

Premier cas présumé de la maladie de Creutzfeldt Jacob sporadique à Marrakech (Maroc)

Hajjaj I, Kissani N

Service de neurologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc

Med Trop 2011 ; 71 : 289-291

RÉSUMÉ • La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJS) est la forme la plus fréquente des encéphalopathies spongiformes subaiguës. Le Maroc a déjà confirmé son premier cas de MCJ sporadique en 2005 par étude anatomopathologique effectuée en post-mortem. L'absence de laboratoire pour le diagnostic des maladies à prion est responsable d'une sous estimation de la fréquence de cette pathologie au Maroc. Nous rapportons un autre cas présumé de MCJ sporadique. Il s'agit d'un homme de 61 ans diabétique sous régime, hypertendu mal suivi, n'ayant jamais eu d'hormonothérapie, de transfusion ou d'opération chirurgicale. Il n'y avait pas de cas similaires dans sa famille ou dans son entourage. La MCJ sporadique probable était retenue devant l'absence de cas similaires familiaux et d'antécédents chirurgicaux, la présence d'une démence rapidement progressive, de myoclonies, d'anomalies visuelles, de syndrome extrapyramidal, d'un mutisme akinétique et d'un électroencéphalogramme (EEG) typique. L'IRM encéphalique objectivait des hypersignaux sus-tentoriels. La recherche de la protéine 14.3.3 dans le LCR était positive. Le traitement était symptomatique. Le décès du patient survenait 4 mois après le début des symptômes. La MCJ au Maroc est probablement sous estimée et les auteurs insistent sur la nécessité de la mise en place de laboratoires spécialisés dans le diagnostic des encéphalopathies spongiformes.

MOTS-CLÉS • Maladie de Creutzfeldt Jacob. Protéine 14.3.3. EEG. Démence. Maroc.

FIRST CASE OF PRESUMED SPORADIC CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE IN MARRAKECH, MOROCCO

ABSTRACT • *Introduction.* Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common form of subacute spongiform encephalopathy. The first case of sporadic CJD in Morocco was confirmed by postmortem histology in 2005. The absence of laboratory facilities for diagnosis of prion disease has resulting in underestimation of the incidence of CJD in Morocco. The purpose of this report is to describe another case of sporadic CJD. The patient was a 61-year-old farmer. Medical history included diabetic diet and poorly monitored but the patient had never received hormone therapy or undergone surgery or blood transfusion. There were no similar cases in the patient's family or entourage. Diagnosis of presumed sporadic CJD was based on absence of similar family cases and surgical history and on presence of rapidly progressive dementia, myoclonus, visual troubles, extrapyramidal syndrome, akinetic mutism and typical EEG. Brain magnetic resonance imaging (MRI) depicted supratentorial demyelination. The 14.3.3 protein was detected in cerebrospinal fluid (CSF). Other biological tests were normal. Supportive care included administration of an antihypertensive drug and nursing. The patient died four months after the onset of symptoms. *Conclusion.* Occurrence of CJD in Morocco is probably underestimated and the authors underline the need to set up specialized laboratory facilities for diagnosis of transmissible spongiform encephalopathy.

KEY WORDS • Creutzfeldt-Jakob disease. 14.3.3 protein. EEG. Dementia. Morocco.

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles sont des maladies particulières par leur caractère transmissible. Il en existe trois formes parmi lesquelles la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJS) est la plus fréquente. Le Maroc a déjà confirmé son premier cas de MCJS en 2005 avec étude anatomopathologique en post-mortem (1). L'absence de laboratoire pour le diagnostic des maladies à prion est responsable d'une sous estimation de la fréquence de cette pathologie au Maroc. Nous rapportons un autre cas présumé de MCJS, tout en soulignant la rareté de cette pathologie et les difficultés de sa confirmation dans notre contexte.

