

LA VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

ATAXIE SUBAIGUË ET CHUTES CHEZ UNE PATIENTE DE 62 ANS

JEDIDI Z (1, 2), BIANCHI E (3), MOONEN V (4), JEDIDI H (2), SERRE CH (5), MAQUET P (1), MOONEN G (6)

RÉSUMÉ : Nous discutons la démarche sémiologique et diagnostique d'un cas d'ataxie chez une patiente de 62 ans, indemne de tout antécédent médical significatif. A l'occasion de cette vignette diagnostique, nous insistons sur trois aspects : 1. La nécessité de contextualiser la démarche pour éviter d'évoquer des diagnostics différentiels irréalistes; 2. La nécessité de choisir les examens complémentaires pertinents en les hiérarchisant en fonction de la probabilité de contribuer au diagnostic, de leur invasivité et de leur disponibilité, y compris de leur coût et 3. Le caractère évolutif de la démarche diagnostique qu'il faut pouvoir remettre en question au fil des informations que fournissent l'évolution du patient et les résultats des investigations.

MOTS-CLÉS : *Ataxie - Chutes - Maladie de Creutzfeldt-Jakob*

PROGRESSIVE ATAXIA AND FALLS IN A 62 YEAR OLD WOMAN

SUMMARY : We discuss the diagnostic workup of a 62 year old woman without any significant past medical history. We take this opportunity to point out three aspects : 1. The necessary contextualization of the whole process allowing to avoid unrealistic differentials; 2. The requirement to prioritize the diagnostic tests as a function of their expected contribution to the diagnosis, their invasive characteristic and their availability, including their cost and 3. The evolving character of the diagnostic process that, if needed, has to be reconsidered to integrate the information obtained from the first diagnostic tests and the evolution of the patient.

KEYWORDS : *Ataxia - Falls - Creutzfeldt-Jakob disease*

INTRODUCTION

Les troubles de l'équilibre, que ce soit à la station debout ou à la marche, et les chutes sont un symptôme fréquent. Nous avons déjà évoqué cette problématique commune chez une personne âgée dans une vignette diagnostique précédente (1). Ces troubles imposent une mise au point rigoureuse, fondée d'abord sur la sémiologie, donc l'anamnèse et l'examen physique, pour :

- déterminer la cause, en émettant des hypothèses quant à la localisation de la lésion et quant à sa nature;
- prescrire les examens complémentaires pertinents, c'est-à-dire des examens visant spécifiquement à tester les hypothèses émises. En clair, ces examens complémentaires doivent être justifiés et non «de principe». Cette démarche (élaborer des hypothèses fondées sur la sémiologie et le contexte) permet de limiter ces examens aux seuls nécessaires;
- proposer un traitement, quelle qu'en soit la nature, étiologique ou symptomatique, et un

suivi au cours duquel il sera possible de décrire l'évolution, d'évaluer l'effet du traitement et d'en traquer les effets indésirables;

- préciser le pronostic.

Nous voudrions insister ici sur la contextualisation qui est un aspect souvent peu explicite de la démarche. Certes, nous savons tous que l'anamnèse doit s'intéresser aux antécédents personnels et familiaux du patient, mais l'intérêt de cette partie de l'anamnèse est, en réalité, de contribuer à la contextualisation (2, 3). Contextualiser permet de restreindre le champ du diagnostic différentiel et donc les examens complémentaires à ce qui est raisonnable dans le cas particulier du patient qui est devant soi. Bref, élaborer un diagnostic différentiel ne consiste pas à reproduire une litanie de syndromes et de maladies, mais à formuler des hypothèses pertinentes dans un contexte précis. C'est la partie la plus créative de la démarche. C'est aussi celle qui requiert le plus de savoir et d'expérience (4).

VIGNETTE CLINIQUE

Cette patiente de 62 ans est admise à la demande de son médecin traitant pour mise au point et prise en charge de chutes à répétition qui surviennent plusieurs fois par semaine depuis quelques semaines. Elles paraissent la conséquence, non d'un déficit moteur ou d'adaptation posturale, mais d'un manque d'équilibre. Elles surviennent, par exemple, lorsque la patiente se lève d'un siège ou change de direction lors de la marche. Depuis peu, la patiente cherche appui pendant la marche. Les chutes ne sont pas plus

(1) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Neurologie, Clinique du Valdor, Liège, Belgique.
(3) Service d'Anatomopathologie, CHU Liège, Belgique.
(4) Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, CHR La Citadelle, Liège, Belgique.
(5) Unité de Soins palliatifs, Clinique du Valdor, Liège, Belgique.
(6) Professeur émérite, ULiège, Belgique.

fréquentes dans la pénombre. Elles ne s'accompagnent ni de malaise, ni de lipothymie (sensation de perte de conscience imminente), pas plus que de perte de conscience. La patiente est capable de se relever seule, mais en prenant appui. A aucun moment, elle n'éprouve d'impression de vertige (illusion de mouvement), notamment rotatoire. Le trouble de l'équilibre et la fréquence des chutes évoluent sur un mode d'aggravation progressive au fil des semaines et des mois. Il n'y a ni nausées, ni vomissements. Les chutes sont «sans gravité», en ce qu'elles n'ont jamais entraîné de lésions significatives, en particulier de fracture.

Les antécédents personnels sont sans particularité. Réalisés à l'initiative du médecin traitant, des examens biologiques et un «bilan ORL» sont revenus normaux.

