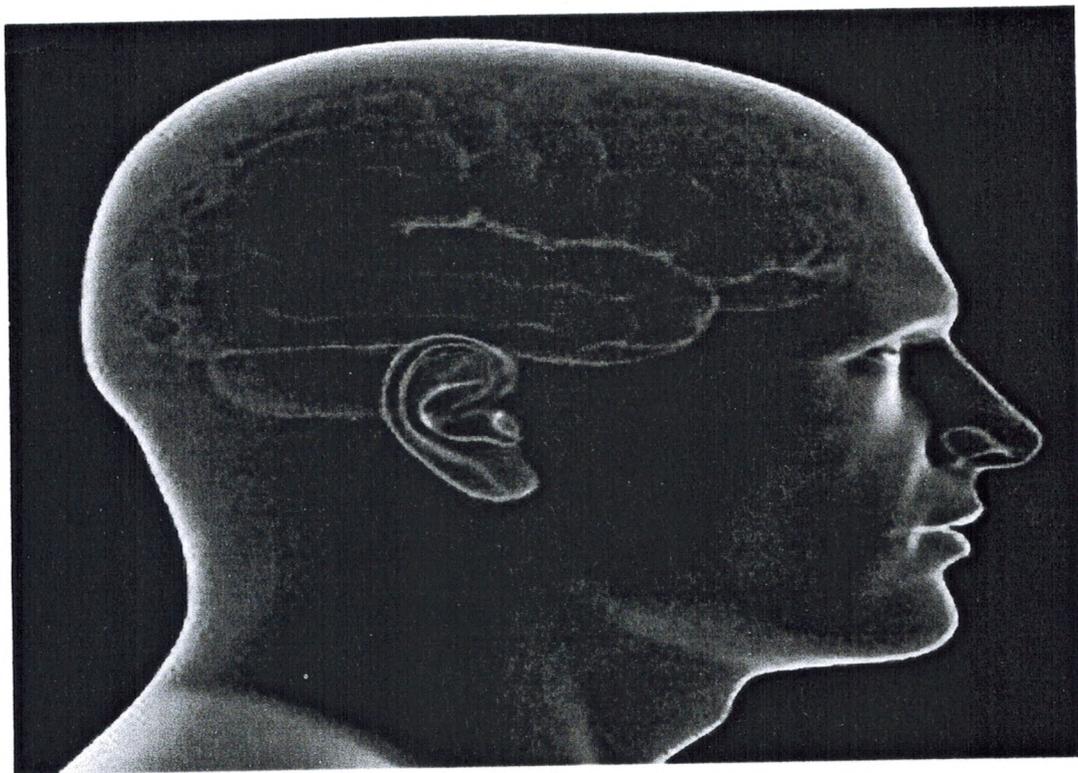
Faculté de Médecine.

CHU de Tlemcen.

Service de

NEUROLOGIE.

LA MALADIE DE CREUTZFELDT JACOB



Présenté par :

- ❖ *Dr.Mékidiche Khadidja,*
- ❖ *Dr.kerfah Djihad Soumia,*
- ❖ *Dr.Eddaidj Yassine.*

Encadré par :

Dr .BOUCHENAK.

*Dr. D. BOUCHENAK KHELADI
MAÎTRE ASSISTANT
EN NEUROLOGIE
CHU. TLEMCEN*

Remerciement :

Je tiens dans un premier temps à remercier mon DIEU qui m'a donné la chance d'être étudiante en médecine et pour m'avoir aidé dans chaque année : merci DIEU a tout.

Un immense merci a ceux qui sont très chers à mon cœur mes parents, je t'aime papa et maman, sans votre présence je suis rien.

Mes spéciales pensées a ma famille surtout mes frères et mes sœurs, je suis le corps et vous êtes le cœur.

Je remercie Dr bouchenak d'avoir accepté d'encadrer notre recherche et de nous avoir guidé dans la conduite de ce travail.

Je tiens à remercier Dr benabadji, Dr barka, Dr inal sans oublier les médecins généralistes du service pour ses précieux conseils au cours de notre stage.

J'ai pu travailler dans un cadre particulièrement agréable, grâce à l'ensemble des membres de service de neurologie. Merci à tous pour votre bonne humeur, pour toutes ces séances de rires et de sourires.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans une pensée pour deux amis qui m'ont partagé ce travail. Merci de m'avoir aidé et changé les idées quand j'en avais besoin

Dr.Mékidiche Khadidja.

Plan :

1-Introduction.

2-Diverses encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST).

Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) :

3- Historique.

4-Epidémiologie mondiale.

5-Définition.

6-Facteurs de risque : risque de transmission a l'homme.

7-Histologie (schémas)

8-Classifications :

a)MCJ aléatoire (sporadique),

b) Forme héréditaire :

- MCJ génétique
- SGSS (syndrome de Gestermann-Straussler-Scheinker)
- IFF (insomnie fatale familiale)

c)MCJ acquise :

- Kuru
- Iatrogène
- vMCJ (variante de la MCJ)

9-Diagnostique et démarche diagnostique :

- Suspicion devant une MCJ ou d'une autre maladie a prion,
- Examens a pratiquer,

10-Diagnostique différentiel.

11-Prise en charge thérapeutique.

12-Evolution.

13-cas clinique.

14-cas clinique 02(au niveau de notre service).

15-Conclusion :

- Comment évalue-t-on la MCJ ?
- Existe-t-il un traitement ?

1-Introduction :

Les maladies à prion peuvent se définir comme des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). En effet elles lèsent exclusivement le système nerveux central, cerveau et moelle épinière, entraînant une destruction neuronale extensive et une spongiose cérébrale, et elles peuvent être transmises expérimentalement à l'animal de laboratoire chez lequel elles déterminent une maladie analogue.

Ce sont donc des maladies infectieuses puisqu'elles sont transmissibles ; ce sont aussi des maladies neurodégénératives, car il n'y a aucun phénomène inflammatoire cérébral ; et certaines sont également des maladies familiales, génétiques, à transmission mendélienne dominante.

C'est ce triple caractère, infectieux, dégénératif, et génétique, qui leur confère dans la pathologie une place à part, autonome et très originale. Cette originalité est encore renforcée par la présence dans le tissu cérébral de dépôts d'une substance amyloïde protéique constitués par le prion.

Ces maladies, connues de longue date, sont venues au premier plan de l'actualité médicale et scientifique depuis une vingtaine d'années ; les raisons en sont diverses, biochimiques et génétiques avec les progrès considérables réalisés dans la connaissance de leur pathogénie, et surtout épidémiologiques avec l'arrivée de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), et avec la description chez l'homme de formes iatrogènes, et d'une forme variante très probablement dérivée de l'ESB. Les EST sont en effet des maladies humaines et animales qui pose la question de leur transmissibilité de l'animal à l'homme, posant du même coup un problème angoissant et actuel de santé publique.

2-Diverses encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) :

a)-EST humaines (ESTH) :

- ESTH sporadiques :
- Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJ)

- ESTH génétiques :
 - MCJ familiales.
 - Syndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheincker (SGSS).
 - Insomnie fatale familiale (IFF).

- ESTH infectieuses ou acquises :
 - Kuru.
 - MCJ iatrogènes.
 - MCJ variantes.
 - MCJ possiblement professionnelles.

b)-EST animales (ESTA) :

- ESTA naturelles :
 - Tremblante du mouton et de la chèvre,
 - Encéphalopathie bovine naturelle,
 - Maladie du dépérissement chronique des bovidés sauvages,
 - Encéphalopathie des ovidés sauvages.

- ESTA « provoquées » :
 - Encéphalopathie du vison,
 - Encéphalopathie bovine (ESB),
 - Encéphalopathie féline,
 - Encéphalopathie des bovidés et des félidés des zoos,
 - ESTA expérimentales, essentiellement souris et hamster, accessoirement les primates et autres.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) :

3- Historique :

Le premier réseau national de recherche épidémiologique sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) a été mis en place au début des années 1990 en France, à l'initiative de l'Unité de recherche épidémiologique en neurologie et psychopathologie de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm U360, directeur : Docteur Annick Alperovitch). Ce réseau, créé officiellement en 1992, a bénéficié d'un soutien financier initial de l'Inserm et de la Direction générale de la santé (DGS).