Observation

Il s'agissait d'un patient de 61 ans, fermier, droitier, issu d'un mariage non consanguin. Ses antécédents étaient un diabète de type 2 traité par régime seul, une hypertension mal suivie, un

tabagisme chronique et une hypertrophie prostatique. Il avait travaillé en Italie pendant 17 ans et il était retourné au Maroc en 2004. Il n'avait jamais eu d'hormonothérapie, n'avait jamais été opéré ni transfusé. Il n'y avait pas de cas similaires dans la famille ou l'entourage. Il était amené par sa famille pour une consultation le 12 mars 2009 pour altération de la vigilance et de la marche. L'anamnèse de sa conjointe mettait en évidence un début subaigu de la symptomatologie, deux mois avant son hospitalisation, faite d'un vertige rotatoire et troubles de l'équilibre, rendant la marche de plus en plus difficile. Secondairement étaient apparues des hallucinations visuelles et auditives avec des troubles de la mémoire rétrograde puis antérograde associés à des troubles du comportement. L'évolution était marquée par l'installation d'une cécité binoculaire avec une incontinence urinaire et l'apparition de myoclonies aux quatre membres qui se répétaient plusieurs fois dans la journée puis une suspension totale de la parole. L'examen clinique à l'admission trouvait un patient conscient, mutique et akinétique. Il présentait une hypertonie des quatre membres avec une rigidité axiale associées à une irritation tétrapyramidale. Par ailleurs, il présentait des myoclonies spontanées aux extrémités et axiales, majorées par des stimulations auditives et tactiles. L'examen ophtalmologique était nor-

• Correspondance : imanehajjaj@yahoo.fr

• Article reçu le 04/08/2010, définitivement accepté le 18/02/2011

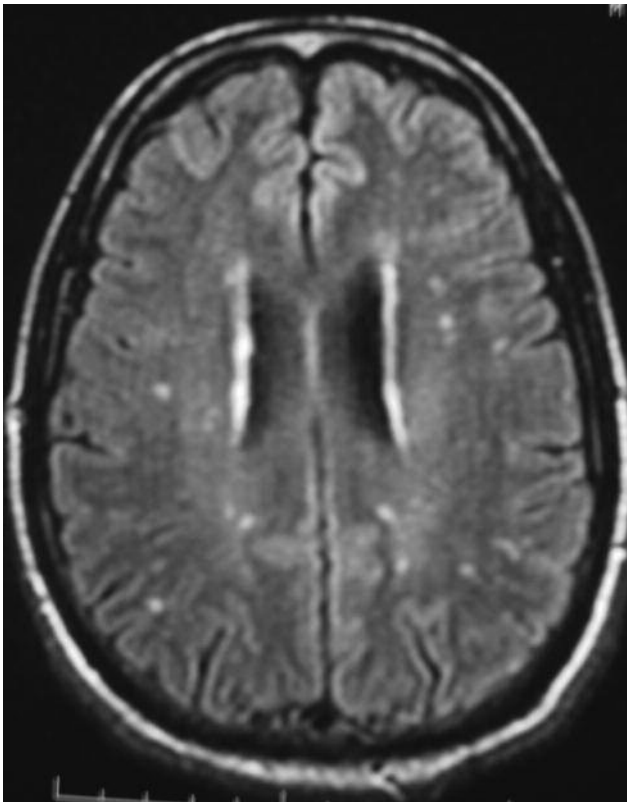


Figure 1. IRM encéphalique en séquence pondérée T2 Flair montrant des hypersignaux punctiformes de la substance blanche.

mal et le reste de l'examen somatique était sans particularité. L'IRM encéphalique (figure 1) objectivait des hypersignaux T2 et FLAIR sus-tentoriels. Les sérologies HIV, TPHA et VDRL étaient négatives. Le bilan rénal, hépatique, la glycémie, NFS et l'ionogramme sanguin étaient sans particularités. L'étude cytochimique et bactériologique du liquide céphalorachidien (LCR) était normale. La recherche de la protéine 14.3.3 dans le LCR était positive. L'électroencéphalogramme (EEG) (figure 2) objectivait des anomalies périodiques triphasiques faisant évoquer une encéphalopathie métabolique ou une MCJ. L'exploration moléculaire du gène PRNP n'objectivait pas de mutation dans l'exon 2 et le génotype du codon 129 était 129 méthionine/méthionine. Le traitement était