Le contexte est important : cette patiente, intellectuelle, a décidé il y a plusieurs semaines de ne plus conduire, jugeant que c'est devenu dangereux en raison d'une lenteur de réaction. Une amie qui l'accompagne confirme ce que la patiente a, elle-même, remarqué : manque d'attention, déficit d'organisation et oublis occasionnels. Par contre, la patiente parle sans difficulté, y compris dans une langue étrangère acquise. On a évoqué un syndrome dépressif et traité la patiente par sertraline 100 mg/j. La patiente ne consomme et n'a consommé aucun toxique, notamment elle ne fume pas ni ne consomme de l'alcool. Les antécédents familiaux sont banals. Le traitement médical comporte du pantoprazole (40 mg/j) pour un reflux gastro-oesophagien.

L'anamnèse évoque donc un trouble de l'équilibre, sans déficit proprioceptif somatique ou vestibulaire (pas d'aggravation dans l'obscurité ni de sensation vertigineuse). Il survient dans un contexte de possible, mais certainement discret, fléchissement cognitif, probablement surtout dysexécutif. L'évolution est subaiguë, mais continue (par opposition à fluctuante ou par poussées-rémissions), avec lente aggravation. Le début des symptômes remonte à plusieurs semaines, au maximum quelques mois.

L'examen clinique général est sans particularité, notamment en ce qui concerne les paramètres hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque, pas d'hypotension orthostatique). A souligner l'absence de ganglion pathologique dans les loges cliniquement accessibles.

L'examen neurologique montre :

- un discret déséquilibre à la station debout et à la marche, plus net à l'épreuve de la marche funambulesque;

- le déséquilibre à la station debout n'est pas aggravé par la fermeture des yeux : il n'y a pas de signe de Romberg;

- une lenteur de l'idéation et de l'expression orale, avec un manque du mot;

- une discrète akinésie du faciès révélée par une hypomimie;

- au niveau des nerfs crâniens, la seule anomalie relevée est une intrusion de saccades oculaires dans les mouvements de poursuite visuelle;

- au niveau des membres supérieurs, il y a une augmentation du tonus musculaire révélée par la perception d'une roue dentée lors des mouvements passifs de flexion-extension des poignets et des coudes et de pronation-supination. Ceci correspond à une hypertonie plastique ou rigidité;

- les réflexes ostéo-tendineux (myotatiques) sont diffusément faibles, mais tous sont présents et symétriques;

- les réflexes plantaires sont en flexion : il n'y a pas de signe de Babinski;

- les sensibilités sont normales à tous les niveaux. C'est, notamment, le cas de la pallesthésie au niveau des membres inférieurs;

- il y a un discret tremblement mixte, de repos et d'attitude, des membres supérieurs et du chef («titubation céphalique»);

- on relève une ataxie cinétique (dysmétrie) des membres supérieurs lors de l'épreuve doigt-nez. Ce phénomène est, lui aussi, discret;

- une longue observation permet de noter quelques mouvements anormaux des mains, d'aspect atypique, peut-être choréiques, mais très inconstants (pour cette raison, la patiente recevait aussi 0,18 mg/j de pramipexole avant l'admission).

Une évaluation sommaire («de dépistage») des fonctions cognitives est réalisée en utilisant le MiniMental Status Examination (MMSE) de Folstein qui donne un score normal de 30/30.

QUESTIONS POSÉES

1. Où est (sont) la (les) lésion(s) ?

C'est, pour l'essentiel, l'examen clinique qui permet de répondre à la question. En fait, c'est l'anamnèse qui contribue le plus à préciser la nature et l'examen physique, la localisation de la lésion.

2. Sur base des réflexions qui précèdent, quelles sont les hypothèses diagnostiques qui doivent être envisagées ?

Autrement dit, quelle est la nature (infectieuse, inflammatoire, néoformatrice, dégénérative,...)

de la ou des lésion(s) ? Comment hiérarchiser les hypothèses diagnostiques ? La démarche consiste ici à intégrer les données de la séméiologie sur base du savoir médical acquis par le clinicien, lequel est fondé sur ce qu'il a appris par ses études et lectures et sur l'expérience qu'il a acquise.

3. Sur base de ces hypothèses, quels sont les examens complémentaires indiqués ?

Cette étape de la démarche clinique consiste à tester les hypothèses émises en recourant aux examens indiqués, le plus souvent imagerie structurale ou fonctionnelle, physiologie (EEG,...) ou chimie clinique.

4. A ce stade, quelle hypothèse doit être retenue en priorité et quelle attitude adopter ?

Il faut savoir, en effet, que la recherche diagnostique est dynamique et évolutive : soit le tableau est caractéristique, une seule hypothèse en rend compte et, d'emblée, une quasi-certitude est obtenue. Souvent toutefois, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées. Dans ce cas, elles doivent être hiérarchisées en fonction tant de la probabilité sémiologique (telle hypothèse est celle qui correspond le mieux à la sémiologie) qu'en fonction de l'incidence (ce qui est fréquent est *a priori* plus probable que ce qui est rare) et du contexte (ex. la grippe ne se diagnostique en principe qu'en période «épidémique»). Evolutivité de la démarche signifie que la réflexion doit, si nécessaire, être reprise ou poursuivie en fonction des informations que fournissent les résultats des premiers examens complémentaires et de l'évolution pendant la durée de la mise au point. Bref, il faut savoir «remettre l'ouvrage sur le métier» quand on est confronté à un doute diagnostique, c'est-à-dire une absence de certitude ou une évolution qui n'est pas celle initialement prédite. Dans les cas extrêmes, il faut accepter (mais non admettre) une impasse diagnostique et c'est alors souvent l'évolution qui permet d'affiner la réflexion. Il faut savoir donc aussi prendre le temps. Ajoutons enfin que ce qui est curable doit toujours être évoqué en priorité par opposition à ce qui, dans l'état actuel du savoir médical, ne l'est pas. La démarche dont il est question ici profitera, sans le moindre doute, de l'émergence de l'intelligence artificielle et du «machine learning», et devra être adaptée. Cependant, une condition *sine qua non* est que la sémiologie soit complète et rigoureuse (car «garbage in, garbage out») et que la démarche reste critique.

