

# LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

## Aperçu de la maladie

Les maladies à prions sont des troubles cérébraux dégénératifs rares et mortels qui seraient présents dans le monde entier, tant chez l'homme que chez l'animal. Elles font partie de la catégorie générale des maladies du cerveau appelées protéinopathies. Ces maladies seraient causées par un isoforme anormal d'une glycoprotéine cellulaire connue sous le nom de protéine prion. Il existe plusieurs formes de maladies à prions humaines, la plus courante étant la MCJ, qui est une maladie neurodégénérative à progression rapide et invariablement mortelle avec des caractéristiques cliniques et diagnostiques particulières. La MCJ doit être différenciée des autres formes de démence (en particulier la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy), des autres maladies neurologiques (y compris les encéphalites et les vascularites) et des encéphalopathies toxiques, endocrines, auto-immunes et métaboliques.

La MCJ comprend les formes suivantes :

La MCJ classique (sporadique) survient de manière sporadique sans preuve de transmission génétique ou iatrogène et résulterait de la transformation spontanée de la protéine prion de sa forme normale en une forme anormale. La progression de la maladie est rapide par rapport aux autres affections neurodégénératives.

La MCJ classique (iatrogène) survient à la suite d'un facteur de risque reconnu de transmission iatrogène. L'évolution de la maladie est similaire à celle de la MCJ sporadique.

La MCJ classique (génétique) survient en raison de mutations héréditaires du gène de la protéine prion, mais ce ne sont pas tous les patients qui ont des mutations du gène *PRNP* qui ont des antécédents familiaux de maladie à prions. Les maladies génétiques à prions comprennent la MCJ familiale, le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF).

La variante de la MCJ se présente sous une forme similaire, sauf que l'agent responsable de la maladie chez les bovins, appelé encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou maladie de la « vache folle », est le même que celui qui peut également provoquer la maladie chez l'homme.

## Symptômes

Les symptômes sont variables et sont observés au début de la maladie; ils comprennent l'anxiété, la dépression, l'oubli et la progression vers l'oubli, les troubles de la mémoire, la démence et le décès éventuel dans l'année ou les deux années qui suivent l'apparition des symptômes.

## Réservoir

L'agent infectieux des maladies à prions serait une forme anormale de la protéine prion (PrP). La forme normale de la PrP (PrP<sup>c</sup>) est présente chez tous les humains et animaux en bonne santé. Toutefois, dans les maladies à prions, une ou quelques molécules de PrP<sup>c</sup> sont transformées en une forme infectieuse anormale, ou prion (particule protéique infectieuse). Les molécules anormales peuvent alors convertir un plus grand nombre de molécules de PrP<sup>c</sup> d'un humain ou d'un animal en la forme anormale, provoquant finalement une maladie neurologique.

Dans certaines circonstances (comme des procédures médicales invasives ou l'exposition à des aliments

contaminés par l'ESB), les maladies à prions peuvent donc être transmises, car dans certaines circonstances, le contact avec des quantités même infimes de matériel contaminé par des prions peut déclencher ce processus chez un individu sain.

### **Mode de transmission**

La plupart des cas de MCJ sont sporadiques. Une plus petite proportion de patients développe la MCJ associée à des mutations génétiques. Les cas ont très rarement été associés à des chirurgies cérébrales comprenant l'emploi d'instruments contaminés et d'autres procédures.

La source la plus probable de la variante de la MCJ chez l'humain est l'encéphalopathie spongiforme bovine. Si la provenance exacte de l'infection demeure inconnue, la consommation de tissus cérébraux et nerveux infectés est jugée comme la plus probable.

### **Période d'incubation**

La période d'incubation est difficile à estimer et peut ne pas s'appliquer aux sous-types classiques de la MCJ sporadique et de la maladie à prions génétique, car on pense qu'ils sont d'origine endogène.

En effet, la MCJ iatrogène et la vMCJ seraient acquises de manière exogène et les périodes d'incubation pourraient aller de 15 mois à plus de 30 ans selon la voie d'exposition.