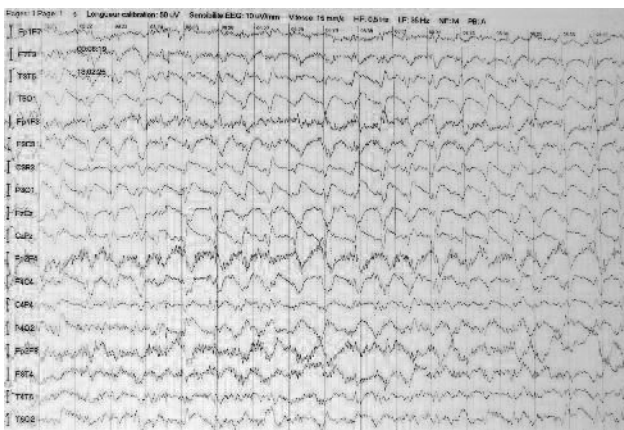


Figure 2. EEG : anomalies périodiques triphasiques.

symptomatique avec contrôle de la tension artérielle et soins de nursing. Le patient décédait quatre mois après le début de sa maladie.

Discussion

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) sont des maladies particulières par leur caractère transmissible. La forme sporadique, d'origine inconnue, se voit dans 85 à 90 % des cas de MCJ. Les autres formes sont les formes génétiques (MCJ génétique, syndrome de Gertsman-Straüssler-Scheinker (SGSS), insomnie fatale familiale (IFF)) et les formes acquises (MCJ iatrogènes, variante de la MCJ (vMCJ), liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)) (2). La MCJS reste distincte de la vMCJ comme en témoignent les critères diagnostiques pour la surveillance épidémiologique des ESST humaines (tableau 1). Le diagnostic de certitude est fondé sur l'examen neuropathologique post mortem.

Chez notre patient et selon ces critères diagnostiques (tableau 2) (2), la MCJS probable a été retenue devant l'absence de cas similaires familiaux et d'antécédents chirurgicaux, la présence d'une démence rapidement progressive, les myoclonies, les anomalies visuelles, le syndrome extrapyramidal, le mutisme akinétique, l'EEG typique et la présence de la protéine 14.3.3 dans le LCR. L'étude neuropathologique n'a pas pu être faite. Dans notre cas, les données cliniques étaient évocatrices de MCJ et les anomalies périodiques à l'EEG ont conforté le diagnostic; montrant la grande valeur de l'EEG, dans notre contexte, devant tout tableau d'encéphalopathie qui ne fait pas sa preuve. Les anomalies à l'EEG sont à type de décharges périodiques régulières, bi- ou triphasiques, généralisées, lentes d'une fréquence d'un cycle par seconde, qui apparaissent après quelques temps d'évolution. Ces anomalies durent quelques semaines, puis disparaissent tandis que le tracé s'appauvrit progressivement (3). La sensibilité de l'EEG varie entre 64-66 % et sa spécificité varie entre 74-91 % (4, 5). L'IRM encéphalique retrouve fréquemment des anomalies typiques sous la forme d'hypersignaux surtout en diffusion et/ou en pondération FLAIR, intéressant les noyaux gris centraux : de la tête du noyau caudé, du putamen et du pallidum ; ainsi que des hypersignaux corticaux, du pulvinar et une atrophie cérébrale. Les anomalies de signal retrouvées peuvent être uni ou bilatérales, focalisées ou diffuses et symé-

Tableau 1. Critères diagnostiques pour la surveillance épidémiologique de la vMCJ (2).

| Définie | IA et preuve neuropathologique de vMCJ |
|----------|---|
| Probable | I et 4 des 5 items de II et IIIA et IIIB I et IVA |
| Possible | I et 4 des 5 items de II et IIIA |
| I | A Trouble neuropsychiatrique progressif B Durée de la maladie supérieure à 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'ESST |
| II | A Symptômes psychiatriques précoces B Symptômes sensitifs douloureux persistants C Ataxie D Myoclonies ou chorée ou dystonie E Démence |
| III | A Pas d'EEG typique de MCJ sporadique B « Signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM |
| IV | A Biopsie d'amygdale positive |

Tableau 2. Critères diagnostiques pour la surveillance épidémiologique de la MCJS (2).

| | |
|----------|--|
| Définie | Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique |
| Probable | I + 2 des 4 items de II + III Possible + 14.3.3 positive |
| Possible | I + 2 des 4 items 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 |

triques. L'IRM de diffusion est d'un grand apport dans le diagnostic précoce et non invasif de la MCJS, avec une sensibilité et une spécificité supérieure à celle de l'EEG et de la protéine 14.3.3. Certains auteurs proposent d'inclure l'IRM dans les critères diagnostiques de la MCJS (6). Cependant, dans notre observation l'IRM restait peu typique.

