

L'anamnèse et l'hétéroanamnèse précises sont importantes

Troubles de la marche et troubles cognitifs rapidement progressifs

Dr méd. Adelin Barrier^{a*}, Dr méd. Yacine Belmejdoub^{b*}, Dr méd. Michel Chofflon^c, Dr méd. Milen Popov^b

^a Service de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais, Rennaz; ^b Service de gériatrie, Hôpital Riviera-Chablais, Vevey et Blonay; ^c Clinique et Permanence d'Onex, Onex

* Co-premiers auteurs

Présentation du cas

Un patient de 68 ans, en bonne santé habituelle et sans comorbidité, chute dans la rue, il est transporté aux urgences puis bénéficie d'une prise en charge neurochirurgicale pour un hématome sous-dural chronique droit à composante subaiguë. Après son hospitalisation, il présente des troubles de la marche et de l'équilibre ainsi que des troubles exécutifs (cognitifs et comportementaux), attentionnels et mnésiques antérogrades, verbaux, modérés à sévères lors de l'examen neuropsychologique. Une prise en charge en centre de traitement et réadaptation (CTR) est décidée après une consultation neurologique afin de permettre une correction de ses troubles de la marche et de l'équilibre. Le séjour en CTR permet une amélioration des scores fonctionnels aboutissant à un retour à domicile. Après une dizaine de jours, son épouse relate une constante aggravation de l'équilibre et des troubles cognitifs. Peu de temps après, le patient chute de nouveau conduisant à une nouvelle hospitalisation.

A son arrivée au CTR, le status neurologique retrouve un syndrome cérébelleux caractérisé par: une instabilité à la manœuvre de Romberg qui n'est pas modifiée par l'ouverture des yeux, une dysmétrie à gauche, une discrète dysdiadococinésie droite, et une ataxie tronculaire. Nous notons aussi un nystagmus horizontal battant vers la gauche au regard latéral extrême mais qui reste lentement épuisable. Il n'y a pas de signes pyramidaux ou extra-pyramidaux. Sur le plan cognitif, le bilan neuro-psychologique révèle des troubles exécutifs, attentionnels, mnésiques antérogrades verbaux avec léger manque du nom propre. Ces troubles sont modérés à sévères.



Adelin Barrier



Yacine Belmejdoub

Devant des troubles de la marche et des troubles cognitifs rapidement progressifs, il y a une multitude de diagnostics à évoquer. Geschwind et al. [1] ont retenu par ordre de fréquence dans leur étude à propos de 178 cas, les maladies à prions, les démences neuro-dégénératives, les encéphalites auto-immunes ou paranéoplasiques, les encéphalites infectieuses, les tumeurs cérébrales et les causes toxiques et métaboliques. Devant cette variété de diagnostics (tab. 1), l'anamnèse et l'hétéroanamnèse doivent être précises (ciblant l'histoire des troubles, l'existence de toxiques, etc.) et les examens complémentaires doivent cibler ces causes. Tous les diagnostics proposés sont plausibles à ce stade.

Question 2: Quel examen complémentaire réalisez-vous à présent?

- a) Analyse du liquide céphalo-spinal (LCS)
- b) Electro-encéphalogramme (EEG)
- c) Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale
- d) Consultation de neurologie
- e) Tous ces examens

Tous ces examens devraient être effectués. L'IRM cérébrale est le premier examen paraclinique à réaliser. Une consultation de neurologie est aussi indiquée car la collaboration avec un neurologue doit être mise en place dans tous les cas de démence rapidement progressive. L'analyse du LCS et l'EEG permettent de retenir ou d'écarter plusieurs diagnostics différentiels cités plus haut.

Dans notre situation, l'IRM (T2, FLAIR et diffusion) révèle une disparition quasi complète de l'hématome sous-dural, plusieurs hypersignaux de leuco-encéphalopathie microvasculaire sous-corticale péri et supra-ventriculaires, un kyste arachnoïdien au pôle temporal antérieur droit de 2,5 sur 1,8 cm et une absence de prise de contraste pathologique, de processus expansif intracrânien et d'évidence d'anomalie du vermis cérébelleux. L'imagerie étant peu contributive, une ponction lombaire pour analyse du LCS est réalisée, ainsi qu'un EEG. L'analyse du LCS retrouve un liquide clair sans cellules, un dosage du glucose et des protéines dans la norme, un bilan auto-immun négatif, des protéines bé-

Question 1: Lequel de ces diagnostics différentiels est le plus probable sur la base des informations connues jusqu'à présent?

- a) Une maladie neuro-dégénérative
- b) Une encéphalite auto-immune ou paranéoplasique
- c) Une tumeur cérébrale
- d) Une encéphalite infectieuse
- e) Tous ces diagnostics sont possibles

Tableau 1: Diagnostic différentiel à évoquer devant des troubles neurocognitifs en progression rapide (adapté d'après [1]).