### **Période de transmissibilité**

Il n'y a pas de transmission interhumaine directe.

### **Facteurs de risque**

Le risque de MCJ classique (sporadique) est plus élevé chez les personnes âgées.

Le risque de MCJ classique (iatrogène) est plus élevé chez les personnes qui ont reçu un traitement par hormone de croissance hypophysaire prélevée sur un cadavre humain, par gonadotrophine hypophysaire humaine ou par greffe de dure-mère humaine; chez les personnes qui ont reçu une greffe de cornée dont le donneur a été classé comme ayant un diagnostic de maladie à prions humaine; et chez les personnes qui ont été exposées en neurochirurgie à des instruments (y compris des électrodes profondes pour l'électroencéphalographie [EEG]) précédemment utilisés sur un patient classé comme ayant un diagnostic de maladie à prions humaine.

Le risque de MCJ classique (génétique) est plus élevé chez les personnes dont un parent au premier degré a reçu un diagnostic certain ou probable de maladie à prions.

Le risque de variant de la MCJ a été fortement lié à la consommation d'aliments d'origine bovine contaminés par l'agent de l'ESB (encéphalopathie spongiforme bovine).

## **Définitions de cas aux fins de surveillance**

À déclaration obligatoire à l'échelle nationale depuis 2000. Cette section décrit les trois sous-types étiologiques de la MCJ classique (MCJ sporadique, MCJ iatrogène et maladies génétiques à prions) et la variante de la MCJ (vMCJ)

**A : Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJS)** (cas certains, probables et possibles)

## Classification des cas

### sMCJ confirmée (ou certaine)

- Confirmation par des données neuropathologiques et/ou immunocytochimiques et/ou biochimiques, de l'observation d'une ou plusieurs caractéristiques neuropathologiques (voir l'encadré 1), et sans aucune indication de MCJ iatrogène ou de maladies génétiques humaines à prion (voir les sections B et C).

### MCJs probable

- Une investigation courante ne devrait pas évoquer un autre diagnostic
- Démence rapidement évolutive + au moins deux caractéristiques de la liste I + II (voir l'encadré 2)

### OU

- MCJ possible + liquide céphalorachidien positif pour la protéine 14-3-3 par immunotransfert + durée < 2 ans

### MCJs possible

- Démence rapidement évolutive + deux des caractéristiques de la liste I (voir l'encadré 2) + durée < 2 ans + aucune EEG ou EEG atypique

### Encadré 1

- Encéphalopathie spongiforme dans le cortex cérébral et/ou cérébelleux et/ou dans la matière grise sous-corticale
- Encéphalopathie avec immunoréactivité pour la PrP avec dépôt en plaques et/ou de type synaptique diffus ou de type épars/périvacuolaire, après examen du tissu soit directement soit avec l'aide d'un transfert capillaire de coupes en paraffine sur un support secondaire (PET blot)
- Présence de fibrilles associées à la tremblante du mouton (SAF) détectées par microscopie électronique
- Détection de la PrP résistante à la protéase par immunotransfert (transfert de Western)

### Encadré 2

- Myoclonies
- Troubles visuels ou atteinte cérébelleuse (ataxie)
- Signes pyramidaux ou extrapyramidaux
- Mutisme akinétique
- Électroencéphalogramme typique : complexes périodiques avec ondes abruptes de fréquence d'environ 1 Hz

## **B : MCJ iatrogène (MCJi)** (cas certains et probables)

### Classification des cas

#### MCJi certaine

- MCJ certaine (voir les critères diagnostiques à la section A, encadré 1) et facteur de risque reconnu de transmission iatrogène (voir l'encadré 3)

#### MCJi probable

- Syndrome cérébelleux prédominant évolutif chez un receveur d'hormones hypophysaires humaines prélevées chez un cadavre
- OU
- MCJ probable (voir les critères diagnostiques à la section A.3.2) avec facteur de risque reconnu de transmission iatrogène (voir l'encadré 3)

