

Clinique et examens complémentaires

FORME SPORADIQUE

Forme sporadique - Données générales

- **La plus fréquente des maladies à prions** : 80% de l'ensemble des cas. Décrite dès 1920 (Creutzfeldt, 1920 ; Jakob et al. 1921).
- **Reste cependant une maladie rare** : 1,5 cas par million d'habitants, une centaine de cas par an en France.
- **Age moyen de survenue** : 68 ans.
- **Evolution** rapidement progressive **en 6 à 7 mois en moyenne**.
- **Prodromes non spécifiques** : asthénie, anxiété, insomnie, anorexie.
- **Phase d'état** : installation brutale, pseudo-vasculaire parfois, le plus souvent en quelques jours.

Forme sporadique - Signes neurologiques les plus fréquents

- **Démence (98%)** : associant de manière variable troubles de mémoire, de l'orientation temporelle ou spatiale, du langage, des gestes ou de la reconnaissance.
- **Myoclonies (87%)** : souvent diffuses, spontanées ou provoquées par une stimulation sensorielle (auditive ou sensitive).
- **Syndrome cérébelleux (75%)** : surtout marqué par l'ataxie qui est plus ou moins précoce.
- **Troubles visuels (60%)** : gêne visuelle, hémianopsie, diplopie, mauvaise perception des couleurs, illusions et hallucinations, parfois cécité corticale.
- **Syndrome pyramidal (45%)**.
- **Signes extra-pyramidaux (50%)** : hypertonie, dystonie, tremblements, chorée, athétose ou ballisme.
- **Mutisme akinétique (50%)** : à la phase terminale.

Forme sporadique - Signes neurologiques plus rares

- **Crises d'épilepsie** : isolées ou état de mal épileptique.
- **Atteinte de la corne antérieure de la moelle**.
- **Anomalies oculomotrices**.
- **Sensation de vertige**.
- **Troubles sensitifs** : dysesthésies ou douleurs.

Forme sporadique - Examens du sang et du LCR

- **Prélèvements sanguins usuels** : normaux (pas d'inflammation ou de désordre immunitaire).
- **Etude du gène PRNP** (après recueil du consentement du patient ou de sa famille) :
 - permet d'éliminer l'existence d'une mutation ou d'une insertion.

- permet de déterminer le polymorphisme au codon 129 : la répartition du génotype au codon 129 est différente dans la population normale (50% d'hétérozygotes méthionine/valine, 50% d'homozygotes : 40% de méthionine/méthionine, 10% de valine/valine) et en cas de MCJ (64% de méthionine/méthionine, 19% de valine/valine et 17% de méthionine/valine). L'homozygotie méthionine/méthionine est un facteur de risque de MCJ sporadique (Laplanche et al. 1994).

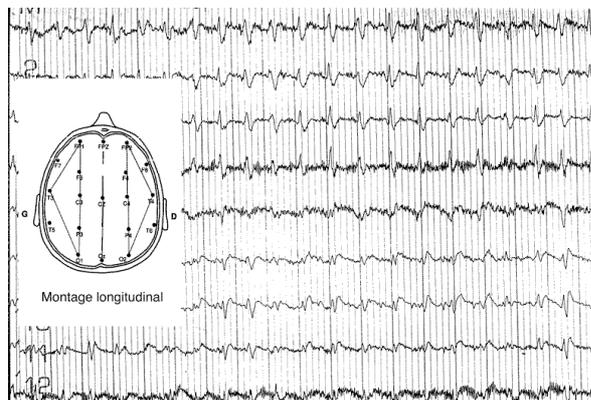
Polymorphisme du codon 129 dans la population générale et dans la MCJ sporadique.

