

Clinique et examens complémentaires

FORMES ACQUISES

Formes acquises - Données générales

Les **MCJ acquises** sont provoquées par l'inoculation de l'agent infectieux selon 2 voies :

- **proximité cérébrale** (greffes de cornée ou de dure-mère, électrode ou instrument insuffisamment stérilisé) ;
- **périphérique (par voie orale** (Kuru, vMCJ) ou par injection d'hormone de croissance).

Formes acquises – Kuru

A touché les Foré en Nouvelle-Guinée : transmission liée aux rites cannibales (Gajdusek et Zigas, 1957).

- **Incubation** : de 4 à 40 ans. Plus longue chez les hétérozygotes méthionine/valine au codon 129.
- **Symptômes stéréotypés** : ataxie cérébelleuse, tremblements et autres mouvements anormaux, dysarthrie aboutissant au mutisme, hypertonie extra-pyramidale.
- **Evolution** : mortelle en moins d'un an.
- **Quatre enseignements** :
 - 1ère preuve de transmission inter-humaine et expérimentale (Gajdusek et al, 1966) ;
 - durée d'incubation pouvant être longue et variable en fonction du codon 129 ;
 - muscle peu ou non contaminant (les hommes qui le consommaient étaient épargnés) ;
 - symptomatologie stéréotypée, contrairement à la forme sporadique.

Formes acquises - Par inoculation de proximité cérébrale

- **Premier cas** : après une **greffe de cornée** (Duffy et al, 1974). Deux autres cas après greffe de cornée ont été signalés depuis (Uchiyama et al, 1994 ; Heckmann et al, 1997).
- **Deux cas** après implantation **d'électrodes de stéréotaxie** (Bernoulli et al. 1977).
- **Quelques cas** liés à des **instruments de neurochirurgie** (Foncin et al. 1980 ; Will et al. 1982).
- **Nombreux cas après greffe de dure-mère** : 114 cas dont 67 au Japon (Brown et al. 2000).
- **Incubation** : 6 ans en moyenne (1,5 à 18 ans).
- **Clinique** : semblable à la MCJ sporadique mais ataxie cérébelleuse plus souvent inaugurale.
- **Evolution** : 7 mois en moyenne.
- **EEG** et détection de la **protéine 14-3-3** : souvent positifs.

Formes acquises - Par inoculation périphérique

Il s'agit des cas de MCJ liés à l'hormone de croissance humaine et des 4 cas de femmes traitées, en Australie, par des hormones gonadotropes. Les premiers cas ont été identifiés en 1985 aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, puis en 1989 en France (Billette de Villemeur et al. 1991). Près de 200 cas ont été recensés dans le monde, dont plus de cent en France. La contamination se situe, en France, avant 1988 (généralisation de l'hormone recombinante).

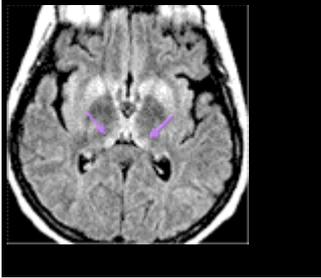
- **Symptômes stéréotypés** : ataxie cérébelleuse, troubles oculomoteurs avec parfois fatigabilité, troubles du comportement (euphorie, indifférence), tremblement, céphalées, polyphagie et insomnie.
- **Après quelques mois** : signes cérébelleux et pyramidaux, démence, myoclonies (inconstantes), troubles sensitifs et visuels (Billette de Villemeur, 1996).
- **Evolution** : 18 mois en moyenne.
- **EEG** : ralentissement ou bouffées pseudo-périodiques, aspect périodique très rare.
- **Protéine 14-3-3** : positive après quelques mois d'évolution (Brandel et al. 2001).

Formes acquises - Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) touche surtout le Royaume-Uni. Moins de trente cas ont été observés en France (pays le plus touché après le Royaume-Uni). Quelques cas (1 à 5) ont été signalés dans d'autres pays. Pour la majorité des cas recensés en dehors du Royaume-Uni, la contamination a eu lieu dans le pays où la maladie s'est déclarée, probablement à partir de dérivés bovins importés du Royaume-Uni. Le lien entre l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et la vMCJ repose sur 4 arguments : apparition de la vMCJ 10 ans après l'ESB au Royaume-Uni, observation de plaques florides dans le cerveau de singes inoculés par l'ESB (Lasmézas et al. 1996), degré de glycosylation de la PrP identique chez les animaux et les vMCJ (Collinge et al. 1996), clinique et histologie semblables chez les souris inoculées par les agents vMCJ ou ESB (Bruce et al. 1997).