Coordonné par le Docteur Nicole Delasnerie-Lauprêtre (Inserm U360), ce réseau s'appuyait sur l'ensemble des services de neurologie des centres universitaires et hôpitaux généraux et intégrait des laboratoires de neuropathologie et de biochimie, ainsi que le Centre national de référence (CNR) des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) dirigé par le Docteur Dominique Dormont (Commissariat à l'énergie atomique (CEA), Fontenay-aux-Roses). Ce premier réseau avait un double objectif de recherche (incidence et facteurs de risque de la MCJ) et de veille épidémiologique.

Les recherches s'inscrivaient dans le prolongement des études conduites par le Docteur Françoise Cathala dans les années soixante . En ce qui concerne la veille épidémiologique, l'évolution de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) au Royaume-Uni et la transmission de l'agent de l'ESB à différentes espèces dans des conditions naturelles ou expérimentales justifiaient une très grande vigilance vis-à-vis d'un éventuel passage de cet agent à l'homme. Le Réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées (RNS-MCJ) coordonné par le département des maladies infectieuses (DMI) de l'Institut de veille sanitaire (InVS) : Docteurs Jean-Claude Desenclos et Isabelle Capek, a été créé en 2000.

1993 : création du premier réseau européen de recherche épidémiologique sur la MCJ (EuroCJD), incluant sept pays : Allemagne, Autriche, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni (coordination) et Slovaquie.

1996 : identification au Royaume-Uni du nouveau variant de la MCJ (vMCJ) dû à l'agent de l'ESB, puis du premier cas français de vMCJ . Première "crise de la vache folle". Les suspicions de MCJ entrent dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France. Création du Réseau français de neuropathologie de la MCJ, financé par la DGS dans le cadre d'un appel d'offres du Programme hospitalier de recherche clinique, associant 12 laboratoires.

2000 : seconde "crise de la vache folle" durant tout le second semestre 2000. La crise a débuté en août.

4-Epidémiologie mondiale :

-L'incidence globale de la maladie est d'environ 0,5 à 1,2 cas par million d'habitants et par an, un peu plus dans les zones urbaines, avec une distribution ubiquitaire et une fréquence stable et comparable partout dans le monde.

-La forme sporadique représente environ 90 % de la totalité des cas d'EST humaines ; l'âge de début s'échelonne de 16 à 83 ans avec un net plateau entre 55 et 75 ans et une moyenne de 61 ans ; on notera l'existence d'un tout petit nombre de formes juvéniles, de 16 à 30 ans, sans autre caractère particulier, et dont l'explication est inconnue. Il y a un petit excès de femmes, non significatif.

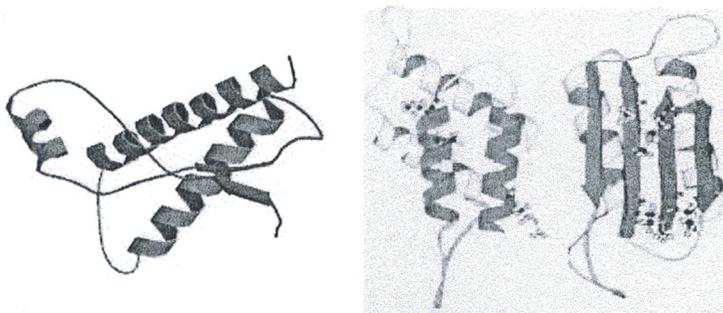
5-Definition :

La **maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)** est une dégénérescence du système nerveux central caractérisée par l'accumulation d'un prion (**forme anormale d'une protéine qui peut transmettre la maladie**). La période d'incubation se compte en années, voire en décennies avant qu'apparaissent des troubles de l'équilibre et de la sensibilité, puis une démence.

➤ Le prion :

Les prions sont des protéines infectieuses (proteinaceous infectious particles) apparemment dépourvues d'acide nucléique. Chez les mammifères, les prions (PrP^{sc}) se développent en recrutant une protéine cellulaire prion normale PrP^c et en stimulant sa conversion en une isoforme pathogène PrP^{sc}. Les prions se distinguent des virus car la protéine PrP^{sc}, particulièrement résistante aux agents chimiques et physiques qui dégradent les acides nucléiques, est codée par un gène chromosomique, le gène PRNP.

Une protéolyse limitée de PrP^{sc} donne une molécule plus petite d'environ 142 aminoacides ou PrP 27-30 qui polymérise en substance amyloïde. Les chaînes polypeptidiques PrP^c ont une structure tridimensionnelle, la protéine pathogène ayant plus de structure en feuillets plissés bêta et moins de structure en hélice alpha que la protéine normale. Ce phénomène, dit de transconformation, qui modifie la structure normale d'une protéine pour la rendre pathogène, serait à la base du concept de maladie à prions.



Modèle théorique pour la structure tridimensionnelle de PrP^c et PrP^{sc} (d'après Huang et al, 1994)

6- Les facteurs de risque :

Le risque réel de contracter l'une ou l'autre forme de la MCJ demeure inconnu. À ce jour, il n'existe aucune prévention possible de la forme sporadique ou familiale de cette maladie. Toutefois, certains facteurs sont susceptibles d'augmenter le risque d'une personne :

- *Injection d'hormone de croissance humaine :* Les personnes ayant eu recours à des hormones de croissance humaine avant 1985 courent un risque plus élevé. Depuis 1985, les hormones de croissance humaine sont fabriquées synthétiquement et ne constituent plus une source de transmission de la maladie.

- *Antécédents familiaux de la MCJ* : Quelques personnes sont porteuses d'une mutation génétique qui augmente leur risque de développer la maladie. Un test sanguin ou l'examen post mortem des tissus cérébraux peuvent être effectués pour déterminer la présence de cette mutation.
- *Instruments chirurgicaux contaminés* : Quelques personnes ont été infectées par l'utilisation d'instruments contaminés pendant une opération du cerveau. De nos jours, les instruments utilisés pour opérer sur le cerveau d'une personne susceptible d'avoir la MCJ sont détruits.

Risque de transmission à l'homme :

L'évaluation du risque de transmission à l'homme des ESST est difficile en raison :

- De la nature même de l'agent qui n'est pas identifié avec certitude.
- De sa résistance à la plupart des procédés habituels de décontamination.
- De la technique de détection de référence qui reste l'inoculation à l'animal de laboratoire.

Tous les tissus ne présentent pas le même risque infectieux.

L'OMS, à partir du titre infectieux des différents organes d'animaux contaminés avec différentes souches, a proposé une classification des tissus en 3 classes :

- Tissus à caractère infectieux élevé : tous dérivés ou au contact du système nerveux central.
- Tissus à caractère infectieux bas : tissu lymphoïde, tractus digestif, LCR, sang...
- Tissus sans caractère infectieux : tissu musculo-squelettique, fluides de sécrétion et excrétion...

Les contaminations accidentelles observées chez l'homme sont dues à la transmission de l'agent infectieux à partir de **tissus à caractère infectieux élevés** :

- le Kuru : contamination, principalement des femmes et des enfants de la population Foré de Nouvelle-Guinée, par ingestion

de la matière cérébrale des ancêtres au cours des rituels cannibales .

➤ les accidents iatrogènes :

- greffe d'un tissu dérivant ou au contact du SNC (cornée ou dure-mère)
- implantation d'électrodes intracérébrales
- instruments utilisés en neurochirurgie
- traitement par hormone de croissance extraite d'hypophyse humaine.
- Une contamination par voie sanguine est suspectée chez l'homme en cas de variante de MCJ .

Des patients britanniques ayant été transfusés avec des culots globulaires de patients secondairement décédés de vMCJ ont développé une vMCJ pour 3 d'entre eux et avaient de la PrPres dans les organes lymphoïdes à l'autopsie pour l'un d'entre eux.

l'agent de la vMCJ a la particularité d'être présent dans les organes lymphoïdes périphériques .

