

Diagnostic et prise en charge des maladies à prions

S. Haïk, J.-P. Brandel

Les maladies à prions ou encéphalopathies spongiformes transmissibles sont des maladies humaines et animales, connues de longue date et ayant la caractéristique particulière d'être transmissibles naturellement ou expérimentalement. Elles se définissent aussi par leur rareté, leur longue durée d'incubation, leur évolution fatale sans rémission, sans aucune réaction inflammatoire ou immunitaire détectable et par des lésions cérébrales qui associent spongiose, raréfaction neuronale et gliose astrocytaire. Chez l'homme, on distingue des formes sporadiques, génétiques et infectieuses. Leur diagnostic est parfois difficile. En plus de l'électroencéphalogramme et de l'examen du liquide cébrospinal (LCS) avec détection de la protéine 14-3-3, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet souvent de fournir des éléments en faveur du diagnostic dont la certitude n'est cependant apportée que par l'examen neuropathologique du cerveau. Sur le plan pratique, leur diagnostic permet la mise en place de mesures de prévention visant à éviter une transmission secondaire, l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques et la mise en place d'un conseil génétique dans les formes familiales.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Prions ; Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Insomnie fatale familiale ; Encéphalopathies ; IRM cérébrale

Plan

■ Introduction	1
■ Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique	1
Épidémiologie	1
Clinique	2
Diagnostic	2
■ Maladies à prions génétiques	3
MCJ génétique	3
Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS)	4
Insomnie fatale familiale (IFF)	4
■ Encéphalopathies spongiformes transmissibles acquises	4
MCJ iatrogènes	4
vMCJ	4
■ Prise en charge des patients et thérapeutique	5
Prise en charge médico-psycho-sociale	5
Perspectives thérapeutiques	6

être à la fois sporadiques, génétiques et infectieuses. Il est démontré que toutes les formes d'EST sont transmissibles expérimentalement. L'agent causal n'est pas identifié avec certitude et l'on continue de parler d'agent transmissible non conventionnel ou prion. Cependant, dans tous les cas d'EST, une protéine normale de l'hôte, la protéine prion cellulaire (PrP^C), s'accumule dans le système nerveux central sous une forme anormale, la protéine prion scrapie ou résistante (PrP^{Sc} ou PrP^{Res}). L'agent transmissible possède une très grande résistance aux procédés habituels de décontamination. Cela explique l'émergence des formes iatrogènes dans les années 1980, de la vMCJ dans les années 1990 et, maintenant, des cas transfusionnels à partir de la vMCJ au Royaume-Uni. Ces maladies, à déclaration obligatoire, font l'objet d'une surveillance sanitaire et impliquent la mise en œuvre de mesures particulières de prévention. Il est donc important d'en faire le diagnostic, d'autant plus que des essais thérapeutiques ont débuté en France. Les EST font partie du groupe des encéphalopathies et s'expriment sur le plan symptomatique par des signes neurologiques touchant surtout les domaines de la cognition et de la motricité.



■ Introduction

Les maladies à prions ou encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) lèsent exclusivement le système nerveux central entraînant une destruction neuronale, une spongiose et une gliose. Chez l'homme, on distingue la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique, les formes génétiques (MCJ génétiques, syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker [SGSS], insomnie fatale familiale [IFF]), les formes acquises (kuru, MCJ iatrogènes et variante de la MCJ [vMCJ]), seule EST humaine liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine [ESB] ou « maladie de la vache folle ». Ce sont les seules maladies humaines qui peuvent

■ Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

Épidémiologie

La forme sporadique de la maladie est la plus fréquente et représente 80 % de l'ensemble des EST. C'est néanmoins une maladie très rare avec une incidence comprise entre 1 et 1,5 cas par million d'habitants, dans tous les pays où existe une surveillance épidémiologique de la maladie. La répartition géographique des cas est homogène. La cause de la MCJ

sporadique n'est pas connue. Les études épidémiologiques de type cas-témoin [1-5] n'ont pas permis d'identifier de facteur pouvant expliquer l'ensemble des cas.

Clinique

La MCJ sporadique touche des patients âgés en moyenne de 65 ans. La maladie peut débuter par une phase de prodromes marquée par des signes non spécifiques : asthénie, anxiété, insomnie, anorexie, dépression. Les signes neurologiques apparaissent ensuite le plus souvent en quelques jours. Un début brutal, pseudovasculaire, est possible mais plus rare. Les troubles intellectuels, qui évoluent rapidement vers la démence, sont les signes cardinaux de la maladie. Ils se caractérisent par des troubles de mémoire, de l'orientation temporelle ou spatiale, du langage, des gestes ou de la reconnaissance. La maladie affecte le système nerveux central de façon diffuse, ce qui explique, en dehors de l'atteinte intellectuelle, l'existence de signes neurologiques variés. Les myoclonies, très fréquentes, sont spontanées ou provoquées par une stimulation sensorielle. Elles sont souvent diffuses. Le syndrome cérébelleux est surtout marqué par des troubles de l'équilibre (ataxie), il peut engendrer aussi une dysarthrie et un nystagmus. Les troubles visuels sont polymorphes : simple gêne visuelle, hémianopsie, diplopie, mauvaise perception des couleurs. Les illusions et les hallucinations sont les manifestations les plus spectaculaires. La survenue d'une cécité corticale est possible. Le syndrome pyramidal peut être complet ou se résumer à des réflexes trop vifs. Les signes extrapyramidaux, quand ils existent, sont variés : hypertonie, dystonie, tremblement, mouvements choréiques, athétosiques ou balliques. Les autres manifestations neurologiques sont plus rares : anomalies oculomotrices, troubles sensitifs, atteinte de la corne antérieure de la moelle. Des crises d'épilepsie isolées ou un état de mal épileptique sont possibles. L'évolution se fait généralement vers un état de mutisme akinétique. La durée de survie est, en moyenne, de 6,5 mois.