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

1. OÙ EST (SONT) LA (LES) LÉSION(S) ?

- Une ataxie à la station debout et à la marche qui n'est pas aggravée par la fermeture des yeux est le plus souvent d'origine cérébelleuse et la lésion siège, dans ce cas, au niveau du vermis, c'est-à-dire de la partie sagittale médiane du cervelet. La normalité de l'examen des sensibilités, et particulièrement de la pal-lesthésie, exclut une contribution à l'ataxie d'un déficit proprioceptif somatique. Ceci est conforté par l'absence d'aggravation par la suppression d'une éventuelle compensation visuelle lors de l'épreuve de Romberg (fermeture des yeux à la station debout). Cette dernière ataxie s'accompagne aussi souvent d'une aréflexie tendineuse, ce qui n'était pas le cas. De la même façon, aucun signe d'atteinte vestibulaire n'est relevé chez cette patiente dont l'évaluation oto-neurologique réalisée avant l'admission est rapportée normale. Il n'y a donc pas de déficit de proprioception vestibulaire.

- Les anomalies discrètes, mais formelles, notées lors de l'épreuve doigt-nez, traduisent aussi une atteinte cérébelleuse, mais, cette fois, hémisphérique et non plus vermienne.

- La titubation céphalique et probablement, au moins pour partie, le tremblement des membres supérieurs peuvent aussi être attribués à une atteinte cérébelleuse.

- L'akinésie, la rigidité et, pour partie, le tremblement et les mouvements anormaux relevés, traduisent une pathologie des noyaux gris centraux sans qu'il ne soit possible d'être plus précis en termes de localisation, sinon pour souligner que, comme l'atteinte cérébelleuse, cette atteinte des noyaux gris centraux paraît bilatérale.

- L'intrusion saccadique dans les mouvements de poursuite oculaire.

Les deux mouvements oculaires principaux enregistrés en oculographie sont les saccades qui sont des mouvements oculaires rapides, non perceptibles par le patient, ciblant la fovéa vers une zone d'intérêt dans le champ visuel et les mouvements lents de poursuite qui maintiennent la fixation oculaire sur une cible qui se déplace. Pendant la fixation oculaire et la poursuite visuelle, les saccades sont inhibées. En pathologie, tant la fixation que les mouvements de poursuite peuvent être contaminés par des saccades. Les intrusions saccadiques les plus courantes sont les ondes carrées. Il s'agit de mouvements de petite amplitude (2-4°) composés d'un aller et retour à partir du point de fixation, séparés par un plateau de 200 ms environ.

On appelle ces saccades intrusives des ondes carrées en raison de leur aspect en oculographie. Ce parasitage de la poursuite oculaire par des saccades s'observe dans diverses situations cliniques : pathologies cérébelleuses et des noyaux gris centraux, lésions corticales, déficit attentionnel. A noter que ces saccades sont asymptomatiques en ce qu'elles ne sont pas ressenties par le patient. Si les intrusions saccadiques sont formellement pathologiques, leur valeur localisatrice est donc, en revanche, assez peu spécifique.

- *La lenteur de l'idéation et de l'expression orale et le manque du mot.*

Celui-ci est un trouble de dénomination qui se définit comme une difficulté à évoquer spontanément le mot cible au moment voulu. Il se traduit par une production de mots vides (chose, truc, machin,...), de paraphrasies et de périphrases et circonlocutions. Le manque du mot est une manifestation centrale de la pathologie aphasique, mais c'est un signe peu spécifique car il peut appartenir au tableau sémiologique de quasi toutes les variétés cliniques d'aphasie. Il est également un des signes précoces et une caractéristique diagnostique de pathologies dégénératives appartenant aux démences, comme l'aphasie primaire progressive et des aphasies à évolution lente ou subaiguë (aphasie d'origine tumorale).

Ces signes suggèrent une atteinte cognitive qui, si elle est réelle chez la patiente, est certainement peu marquée, sachant que le MMS est normal.

A propos du MMS (5), il faut rappeler deux particularités fréquemment méconnues. D'une part, ce test sommaire ne permet pas un diagnostic de syndrome démentiel. C'est peut-être un test de dépistage, mais c'est surtout un test de suivi clinique chez un patient chez qui un diagnostic de démence a été posé sur base de différents arguments qu'il n'y a pas lieu de revoir ici. D'autre part, le MMS n'évalue pas les fonctions exécutives, aspect important de la cognition et donc, s'il est utile pour le suivi de la forme classique de la maladie d'Alzheimer, il est de peu d'intérêt pour, par exemple, le suivi de la démence fronto-temporale. C'est pour pallier à cette carence qu'a été proposé le MOCA ou «MONTreal Cognitive Assessment» (6) qui est, lui aussi, un test rapide (lui aussi coté sur 30) davantage de dépistage et de suivi que de diagnostic.