	MM	VV	MV
Témoins	39 %	11 %	50 %
MCJ sporadique	64 %	19 %	17 %

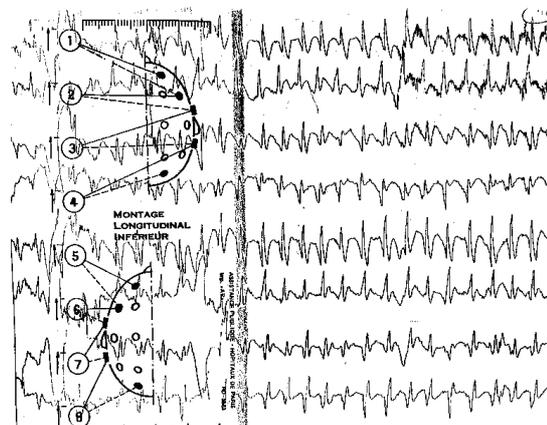
- **LCR** : normal, ou parfois protéinorachie élevée. **Recherche de la protéine 14-3-3, test sensible et spécifique** (Hsich et al. 1996 ; Zerr et al. 1998 ; Beaudry et al. 1999). La signification exacte de la détection de cette protéine (qui est différente de la protéine prion) est inconnue.

Forme sporadique - EEG et imagerie cérébrale

- **EEG** : ralentissement du rythme de base, puis décharges d'ondes lentes polymorphes, répétitives. Dans environ 60% des cas, l'EEG devient caractéristique avec des ondes ou des pointes-ondes lentes bi- ou tri phasiques paroxystiques, périodiques de période brève (environ 1 seconde) (Court et Bert, 1995). Il est important de répéter les EEG car les anomalies peuvent être intermittentes.

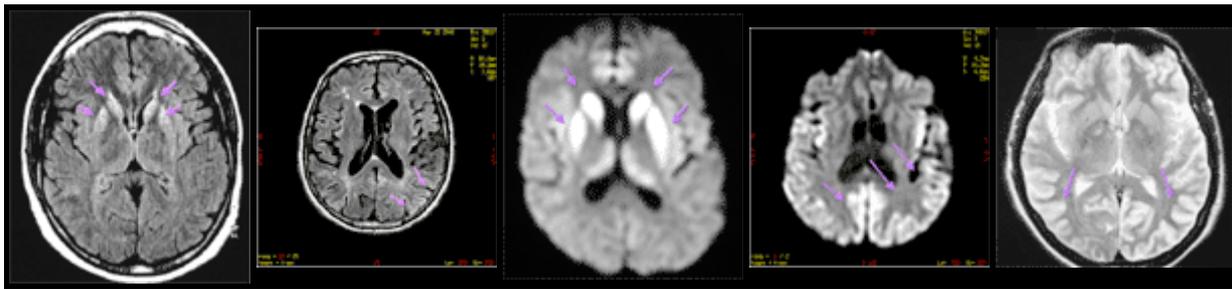


Montage longitudinal



Montage longitudinal inférieur

- **Scanner cérébral** : normal ou atrophie non spécifique.
- **IRM** : hypersignaux, dans environ 50% des cas, dans le striatum (noyau caudé et putamen) ou dans les cortex cérébral ou cérébelleux (séquences T2, Flair ou de diffusion) (Schröter et al. 2000). Parfois hypersignal du noyau le plus postérieur du thalamus (noyau pulvinar) pouvant faire penser au " pulvinar sign " caractéristique de la variante de la MCJ. Mais, dans la forme sporadique, l'intensité de l'hypersignal est toujours plus forte dans le striatum que dans le thalamus.



hypersignaux striataux (séquence FLAIR) hypersignaux corticaux (séquence FLAIR) hypersignaux striataux plus intenses que ceux du pulvinar (séquence de diffusion) hypersignaux corticaux (séquence de diffusion) hypersignal cortical (séquence T2)

Forme sporadique - Les nombreuses formes cliniques

Ces formes cliniques sont connues depuis de nombreuses années. Elles sont liées à une chronologie d'apparition et un agencement différents des signes cliniques. La MCJ sporadique a donc une présentation clinique polymorphe contrairement à certaines autres formes de maladies à prions.