7-Histologie :

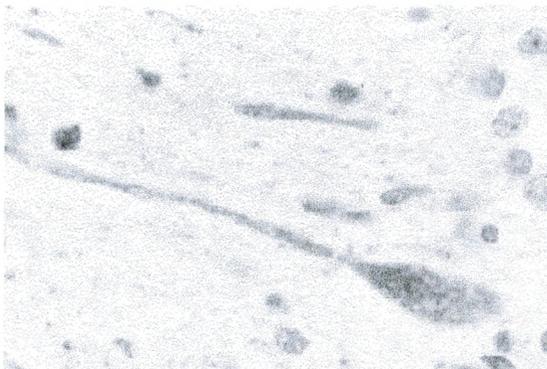
Quel que soit le type de l'EST, chez l'homme comme chez l'animal, il existe une triade neuropathologique caractéristique et connue de longue date : *la perte neuronale, la spongiose, la gliose*, la présence de ces trois éléments étant pratiquement constante. Il n'y a jamais de signes inflammatoires : *pas d'infiltrats de lymphocytes et de monocytes circulants, pas d'activation des monocytes résidants du cerveau.*

La *déperdition neuronale* cérébrale est très importante, prédominant sur les couches profondes du cortex ; elle intéresse aussi les noyaux gris, particulièrement le thalamus, et le cortex cérébelleux. L'importance de cette destruction neuronale varie avec la durée de la maladie, la topographie des lésions et le type clinique réalisé (fig 1).

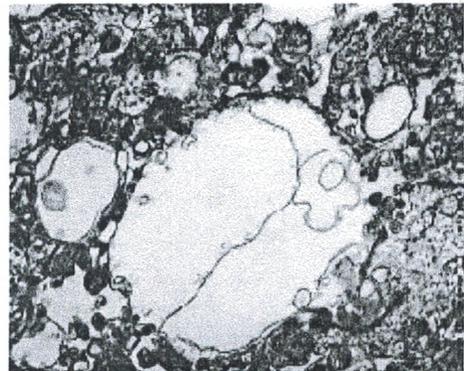


Spongiose corticale et perte neuronale lors de MCJ.
Hématéine-éosine × 4 (courtoisie du Pr S Brion).(Fig 1)

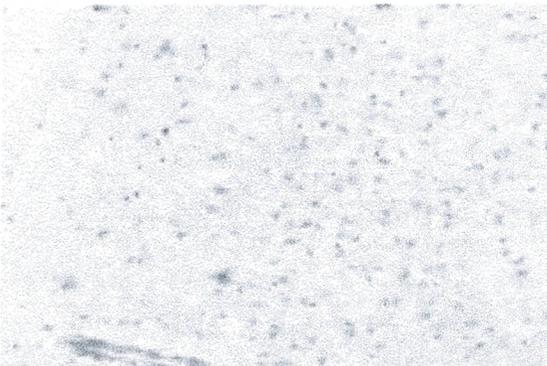
La *spongiose* est le résultat de la coalescence de petites vacuoles qui s'étendent progressivement et qui prédominent dans le neuropile ; elle est volontiers importante dans les couches médianes du cortex et microkystique dans la couche moléculaire. Ces vacuoles en microscopie électronique (ME) sont situées dans les prolongements dendritiques et sont limitées par une membrane (fig 1 à 4).



Vacuoles neuronales dans le soma et la dendrite d'une cellule de Purkinje lors d'une MCJ. Luxol fast blue × 100. (fig 2)



Vacuoles de spongiose intraneuronale lors d'une MCj ME
× 15 000.(fig 3)

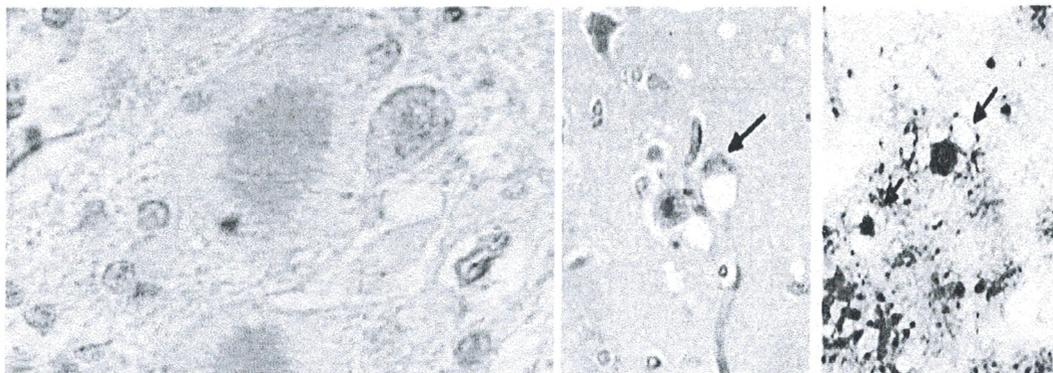


Réaction astrocytaire, parallèle à une spongiose corticale et une perte neuronale.
Hématéine-éosine × 40 (courtoisie du Pr S Brion).(fig 4)

La répartition des lésions est variable selon les régions du cortex, expliquant le manque de fiabilité de la biopsie cérébrale, et selon la durée de l'évolution la *prolifération gliale* est essentiellement astrocytaire et parallèle à la perte neuronale (fig 4) ; elle est d'apparition

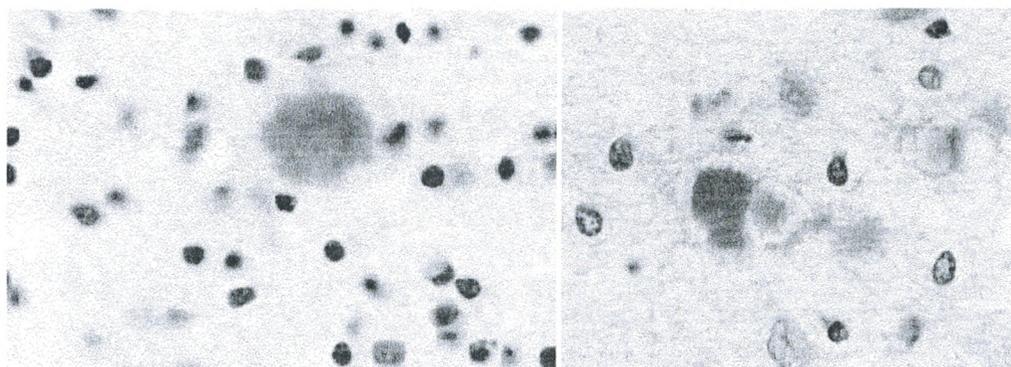
très précoce dans le cours de la maladie, volontiers « floride », et s'accompagne d'une hyperproduction de la protéine gliofibrillaire (GFAP), marqueur spécifique des astrocytes [50]. Cette hyperproduction intéresse l'ensemble du système nerveux central, et s'accompagne d'une augmentation du titre d'ARNm spécifique, donc de l'expression du gène de la GFAP selon un mécanisme transcriptionnel classique. Des travaux récents sur culture de cellules astrogliales ont montré que cette prolifération est induite par la présence du fragment peptidique 106-126 de la PrPres [52], laissant penser qu'elle résulte d'un processus réactionnel à l'accumulation de PrPres (prion protéine résistante).

Les *dépôts amyloïdes* extracellulaires sont constants, mais souvent de trop petite taille pour être identifiés par les méthodes conventionnelles, et nécessitent alors le recours aux techniques immunochimiques antiprions. De façon variable selon le type clinique réalisé, on peut mettre en évidence des dépôts plus volumineux, les plaques amyloïdes, de morphologie diverse (type « kuru », « multicentrique » ou « floride ») et d'abondance variable ; toutes réagissent, comme les petits dépôts, aux anticorps antiprion (fig 5 à 7)



Plaque amyloïde lors d'une MCJ iatrogène. PAS × 100.(fig 5)

vMCJ : plaques florides



Plaques amyloïdes et astrocytose lors d'une MCJ iatrogène. Nissl × 100.(fig 6)

Plaques amyloïdes multicentriques lors d'une MCJ iatrogène. P PASx100.(fig 7)

NB :

- ❖ Gliose : prolifération du réseau névralgique.
- ❖ Spongiose : mécanisme entraînant la dissociation des cellules de l'épiderme et s'accompagne d'une production du liquide qui forme des vésicules et qui s'écoule en dehors après la rupture de celle-ci.
- ❖ Cellule de Purkinje : sont des neurones, élément central du réseau synaptique cortical cérébelleux ou se projettent des interneurons de la couche moléculaire des cellules étoilées et en corbeille ainsi que les cellules des grains de la couche granulaire.
- ❖ Astrocytose : modification de la forme et de la fonction des cellules astrocytaires entraînant des dégâts tissulaires.