Plusieurs marqueurs de destruction neuronale ont été recherchés dans le LCR de patients dans le cadre du diagnostic des maladies à prions humaines. Seule la détection de la protéine 14.3.3 dans le LCR est utilisée en pratique courante en raison de sa sensibilité de 93% et sa spécificité de 84% (7). Les protéines 14.3.3 sont des protéines régulatrices de nombreuses fonctions cellulaires dans les cellules neuronales et leur augmentation est le reflet d'une perte neuronale rapide et massive. Elles peuvent ainsi être positives dans le LCR dans d'autres démences et ne sont pas spécifiques de la MCJ (8). Il existe à l'état normal plusieurs polymorphismes dans la séquence codante du gène PRNP; certains semblent dépourvus de signification, mais d'autres jouent probablement un rôle; c'est le cas du codon 129 qui code soit pour la méthionine (M), soit pour la valine (V), avec dans la population générale environ 50 % de sujets hétérozygotes MV, 40 % d'homozygotes MM et 10 % de VV. Ce polymorphisme apparemment cliniquement silencieux semble modifier la durée d'incubation des maladies, leur rapidité d'évolution et leur expression phénotypique, et représente donc l'un des déterminants majeurs de la prédisposition à ces maladies. Il semble bien en effet que l'homozygotie au codon 129 constitue l'un des facteurs clés dans la susceptibilité à l'agent infectant (3). La MCJS est vraisemblablement

sous-diagnostiquée et incite à créer un laboratoire d'étude des prions au Maroc. Aussi, la mise en place d'un réseau de surveillance permettrait une meilleure vigilance envers la MCJS par l'étude de son incidence, son profil épidémiologique et ses facteurs de risque. Nous prenons comme exemple le réseau de surveillance en Europe EuroCJD, réunissant 27 pays (2).

Conclusion

La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique doit être évoquée devant toute détérioration intellectuelle rapidement progressive accompagnée de myoclonies et d'anomalies périodiques à l'EEG. Les auteurs soulignent la place de ce dernier ainsi que celle de l'IRM encéphalique dans le diagnostic de cette affection et insistent sur la nécessité de mettre en place un centre spécialisé au Maroc pour l'étude des encéphalopathies spongiformes.

Références

- Charra B, Hachimi A, Rafai MA, Benslama A, Mataauakkil S. Maladie de creutzfeldt jakob : À propos d'un cas. *J Maghreb Anesthe-Rea Medecine Urgence* 2006; 13 : 25-6.
- Brandel JP, Salomon D, Capek I, Vaillant V, Alperovitch A. Le réseau de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2009; 165 : 684-93.
- Beauvais P, Billette de Villemeur T. Maladies à prion ou encéphalopathies spongiformes transmissibles. *EMC Neurologie* 1999; 16 : 17-056-A-40.
- Zerr I, Pocchiarri M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS *et al.* Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001; 55 : 811-5.
- Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56 : 702-8.
- Sibai M, Elmoutawakil B, Sekkat Z, Bourezgui M, Midafi N, Rafai MA *et al.* Apport de l'IRM de diffusion dans le diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. *NPG* 2009; 9 : 170-4.
- Cuadrado-Corralles N, Jiménez-Huete A, Albo C, Hortigüela R, Vega L, Cerrato L *et al.* Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. *BMC Neurol* 2006; 6 : 25.
- Peoc'h K. Le mystère des protéines prions : des maladies neurodégénératives à la biologie de la reproduction. *Ann Biol Clin* 2005; 63 : 121-6.