A cet égard, rappelons que l'amie de la patiente a parlé de troubles de l'attention et d'organisation (planification) qui sont des signes frontaux dysexécutifs.

Il faut aussi mentionner la fonction cognitive du cervelet (lobe postérieur), responsable de ce qui, bizarrement, est parfois appelé dysmétrie de la pensée. Une atteinte cérébelleuse pourrait donc rendre compte de troubles cognitifs (dysexécutifs, visuo-spatiaux et de la fluence du discours). Cependant, le bon sens commande de considérer une telle interprétation avec la plus grande prudence et de toujours se poser la question d'une atteinte du cortex cérébral dans de tels cas; en effet, le plus souvent, l'évaluation cognitive de patients atteints d'une lésion cérébelleuse est normale.

- *Enfin, trois éléments négatifs doivent être soulignés, à savoir l'absence d'atteintes pyramidale, sensitive et sensorielle.*

Ainsi, il convient d'intégrer une atteinte cérébelleuse bihémisphérique et vermienne, une atteinte bilatérale des noyaux gris de la base et une possible atteinte cognitive, donc probablement du cortex cérébral sans pouvoir, à ce stade, suggérer une localisation corticale plus précise, et avec la réserve que les fonctions exécutives n'ont pas été évaluées. Au vu de ces éléments, il semble bien qu'il faille envisager, du point de vue lésionnel, une atteinte encéphalopathique diffuse, supra- et infratentorielle et débutante car les signes sont tous discrets, à l'exception notable des signes cérébelleux vermiens.

2. SUR BASE DES RÉFLEXIONS QUI PRÉCÈDENT QUELLES SONT LES HYPOTHÈSES DIAGNOSTIQUES QUI DOIVENT ÊTRE ENVISAGÉES ? COMMENT LES HIÉRARCHISER ?

C'est du diagnostic différentiel de l'étiologie, donc de la nature de la lésion, dont il est maintenant question et c'est particulièrement ici que la contextualisation évoquée ci-dessus est importante.

En l'occurrence, nous sommes confrontés à une patiente de 62 ans, sans antécédents familiaux de maladie neurologique et sans antécédents personnels notables, notamment considérant les facteurs de risque cardiovasculaire et l'exposition professionnelle ou récréative à des facteurs toxiques. Cette patiente présente une affection neurologique centrale, cérébelleuse mais probablement plus vaste, infra- et supratentorielle, évoluant sur un mode subaigu (semaines) et progressif (7).

Dans le contexte de cette patiente de 62 ans, il est raisonnable d'écarter les hypothèses suivantes.

- En l'absence d'histoire familiale et vu l'âge de la patiente, il n'y a pas lieu d'envisager d'emblée les multiples affections génétiques, tant

mendéliennes (récessives ou dominantes) que mitochondriales, qui se caractérisent, du point de vue clinique, par une ataxie cérébelleuse, associée, très souvent, à d'autres signes neurologiques.

- On n'envisage pas non plus l'éthylisme chronique, grand pourvoyeur de syndromes cérébelleux (surtout vermiens : ataxie statique et locomotrice et dysarthrie). Outre l'ataxie, on relève aussi les troubles oculomoteurs et les troubles de la mémoire dans l'encéphalopathie thiaminoprive de Gayet Wernicke; il convient, toutefois, de rappeler que d'autres causes que l'éthylisme chronique peuvent en être responsables, par exemple la chirurgie bariatrique ou la dénutrition de certains cancéreux.

- Il n'y a pas davantage de raison de songer à une intoxication au bismuth (sous-salicylate de bismuth), disponible en vente libre et utilisé pour traiter divers symptômes digestifs. Cette intoxication, dont les symptômes sont réversibles en quelques semaines ou mois, peut provoquer une ataxie mais souvent aussi des myoclonies, absentes ici, au moins lors de la prise en charge.

- De la même façon, rien dans le contexte n'évoque une intoxication au mercure (certains fongicides), au plomb ou au toluène (utilisé en peinture) ou à certains antiépileptiques, particulièrement la phénytoïne.

- La cause la plus fréquente de cérébellite chez l'adulte est l'infection par le virus Varicelle-Zona, mais dans ces cas, l'évolution est aiguë.

- Chez des sujets âgés ou immunodéprimés, l'infection à *Listeria monocytogenes* peut provoquer une méningo-encéphalite ou une rhombencéphalite, avec atteinte de nerfs crâniens mais aussi cérébelleuse. Mais le tableau septique, avec fièvre est, dans ces cas, constant. Ce n'est pas le contexte de la patiente qui nous occupe qui, par ailleurs, n'a, *a priori*, pas d'immunodépression.

Les trois affections qui sont évoquées ci-après, le sont surtout parce qu'elles sont curables, et ne pas diagnostiquer une affection curable (même rare, voire rarissime) serait inacceptable.

- La maladie de Whipple (*Tropheryma whipplei*) prédomine à l'âge de la patiente. Les symptômes neurologiques de cette affection rare sont protéiformes, mais incluent, dans de rares cas il est vrai, une atteinte cérébelleuse. Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome de type démentiel. En outre, les symptômes digestifs rapportés dans cette maladie font défaut dans le cas présent. Le diagnostic apparaît peu probable et ne serait à évoquer qu'en cas d'impasse diagnostique.

- C'est aussi le cas de la maladie coeliaque qui peut, très exceptionnellement, y compris chez l'adulte, être révélée par une ataxie.