8-Classification :

il existe 03 formes de la MCJ (maladie de Creutzfeldt jackob) :

- ✓ MCJ sporadique .
- ✓ MCJ Héréditaires .
- ✓ MCJ acquises .

formes caractéristiques	MCJ Sporadique	MCJ Héréditaire	MCJ Acquises		
			latrogènes	Variante	Kuru
Fréquence	80 %	10 %	10 %	< 1 %	0
Transmission	aléatoire	héréditaire	traitement	alimentation	cannibalisme
Age au début de la maladie	~ 65 ans	~ 52 ans	~ 30 ans	~ 28 ans	variable
Evolution de la maladie	6 mois	jusqu'à 10 ans	16 mois	18 mois	14 mois

a) MCJ sporadique (aléatoire) :

-Le caractère transmis n'est pas prouvé : Il est possible qu'elle survienne de façon spontanée - isolément

-Aucun facteur de risque, pouvant expliquer l'ensemble des cas, n'a été mis en évidence.

-La fréquence : c'est la plus fréquente des 3 formes

Plus de 80 % des cas de MCJ soit environ 100 cas par an en France.

-Son évolution : très rapide

- 6 mois en moyenne. Il peut arriver, mais très rarement, que la survie soit de quelques années.

Les symptômes apparaissent en quelques jours et s'associent de façon variable

❖ Dégradation intellectuelle rapide :

Trouble de la mémoire, du langage (aphasie), des gestes (apraxie), Désintérêt, manque d'initiative, isolement social.

Secousses musculaires soudaines (appelées « myoclonies »),

Troubles de l'équilibre, coordination des mouvements difficile, troubles moteurs,

❖ Troubles de la vision (vue brouillée, hallucinations, cécité),

Raideur des membres.

❖ Au cours de la maladie, il existe souvent une réduction puis une perte du langage entraînant une limitation progressive du contact avec l'entourage. Il peut y avoir une gêne pour avaler, nécessitant parfois une alimentation par sonde.

❖ A la fin de la maladie, le patient ne parle plus, ne bouge plus : on parle d'un état de mutisme akinétique (syndrome caractérisé par une inertie complète, une absence totale de parole et de mouvement spontané ou suggéré à l'exception de ceux des yeux). Il a parfois les yeux ouverts mais on ne peut en déduire qu'il a conscience de l'environnement, ou qu'il souffre.

b) Les formes héréditaires :

-La transmission :

Les maladies génétiques à prion sont dues à une mutation du gène codant la PrP (prion protéine). La mutation favoriserait la transformation de la PrP normale (PrP^C) en forme anormale (PrP^{Sc}). Plusieurs mutations ont été identifiées et sont à l'origine des trois formes différentes de la maladie :

- La MCJ génétique,
- Le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS),
- L'Insomnie Fatale Familiale (IFF).

La transmission de ces maladies se fait sur un mode autosomique dominant.

-La fréquence : Les formes héréditaires représentent environ 10% de l'ensemble des maladies à prion (soit 8 à 10 ca par an en France).

-Leur évolution : Très variable, de 6 mois à plusieurs années, en fonction de la mutation en cause.

-Les symptômes varient en fonction du type de mutation :

➤ Pour la MCJ génétique : les manifestations et la durée d'évolution sont souvent proches de celles observées dans la forme sporadique.

- Démence,
- Troubles de l'équilibre, manque de coordination,
- Difficultés pour parler et / ou avaler,
- Secousses musculaires brusques, rigidité des membres,
- Troubles visuels ou incontinence.

Les MCJ génétiques apparaissent à un âge plus précoce que la forme sporadique.

➤ Pour le SGSS :

- Les premiers signes sont liés à l'atteinte du cervelet (forme ataxique) ou du système moteur.
- Installation de la démence, souvent secondaire.
- La durée de survie peut être très longue (plus de 10 ans dans certains cas).

✓ Pour l'IFF :

Symptôme dominant : insomnie sévère, résistant à tout traitement, avec souvent des rêves et des hallucinations.

Troubles végétatifs sévères (disparition des rythmes circadiens : rythme dont la période est d'environ 24 heures, hyperactivité du système nerveux sympathique, troubles sphinctériens).

Difficultés motrices.

La démence peut être tardive. Les myoclonies sont rares.

c)MCJ acquise :

kuru,

MCJ iatrogènes,

Variante de la MCJ.

✓ Kuru :

-La transmission :

Valeur historique de la description de cette maladie. En effet, cette maladie n'a été décrite qu'en Papouasie Nouvelle-Guinée, chez la tribu Fore, caractérisée par sa pratique de rites funéraires cannibales.

La maladie touchait plus les femmes et les enfants, alors que les hommes étaient relativement épargnés. Or femmes et enfants consommaient le cerveau et autres organes alors que les hommes consommaient exclusivement le muscle.

-La fréquence : 10 % de la population était touchée par an.

-Evolution :

14 moi Durée d'incubation :

4 à 40 ans avec une moyenne de 15 ans. La maladie s'est perpétuée jusqu'à l'interdiction de ces rites au début des années 1960 entraînant une diminution importante puis une quasi disparition des cas de Kuru.

-Symptômes :

Ataxie cérébelleuse, troubles visuels, tremblements et ou myoclonies, démence.

✓ MCJ iatrogène :

C'est grâce au Kuru que Carlton Gajdusek (prix Nobel de médecine) a démontré le caractère transmissible d'homme à homme, ou de l'homme à l'animal des maladies à* iatrogène : mode de transmission au malade par accident lors d'une procédure thérapeutique.

Symptômes :

1-Contamination cérébrale :

Dure-mère.

Greffe de cornée.

>> Signes proches de la MCJ sporadique

Contamination périphérique : hormone de croissance

>> Signes proches du Kuru avec des signes cérébelleux précoces et une démence tardive.

Peuvent exister aussi des troubles de l'oculomotricité, une fatigabilité, des troubles du comportement (euphorie, indifférence), un tremblement, des céphalées, une prise de poids et des troubles du sommeil.

Après quelques mois, la symptomatologie est marquée par la démence, l'accentuation des signes cérébelleux, des myoclonies et des troubles sensitifs et visuels.

Il existe, comme pour les autres formes, fréquemment en fin d'évolution un état de mutisme akinétique.

(Ataxie : incoordination des mouvements volontaires avec conservation de la force musculaire ; ataxie cérébelleuse : instabilité en station debout immobile et pendant la marche qui s'accompagne d'une

titubation analogue à celle de l'ivresse, observée chez les sujets atteints d'une lésion au cervelet.)

✓ MCJ variante ou la nouvelle variante de la MCJ (vMCJ) :

-Transmission :

Hypothèse : contamination alimentaire à partir de dérivés bovins à risque comme la cervelle ou la moelle épinière.

Ces éléments du système nerveux pouvaient servir de liant pour la préparation de certaines viandes hachées ou avaient pu être accidentellement en contact avec la viande préparée mécaniquement.

-Aucun autre facteur de risque, à ce jour, n'a été identifié : professionnel ou lié à une procédure thérapeutique, par exemple.

-Cette forme touche surtout les jeunes, sans que l'on sache pourquoi : susceptibilité liée à l'âge ? Habitudes alimentaires favorisantes ?

-Fréquence :

En 1995, 2 cas de MCJ ont été détectés parmi des personnes de moins de 20 ans en Grande-Bretagne. Ceci était très inhabituel et alarmant, car jusqu'à cette date seulement 4 cas de MCJ avaient été observés à cet âge, dans le monde entier.

En 1996, un total de 10 cas de jeunes fut comptabilisé indiquant qu'un nouveau type de maladie à prions apparaissait en Grande-Bretagne. Elle a été baptisée variante de la MCJ (vMCJ).

L'existence par ailleurs d'une épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans ce pays depuis le début des années 80 a conduit à suspecter un rapport de cause à effet.

Le foyer principal se situe en Grande-Bretagne

Les prédictions concernant le nombre de cas à venir sont difficiles. Le nombre des cas dépend de plusieurs paramètres dont le nombre de personnes exposées à l'agent infectieux et de la durée d'incubation de la maladie

Des cas, en nombre moins important, ont été observés dans d'autres pays dont la France.

-Symptômes :

La variante de la MCJ touche surtout l'adulte jeune (autour de 30 ans).

Les signes au début de la maladie sont d'ordre psychiatrique et non neurologique :

Modifications du comportement (anxiété, dépression, attitude de retrait). Ces manifestations peuvent être accompagnées de douleurs ou impressions désagréables dans la face ou les membres.

-Evolution :

Quelques semaines après, les signes neurologiques apparaissent : déséquilibre à la marche (ataxie), secousses musculaires (myoclonies). La démence s'installe petit à petit et relativement tardivement.

