

# LES 3 FORMES DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB ET LEURS SYMPTOMES :

- 1- MCJ SPORADIQUE
- 2- MCJ HEREDITAIRE
- 3- MCJ ACQUISES

## 1 - La MCJ sporadique ("aléatoire")

Le caractère transmis n'est pas prouvé : Il est possible qu'elle survienne de façon spontanée - isolément

- **Aucun facteur de risque**, pouvant expliquer l'ensemble des cas, n'a été mis en évidence.

La fréquence : c'est la plus fréquente des 3 formes

- Plus de 80 % des cas de MCJ soit environ **100 cas par an en France**.

Son évolution : très rapide

- **6 mois en moyenne**. Il peut arriver, mais très rarement, que la survie soit de quelques années.
- Elle touche surtout les personnes de **plus de 65 ans**.

Les symptômes apparaissent en quelques jours et s'associent de façon variable

- Dégradation intellectuelle rapide :
  - Trouble de la mémoire, du langage (aphasie), des gestes (apraxie),
  - Désintérêt, manque d'initiative, isolement social.
- Secousses musculaires soudaines (appelées « myoclonies »),
- Troubles de l'équilibre, coordination des mouvements difficile, troubles moteurs,
- Troubles de la vision (vue brouillée, hallucinations, cécité),
- Raideur des membres.

Au cours de la maladie, il existe souvent une réduction puis une perte du langage entraînant une limitation progressive du contact avec l'entourage. Il peut y avoir une gêne pour avaler, nécessitant parfois une alimentation par sonde.

A la fin de la maladie, le patient ne parle plus, ne bouge plus : on parle d'un état de mutisme akinétique (syndrome caractérisé par une inertie complète, une absence totale de parole et de mouvement spontané ou suggéré à l'exception de ceux des yeux). Il a parfois les yeux ouverts mais on ne peut en déduire qu'il a conscience de l'environnement, ou qu'il souffre.

## 2 - Les formes héréditaires

**La transmission :**

Les maladies génétiques à prion sont dues à **une mutation du gène codant la PrP**. La mutation favoriserait la **transformation de la PrP normale (PrPc) en forme anormale (PrPres)**. Plusieurs mutations ont été identifiées et sont à l'origine des trois formes différentes de la maladie :

- La MCJ génétique,
- Le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS),
- L'Insomnie Fatale Familiale (IFF).

La transmission de ces maladies se fait sur un mode autosomique dominant. (1 risque sur 2 d'être porteur de la mutation) (voir schéma)

Autosome : nom donné à tous les chromosomes qui n'ont pas d'action sur la détermination du sexe (la maladie touche indifféremment l'homme et la femme).

Le mode dominant : signifie qu'une seule copie d'un gène muté suffit à déclencher la maladie.

### La fréquence :

Les formes héréditaires représentent environ 10% de l'ensemble des maladies à prion (soit 8 à 10 cas par an en France).

### Leur évolution :

Très variable, **de 6 mois à plusieurs années**, en fonction de la mutation en cause.

### Les symptômes varient en fonction du type de mutation.

- **Pour la MCJ génétique** : les manifestations et la durée d'évolution sont souvent proches de celles observées dans la forme sporadique.
  - Démence,
  - Troubles de l'équilibre, manque de coordination,
  - Difficultés pour parler et / ou avaler,
  - Secousses musculaires brusques, rigidité des membres,
  - Troubles visuels ou incontinence.

Les MCJ génétiques apparaissent à un âge plus précoce que la forme sporadique.

- **Pour le SGSS** :
  - Les premiers signes sont liés à l'atteinte du cervelet (forme ataxique) ou du système moteur.
  - Installation de la démence, souvent secondaire.
  - La durée de survie peut être très longue (plus de 10 ans dans certains cas).
- **Pour l'IFF** :
  - Symptôme dominant : insomnie sévère, résistant à tout traitement, avec souvent des rêves et des hallucinations.
  - Troubles végétatifs sévères (disparition des rythmes circadiens : rythme dont la période est d'environ 24 heures, hyperactivité du système nerveux sympathique, troubles

sphinctériens).

- Difficultés motrices.

La démence peut être tardive. Les myoclonies sont rares.

### Comment peut-on détecter ces formes ?

- Le diagnostic repose sur la **recherche d'une histoire familiale**, en établissant un arbre généalogique.
- En recherchant la mutation sur un simple **prélèvement sanguin**.
- Comme toute recherche génétique, cette détection ne peut se faire sans avoir recueilli le **consentement écrit de la personne** en cause ou d'un de ses proches.
- **Un diagnostic ante natal** est aussi possible.