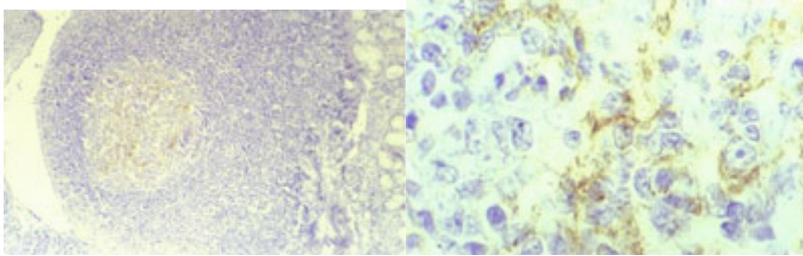
- **Age moyen au décès : 29 ans** (14 à 74 ans). Pas d'explication actuellement pour cet âge précoce.
- **Durée moyenne de la maladie : 14 mois** (6 à 40 mois).
- **Début** par deux types de signes non spécifiques qui **précèdent de plusieurs mois** les signes neurologiques :
 - **troubles psychiatriques** : dépression, retrait sur soi, délires, hallucinations ou illusions,
 - **douleurs ou dysesthésies diffuses** : souvent intenses touchant les membres et/ou la face.
- **Phase d'état** : ataxie cérébelleuse, myoclonies discrètes, démence tardive. Evolution vers le mutisme akinétique.
- **EEG** : jamais d'anomalie périodique.
- **Protéine 14-3-3** : détectable dans seulement 50% des cas.

- **IRM** : hypersignaux caractéristiques à la partie postérieure du thalamus : " pulvinar sign " ou " hockeystick sign " quand ils remontent dans le noyau dorso-médian (Zeidler et al. 2000). Lorsque des hypersignaux co-existent dans le noyau caudé ou le putamen leur intensité est plus faible que les hypersignaux thalamiques.



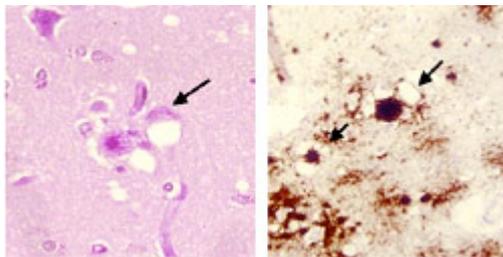
Hypersignaux bilatéraux du thalamus postérieur

- **Biopsie d'amygdale** : mise en évidence possible de la PrPres , particularité de la vMCJ, traduisant la présence de l'agent en périphérie.



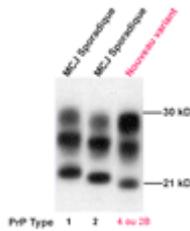
V-MCJ : biopsie d'amygdale positive

- **Etude du gène PRNP** : pas de mutation, tous méthionine/méthionine au codon 129.
- **Diagnostic neuropathologique de certitude** : plaques florides diffuses sous-corticales et corticales.



vMCJ : plaques florides

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



Exemple de la souche vCJD

Formes acquises - Bibliographie

Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G et al.. Danger of accidental person-to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977 ; 478-479.

Billette de Villemeur T, Beauvais P, Gourmelen M, Richardet JM. CJ disease in children treated with growth hormone. *Lancet* 1991; 337 : 864-865.

Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A et al.. Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. *Neurology* 1996; 47 : 691-695.

Brandel JP, Peoc'h K, Beaudry P et al. 14-3-3 protein cerebrospinal fluid detection in human growth hormone-treated Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann Neurol* 2001 ; 49 : 257-260.

Brown P, Preece M, Brandel JP et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the Millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.

Bruce ME, Will RG, Ironside JW et al.. Transmissions to mice indicate that new variant CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997 ; 389 : 498-501.

Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of « new variant » CJD. *Nature* 1996; 383 : 685-690.

Duffy P, Wolf J, Collins G, De Voe AG, Steeten B, Cowen D. et al.. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 299 : 692-693.

Foncin J, Gaches J, Cathala F et al.. Transmission iatrogène interhumaine possible de maladie de Creutzfeldt-Jakob avec atteinte des grains du cervelet. *Rev Neurol* 1980; 136 : 280.

Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea : the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257 : 974-978.

Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzee. *Nature* 1966 ; 209 : 794-796.

Gajdusek DC. Infectious Amyloids : Subacute Spongiform Encephalopathies as Transmissible Cerebral Amyloidoses. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al., eds. *Fields Virology*. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1996 : 2851-2900.

Heckmann JG, Lang CJG, Petrucch F et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 ; 63 : 388-390.

Lasmézas CI, Deslys JP, Demalmay R et al.. BSE transmission to macaque. *Nature* 1996; 381 : 743-744.

Uchiyama S, Ishida C, Yago S et al. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with corneal transplantation. *Dementia* 1994 ; 8 : 466-473 (en japonais).

Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45 : 235-8.

Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000 ; 355 : 1412-1418.