- **Forme de Heidenhain** : pariéto-occipitale ou amaurotique avec prédominance des signes visuels (cécité corticale, agnosie visuelle) (Heidenhain, 1929).
- **Forme de Brownell et Oppenheimer** : cérébelleuse dominée par l'ataxie (Brownell et Oppenheimer, 1965).
- **Forme thalamique de Garcin** : particulière par l'intensité de la démence et des mouvements anormaux (Garcin et al. 1963).
- **Forme amyotrophique** avec atteinte de la corne antérieure de la moelle et syndrome extrapyramidal.
- **Forme japonaise ou panencéphalique**, avec pléiocytose possible dans le LCR, lésions de la substance blanche et longue durée d'évolution (Sadatoshi et Yoshogoro, 1983 ; Mizutani et al. 1981).

Ces différentes formes cliniques sont un premier argument en faveur de l'existence de souches différentes de prion à l'origine de la forme sporadique de MCJ.

Les variations du phénotype clinique en fonction du polymorphisme du codon 129 et du profil de migration de la PrPres en Western-blot est un deuxième argument pour l'existence de souches différentes. Ainsi, selon la classification proposée par Parchi et al en 1999, on distingue :

1. **Les formes MM1 et MV1** (les plus fréquentes) caractérisées par une démence rapide, des myoclonies précoces, une atteinte visuelle, un EEG caractéristique, une durée moyenne d'évolution de 4 mois, se rapprochant de la forme de Heidenhain ;
2. **La forme VV2** caractérisée par une ataxie cérébelleuse précoce, une démence tardive, un EEG non caractéristique, une durée moyenne d'évolution de 6,5 mois, se rapprochant de la forme Brownell et Oppenheimer ;

3. **La forme MV2** caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée à une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 17 mois; elle est observée chez des sujets plus jeunes ;
4. **La forme MM2** thalamique caractérisée par une insomnie, une ataxie, une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 16 mois ;
5. **La forme MM2** corticale caractérisée par une démence progressive, un EEG non caractéristique et une durée d'évolution de 16 mois ;
6. **La forme VV1**, très rare, caractérisée par une démence progressive, un EEG non caractéristique et une durée d'évolution de 15 mois.

Le diagnostic de MCJ doit être évoqué ou posé sans retard car la prise en charge des patients, notamment l'exploration ou le traitement de pathologies intercurrentes peuvent nécessiter la mise en œuvre de précautions particulières (décontamination, séquestration voire destruction de certains matériels).

Forme sporadique - Diagnostic clinique

- Le diagnostic clinique des maladies à prions n'est qu'un diagnostic de présomption.
- La certitude n'étant apportée que par l'examen neuropathologique.
- Cependant les **critères cliniques** ont été **validés pour la MCJ sporadique**.
- Leur valeur prédictive positive pour classer un cas en MCJ probable est élevée (90%) (Brandel et al. 2000).

Forme sporadique - Bibliographie

Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, et al. 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 ; 10 : 40-46.

Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease : effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000 ; 54 : 1095-1099.

Brown P, Cathala F, Sadowsky D et al.. Creutzfeldt-Jakob disease in France II. Clinical characteristics of 124 consecutive verified cases during the decade 1968-1977. *Ann Neurol* 1979; 6 : 430-37.

Brownell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile poliomyelopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1965; 28 : 350-61.

Court L, Bert J. Electrophysiologie des encéphalopathies transmissibles. *Path Biol* 1995; 43 : 25-42.

Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralen systems. *Z Neurol Psychiatr* 1920; 57 : 1-18.

Garcin R, Brion S, Knochnevis A. Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-striés du présenium. *Revue Neurologique* 1963; 109 : 419-441.

Heidenhain A. Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems in Praesenium. *Zeitschrift für die gest Neurologie und Psychiatrie* 1929; 118 : 49-114.

Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335 : 924-30.

Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des central nerven systems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden. *Z Neurol Psychiat* 1921; 64 : 147-228.

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

Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46 : 224-233.

Mizutani Y, Okumura A, Oda M, Shiraki H. Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1981; 44 : 103-115.

Sadatoshi T, Yoshogoro K. Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Neurology* 1983; 33 : 1503-1506.

Schroter A, Zerr I, Henkel K et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1751-1757.

Zerr I, Bodemer M, Geffeler O et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998 ; 43 : 32-40.