### 3 - MCJ acquises :

- Kuru,
- MCJ iatrogènes,
- Variante de la MCJ.

### Kuru

#### La transmission :

**Valeur historique** de la description de cette maladie. En effet, cette maladie n'a été décrite qu'en **Papouasie Nouvelle-Guinée**, chez la tribu Fore, caractérisée par sa pratique de **rites funéraires cannibales**.

La maladie touchait plus les femmes et les enfants, alors que les hommes étaient relativement épargnés. Or femmes et enfants consommaient le cerveau et autres organes alors que les hommes consommaient exclusivement le muscle.

#### La fréquence :

10 % de la population était touchée par an.

#### Evolution :

14 mois en moyenne.

### Durée d'incubation :

4 à 40 ans avec une moyenne de 15 ans. La maladie s'est perpétuée jusqu'à l'interdiction de ces rites au début des années 1960 entraînant une diminution importante puis une quasi disparition des cas de Kuru.

### Symptômes :

Ataxie cérébelleuse, troubles visuels, tremblements et ou myoclonies, démence.

C'est grâce au Kuru que Carlton Gajdusek (prix Nobel de médecine) a démontré le caractère transmissible d'homme à homme, ou de l'homme à l'animal des maladies à prions.

## MCJ iatrogènes\*

\* *Iatrogène* : mode de transmission au malade par accident lors d'une procédure thérapeutique.

### Transmission :

#### Procédés à risque :

1. **Greffes de cornée** : 1<sup>er</sup> cas décrit en 1974, depuis 2 autres cas rapportés dans la littérature médicale.
2. **Instruments** : un petit nombre de personnes a été contaminé par des instruments de neurochirurgie stérilisés avec des procédés habituels de stérilisation efficaces pour les bactéries et les virus, et manifestement inefficaces pour les prions.
3. **Greffes de dure-mère** (définition : membrane fibreuse et résistante constituant la méninge externe. Elle adhère fortement à la boîte crânienne et contient des vaisseaux). Ces greffes ont été faites pour combler la perte de cette enveloppe du cerveau. Le risque maximum de ce type d'intervention a existé dans les années 1980.
4. **Hormone de croissance d'origine humaine** \*  
L'hormone de croissance est administrée par injection sous-cutanée **en cas de déficience en hormone de croissance**. Jusqu'en 1988, le seul traitement de substitution était basé sur l'hormone d'origine humaine et biologiquement active. Cette hormone était **extraite**, de la **glande hypophyse prélevée chez des personnes décédées**. Il fallait rassembler environ 1500 hypophyses pour fabriquer un lot d'hormone. Chaque lot était fractionné en plusieurs centaines de doses de traitement qui étaient ensuite distribuées.

Ainsi l'introduction **d'une seule hypophyse prélevée accidentellement chez un patient atteint de MCJ a pu potentiellement suffire à infecter plusieurs doses** de traitement et donc plusieurs patients.

Etant donné le mode de distribution de l'hormone de croissance, il n'est pas possible de déterminer pour chaque patient s'il a été traité par un lot possiblement « infectieux ». En France, on a pu déterminer par un calcul statistique **la période à haut risque de contamination qui s'étend de décembre 1983 à juillet 1985**.

**La durée moyenne d'incubation se situe entre 10 et 15 ans.**

\* L'hormone de croissance est une hormone polypeptidique (groupement de plusieurs protéines) se composant de 191 acides aminés. Chez l'homme, elle est produite par l'hypophyse et libérée dans certains cas de stimulation (ex : entraînement, sommeil, stress, hypoglycémie). Elle a un rôle dans la croissance. Le défaut de sécrétion de cette hormone est à l'origine d'un nanisme hypophysaire.

### Prévention du risque actuellement :

1. **Sélection des donneurs** de cornée.
2. **Augmentation de la stérilisation**. Les procédés de stérilisation pour la neurochirurgie, mais aussi pour d'autres types de chirurgie, sont capables, à un certain degré, d'inactiver les prions. Le matériel à usage unique est utilisé dès que cela est possible.
3. **Interdiction des greffes de dure-mère** en France depuis 1994.
4. **Hormone de croissance recombinante**. Depuis 1988, l'hormone n'est plus d'origine humaine mais est synthétique, fabriquée par génie génétique. Il n'y a donc plus de risque de contamination.