Diagnostic

Examens complémentaires

Imagerie cérébrale

Le scanner cérébral n'est pas un examen contributif pour le diagnostic positif, il est normal ou révèle une atrophie non spécifique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), au contraire, tient une place de plus en plus importante pour le diagnostic. Les hypersignaux striataux constituent l'anomalie la plus caractéristique et la plus fréquente (67 % des cas), ils sont en général bilatéraux et symétriques et peuvent coexister avec des hypersignaux des cortex cérébraux ou cérébelleux [6] (Fig. 1). L'ensemble de ces anomalies de signal est visible sur les séquences T2 mais mieux encore sur les séquences FLAIR et surtout de diffusion, avec en général une diminution du coefficient de diffusion [7, 8]. Dans 33 % des cas, il n'y a aucune modification de signal [6]. L'atrophie est d'intensité variable.

Électroencéphalogramme (EEG)

L'EEG reste un outil diagnostique important, à condition que les tracés soient répétés, car les anomalies peuvent être transitoires. Elles se traduisent par un ralentissement du rythme de base, des décharges d'ondes lentes delta et, dans environ 60 % des cas, des anomalies caractéristiques pseudopériodiques ou périodiques (de période brève à un cycle par seconde) (Fig. 2) [9].

Examens biologiques

Biologie usuelle. Les maladies à prions humaines ne s'accompagnent d'aucune réaction immunitaire ni inflammatoire, si bien que les examens biologiques usuels sont normaux.

Examen du liquide cébrospinal (LCS). Il est le plus souvent normal. La protéinorachie peut être modérément augmentée (en général inférieure à 1 g/l). Le LCS est paucicellulaire : moins de 10 cellules/mm³.

Plusieurs marqueurs de destruction neuronale (*neuron specific enolase* [NSE], protéine Tau et protéine 14-3-3) ont été recherchés dans le LCS de patients dans le cadre du diagnostic des maladies à prions humaines [10].

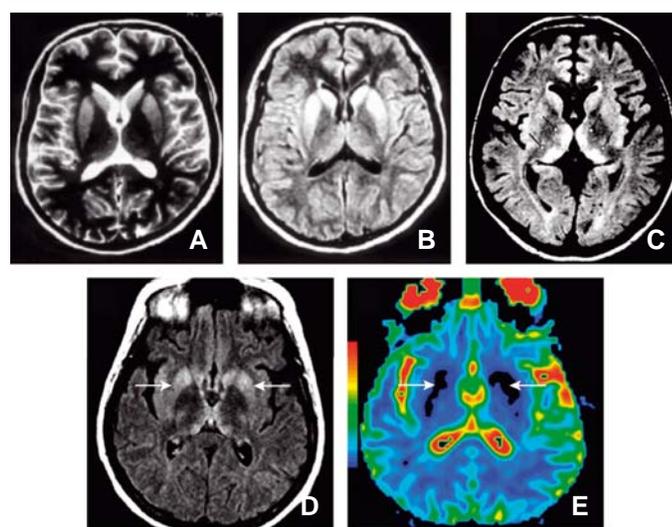


Figure 1. Aspects par imagerie par résonance magnétique au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

A, B. MCJ sporadique. Les noyaux caudés et les putamens apparaissent en hypersignal sur les séquences T2 et FLAIR. Un discret hypersignal thalamique est noté.

C. Variante de la MCJ. Un hypersignal du pulvinar et du noyau dorsomédian du thalamus est noté (aspect en « crosse de hockey »). L'hypersignal relatif du pulvinar est plus intense que celui observé dans la tête du noyau caudé.

D, E. L'hypersignal FLAIR correspond en général à un hypersignal en IRM de diffusion avec une baisse du coefficient apparent de diffusion de l'eau.

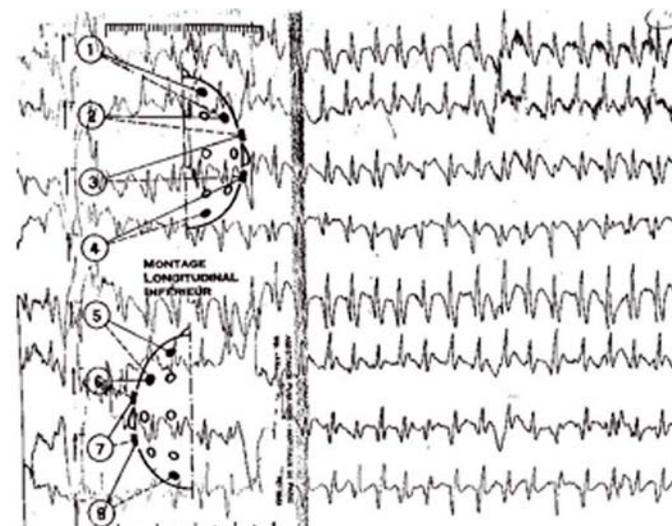


Figure 2. Électroencéphalogramme au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. Présence dans toutes les dérivations de complexes bi- ou triphasiques d'aspect périodique à un cycle par seconde.