#### Encadré 3

- *Remarque : Lorsqu'on évalue le rôle joué par tout facteur de risque proposé dans l'étiologie de la maladie, on devrait tenir compte du moment de l'exposition présumé par rapport à la date d'apparition de la maladie, en particulier lorsque l'exposition présumée est récente. À noter que cette liste est provisoire, car les risques de transmission iatrogène de maladies à prion par d'autres voies ne sont pas encore bien compris.*
- Traitement par l'hormone de croissance hypophysaire prélevée sur un cadavre humain, par la gonadotrophine hypophysaire humaine ou par une greffe de dure-mère humaine
- Greffe de cornée dont le donneur a été classé comme un cas de maladie à prion certain ou probable
- Exposition neurochirurgicale à des instruments auparavant utilisés chez un patient classé comme un cas de maladie à prion certain ou probable

### **C : Maladies génétiques à prion** (Cas certains et probables).

#### Classification des cas

##### Cas certain de maladie génétique humaine à prion

- Maladie à prion certaine (confirmée par des données anatomopathologiques) + maladie à prion certaine ou probable chez un parent du premier degré

OU

- Maladie à prion certaine + mutation pathogène du gène de la protéine prion (*PRNP*) (voir l'encadré 4)

OU

- Phénotype neuropathologique typique du syndrome de Gerstmann Sträussler Scheinker (SGSS)\*
- Cas probable de maladie génétique à prion
- Trouble neuropsychiatrique évolutif + maladie à prion certaine ou probable chez un parent du premier degré
- OU
- Trouble neuropsychiatrique évolutif + mutation pathogène du gène *PRNP* (voir l'encadré 4)

#### Encadré 4

- Mutations du gène *PRNP* associées à un phénotype neuropathologique de la MCJ (voir la section A, encadré 1) : P105T; G114V; R148H; D178N; V180I; V180I+M232R; T183A; T188A; T193I; E196K; E200K; V203I; R208H; V210I; E211Q; M232R; insertion de séquences répétées

d'octapeptides (de diverses longueurs) et délétion (48 pb)

- Mutations du gène *PRNP* associées à un phénotype neuropathologique du SGSS (voir la remarque ci-dessus) : P102L; P105L; A117V; G131V; A133V; Y145Stop; H187R; F198S; D202N; Q212P; Q217R; M232T; insertion de séquences répétées d'octapeptides (de diverses longueurs)
- Mutations du gène *PRNP* associées à un phénotype neuropathologique de l'insomnie fatale familiale (IFF) : D178N
- Mutations du gène *PRNP* associées à d'autres phénotypes neuropathologiques : I138M; G142S; Q160Stop; T188K; T188R; P238S; M232R; insertion de séquences répétées d'octapeptides (de diverses longueurs)

\*Présence de plaques multicentriques positives pour la PrP dans le cortex cérébral et/ou cérébelleux, avec perte neuronale et spongieuse. D'autres plaques amorphes importantes ou des dégénérescences neurofi brillaires positives pour la PrP ont été décrites dans des sous-ensembles de cas de SGSS, mais elles sont associées à des mutations moins fréquentes du gène *PRNP* (A117V et F198S). Les plaques florides ou les plaques de kuru ne sont pas considérées comme des critères diagnostiques du SGSS.

#### **D : Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) (Cas certains, probables et possibles).**

Classification des cas

vMCJ certaine

- IA (voir l'encadré 5) et confirmation neuropathologique d'après les caractéristiques pathologiques a (voir la note en bas de page, l'encadré 5)

vMCJ probable

- I + 4 ou 5 critères de II + IIIA + IIIB (voir l'encadré 5) OU
- I + IVA

vMCJ possible

- I + 4 ou 5 critères de II + IIIA (voir l'encadré 5)

Encadré 5

- I. A. Trouble neuropsychiatrique évolutif
- B. Durée > 6 mois
- C. Les investigations courantes n'évoquent pas d'autre diagnostic
- D. Aucun antécédent d'exposition iatrogène potentielle
- E. Aucun signe de maladie génétique à prion
- II. A. Symptômes psychiatriques précoces<sup>b</sup>
- B. Symptômes sensoriels douloureux persistants<sup>c</sup>
- C. Ataxie
- D. Myoclonies ou chorée ou dystonie
- E. Démence
- III. A. EEG qui n'a pas l'aspect typique de la MCJ sporadique<sup>d</sup> dans les premiers stades de la