- Il est sage de retenir la même attitude à propos, toujours dans le domaine immunologique, de l'encéphalite de Hashimoto qui associe des signes neurologiques variés (8), y compris cérébelleux, et des anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline en l'absence d'anomalie des taux de T3, T4 et TSH. A vrai dire, le rôle pathogène de ces auto-anticorps n'est pas démontré et l'on parle plutôt actuellement, et pour cette raison, d'encéphalopathie corticosensible avec auto-anticorps antithyroïdiens.

Par contre, les affections reprises ci-dessous sont du domaine du possible et doivent donc être envisagées et recherchées en priorité.

- Les syndromes cérébelleux paranéoplasiques sont la cause d'atteinte cérébelleuse la plus fréquente à l'âge de la patiente et ces syndromes paranéoplasiques peuvent être sémiologiquement complexes. Il est impératif de les rechercher. A relever que ces affections auto-immunes peuvent exister en l'absence de néoplasie (surtout lorsque l'antigène est un antigène de la surface neuronale plutôt qu'un antigène cytoplasmique). Néanmoins, la règle est de reconsidérer régulièrement l'étiologie paranéoplasique si un anticorps anti-oncogène est mis en évidence en l'absence de néoplasie démontrable. C'est l'hypothèse diagnostique la plus vraisemblable dans le cas de la patiente.

- L'hypothyroïdie peut occasionnellement se manifester par une ataxie vermienne et doit systématiquement être recherchée.

- Une carence en acide folique ou en vitamine B12. Dans ce dernier cas, l'ataxie est, le plus souvent mais pas toujours, une ataxie par déficit proprioceptif somatique (syndrome neuranémiq de Biermer) et les états foliprives peuvent entraîner des signes cérébelleux aussi bien que cognitifs.

- Plusieurs travaux font état de cas rares d'ataxies survenant en présence d'anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique, enzyme qui assure la synthèse du GABA à partir du glutamate), particulièrement chez des femmes d'âge moyen. Ce tableau est, souvent, associé à une histoire familiale ou personnelle de maladies auto-immunes (9).

- Enfin, si les affections cérébelleuses neurodégénératives sporadiques (par opposition à génétiques) comme l'atrophie multisystématisée de type cérébelleux (MSA-C, antérieurement atrophie olivo-ponto-cérébelleuse) ou l'atrophie cérébelleuse corticale tardive sont d'évolution très lente, ce n'est guère le cas de la patiente.

Par contre, la variante à début cérébelleux de la maladie de Creutzfeldt-Jakob montre une évolution subaiguë, de l'ordre de semaines-mois. L'âge de la patiente est compatible avec cette affection sporadique. Il faut souligner que cette hypothèse a été évoquée plus tardivement, au 12^{ème} jour de la mise au point, lorsque les examens ont rendu moins probables, ou ont exclu, les hypothèses précédentes. Car l'affection, à ce jour incurable, est très rare, ce qui n'en faisait pas, *a priori*, un diagnostic de présomption. Il est opportun de le rappeler à nouveau, la hiérarchisation des hypothèses doit aussi intégrer les données épidémiologiques, en l'occurrence l'incidence.

3. SUR BASE DE CES HYPOTHÈSES, QUELS SONT LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES INDIQUÉS ?

Ces examens sont, eux aussi, hiérarchisés, certes d'abord en fonction des hypothèses émises, mais aussi en fonction d'autres contingences. Ainsi, il faut tenir compte de leur caractère plus ou moins invasif (par exemple une IRM sera programmée avant une ponction lombaire) et de leur accessibilité en termes de délai de rendez-vous ou de distance pour accéder à l'infrastructure nécessaire, voire de leur coût pour le patient ou la sécurité sociale, aspect non négligeable de l'accessibilité dans certains milieux et à certains endroits.

Dans le cas des syndromes cérébelleux paranéoplasiques (10), la mise au point doit inclure une IRM cérébrale qui peut toutefois être normale, une analyse du liquide céphalorachidien pour rechercher une hyperprotéinorachie, une lymphocytose et/ou des bandes oligoclonales. Les anticorps à rechercher sont, le plus souvent, très spécifiques. Il s'agit, dans le cas d'une atteinte cérébelleuse subaiguë, des anticorps anti-oncoprotéines cytoplasmiques anti-HU, Yo, CV2/CRMP5, RI, Tr, et amphiphysine et anti-protéine de surface membranaire VGCC (Voltage Gated Calcium Channel). Ils doivent être recherchés dans le sérum aussi bien que dans le liquide céphalorachidien (LCR) et peuvent être présents dans les deux types de prélèvements, dans un seul ou dans aucun. Dans une grande étude européenne récente (10), seulement 80 % des cas de syndromes neurologiques paranéoplasiques étaient positifs pour l'un des anticorps connus. Par conséquent, en cas de suspicion d'un tel syndrome, la recherche d'une lésion néoplasique primitive doit aussi être envisagée en recourant aux examens appropriés, surtout d'imagerie, y compris par PET scan au ¹⁸FdG.

Les examens biologiques permettront aussi de rechercher des anticorps anti-GAD, de doser

l'acide folique et la vitamine B12 et de faire un bilan thyroïdien. Le bon sens commande de les compléter par les paramètres de base de la chimie clinique (marqueurs inflammatoires, tests hépatiques, fonction rénale, ionogramme...) et de l'hématologie, ne serait-ce que pour disposer d'un contexte biologique susceptible d'orienter différemment ou d'affiner la réflexion.