L'évolution finale est semblable à celle de la forme sporadique.

Les lésions observées dans les cerveaux atteints sont particulières. C'est l'observation de ces lésions qui conduit au diagnostic avec certitude.

Pour cette raison, la certitude formelle du diagnostic, comme pour toute forme de MCJ, ne peut être acquise qu'après une analyse du tissu cérébral après le décès du patient.

9-Diagnostic - Démarche diagnostic :

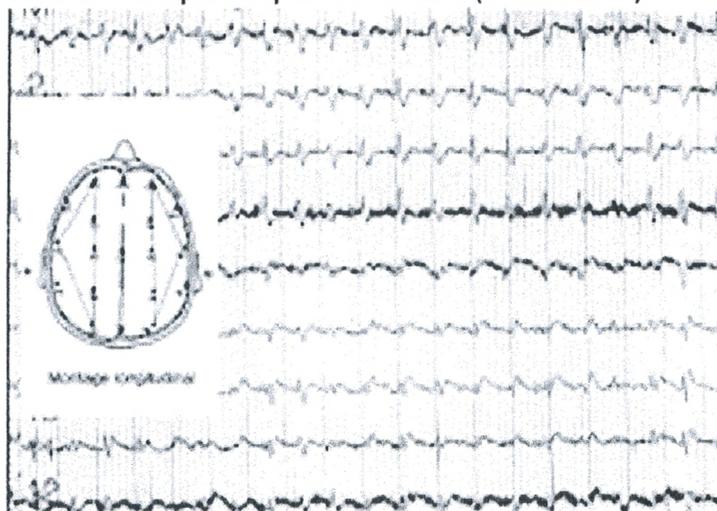
La suspicion d'une MCJ ou d'une autre maladie à prions se pose devant :

- des troubles intellectuels d'évolution rapide et/ou
- un signe neurologique évocateur (myoclonies, syndrome cérébelleux, trouble visuel...)

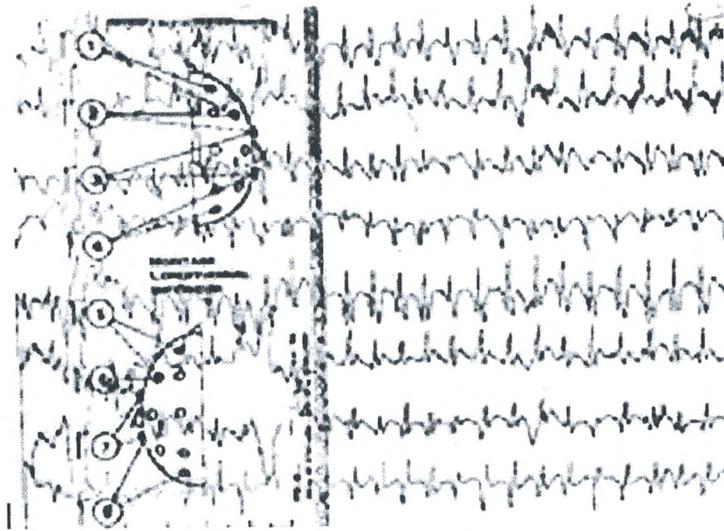
Examens à pratiquer :

Des examens de pratique courante sont demandés :

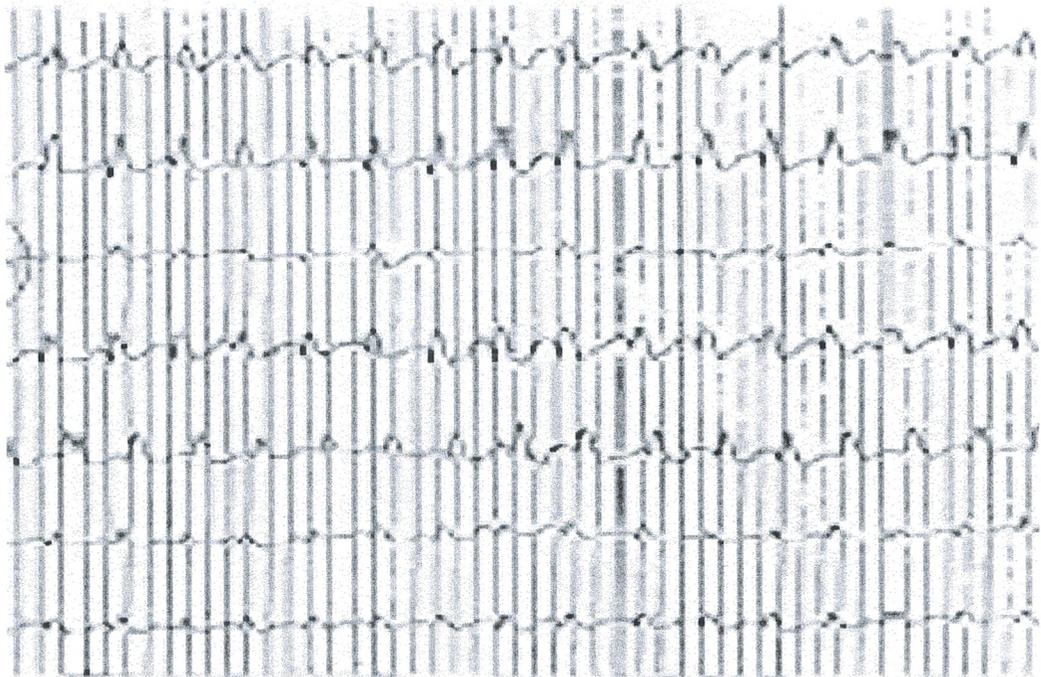
- **EEG** : en faveur de la MCJ, en cas d'anomalies pseudo-périodiques ou périodiques mais l'EEG peut ne montrer qu'un ralentissement diffus non spécifique au début (voir EEG)



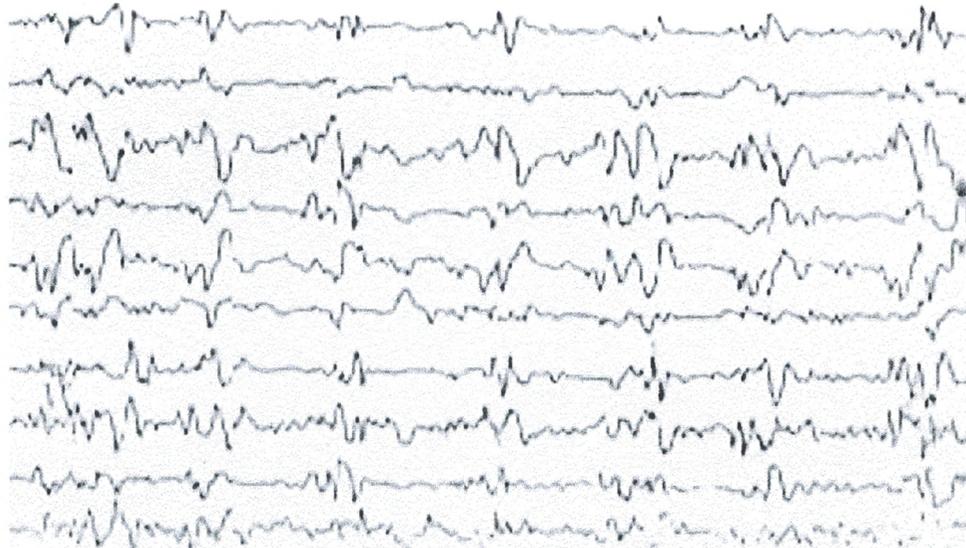
Montage longitudinal



Montage longitudinal inferieur

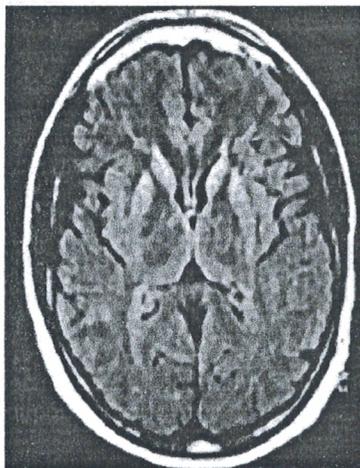


Électroencéphalogramme d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique montrant des complexes périodiques.