Diagnostic différentiel	
Maladies neurodégénératives	Maladie d'Alzheimer
	Démence à corps de Lewy
	Démence fronto-temporale
	Dégénérescence cortico-basale
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
	Paralysie supranucléaire progressive
Maladies autoimmunes/paranéoplasiques	Encéphalopathie d'Hashimoto
	Sclérose en plaques
	Sarcoïdose
	Encéphalopathie à anticorps (VGKC, GAD 64, NMDA, etc.)
Maladies infectieuses	Méningites et encéphalites
	Maladie de Whipple
	Neurosyphilis
	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
Maladies vasculaires/hématologiques	Accidents vasculaires cérébraux
	Gammopathie monoclonale
	Thrombose veineuse
	Fistule durale artério-veineuse
Maladies toxiques/métaboliques	Encéphalopathie de Gayet-Wernicke
	Acidémie méthylmalonique
	Toxicité au méthotrexate
	Hypovitaminose B ₁₂
Maladies psychiatriques	Syndrome dépressif
	Trouble du sommeil
Autre	Hydrocéphalie à pression normale

GAD: glutamate décarboxylase; VGKC: «voltage gated potassium channel antibodies»; NMDA: acide N-méthyl-D-aspartique.

ta-amyloïdes à 814,6 ng/l (valeurs usuelles >600 ng/l), une protéine h Tau Ag à 2005 ng/l (valeurs usuelles <300 ng/l), phospho Tau à 52 ng/l (valeurs usuelles <60 ng/l) et la protéine 14-3-3 est négative.

L'EEG montre un discret ralentissement non spécifique avec absence de complexes périodiques.

Au terme de ce bilan, nous pouvons éliminer les causes infectieuses, auto-immunes, tumorales et toxiques. Les autres causes restent possibles et nous recherchons d'autres éléments permettant de distinguer entre démence neurodégénérative et maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Les signes typiques à l'IRM pour la MCJ sont des hypersignaux T2 et FLAIR des noyaux gris centraux, du thalamus et du cortex et une restriction de la diffusion des noyaux caudés et lenticulaires, cependant il existe dans la littérature des cas de MCJ diagnostiqués tardivement alors que l'imagerie par IRM était normale, ce qui n'exclut pas ce diagnostic [2]. Dans un autre cas de MCJ, l'EEG ne montrait pas de signe typique [3]. Nous retrouvons aussi que le rapport Phospho-Tau/Tau a été étudié pour différencier la maladie d'Alzheimer de la MCJ [4–6] et qu'un ratio inférieur à 0,075 est en faveur d'une MCJ. Dans notre situation ce rapport est de 0,025, motivant une poursuite de nos recherches vers cette pathologie rare.

Question 3: A ce stade de présentation, et selon les critères des «Centers of Disease Control and Prevention» (CDC) 2018 (voir tab. S1 joint à l'article en ligne) [7], une maladie de Creutzfeldt-Jakob...

- a) ... est possible.
- b) ... est probable.
- c) ... est prouvée.
- d) ... ne peut être retenue à ce stade.
- e) Il faut envisager un autre diagnostic.

Le patient a une démence à progression rapide *et* des symptômes cérébelleux *et* des résultats négatifs à l'EEG et l'IRM *et* des indices d'autres diagnostics. Selon ces critères le diagnostic de MCJ ne peut être retenu à ce stade mais pourrait être envisagé. Lors de notre revue de littérature, nous nous intéressons également à la protéine 14-3-3 et notons qu'elle peut être absente au début de la maladie et devient positive dans près de 50% des cas par la suite [8]. Une revue systématique s'intéressant au diagnostic de MCJ par cette protéine montre une sensibilité de 88,3% et une spécificité de 78% [9]. Il faut aussi noter que la protéine 14-3-3 démontre uniquement une mort neuronale massive et n'est pas spécifique de la MCJ [10].

Ces recherches nous mènent jusqu'à une technique décrite en 2010 qui n'a cessé d'être étudiée et perfectionnée par la suite, appelée «real-time quaking-induced conversion» (RT-QuIC) ou conversion induite par induction de tremblement en temps réel [9, 11–14], technique qui permet de mesurer la conversion de la protéine prion physiologique (PrPc) en protéine prion pathologique (PrPsc) qui a lieu in vivo, de manière accélérée in vitro. Un de ces articles publié dans le *JAMA Neurology* en 2016 par Bongianni et al. [11] montre une haute sensibilité (95% CI, 93%–100%) et spécificité (95% CI, 94%–100%) pouvant atteindre 100% en couplant des échantillons de LCS et de muqueuse nasale.

Au vu de ces éléments de recherche et d'une clinique évocatrice bien qu'atypique, nous demandons une recherche de prions pathologiques via la technique RT-QuIC dans le LCS, qui revient positif.