Le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob est difficile. D'abord parce que l'affection est rare (incidence 1 cas par million d'habitants et par an) et que, jusqu'il y a peu, aucun test diagnostique spécifique n'existait. C'est une affection d'évolution subaiguë qui appartient à la famille des encéphalopathies spongiformes transmissibles qui existent tant chez l'homme que chez l'animal et qui sont toujours fatales. On en connaît plusieurs types :

- *Sporadiques* (85 %), dont la cause n'est pas connue, âge médian d'apparition 68 ans, âge moyen 61 ans, survie moyenne 4 à 8 mois. Ainsi, 90 % des patients meurent dans l'année qui suit le diagnostic.
- *Génétiques* (10 à 15 %), dues à une mutation dominante dans le gène qui code pour la protéine prion.
- *Acquises*, rares (< 1 % des cas), souvent survenant chez des adultes jeunes (âge moyen 29 ans) contaminés lors du contact avec du matériel humain provenant de donneurs en phase d'incubation de l'affection (greffes de cornée, de dure-mère) ou lors de la réutilisation d'électrodes de stéréoelectroencéphalographie (SEEG) déjà utilisées chez des patients qui se sont révélés, *a posteriori*, être, au moment de l'exploration SEEG pour épilepsie rebelle, en phase d'incubation de l'infection.

Pour mémoire, rappelons la forme variante de l'affection lors de l'épidémie de maladie de la vache folle («mad cow disease») dans les années 90. Durant cette période, 223 personnes en sont décédées dont 177 au Royaume-Uni et 27 en France suite à la consommation de viande provenant de bovins atteints d'une encéphalopathie spongiforme. L'affection a maintenant disparu et aucun cas n'a été décrit en Belgique.

La forme classique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est une démence subaiguë et représente 60 % des cas sporadiques. Les autres formes sont la forme visuelle de Heidenheim, la forme cérébelleuse de Bronwell et Oppenheimer (11), la forme thalamique de Garcin, la forme amyotrophique ou spinale et la forme japonaise ou panencéphalique. C'est évidemment la forme cérébelleuse (20 % des formes sporadiques) qui doit être envisagée dans le cas discuté ici parce que les symp-

tômes initiaux sont une instabilité, une ataxie à la marche, mais aussi une perte de la coordination des membres (ataxie appendiculaire).

Le diagnostic de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob peut être difficile au stade débutant et est évoqué en présence d'une série de signes cliniques et de données paracliniques comme la présence d'ondes paroxystiques triphasiques à l'EEG, un hypersignal T2 au niveau des ganglions de la base et de certaines régions du cortex cérébral et la mise en évidence d'une souffrance neuronale par le dosage de la protéine 14.3.3, de la NSE («Neuron Specific Enolase») ou de la protéine tau dans le LCR. Aucun de ces éléments, dont certains sont d'apparition plus tardive dans le décours de l'affection, n'est toutefois spécifique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et la certitude diagnostique repose donc sur l'évolution clinique et, *in fine*, la neuropathologie (7).

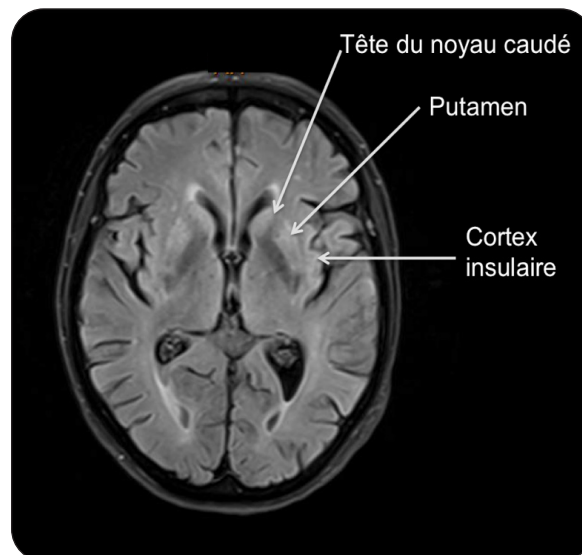
Non disponible au moment de la mise au point diagnostique de la patiente, il existe maintenant un test réalisable sur le LCR (RTQuIC, Real Time Quaking-Induced Conversion assay) qui évalue la présence dans le LCR de la protéine prion pathologique (PRPsc) en mesurant sa capacité d'induire la modification conformationnelle de la protéine normale (PRPc). C'est donc, en quelque sorte, une mesure de «l'inféctivité» du prélèvement. La spécificité et la sensibilité de ce test sont voisines de 100 %, selon les travaux les plus récents (12).

Les examens complémentaires à envisager pour tester cette dernière hypothèse sont donc l'IRM, le dosage de la NSE, de la protéine 14.3.3 et/ou de la protéine Tau dans le LCR et l'électroencéphalographie éventuellement répétée.