La protéine 14-3-3 est le seul marqueur du LCS qui a un réel intérêt diagnostique en raison de sa spécificité et de sa sensibilité satisfaisantes. C'est une protéine ubiquitaire, particulièrement abondante dans les neurones. Sa présence dans le LCS est un indicateur de la souffrance neuronale. Les isoformes de la protéine sont détectées dans le LCS par une technique de western blot ou immunoenzymatique [11, 12]. Le LCS est prélevé par ponction lombaire non traumatique (un LCS hémorragique ou prélevé lors d'une intervention neurochirurgicale ou post-mortem n'est pas contributif en raison du risque d'élévation non spécifique de la 14-3-3). La spécificité et la sensibilité pour le diagnostic de MCJ sporadique sont de 88 %.

La recherche de la protéine 14-3-3 dans le LCS n'est en aucun cas un test diagnostique à réaliser de manière systématique

devant un patient présentant un tableau neurologique ou psychiatrique mal défini. Les demandes faites de façon aveugle sont à proscrire car l'expérience montre que lorsque la protéine 14-3-3 s'avère positive pour une autre raison que la MCJ, la suspicion de MCJ qu'elle entraîne est à l'origine de situations difficiles à gérer, en particulier quand du matériel médical sensible a été utilisé. Le cadre de recherche le plus favorable de la protéine 14-3-3 dans le LCS est donc celui d'une démence rapidement progressive, chez un patient présentant un LCS paucicellulaire avec une protéinorachie inférieure à 1 g/l, après avoir écarté un autre diagnostic à l'imagerie. Dans ce contexte, une détection positive est fortement évocatrice d'une MCJ. Cependant, dans environ 10 % des MCJ sporadiques, la protéine 14-3-3 n'est pas détectée. La répétition de l'examen peut être utile.

Étude génétique. L'étude du gène *PRNP*, codant la PrP, permet d'éliminer l'existence d'une mutation ou d'une insertion. D'autre part, elle permet de déterminer de quel polymorphisme le patient est porteur au codon 129 : méthionine ou valine. Dans la MCJ sporadique, 80 % des patients sont homozygotes avec une nette prédominance du génotype méthionine-méthionine (MM) par rapport aux génotypes valine-valine (VV) ou méthionine-valine (MV). Alors que dans la population générale, on observe 50 % d'homozygotes (MM ou VV) et 50 % d'hétérozygotes (MV). Le génotype MM est donc considéré comme un facteur de susceptibilité de MCJ sporadique [13].

Examen neuropathologique et diagnostic biochimique

La certitude diagnostique n'est obtenue que par l'examen neuropathologique du tissu cérébral recueilli, le plus souvent, en post-mortem. En effet, la biopsie cérébrale n'est pas conseillée car d'une part c'est un geste invasif sur des patients fragiles et d'autre part un résultat négatif ne permet pas d'éliminer totalement le diagnostic. Un examen positif révèle l'association lésionnelle caractéristique (spongieuse du neuropile, gliose et perte neuronale). La détection de PrP^{res}, par western blot, sur un fragment de tissu cérébral congelé, est pathognomonique et complète l'étude neuropathologique. Deux profils de migration peuvent être observés : type 1 ou 2A [14].

Formes cliniques

L'association variable des signes a permis depuis longtemps de décrire différentes formes cliniques :

- la forme pariéto-occipitale ou amaurotique de Heidenhain avec prédominance des signes visuels (cécité corticale, agnosie visuelle) ;
- la forme cérébelleuse de Brownell et Oppenheimer dominée par l'ataxie ;
- la forme thalamique, individualisée par Garcin, particulière par l'intensité de la démence et des mouvements anormaux. Le phénotype clinique varie en fonction du polymorphisme du codon 129 et du profil de migration de la PrP^{res} en western blot [15]. Les formes les plus fréquentes sont :
 - forme mm1 ou MV1 (type Heidenhain) : caractérisée par une démence rapide, avec des myoclonies précoces, une atteinte visuelle, un EEG caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 4 mois ;
 - forme VV2 (type Oppenheimer) : caractérisée par une ataxie cérébelleuse précoce, une démence tardive, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 6,5 mois ;
 - forme MV2 : caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée à une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 17 mois.

Il est habituel de considérer le diagnostic de MCJ comme un diagnostic d'élimination. Il doit être cependant posé sans retard. En effet, la prise en charge des patients, notamment l'exploration ou le traitement de pathologies intercurrentes, peut nécessiter des précautions particulières (décontamination particulière ou destruction de certains matériels).

Diagnostic différentiel

L'observation d'anomalies pseudopériodiques ou périodiques, sur l'EEG, est très en faveur du diagnostic de MCJ sporadique.

Cependant, d'une part, au début de l'évolution de la maladie ou dans certaines formes de MCJ sporadique, l'EEG peut ne montrer qu'un ralentissement diffus non spécifique et d'autre part des anomalies pseudopériodiques sont observées parfois dans d'autres maladies neurodégénératives comme la démence à corps de Lewy [16].