Dès qu'un patient suspect ou atteint de MCJ a subi une intervention ou une exploration à visée diagnostique, **le matériel est séquestré puis détruit** en cas de confirmation du diagnostic ou de manière **systematique** si le diagnostic n'a pu être établi avec certitude.

### Symptômes :

- **Contamination cérébrale** :
  - dure-mère
  - greffe de cornée

### >> Signes proches de la MCJ sporadique.

- **Contamination périphérique** : hormone de croissance

#### >> Signes proches du Kuru avec des signes cérébelleux précoces et une démence tardive.

Peuvent exister aussi des **troubles de l'oculomotricité**, une fatigabilité, des **troubles du comportement** (euphorie, indifférence), un tremblement, des céphalées, une prise de poids et des troubles du sommeil.

Après quelques mois, la symptomatologie est marquée par la **démence**, l'accentuation des signes cérébelleux, des **myoclonies** et des troubles sensitifs et visuels.

Il existe, comme pour les autres formes, fréquemment en fin d'évolution un état de **mutisme akinétique**.

(Ataxie : incoordination des mouvements volontaires avec conservation de la force musculaire ; ataxie cérébelleuse : instabilité en station debout immobile et pendant la marche qui s'accompagne d'une titubation analogue à celle de l'ivresse, observée chez les sujets atteints d'une lésion au cervelet.)

## MCJ variante ou nouvelle variante (vMCJ)

### Transmission :

Hypothèse : **contamination alimentaire** à partir de dérivés bovins à risque comme la cervelle ou la moelle épinière.

Ces éléments du système nerveux pouvaient servir de liant pour la préparation de certaines viandes hachées ou avaient pu être accidentellement en contact avec la viande préparée mécaniquement.

Aucun autre facteur de risque, à ce jour, n'a été identifié : professionnel ou lié à une procédure thérapeutique, par exemple.

**Cette forme touche surtout les jeunes**, sans que l'on sache pourquoi : susceptibilité liée à l'âge ? habitudes alimentaires favorisantes ?

### Fréquence :

En 1995, 2 cas de MCJ ont été détectés parmi des personnes de moins de 20 ans en Grande-Bretagne. Ceci était très inhabituel et alarmant, car jusqu'à cette date seulement 4 cas de MCJ avaient été observés à cet âge, dans le monde entier.

En 1996, un total de 10 cas de jeunes fut comptabilisé indiquant qu'un nouveau type de maladie à prions apparaissait en Grande-Bretagne. Elle a été baptisée variante de la MCJ (vMCJ).

L'existence par ailleurs d'une épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans ce pays depuis le début des années 80 a conduit à suspecter un rapport de cause à effet.

### Le foyer principal se situe en Grande-Bretagne.

Les prédictions concernant le nombre de cas à venir sont difficiles. Le nombre de cas dépend de plusieurs paramètres dont le nombre de personnes exposées à l'agent infectieux et de la durée d'incubation de la maladie

**Des cas, en nombre moins important, ont été observés dans d'autres pays dont la France.**

### Symptômes :

**La variante de la MCJ touche surtout l'adulte jeune** (autour de 30 ans).

Les signes au début de la maladie sont d'ordre psychiatrique et non neurologique :

**Modifications du comportement** (anxiété, dépression, attitude de retrait). Ces manifestations peuvent être accompagnées de **douleurs ou impressions désagréables dans la face ou les membres.**

### Evolution :

Quelques semaines après, les signes neurologiques apparaissent : **déséquilibre à la marche** (ataxie),

**secousses musculaires** (myoclonies). La **démence** s'installe petit à petit et relativement tardivement.

L'évolution finale est semblable à celle de la forme sporadique.

Les lésions observées dans les cerveaux atteints sont particulières. C'est l'observation de ces lésions qui conduit au diagnostic avec certitude.

Pour cette raison, la certitude formelle du diagnostic, comme pour toute forme de MCJ, ne peut être acquise qu'après une analyse du tissu cérébral après le décès du patient.

### Résumé

Formes caractéristiques	MCJ Sporadique	MCJ Héritaire	MCJ Acquisées		
			Iatrogènes	Varlante	Kuru
<b>Fréquence</b>	80 %	10 %	10 %	< 1 %	0
<b>Transmission</b>	aléatoire	héréditaire	traitement	alimentation	cannibalisme
<b>Age au début de la maladie</b>	~ 65 ans	~ 52 ans	~ 30 ans	~ 28 ans	variable
<b>Evolution de la maladie</b>	6 mois	jusqu'à 10 ans	16 mois	18 mois	14 mois