Ces différents examens ont donné les résultats suivants :

- examens biologiques : toutes les analyses évoquées ci-dessus sont revenues normales (vitamine B12, acide folique, bilan thyroïdien, anticorps anti-antigènes onconeuraux ainsi que les autres paramètres biologiques de base);
- recherche d'une néoplasie primitive : les différents examens réalisés à cette fin, qu'ils soient biologiques et d'imagerie, y compris le ¹⁸F PET-CT, sont normaux;
- IRM de l'encéphale (Figure 1) : cet examen montre, d'une part, une leucopathie périventriculaire sévère aspécifique et un hypersignal T2/FLAIR, bilatéral et symétrique, au niveau de la tête des noyaux caudés, des régions putaminales, des régions insulaires et du cortex frontal interne. Par contre, il n'y a pas d'atrophie, pas d'anomalies au niveau du tronc cérébral et du cervelet, pas d'anomalie en pondération T1 ni

Figure 1. Aspect de l'IRM cérébrale montrant en séquence FLAIR, outre la leucoencéphalopathie périventriculaire, un discret hypersignal de la tête du noyau caudé, du putamen et du cortex insulaire.



de séquelle hémorragique en écho de gradient T2, pas de rehaussement pathologique après injection intraveineuse de moyen de contraste paramagnétique. Les axes carotidiens et le polygone de Willis sont normaux;

- ponction lombaire : cytorachie normale, qualitativement et quantitativement. Hyperprotéino-rachie mesurée à 660 mg/l (n = 150 à 450).

4. A CE STADE, QUELLE HYPOTHÈSE DOIT ÊTRE RETENUE ET QUELLE ATTITUDE ADOPTER ?

Ces résultats excluent toutes les hypothèses évoquées, à l'exception de la maladie de Creutzfeldt-Jakob de forme sporadique à début cérébelleux. Toutefois, à ce stade et en l'absence d'arguments positifs, c'est un diagnostic, en quelque sorte, par exclusion. Seule l'évolution peut apporter une plus grande certitude, l'examen neuropathologique de l'encéphale étant le seul examen qui permette de l'obtenir.

Lorsque le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob a été évoqué (nous avons souligné que la réflexion diagnostique est évolutive), le tableau clinique se complétait et l'IRM cérébrale a été relue. Elle a été considérée comme compatible avec le diagnostic, même si les signes restaient discrets au moment où l'examen a été réalisé. Après discussion avec la famille et à sa demande, cette hypothèse n'a pas été, notamment en raison de l'atteinte cognitive et du pronostic à court terme, explici-

tement envisagée avec la patiente. C'est aussi la raison pour laquelle, également à la demande de la famille, dûment informée, c'est une attitude de suivi clinique rigoureux qui a été retenue et qu'une deuxième ponction lombaire principalement pour doser de la protéine 14.3.3 n'a pas été réalisée. En effet, si la sensibilité est élevée, la spécificité de ce dosage quant au diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob est faible.

EVOLUTION CLINIQUE

Le suivi hospitalier de la patiente s'est étendu au total sur 4 mois. Il a été caractérisé par une aggravation de l'ataxie rendant la marche impossible, l'apparition d'un syndrome pyramidal avec signe de Babinski bilatéral, une altération progressive des fonctions cognitives (par exemple, perte de 5 points au test MMS au cours des 40 premiers jours) évoluant vers un tableau démentiel, l'apparition de myoclonies diffuses spontanées ou provoquées par une stimulation auditive. Une dégradation de l'EEG a été observée, avec apparition d'ondes et de pointes-ondes lentes bi- ou triphasiques paroxystiques, généralisées et à périodicité longue (environ 1 seconde). En l'absence de traitement démontré efficace des ataxies cérébelleuses dégénératives (13), seuls des traitements symptomatiques ont été prescrits (antibiotiques pour une infection urinaire, antiépileptiques, prévention des plaies de décubitus...). Cette évolution est en faveur du diagnostic retenu.

Au début de l'hospitalisation, un soutien psychologique est assuré auquel l'évolution a imposé de mettre fin au profit d'une approche palliative privilégiant le confort de la patiente. Tout au long

de cette hospitalisation, l'interaction avec les proches a été constante et ils ont participé à la démarche diagnostique, avec ses incertitudes et, *in fine*, sa triste réalité. Ils ont, aussi rapidement que le permettait la réflexion diagnostique et le suivi, été informés du pronostic. C'est avec leur accord qu'une autopsie a été organisée.

NEUROPATHOLOGIE (FIGURE 2)

Avec l'accord de la famille, l'autopsie qui a nécessité le transfert de la dépouille d'une institution à l'autre, a été réalisée et délibérément limitée au prélèvement de l'encéphale. Toutes les manipulations ont été faites en respectant les directives spécifiques pour les cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Macroscopiquement, le cerveau apparaît normal. C'est aussi le cas des tranches de section coronales de la partie supratentorielle, du tronc cérébral et du cervelet. Les différents prélèvements ont été réalisés en suivant le protocole «Queen Square – University College. London. UK».

Les prélèvements révèlent une importante spongiose caractérisée par des vacuoles souvent coalescentes (Figure 2A). On observe une gliose légère ainsi qu'une perte neuronale légère à modérée (Figure 2B). Les lésions sont plus marquées aux niveaux frontal et thalamique. Ces lésions sont associées à la présence d'abondants dépôts de protéine prion (PRPsc) détectée après digestion par les protéases (Figure 2C). Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire. Il n'y a pas de dépôt de protéine Tau ni de peptide amyloïde, pas plus que d'inclu-