“ Points importants

Causes d'EEG périodique ou pseudopériodique en dehors des maladies à prions :

- maladies neurodégénératives (Alzheimer ou démence à corps de Lewy),
- encéphalopathies médicamenteuses (valpoate de sodium et lithium notamment),
- encéphalopathies métaboliques (encéphalopathie hépatique, encéphalopathie à l'aluminium des dialysés),
- encéphalites infectieuses (encéphalite herpétique, leucoencéphalopathie multifocale progressive),
- démence vasculaire,
- exceptionnellement : méningoencéphalite auto-immune.

Les signes IRM en faveur de la MCJ sporadique sont les hypersignaux situés dans les noyaux gris centraux ou le cortex cérébral ou cérébelleux. Cependant, l'IRM peut être normale ou ne montrer qu'une atrophie cérébrale non spécifique. Des hypersignaux corticaux peuvent être détectés, de manière transitoire, au cours des états de mal épileptiques ou dans les hypertensions artérielles (HTA) malignes, des hypersignaux des noyaux gris centraux sont observés dans les anoxies cérébrales, la maladie de Wilson ou le syndrome de Wernicke-Korsakoff.

La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS reste, dans le contexte d'une altération intellectuelle progressive, l'examen qui a la plus grande valeur diagnostique. Cependant, la spécificité se situe autour de 90 %. Il existe donc des situations de fausse détection de la protéine 14-3-3 [17].

“ Points importants

Causes de détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS en dehors des maladies à prions :

- accident vasculaire cérébral récent,
- hypoxie cérébrale,
- encéphalopathie métabolique ou médicamenteuse,
- encéphalite infectieuse,
- syndrome paranéoplasique,
- état de mal épileptique, crise d'épilepsie récente,
- encéphalopathie d'Hashimoto,
- exceptionnellement : maladie d'Alzheimer.

■ Maladies à prions génétiques

De 5 % à 15 % des cas d'EST s'accompagnent de mutations ou d'insertions du gène *PRNP*. La notion d'antécédent familial manque dans plus de 50 % des cas, soulignant l'importance qu'il y a à effectuer l'étude du gène *PRNP* le plus souvent possible [18]. La transmission se fait sur le mode autosomique dominant.

MCJ génétique

En France, la mutation du codon 200 (E200K), à l'origine d'une MCJ génétique, est la mutation la plus fréquente. Elle est également responsable de foyers de cas de MCJ en Slovaquie et

en Israël. Les signes cliniques, démence myoclonique d'évolution rapide, et neuropathologiques sont comparables à ceux de la forme sporadique, avec parfois un âge de début plus précoce, entre 50 et 60 ans [13].

Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS)

Ce syndrome est une forme familiale particulière d'EST, toujours liée à une anomalie du gène *PRNP*, avec des plaques de PrP particulières, multicentriques. C'est la mutation P102L qui est le plus souvent en cause. La mutation A117V a été décrite dans des familles en Alsace [19]. La mutation P102L est responsable de la forme ataxique du SGSS. La maladie débute vers 40 ans. Le syndrome cérébelleux est inaugural, associé ensuite à des troubles oculomoteurs, des signes pyramidaux et des troubles intellectuels. Les myoclonies sont rares. L'évolution est souvent très longue et le décès survient souvent après plusieurs années d'évolution. Cependant dans une même famille, le tableau clinique peut être très différent. L'examen neuropathologique, outre les lésions caractéristiques, révèle l'existence de plaques amyloïdes de type multicentrique, surtout abondantes dans le cerveau.

Insomnie fatale familiale (IFF)

L'IFF est liée à une mutation ponctuelle du codon 178 (D178N) associée, sur le même allèle, à un codon 129 codant une méthionine [20]. Elle a été décrite d'abord en Italie. Plusieurs familles existent en France. L'âge de début moyen est de 50 ans. La maladie est caractérisée par l'association d'une insomnie rebelle (avec rêves et hallucinations), de troubles végétatifs (disparition des rythmes circadiens, hyperactivité sympathique, troubles sphinctériens), de difficultés motrices et d'une démence qui peut être tardive. Les myoclonies sont rares. L'EEG de veille est perturbé mais, dans la majorité des cas, non caractéristique [21]. L'EEG de sommeil note une diminution puis une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil, des complexes K [22]. Il existe des phases anormales de sommeil paradoxal. La durée globale de la maladie varie entre 6 et 32 mois. Les constatations neuropathologiques sont tout à fait particulières : atteinte prédominante des noyaux dorsomédian et antérieur du thalamus (perte neuronale, gliose astrocytaire). Les lésions sont plus diffuses quand la durée d'évolution dépasse 1 an.

Pour l'ensemble des cas génétiques, la fréquence des anomalies caractéristiques sur l'EEG et de la détection de la protéine 14-3-3 est variable en fonction de la forme. Un tracé EEG périodique et une protéine 14-3-3 positive sont fréquents en cas de mutation 200 mais rares en cas de SGSS ou d'IFF [21].