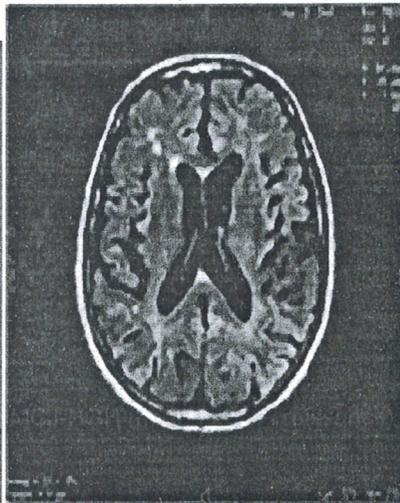


Électroencéphalogramme lors d'une MCJ-HGH (hormone de croissance) : complexes vaguement périodiques.

- **Scanner** : en faveur de la MCJ, s'il est normal ou ne montre qu'une atrophie cérébrale.
- **IRM** : en faveur de la MCJ si elle est normale ou ne montre qu'une atrophie cérébrale et surtout en cas de détection d'hypersignaux dans les noyaux gris centraux ou le cortex (voir IRM)



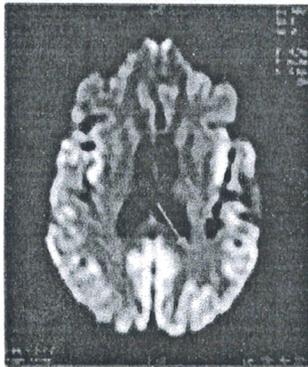
hypersignaux striataux
(séquence FLAIR)



hypersignaux corticaux
(séquence FLAIR)



hypersignaux striataux plus intenses que ceux du pulvinar (séquence de diffusion)



hypersignaux corticaux (séquence de diffusion)

Si l'EEG, le scanner et l'IRM n'ont pas permis de porter un diagnostic alternatif, d'autres examens sont nécessaires :

➤ **Ponction lombaire avec recherche de la protéine 14-3-3 :**

Cette recherche s'effectue dans 5 centres : Paris, Lyon, Bordeaux, Montpellier et Reims, Sur 3-4 ml de LCR non hémorragique (en joignant le formulaire du réseau de surveillance) ,c'est un examen à visée diagnostique qui ne nécessite pas un consentement signé du patient ou de sa famille.

La détection de la protéine 14-3-3 est très en faveur du diagnostic de MCJ.

L'absence de détection n'élimine pas complètement le diagnostic de MCJ.

>> il faut alors suivre le patient et, au besoin, faire une autre recherche quelques semaines plus tard.

➤ **Etude du gène PRNP (codant la protéine prion) :**

20 ml de sang sur EDTA et 10 ml sur tube sec, non centrifugés, à envoyer à Lariboisière.

Elle nécessite un consentement signé du patient ou de sa famille.

Elle permet de chercher une mutation et de déterminer le polymorphisme du codon 129.

En cas de suspicion de vMCJ, après la réalisation des examens précédents, on peut demander :

➤ **Une biopsie d'amygdale pharyngée :**

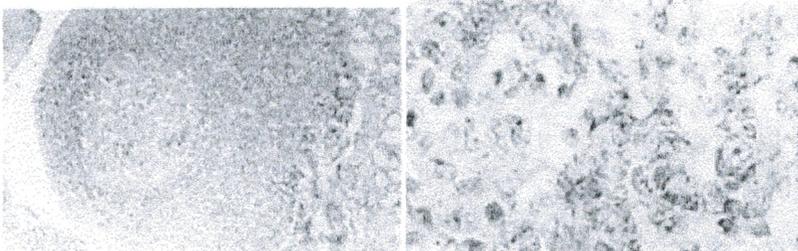
-Prélèvement à faire dans un service d'ORL, avec du matériel à usage unique en respectant les mesures de précautions au bloc opératoire

-Résultat positif si :

Présence de PrP anormale en immunocytochimie dans les follicules dendritiques .

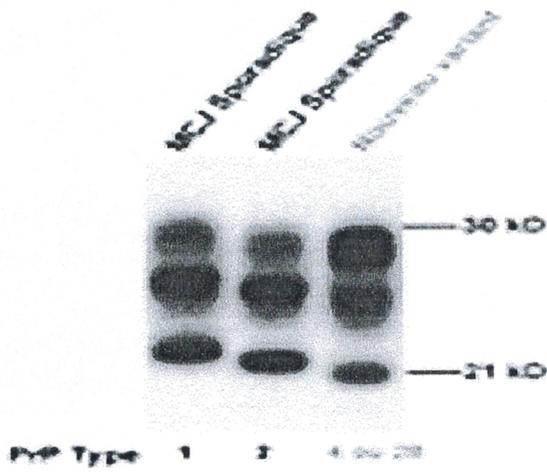
Western-blot positif de type 2B (classification de Parchi) .

-La biopsie d'amygdale n'est positive que dans la vMCJ et jamais dans les autres formes de maladies à prions



V-MCJ : biopsie d'amygdale positive.

- Westen-blot : mise en évidence de la PrPres de type 4 ou 2B dans le cerveau.



Exemple de la souche vMCJ.

Forme "classique" d'ESST		vMCJ
Troubles intellectuels et / ou Signes neurologiques		Troubles psychiatriques et/ou Douleurs ou paresthésies intenses
↓		↓
EEG Imagerie cérébrale (scanner IRM)		Imagerie cérébrale (scanner-IRM)
↓		↓
Pas d'anomalie en faveur d'une autre cause ou anomalies compatibles avec une MCJ		Pas d'anomalie en faveur d'une autre cause ou hypersignaux thalamus postérieur « Pulvinar sign » ou « hockey stick sign »
↓		↓
Examen du LCR avec recherche de protéine 14-3-3 (sensibilité 90%)		Prélèvement sanguin pour étude du gène <i>PRNP</i> Codon 129 <i>Recherche de mutation</i> (consentement nécessaire)
↓		↓
Prélèvement sanguin pour étude du gène <i>PRNP</i> Codon 129 <i>Recherche de mutation</i> (consentement nécessaire)		Biospie d'amygdale pharyngée Immunocytochimie et W-blot
↘		↘
Confirmation du diagnostic après le décès Examen du tissu cérébral Immunocytochimie et W-blot		

10-Diagnostic différentiel :

Il faut éliminer les situations de fausse détection :

- Accidents vasculaires cérébraux.
- Hémorragies méningées.
- LCR hémorragique.
- Comitialité.
- Encéphalites infectieuses herpétiques ou non herpétiques.
- Encéphalite d'Hashimoto.
- Syndrome paranéoplasique.
- Démence d'Alzheimer ou d'autre origine.
- Angiopathie amyloïde.
- Encéphalopathie toxique.
- Sclérose latérale amyotrophique.
- Leucoencéphalopathie.
- Syndrome de Down (trisomie 21) : se caractérise par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, se traduit par un handicap mental, aspect physique caractéristique « visage rond, yeux bridés et écartés.... ».
- Syndrome de Rett : ensemble de troubles neurologiques autistiques touchant exclusivement l'enfant de sexe féminin, il est probablement d'origine génétique lorsqu'une jumelle monozygote ou vraie jumelle est atteinte, l'autre l'est aussi. il est caractérisé par l'apparition, parfois brutale, vers l'âge de 8 à 18 mois d'un syndrome autistique (attitude de repliement sur soi) rapidement accompagné de stéréotypies manuelles constantes (répétition des mêmes gestes en particulier celui de se frotter les mains) ; surviennent ensuite une régression des acquisitions psychomotrices, une silicose et des accès d'hyperventilation (respiration forcée, rapide). vers l'âge de 3 ou 4 ans apparaissent parfois des signes d'épilepsie. Le syndrome de Rett n'ayant été individualisé que récemment, l'espérance de vie n'en est pas encore connue, pas plus que le traitement.

11-Prise en charge :

- Chez l'animal :

Les traitements allongent la durée d'incubation de la maladie d'autant plus qu'ils sont administrés à une phase précoce de l'infection.

- Chez l'homme :

« Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité jusqu'à présent. »
Les possibilités thérapeutiques sont limitées par un diagnostic trop tardif (la mise au point d'un test diagnostique précoce est donc une priorité).
La prise en charge et le traitement restent donc à ce jour essentiellement symptomatique.

Les molécules :

-De nombreuses molécules ont été testées chez l'animal ou sur des cultures de cellules chroniquement infectées :

- ❖ antiviraux,
- ❖ antibiotiques,
- ❖ antifongiques,
- ❖ immunomodulateurs,
- ❖ hormones, antimitotiques,
- ❖ antiparasitaires,
- ❖ bloquants du système réticulo-endothélial (polyanions),
- ❖ rouge Congo, colchicine ...