Question 4: Avec un test RT-QuIC positif, la MCJ est un diagnostic probable selon les critères CDC 2018 (voir tab. S1 joint à l'article en ligne) [7], quelle forme clinique de cette maladie est la plus probable chez notre patient?

- a) La forme iatrogène
- b) La forme familiale
- c) La forme sporadique
- d) Aucune de ces formes
- e) Il n'est pas possible de trancher.

A présent, dans notre situation, le diagnostic de MCJ est probable étant donné la présence d'une démence rapidement progressive *et* d'un test RT-QuIC dans le LCS positif. La forme clinique la plus fréquente est la forme spo-

radique (85% des cas) [13]. La forme iatrogène ne peut être formellement exclue car il aurait fallu tracer le matériel utilisé lors de l'intervention neurochirurgicale qu'a subi le patient pour évacuer l'hématome sous dural. Néanmoins, l'hétéroanamnèse avec l'épouse du patient montre que les troubles de la marche et les troubles cognitifs ont débuté quelques semaines avant l'intervention. La forme familiale peut être raisonnablement exclue en l'absence de parent de 1^{er} degré du patient diagnostiqué avec cette maladie.

Question 5: Selon la littérature, quel est le pronostic des patients avec diagnostic de MCJ dans sa forme la plus commune?

- a) 1 à 4 mois
- b) 4 à 6 mois
- c) 6 à 12 mois
- d) 2 ans
- e) 3 ans

Pour rappel, la MCJ est une maladie neuro-dégénérative rapidement progressive et toujours fatale décrite pour la première fois dans les années 1920–1921 par les neurologues allemands H. G. Creutzfeldt et A. M. Jakob. Il s'agit d'une des maladies à prion qui existe sous différentes formes: sporadique (85% des cas), familiale (15%), variante ou iatrogène (<1%) [13]. En ce qui concerne la forme sporadique, qui est la plus représentée, l'évolution de la maladie est variable en fonction du sous-type moléculaire et il est important de mentionner que les sous-types les plus représentés, MM1 et MV1 (70%), sont également de plus sombre pronostic avec une durée d'évolution de la maladie de 4 mois. En moyenne, le décès survient généralement en 6 mois [13].

Dans notre situation, l'évolution du patient est marquée par une aggravation rapide en 4 mois, notamment par des troubles de la marche avec ataxie des 4 membres associées à des myoclonies, et une aggravation simultanée des troubles cognitifs. Le patient rejoint un établissement médico-social (EMS), une fois le diagnostic établi, où il décèdera 4 mois plus tard soit 8 mois après l'hospitalisation initiale.

Réponses:

Question 1: e. Question 2: e. Question 3: d. Question 4: c. Question 5: c.

Discussion

De nombreuses études ont recherché une méthode de diagnostic définitif ante-mortem de la MCJ, ce qui n'est actuellement possible que pour les maladies à prions familiale. Le RT-QuIC est une avancée majeure et a été intégré dans les critères du CDC en Août 2018.

En conclusion

Devant une présentation clinique avec des troubles cognitifs rapidement progressif, un bilan complet (IRM, ponction du LCS, EEG) doit être effectué en étroite collaboration avec un neurologue. L'IRM peut montrer des signes évocateurs de MCJ, une relecture de l'IRM par un neuroradiologue est une étape importante dans le cheminement vers le diagnostic surtout si l'interprétation initiale ne trouve pas de signes spécifiques. Dans notre cas, une relecture post-mortem de l'IRM par une neuroradiologue a montré des signes spécifiques de MCJ. Il ne faut pas oublier d'évoquer la MCJ même si sa prévalence est faible en Suisse: 0,2 cas pour 100 000 habitants en 2018 (voir tab. S2 dans l'annexe joint à l'article en ligne) [15].

Au regard des études citées précédemment, il paraît maintenant indispensable d'utiliser la technique RT-Quic en cas de suspicion de MCJ. Au regard des résultats prometteurs de cette technique, la possibilité de déceler la maladie pourrait être plus rapide et en conséquence la prise en charge palliative sera plus adéquate.

Compte tenu des résultats obtenus, il est possible de penser qu'un diagnostic in vivo sans biopsie cérébrale serait envisageable par la combinaison de l'utilisation de la technique RT-QuIC sur différents échantillons (nasal et LCS) si des études futures le confirment.

Informed Consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Remerciements

Les auteurs remercient la Dre Ouamer, neuroradiologue à l'Hôpital Riviera-Chablais, pour la relecture des IRM, ainsi que le Prof. Vollenweider du Service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire vaudois, pour les conseils et la relecture de la version initiale (Report cas avec revue de littérature).

Disclosure Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08830>.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08830>.

Correspondance:
Dr méd. Milen Popov
Service de gériatrie
Hôpital Riviera-Chablais
Route du Vieux Séquoia 20
CH-1847 Rennaz
milen.popov[at]
hopitalrivierachablais.ch