■ Encéphalopathies spongiformes transmissibles acquises

MCJ iatrogènes

Ce sont les MCJ provoquées par une procédure thérapeutique. L'inoculation de l'agent infectieux peut se faire selon deux voies : la voie cérébrale ou de proximité cérébrale et la voie périphérique, par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Inoculation cérébrale ou de proximité cérébrale

La majorité des cas iatrogènes de contamination cérébrale ou de proximité cérébrale est secondaire à des greffes de dure-mère prélevée sur les cadavres. L'incubation peut être de plus de 10 ans. En France, les greffes de dure-mère d'origine humaine ont été abandonnées en 1994 et remplacées par des greffons synthétiques. Les tableaux clinique et neuropathologique sont comparables à ceux d'une MCJ sporadique.

Inoculation périphérique

Les premiers cas de MCJ liés à un traitement par hormone de croissance humaine (hGH) ont été identifiés en 1985 aux États-Unis puis au Royaume-Uni. Les premiers cas français furent

publiés en 1991 [23]. En France, le risque de contamination se situe avant 1988 (généralisation de l'hormone recombinante), surtout dans la période située entre décembre 1983 et juillet 1985, date à laquelle la sécurité a été considérablement améliorée par l'introduction d'une étape de traitement par l'urée dans le procédé de fabrication. En France, le polymorphisme du codon 129 du gène *PRNP* influence le risque de survenue d'une MCJ iatrogène [24] et la durée d'incubation de la maladie, plus courte chez les homozygotes (MM ou VV) que chez les hétérozygotes MV.

Le tableau clinique des formes iatrogènes par inoculation périphérique est stéréotypé et, au début de l'évolution, différent du tableau clinique observé dans les MCJ sporadiques. La maladie débute par une ataxie cérébelleuse, des troubles de l'oculomotricité et un nystagmus. Il existe rapidement des troubles du comportement (euphorie, indifférence), un tremblement irrégulier, des céphalées, une polyphagie avec souvent une prise de poids notable et des troubles du sommeil [25]. Après quelques mois d'évolution, la démence survient ainsi que les signes pyramidaux et les myoclonies qui sont toutefois intermittentes. Des troubles sensitifs et visuels peuvent également apparaître [25]. La phase terminale de la maladie est marquée par un état grabataire et un mutisme akinétique. La durée moyenne d'évolution est de 18 mois.

L'EEG est rarement périodique. La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS est observée le plus souvent après 3 à 6 mois d'évolution. Une détection négative en début d'évolution est donc habituelle. Il faut donc savoir répéter le prélèvement [26]. L'IRM encéphalique peut montrer des hypersignaux corticaux ou des noyaux gris centraux, mais parfois il n'existe qu'une atrophie corticale ou cérébelleuse.

vMCJ

Épidémiologie

Le renforcement de la surveillance épidémiologique en Europe a permis aux Britanniques d'identifier, dès 1994, puis d'annoncer en 1996, l'émergence d'une forme nouvelle de MCJ : la vMCJ [27]. Des arguments d'ordres épidémiologique et expérimental ont permis d'établir un lien entre la vMCJ et l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) qui sévissait à l'époque au Royaume-Uni. Depuis l'annonce des premiers cas, plus de 150 cas ont été recensés au Royaume-Uni. Parmi les autres pays touchés, c'est en France que l'on recense le plus de cas (plus d'une vingtaine). Aucun facteur de risque particulier n'a pu être identifié chez les patients atteints de vMCJ [28]. La contamination par voie alimentaire est l'hypothèse la plus probable. Les modélisations actuelles ne prévoient pas plus de 600 cas au Royaume-Uni [29-31]. Une étude française prédit que le nombre de cas de vMCJ en France ne devrait pas excéder une cinquantaine au total [32].

Clinique

Contrairement à la forme sporadique, et sans que l'on en connaisse la raison, la vMCJ touche actuellement surtout l'adulte jeune (autour de 30 ans). Les signes cliniques au début sont très peu spécifiques et rendent la suspicion diagnostique difficile. Deux ordres de symptômes peuvent être observés : des symptômes psychiatriques ou des douleurs. Les troubles du comportement d'allure psychiatrique sont pratiquement constants et souvent inauguraux. Il peut s'agir de symptômes anxieux ou dépressifs souvent sévères pouvant conduire à l'isolement, au retrait sur soi ou même à l'incurie. De véritables états délirants, des illusions ou des hallucinations ont été observés. Moins fréquentes, les douleurs ou les dysesthésies sont de topographie variable pouvant toucher les membres ou le visage. Elles sont souvent pénibles et résistantes aux antalgiques. Ces troubles apparaissent en général quelques mois avant les signes neurologiques. Il n'est donc pas rare que le patient soit d'abord adressé à un psychiatre ou même hospitalisé dans un service de psychiatrie. Les premiers signes neurologiques à apparaître sont le plus souvent l'ataxie cérébelleuse et le syndrome pyramidal qui se résume fréquemment à une hypertonie et des réflexes vifs. D'autres anomalies apparaissent ensuite : syndrome extrapyramidal, mouvements involontaires variés (dystonie, chorée, etc.), anomalies oculomotrices.

L'atteinte intellectuelle n'est pas toujours au premier plan au début de l'évolution. Les myoclonies sont discrètes ou absentes. L'évolution va ressembler ensuite à celle des autres formes de maladies à prions. Le décès survient après une évolution de 18 mois environ.