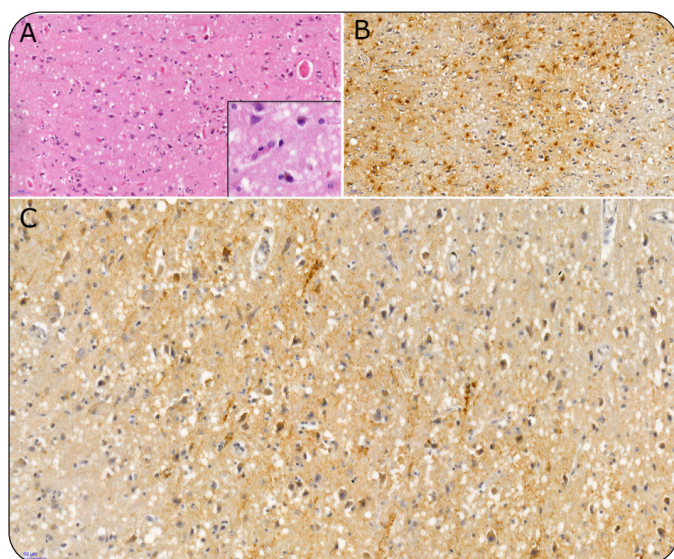


Figure 2. Aspect microscopique des lésions mises en évidence : (A) Gyrus frontal supérieur : spongiose (hématoxyline-éosine, grossissement 200x, insert 300x). (B) Immunohistochimie anticorps anti-GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) : mise en évidence d'une gliose astrocytaire diffuse (grossissement 200x). (C) Immunohistochimie anticorps anti-12F10 : mise en évidence des protéines prions après digestion par les protéases. Abondants dépôts de protéine prion (PRPsc) (grossissement 200 X). L'aspect est pathognomonique de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

sions mises en évidence par des anticorps anti-ubiquitine et anti- α -synucléine.

L'aspect est caractéristique d'une forme sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le diagnostic est ainsi définitivement confirmé.

QUELLES LEÇONS RETENIR DE CETTE OBSERVATION CLINIQUE ?

L'exercice du diagnostic différentiel doit être contextualisé : il intègre les antécédents familiaux et personnels aussi bien que l'âge, le sexe, les traitements... bref tout élément susceptible d'en réduire le champ. A défaut, il devient un exercice de compilation, sans la moindre utilité pratique.

Il doit aussi être hiérarchisé : certes, c'est un truisme, mais les maladies dont la prévalence est plus élevée sont plus probables que celles dont la prévalence est rare. En quelque sorte, le bon sens rejoint ici la science.

Enfin, il est évolutif, se complétant au fil des informations des examens complémentaires, de la réflexion et de l'enquête bibliographique quand elle est nécessaire, personne ne pouvant prétendre connaître toutes les maladies rares, voire rarissimes.

Hors contexte spécifique comme l'urgence, les examens complémentaires ne doivent pas être systématiques. Ils doivent eux aussi être réfléchis et hiérarchisés, en intégrant plusieurs contraintes : la probabilité de contribuer au diagnostic, leur coût, leur disponibilité, leur «invasivité».

Les encéphalopathies spongiformes animales et humaines sont des maladies paradigmatiques au point que deux prix Nobel leur ont été consacrés : l'un en 1976 à D. C. Gajdusek, (1923-2008) pédiatre, qui a étudié le kuru, une encéphalopathie spongiforme qui atteint les Forés, un peuple des montagnes de Nouvelle-Guinée et qui a démontré que la maladie se transmet aux femmes et aux enfants qui ingèrent des broyats de cerveaux humains à l'occasion de pratiques cannibales; l'autre en 1997 à S. B. Prusiner (1942-), neurologue, qui a découvert et caractérisé l'agent infectieux de ces encéphalopathies spongiformes qui est une protéine dénommée PRION pour «PROteinaceous INFectious particle» et en a décrit le mécanisme de pathogénicité. Ces affections sont sporadiques (ce qui, en fait, signifie qu'on en ignore le déterminisme), infectieuses aussi bien que génétiques. Cette démonstration fut une «révolution biologique» dont la portée reste toutefois à découvrir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moonen G, Lievens I, Bianchi E. La vignette diagnostique de l'étudiant. Troubles de l'équilibre, de la marche et chutes chez une patiente âgée. *Rev Med Liege* 2015;**70**:517-26.
2. Scheen AJ. L'anamnèse médicale, étape initiale capitale pour l'orientation diagnostique. *Rev Med Liege* 2013;**68**:599-603.
3. Scheen AJ. L'importance du facteur temps et de la chronologie des événements dans l'anamnèse médicale. *Rev Med Liege* 2016;**71**:161-4.
4. Moonen G, Scheen AJ. La vignette diagnostique de l'étudiant. Apprentissage au raisonnement diagnostique. *Rev Med Liege* 2010;**65**:46-8.
5. Derouesné C, Poitreneau L, Hugonot M, et al. Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'Etat cognitif des patients par le clinicien. *Presse Med* 1999;**28**:1141-8.
6. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;**53**:695-9.
7. Chwalisz BK, Buchbinder BR, Schmahmann JD, Samore WR. Case 32-2019 : A 70-year-old woman with rapidly progressive ataxia. *N Engl J Med* 2019;**381**:1569-78.
8. Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology* 2020;**94**:e1-8.
9. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies : clinical and immunological data of a series of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;**58**:225-30.
10. Leyppoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 2014;**175**:336-48.
11. Brownell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1965;**28**:350-61.
12. Green AJE. A new test for sporadic CJD. *Pract Neurol* 2019;**19**:49-55.
13. Sarva H, Shanker VL. Treatment options in degenerative cerebellar ataxia : A systematic review. *Mov Dis Clin Pract* 2014;**1**:291-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr G. Moonen, ULiège, Belgique.
Email : g.moonen@uliege.be