- maladie (ou aucune EEG effectuée)
- B. Signal hyperdense en provenance de la partie postérieure du thalamus noté à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)<sup>e</sup>
- IV. A. Biopsie de l'amygdale positive pour la PrP à l'examen immunohistochimique<sup>f</sup>
  - a. Modification spongiforme, dépôt disséminé de PrP, plaques florides à travers le cerveau et le cervelet
  - b. Dépression, anxiété, apathie, retrait, délire
  - c. Douleurs franches et/ou dysesthésies
  - d. Complexes triphasiques périodiques généralisés à une fréquence d'environ 1 Hz. Dans de rares cas, ces complexes peuvent apparaître dans les derniers stades de la vMCJ.
  - e. Par rapport à l'intensité du signal d'autres noyaux de la matière grise profonde et de la matière grise corticale
  - f. La biopsie d'amygdale n'est pas recommandée de façon systématique ni dans les cas où l'aspect de l'EEG est typique de la MCJ sporadique, mais elle peut être utile dans les cas suspects où les manifestations cliniques sont compatibles avec une vMCJ et où l'IRM ne met pas en évidence de signal hyperintense bilatéral au niveau du pulvinar.

## Lignes directrices pour le diagnostic à l'intention des laboratoires

Le diagnostic repose sur des symptômes cliniques et des tests de laboratoire post mortem. Les cas de MCJ classique peuvent être distingués des cas de MCJ génétique et de la variante de la MCJ sur la base de données cliniques et pathologiques.

Détection de la protéine 14-3-3  $\gamma$  se fait à l'aide d'un test ELISA effectué sur des échantillons de LCR au Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg.

## Déclaration

Par section de déclaration des maladies et des événements.

Le bureau régional de la santé publique est tenu d'informer SPNB de tous les formulaires de signalement des maladies et des événements à déclaration obligatoire reçus des prestataires de soins de santé traitants (cas suspect ou confirmé).

## Gestion des cas

Pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob (variante classique et nouvelle), les médecins et les laboratoires signalent ces cas en suivant le processus de déclaration systématique de la MCJ établi par le SSMJC national, y compris le signalement requis au bureau régional de santé publique à l'aide du formulaire de signalement des maladies et des événements à déclaration obligatoire.

Le bureau régional de santé publique n'assure pas le suivi des cas, à moins que le médecin-hygiéniste régional ne le demande en collaboration et en consultation avec le SSMJC. Si un cas de MCJ est suspecté, les éléments suivants doivent être pris en compte :

- Antécédents de transfusion/don de sang
- Antécédents de réception ou de don de tissus/organes/hormones dérivés de l'hypophyse humaine. Au Canada, l'hormone de croissance humaine a été utilisée de 1965 à avril 1985
- Résidence en Europe entre janvier 1980 et le 31 décembre 1996, principalement au Royaume-Uni ou en France pour un total cumulé de trois mois ou plus; ou en Arabie Saoudite pendant six mois ou plus.
- Résidence en Europe occidentale entre janvier 1980 et le 31 décembre 2007 (hors Royaume-Uni ou France) pendant 5 ans ou plus
- Historique détaillé des interventions chirurgicales ou des procédures invasives subies par le patient au cours de la période de référence pour le type de MCJ suspecté ou diagnostiqué
- Antécédents familiaux de MCJ.

## **Éducation**

Sans objet

## **Investigation**

Sans objet

## **Exclusion/Distanciation sociale**

Sans objet

## **Traitement**

Sans objet

## **Vaccination**

Sans objet.

## **Gestion des contacts**

### **Éducation**

Sans objet

### **Investigation**

Sans objet

### **Exclusion/Distanciation sociale**

Sans objet.

### **Prophylaxie**

Sans objet.

## **Gestion des éclosions**

Le plan local en cas d'éclosion doit être mis en œuvre lorsqu'une éclosion est déclarée.