Diagnostic

Imagerie cérébrale

L'IRM tient une place fondamentale dans le diagnostic de vMCJ. Des hypersignaux sur l'IRM, en séquences T2, FLAIR ou de diffusion, sont observés dans le thalamus [33]. Ils se situent dans le pulvinar (*pulvinar sign*) ou dans le pulvinar et le noyau dorsomédian (*hockey stick sign*) (Fig. 1). L'observation de ces hypersignaux IRM permet, dans un contexte clinique évocateur, de porter le diagnostic de vMCJ probable (Tableau 1). Des hypersignaux du pulvinar peuvent coexister avec des hypersignaux striataux. Ils n'ont alors de valeur diagnostique pour une vMCJ que si l'intensité dans les pulvinaux est plus marquée que dans les striata [34].

EEG

L'EEG est un examen peu contributif pour le diagnostic positif de vMCJ. Au moment de la suspicion diagnostique, les anomalies périodiques ne sont jamais enregistrées. Au cours de l'évolution elles sont en général absentes et n'ont été observées, à l'heure actuelle, que chez deux patients [34].

Examen du LCS

Il est le plus souvent normal. La protéinorachie est inférieure à 1 g/l et le nombre de cellules inférieur à 10 cellules/mm³. La détection de la protéine 14-3-3 est moins fréquente qu'en cas de MCJ sporadique avec une sensibilité égale à 50 % [35].

Étude génétique

L'étude du gène *PRNP*, codant la PrP, permet d'éliminer l'existence d'une mutation ou d'une insertion de nucléotides. Les patients sont tous, jusqu'à présent, homozygotes MM au codon 129.

Biopsie d'amygdale pharyngée

La réalisation d'une biopsie d'une amygdale pharyngée est importante pour le diagnostic positif de la vMCJ. Ceci est dû au tropisme particulier de l'agent bovin pour les organes lymphoïdes périphériques dans l'espèce humaine : il n'y a, en effet, qu'en cas de vMCJ que l'on peut observer la protéine prion anormale dans cette structure. La biopsie d'amygdale est un acte qui peut être douloureux et entraîner un saignement, elle n'est donc pas systématique et son indication ne doit être posée que lorsqu'il y a une forte suspicion et que les autres examens (ponction lombaire, IRM, EEG, étude génétique) ont été réalisés (Fig. 3). Le prélèvement doit être suffisamment large pour être certain qu'il ramène suffisamment de follicules lymphoïdes. Une accumulation de PrP^{res} est mise en évidence par immunohistochimie dans les centres germinatifs. L'analyse en western blot confirme le diagnostic en mettant en évidence une PrP^{res} de type 2B.

Examen neuropathologique

La lésion caractéristique de la vMCJ est la présence d'un grand nombre de plaques amyloïdes de type kuru dans l'isocortex, les noyaux gris centraux et le cervelet, dont certaines sont entourées d'une couronne de vacuole donnant un aspect en marguerite (*florid plaques*). Les lésions de gliose et de spongiose sont diffuses et prédominent notamment dans le cortex occipital, le striatum et le thalamus. L'analyse biochimique retrouve, de manière très homogène et dans toutes les régions cérébrales examinées, l'accumulation d'une PrP^{res} de type 2B.

■ Prise en charge des patients et thérapeutique

Prise en charge médico-psycho-sociale

La circulaire 139 du 14 mars 2001 précise les informations nécessaires au diagnostic et à la prise en charge des patients ainsi qu'à l'accompagnement des familles. Les grandes lignes

Tableau 1.

Critères diagnostiques des maladies à prions.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique	
I	démence rapidement progressive
II	A : myoclonies B : anomalies visuelles ou cérébelleuses C : syndrome pyramidal ou extrapyramidal D : mutisme akinétique
III	EEG typique
Possible	I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans
Probable	I + 2 de II + III possible + protéine 14-3-3 positive
Définie	Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique
Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène	
Probable	Syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire Ou MCJ probable avec un facteur de risque iatrogène reconnu (greffe de dure-mère humaine, greffe de cornée provenant d'un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable, exposition à des instruments de neurochirurgie utilisés au préalable chez un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable)
Définie	MCJ définie avec un facteur de risque iatrogène reconnu
Maladies à prions génétiques	
Probable	Trouble neuropsychiatrique progressif + maladie à prions définie ou probable chez un apparenté du 1 ^{er} degré Trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène de <i>PRNP</i>
Définie	EST définie + EST définie ou probable chez un apparenté du 1 ^{er} degré EST définie avec une mutation pathogène de <i>PRNP</i>
Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique	
I	A : trouble neuropsychiatrique progressif B : durée de la maladie > 6 mois C : les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic D : pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle E : pas d'argument pour une forme familiale d'EST
II	A : symptômes psychiatriques précoces ^(a) B : symptômes sensitifs douloureux persistants ^(b) C : ataxie D : myoclonies ou chorée ou dystonie E : démence
III	A : pas d'EEG typique de MCJ sporadique ^(c) (ou pas d'EEG enregistré) B : « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM
IV	A : biopsie d'amygdale positive ^(d)
Possible	I et 4/5 de II et IIIA
Probable	I et 4/5 de II et IIIA et IIIB
Définie	IA et preuve neuropathologique de vMCJ ^(e)

^(a) Dépression, anxiété, apathie, retrait, illusions. ^(b) Inclut des douleurs franches ou des dysesthésies. ^(c) Complexes triphasiques périodiques généralisés à environ 1 cycle/seconde. ^(d) La biopsie d'amygdale n'est pas recommandée en routine, ni en cas d'anomalies typiques de MCJ sporadique mais peut être utile dans les cas où les symptômes cliniques sont compatibles avec une vMCJ sans « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM. ^(e) Spongiose et dépôts de PrP étendus avec des plaques florides dans le cortex cérébral et le cervelet.

peuvent en être ainsi résumées. Une information spécifique des professionnels de santé est délivrée par des brochures d'information, un site internet (<http://www.creutzfeldt-jakob.php.fr>), et une cellule nationale de référence des EST qui a pour mission d'aider au diagnostic et à la prise en charge des patients et de leur famille. Cette cellule n'est en aucun cas un lieu de prise en charge directe des patients qui doit être faite près du lieu de domicile du patient et de sa famille.