-Certaines molécules parviennent à retarder l'apparition des signes cliniques chez l'animal, sans avoir d'action sur le déroulement de la phase clinique :

- ❖ polyanions,
- ❖ rouge Congo,
- ❖ amphotéricine B,
- ❖ anthracyclines,
- ❖ dapsons.

-Des molécules interagissant avec la structure des protéines sont en cours de développement.

-Deux molécules sont données à titre compassionnel ou sont testées dans des protocoles thérapeutiques :

❖ La quinacrine (mépacrine) : efficace dans des modèles cellulaires, est utilisée à titre compassionnel, en France, depuis août 2001, sans argument pour un effet clinique ou un allongement significatif de la survie. Cette molécule fait l'objet d'essais thérapeutiques en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis qui n'ont pas permis de conclure à une efficacité de la quinacrine.

❖ La doxycycline :

« **Le pentosan polysulphate** » par voie intra ventriculaire est utilisé à titre compassionnel en Grande-Bretagne, avec un résultat encourageant chez plusieurs patients atteints de la forme variante de la MCJ. Il a fait l'objet d'un essai thérapeutique en France (à Lyon et à Lille) dont les résultats ne sont pas connus.

Efficacité des tétracyclines, dont la doxycycline, in vitro et in vivo :

1. Interaction avec la PrPsc extraite de tissu de patients et rétablissement de sa sensibilité aux protéases.
2. Réduction des titres infectieux présents dans ces mêmes tissus.
3. Augmentation de la survie de rongeurs infectés expérimentalement par voie intracérébrale ou périphérique.

Traitement compassionnel par la doxycycline :

En Italie, comme en Allemagne, l'analyse rétrospective a montré un allongement significatif de la survie des patients traités en comparaison avec une série historique de patients appariés pour le sexe, l'âge et le génotype au codon 129.

Le protocole « doxyprion » :

Ces résultats prometteurs ont conduit à la mise en place d'un essai thérapeutique en Europe.

Il s'agit d'un **essai thérapeutique randomisé en double aveugle versus placebo** visant à tester l'efficacité et la tolérance de la doxycycline dans le traitement des maladies de Creutzfeldt-Jakob.

Dans les trois pays impliqués (Italie, Allemagne, France), les critères d'inclusion et d'exclusion, le protocole thérapeutique et les critères d'évaluation sont identiques afin d'optimiser la puissance de l'étude.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'effet sur la survie d'un traitement par la doxycycline administrée par voie orale.

Les objectifs secondaires concerneront l'effet de la molécule sur l'évolution :

- des scores fonctionnels,
- des données de l'examen neurologique,
- des examens complémentaires (IRM multi-modalités, EEG, marqueurs biologiques).

-Le choix de la doxycycline par rapport à d'autres tétracyclines est fondé sur les données pharmacocinétiques (passage de la barrière hémato-encéphalique), sa faible toxicité et sa bonne tolérance même en cas d'administration prolongée.

-Tous les patients présentant une maladie à prions probable ou certaine selon les critères de l'OMS modifiés peuvent être inclus.

-L'accès au protocole est possible sur l'ensemble du territoire grâce à la participation de nombreux services de neurologie.

-La validation des critères d'inclusion, la randomisation, la collection des données et le suivi des effets secondaires du traitement sont centralisés par la Cellule Nationale de Référence des MCJ.

-Cette étude est prévue pour quatre ans (2008-2011).

-Le traitement est administré par voie orale en une dose unique quotidienne de 100 mg.

-Le critère principal est le temps de survie à partir de la randomisation.

-Les deux groupes seront comparés à l'aide du modèle de Cox dans lequel le sexe, l'âge au début de la maladie, le délai séparant le début clinique et la randomisation, et le génotype au codon 129 du gène *PRNP* seront utilisés comme co-variables.

-Les données seront analysées séparément dans chacun des trois pays puis une analyse globale, toutes populations confondues, sera effectuée.

11-Précautions contre la MCJ :

Il est nécessaire de prendre certaines précautions pour éviter les infections pendant les interventions médicales touchant des tissus particuliers. Lors de l'embaumement des restes d'une personne possiblement morte d'une maladie à prions, l'Organisation mondiale de la Santé et l'Agence de la santé publique du Canada recommandent que les employés des pompes funèbres appliquent les précautions propres à la MCJ.

La MCJ ne peut se transmettre en touchant, en nourrissant ou en prenant soin d'une personne atteinte de la MCJ à domicile. La MCJ n'est pas une maladie contagieuse transmissible par contact social ou sexuel ni par voies aériennes. Mais comme d'autres infections peuvent se transmettre de cette façon, il est recommandé de prendre les précautions suivantes :

- se laver les mains avant de manger ou de boire ;
- se protéger les mains et la figure contre l'exposition au sang ou autres liquides organiques d'une personne atteinte ;
- couvrir les coupures ou blessures avec des pansements hydrofuges.

12-Evolution :

Elle est mortelle, le plus souvent par atteinte de l'appareil pulmonaire (pneumopathie). Néanmoins, dans 5 à 10 % des cas, l'évolution dure 2 à 5 ans.

13-Cas clinique :

A coté du tableau clinique, de l'électroencéphalographie, de la positivité de la protéine 14-3-3 dans le LCR, l'IRM encéphalique occupe actuellement une place importante dans le diagnostic des maladies à prions. Nous rapportons le cas d'une patiente qui a présenté une MCJ sporadique probable et chez qui l'IRM encéphalique a mis en évidence des anomalies évocatrices.

OBSERVATION :

Mme A.H, 70 ans, mariée, 10 enfants, antécédents d'hypertension artérielle modérée de découverte récente, le début des symptômes remonte à juin 2004 par des troubles de la posture, des hallucinations visuelles avec réactions de peur et de méfiance.

En octobre 2004, installation de troubles de la mémoire et du langage d'aggravation progressive avec impotence fonctionnelle des membres inférieurs, mouvements anormaux des 4 membres. Ce tableau évolue rapidement vers un état grabataire avec troubles sphinctériens, suspension de la parole et détérioration intellectuelle.

Hospitalisée en Neurologie en janvier 2005, l'examen trouve une patiente consciente mais présentant une désintégration phonétique avec détérioration intellectuelle sévère. La station debout est impossible sans aide avec rétropulsions, hypertonie axiale et des membres, roue dentée aux poignets. Il existe des mouvements choréiques avec stéréotypies gestuelles, les réflexes ostéotendineux étaient abolis aux 4 membres, il n'y avait pas d'atteinte des nerfs crâniens.

L'examen somatique est normal. Le scanner cérébral (TDM) était normal. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique montre des hypersignaux en séquences pondérées T2 et FLAIR du striatum et du cortex temporal (fig 1 et 2) , sans anomalies bipallidales (absence « pulvinar sign »)

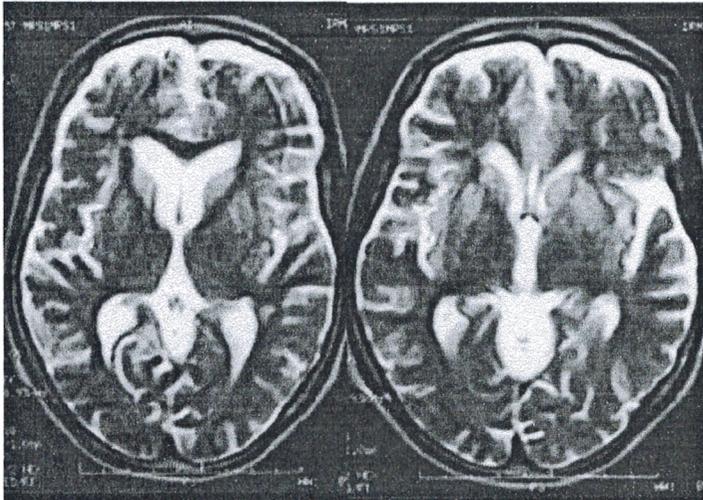


Fig 1 : IRM en coupes axiales séquence pondérée T2 : hypersignaux bilatéraux du striatum.