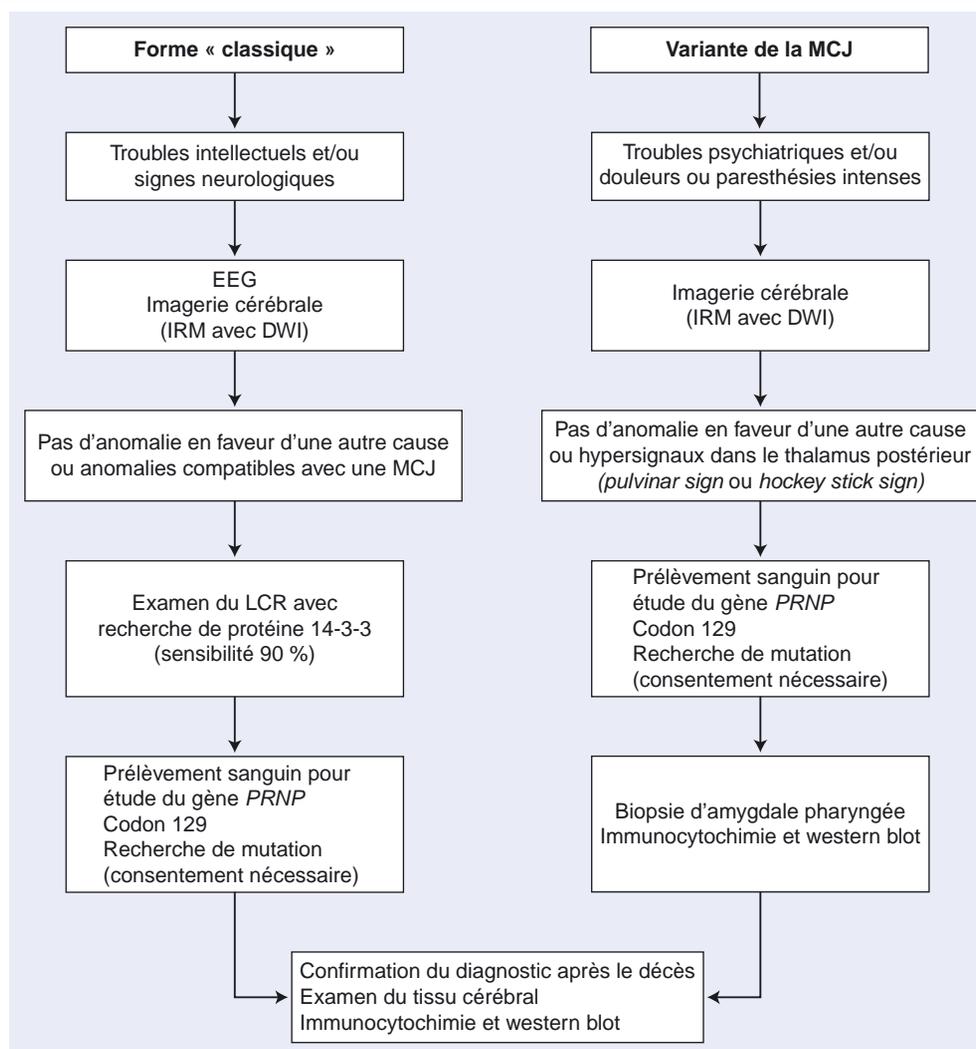


Figure 3. Arbre décisionnel. Démarche diagnostique. MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob ; EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; DWI : imagerie pondérée en diffusion ; LCS : liquide cébrospinal.

Perspectives thérapeutiques

Il n'y a actuellement aucun traitement ayant prouvé son efficacité contre les EST. Il reste donc à l'heure actuelle largement symptomatique.

Des essais ponctuels, en majorité non contrôlés, sur un petit nombre de patients ont été jusqu'à présent effectués. Aucun résultat positif n'a été rapporté. L'utilisation de la quinacrine (mépacrine) est autorisée en France depuis août 2001 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), à titre compassionnel. Les résultats obtenus avec ce traitement ne

montrent pas d'effet sensible [36]. Une efficacité relative de l'administration intraventriculaire de pentosan polysulfate dans un modèle murin expérimental a été rapportée [37]. Une utilisation à titre compassionnel a été autorisée en Grande-Bretagne et un essai ouvert a été initié en France. Soulignons que la nécessité d'une intervention neurochirurgicale chez des patients à risque prion avéré restreint cette étude à certains patients pour qui l'évolution clinique est particulièrement lente et à un nombre très limité de centres hospitaliers. Par ailleurs, sur la base de résultats montrant un effet des tétracyclines sur les propriétés de la PrP^{Sc} et sur la période d'incubation [38, 39], une étude pilote de l'efficacité de la doxycycline par voie orale conduite en Italie suggère un allongement de la survie chez les patients traités comparés à une cohorte historique. Une étude européenne en double aveugle versus placebo impliquant l'Italie, l'Allemagne et la France est en cours.

“ Points essentiels

Le diagnostic clinique est un diagnostic de probabilité.
Le diagnostic de certitude repose sur l'examen neuropathologique du cerveau.
L'absence de détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS n'élimine pas le diagnostic.
L'IRM de diffusion est la séquence la plus sensible.
L'étude du gène de la protéine prion doit être réalisée systématiquement car plus de la moitié des cas génétiques n'a pas d'antécédent familial identifiable.
Il existe des essais thérapeutiques en cours en France.



■ Références

- [1] Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996;**46**:1287-91.
- [2] Van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet* 1998;**351**:1081-5.
- [3] Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;**353**:693-7.

- [4] Ward HJ, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr I, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology* 2002;**59**:543-8.
- [5] Linsell L, Cousens SN, Smith PG, Knight RS, Zeidler M, Stewart G, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of clustering. *Neurology* 2004;**63**:2077-83.
- [6] Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000;**57**:1751-7.
- [7] Shiga Y. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;**63**:443-9.
- [8] Kallenberg K. Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;**27**:1459-62.
- [9] Court L, Bert J. Electrophysiological approach of transmissible encephalopathies or prion diseases. *Pathol Biol* 1995;**43**:25-42.
- [10] Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Richard S, Launay JM, 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**:40-6.
- [11] Hsich G, Kinney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;**335**:924-30.
- [12] Peoc'h K, Schroder HC, Laplanche JL, Ramljak S, Muller WE. Determination of 14-3-3 protein levels in cerebrospinal fluid from Creutzfeldt-Jakob patients by a highly sensitive capture assay. *Neurosci Lett* 2001;**301**:167-70.
- [13] Laplanche JL, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Chatelain J, Beaudry P, Alperovitch A, et al. Molecular genetics of prion diseases in France. *Neurology* 1994;**44**:2347-51.
- [14] Parchi P. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996;**39**:767-78.
- [15] Parchi P. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;**46**:224-33.
- [16] Haïk S, Brandel JP, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Peoc'h K, Laplanche JL, et al. Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;**55**:1401-4.
- [17] Peoc'h K, Beaudry P, Lauprêtre N, Laplanche JL. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 2002;**58**:509-10.
- [18] EUROCD Group. Genetic epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. *Rev Neurol* 2001;**157**:633-7.
- [19] Tranchant C, Warter JM. Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Rev Neurol* 1998;**154**:152-7.
- [20] Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol* 2003;**2**:167-76.
- [21] Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet* 2005;**118**:166-74.
- [22] Sforza E. Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia. Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalogr Clin Neurol* 1995;**94**:398-405.
- [23] Billette de Villemeur T, Beauvais P, Gourmelen M, Richardet JM. Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone. *Lancet* 1991;**337**:864-5.
- [24] Brandel JP. Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet* 2003;**362**:128-30.
- [25] Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A, Soubrié C, Alperovitch A, Tardieu M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. *Neurology* 1996;**47**:690-5.
- [26] Brandel JP, Peoc'h K, Beaudry P, Welaratne A, Bottos C, Agid Y, et al. 14-3-3 protein cerebrospinal fluid detection in human growth hormone-treated Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann Neurol* 2001;**49**:257-60.
- [27] Will RG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;**347**:921-5.
- [28] Ward HJ. Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 2006;**59**:111-20.
- [29] Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 2001;**294**:1726-8.
- [30] d'Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001;**294**:1729-31.
- [31] Cooper JD, Bird SM. Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from UK dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and post-1969 birth cohorts. *Int J Epidemiol* 2003;**32**:784-91.
- [32] Chadeau-Hyam M, Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Int J Epidemiol* 2005;**34**:46-52.
- [33] Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, Macleod MA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000;**355**:1412-8.
- [34] Haïk S, Brandel JP, Oppenheim C, Sazdovitch V, Dormont D, Hauw JJ, et al. Sporadic CJD clinically mimicking variant CJD with bilateral increased signal in the pulvinar. *Neurology* 2002;**58**:148-9.
- [35] Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, et al. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;**70**:744-8.
- [36] Haïk S, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al. Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. *Neurology* 2004;**63**:2413-5.
- [37] Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, et al. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* 2004;**78**:4999-5006.
- [38] Forloni G, Iussich S, Awan T, Colombo L, Angeretti N, Girola L, et al. Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;**99**:10849-54.
- [39] De Luigi A. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS ONE* 2008;**3**:e1888.

S. Haïk (stephane.haik@upmc.fr).

Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière UPMC, Inserm UMRS 975, CNRS UMR 7225 UPMC-Paris 6, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Centre national de référence des agents transmissibles non conventionnels (InVS), Paris, France.

Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, AHP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

J.-P. Brandel.

Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière UPMC, Inserm UMRS 975, CNRS UMR 7225 UPMC-Paris 6, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, AHP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Haïk S., Brandel J.-P. Diagnostic et prise en charge des maladies à prions. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 5-0931, 2011.

Disponibles sur www.em-consulte.com