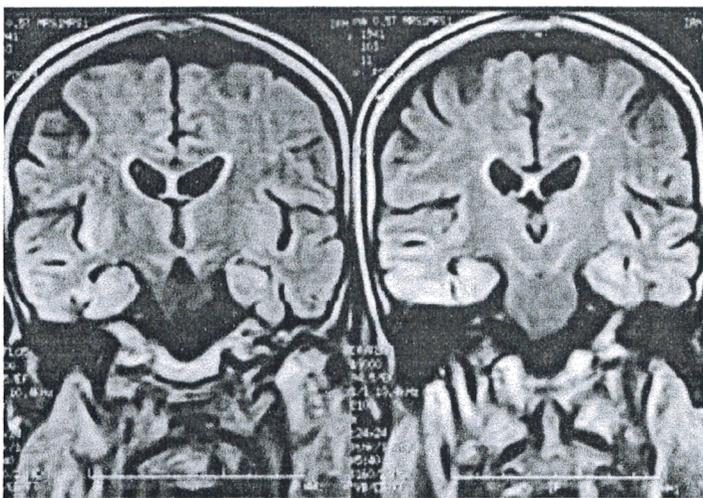


Fig 2 : ► IRM en coupes coronales séquence FLAIR : hypersignal des cortex temporaux plus marqué à droite.

L'EEG met en évidence une activité de fond symétrique mais ralentie, sans autres anomalies. L'étude du liquide céphalorachidien : cytologie : 7 EB/mm³, protéinorachie : 0,49 g/l, glycorrachie : 0,92g/l. L'électrophorèse des protéines était normale. La protéine 14-3-3 positive. Le bilan biologique standard était normal. La sérologie TPHA - VDRL est négative, les anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase négatifs et les hormones thyroïdiennes normales.

DISCUSSION

Le diagnostic de la maladie de Creutzfeldt Jacob sporadique probable a été retenu chez notre patiente devant la présentation clinique classique, la positivité de la protéine 14-3-3 dans le LCR et l'aspect évocateur à l'IRM encéphalique. La MCJ sporadique fait partie des ESST, dont l'agent responsable est la protéine prion, codé par le gène PRNP (prion protein (p27- 30). Le diagnostic se base sur un tableau clinique évocateur et les anomalies à l'EEG qui est toujours anormal et peut montrer un ralentissement du rythme de base comme chez notre patiente, des décharges d'ondes lentes delta, et dans 60% des cas des anomalies pseudo-périodiques.

L'examen du LCR est en général normal, en dehors d'une protéinorachie souvent modérément élevée, il permet la détection de la protéine 14-3-3. Cette protéine 14-3-3 est à ce jour, le test le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic de cette forme de MCJ, elle peut cependant être retrouvée dans les encéphalites nécrosantes virales et les infarctus cérébraux. Le diagnostic de certitude reste neuropathologique (biopsie cérébrale ou autopsie).

Le scanner cérébral (TDM) peut être normal ou montrer une atrophie cérébrale ; cet examen était normal chez notre patiente. Dans la MCJ sporadique, l'IRM encéphalique peut être normale, mettre en évidence une atrophie, ou dans la moitié des cas révéler des hypersignaux dans les noyaux gris centraux (NGC), visibles sur les séquences T2, Flair ou de diffusion. Des hypersignaux dans les cortex cérébraux ou cérébelleux sont plus rarement observés.

Dans notre cas, des hypersignaux ont été visualisés sur les séquences T2 et FLAIR au niveau du striatum et du cortex temporal. Les hypersignaux dans les NGC, visibles sur les séquences T2 sont principalement localisés dans le putamen et le noyau caudé; et sont en général symétriques. Ce signe a une sensibilité diagnostic de 60 à 80%. La séquence FLAIR est plus sensible que la séquence T2, elle sera préférée en cas de suspicion de MCJ, si les séquences conventionnelles sont normales. L'IRM encéphalique de diffusion montre des anomalies très précoces, dès la 3ème semaine. Elle permet également de visualiser des anomalies corticales.

Le mécanisme exact de ces lésions reste inconnu ; il pourrait s'agir de

dépôts de protéine prion détectables sur le plan neuropathologique. Dans la nouvelle variante de la MCJ (nvMCJ), l'aspect IRM typique est le « pulvinar sign », cet hypersignal bilatéral du pulvinar en T2 et FLAIR est plus important que dans les autres ganglions de la base, par ailleurs cet aspect peut être retrouvé dans certains cas de MCJ sporadiques.

CONCLUSION :

Le diagnostic de certitude des MCJ reste anatomopathologique, cependant les nouvelles techniques de l'IRM occupent actuellement une place importante et très prometteuse dans l'orientation et l'approche de ce diagnostic.

14-Cas clinique 02(au niveau de notre service) :

Il s'agit du patient S.B âgé de 70 ans aux antécédents de hernie discale opérée en 2009, morsure de chien 7 mois auparavant (vacciné correctement), HTA, diabète type 2. Qui s'est présenté au service de neurologie CHU Tlemcen le 09/08/11 pour prise en charge d'une détérioration mentale et trouble mnésique.

Histoire de la maladie :

-Le début des troubles remonte à deux mois marqué par l'apparition d'une diplopie suivi d'une détérioration mentale rapide avec des troubles mnésiques.

-Une IRM a été faite le 11/07/11 : met en évidence une atrophie cérébelleuse vermineuse et cortico-sous-corticale à prédominance corticale.

-Un scanner fait le 15/07/11 objective une atrophie cortico sous corticale, une lacune hypo dense para ventriculaire bilatérale, des fines calcifications des noyaux lenticulaires et les structures médiane sont en place.

_Un EEG qui montre une activité paroxystique périodique courte diffuse, Le patient a été hospitalisé le 09/08/11 présentant une détérioration mentale avec une tétraparésie,

L'examen clinique écarte le tableau de la rage paralytique.

Evolution :

- La détérioration mentale s'aggrave avec l'apparition de crise convulsive, Hyperglycémies, élévation du taux de l'urée, hyponatrémie FNS leucocythosie, anémie, thrombopénie .
- Dégradation de l'état général avec des crises convulsives a répétition nécessitant la passation au service de réanimation le 21/08/11. Patient comateux en état de mal convulsif mis sous gardénaol
- Un TTX objectif une broncho-pneumopathie.
- A j10 en soins intensifs le patient présente un état septique sévère suivi d'une dégradation de l'état général d'où sa sortie contre avis médical.

DISCUSSION :

Les critères qui sont en faveur de la maladie de Creutzfeldt Jacob dans sa forme sporadique sont :

- les troubles visuels :diplopie
- la deterioration mentale avec troubles mnésiques.
- Les myoclonies.tique :aphasie,apraxie.
- TDM :atrophie cortico sous corticale.
- IRM :atrophie cortico sous corticale.
- EEG :activité périodique paroxystique courte diffuse.
- Ponction lombaire :non faite.
- Evolution mortelle en quelque mois.

En septembre 2003, par les groupes Euro et Neuro CJD en charge de la surveillance épidémiologique des maladies à prions en Europe, ont pour but essentiel de favoriser l'échange de données entre les différents pays européens.

- Définie
Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique.
- Probable
I + 2 de II + III ou IV
ou MCJ possible + 14-3-3 positive.
- Possible

I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans.

I		démence rapidement progressive
II	A	Myoclonies
	B	anomalies visuelles ou cérébelleuses
	C	syndrome pyramidal ou extrapyramidal
	D	mutisme akinétique
III		EEG typique
IV		hypersignaux dans le noyau caudé ou le putamen sur l'IRM cérébrale

Ce malade présente une forme sporadique de la MCJ probable.
Mais le diagnostic de certitude de la MCJ reste post mortem : biopsie cérébrale (non faite).

15-Conclusion

Comment évalue-t-on la maladie de Creutzfeldt-Jakob ?

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est très difficile à diagnostiquer, particulièrement aux premiers stades. Il n'existe pas de tests capables de diagnostiquer cette maladie chez une personne en vie. La seule façon de confirmer définitivement la MCJ est d'effectuer une biopsie du cerveau ou un examen du tissu cérébral, après le décès, lors d'une autopsie. Toutefois, les médecins procèdent souvent à une analyse détaillée des antécédents médicaux et à une batterie de tests pour tenter de diagnostiquer cette maladie.

Existe-t-il un traitement ?

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob et aucun moyen efficace d'en ralentir la progression. Il est important de soulager la douleur, les malaises et les autres symptômes comme les mouvements saccadés, la démarche chancelante, les contractions musculaires et la perte d'équilibre. Les soins infirmiers de soutien visent à assurer à la personne un confort maximal.