

Mise au point

Prise en charge des suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob en réanimation

Management of Creutzfeldt-Jakob diseases in intensive care unit

J. Salomon *

Service des maladies infectieuses et tropicales du Pr Perronne, département de médecine aiguë spécialisée, hôpital Raymond-Poincaré, centre hospitalier universitaire Paris Île-de-France-Ouest, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Reçu le 7 janvier 2003 ; accepté le 10 janvier 2003

Résumé

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est une maladie neurodégénérative principalement caractérisée par une démence. Elle se présente sous trois formes épidémiologiques : une forme sporadique, majoritaire, une forme familiale liée à une mutation dans le gène codant pour la protéine prion et des formes iatrogènes. Cette encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible est une maladie rare dont l'incidence est d'un cas par an et par million d'habitants. Elle se caractérise par une spongiose, une mort neuronale et une gliose astrocytaire ainsi que par l'accumulation d'une protéine de l'hôte sous une forme partiellement résistante aux protéases. Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a été décrit en 1996 en Grande-Bretagne chez des sujets jeunes sans aucun antécédent familial ou iatrogène. Des signaux hyperdenses à l'imagerie par résonance magnétique cérébrale ont été décrits dans les zones post-thalamiques et peuvent constituer une aide au diagnostic lorsque la clinique est évocatrice. Cette forme a rapidement été suspectée d'être la conséquence de l'infection de l'homme par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine. À ce jour, plus de 130 cas mondiaux ont été répertoriés. L'agent responsable est largement distribué en périphérie, ce qui impose de reconsidérer la sécurité des greffes, des médicaments, de la transfusion et de réévaluer les règles de sécurité hospitalière. En termes de santé publique, il est crucial que tous les cas soient identifiés.

© 2003 Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease is a neurodegenerative disease whose main characteristic is dementia. It has three epidemiological forms: the main one, sporadic, the familial form associated with mutation of the gene encoding the prion protein and iatrogenic forms. This transmissible spongiform subacute encephalopathy is a rare disease with an incidence of one case per million inhabitants per year. The disease's neuropathological characteristics are the presence of spongiosis, neuronal death and gliosis and the accumulation of the host-encoded protein, partly resistant to proteases. The new variant of Creutzfeldt-Jakob disease was described in Great-Britain in 1996 in young patients with no medical history to suggest a iatrogenic or familial origin. Hyperdense signals to cerebral MRI have been described in post-thalamic areas and can be a helpful diagnostic feature in cases with a suggestive clinical picture. This form was quickly suspected to be the consequence of infection in man with the bovine spongiform encephalopathy agent. To date, 130 cases have been recorded. The agent distribution in humans is largely peripheral. The safety of transplants, drugs, transfusion and regulations on the safety of hospitals need to be reassessed. From public health point of view, it is essential that all cases are identified.

© 2003 Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

Mots clés : Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Prions ; Cas iatrogènes ; Variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Encéphalopathie spongiforme bovine

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease; Prions; Iatrogenic cases; Variant of Creutzfeldt-Jakob disease; Bovine spongiform encephalopathy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jerome.salomon@rpc.ap-hop-paris.fr (J. Salomon).

1. La maladie de Creutzfeldt et Jakob

Cette entité a été décrite en 1921 par A.M. Jakob et H.G. Creutzfeldt [1]. L'installation des troubles est insidieuse, marquée par des troubles du caractère et de la personnalité, une perturbation du sommeil, des troubles cognitifs. À la phase d'état surviennent des signes psychiatriques et neurologiques. Les signes psychiatriques sont marqués par une détérioration intellectuelle avec apathie, confusion, délire ou stupeur. Tous ces signes caractérisent la démence. Sur le plan neurologique, peuvent s'associer des mouvements anormaux à type de myoclonies, des troubles de la parole à type de dysarthrie, des signes déficitaires praxiques, gnosiques ou phasiques. Le troisième et dernier stade de la maladie est un stade végétatif avec mutisme, akinésie, rigidité, myoclonies, crises convulsives et troubles neurovégétatifs. La durée moyenne d'évolution est de quelques mois à un an et demi après le début des signes. Les lésions, qui associent spongieuse, perte neuronale et gliose, intéressent en proportion à peu près égale le cortex, le striatum, et le thalamus. Il existe désormais quatre formes cliniques de la maladie (cf. Tableau 1) :

- la forme sporadique, pour laquelle on recense environ 80 à 90 cas annuels en France soit 1,5 cas / million d'habitants [2] ;
- les formes familiales d'origine génétique : l'insomnie fatale familiale et le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, très rares (70 cas en France en 10 ans) ;
- les formes iatrogènes (décrites plus loin) ;
- la forme variante (vMCJ), liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Tableau 1
Formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

Certaine : confirmation neuropathologique et/ou présence de PRPres en immunohistochimie ou Western Blot et/ou présence de *scrapie associated fibrils* (Saf)

Probable : démence progressive et EEG typique ou présence de protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien et au moins 2 des 4 signes cliniques suivants :

- myoclonies ;
- signes visuels ou cérébelleux ;
- signes pyramidaux ou extrapyramidaux ;
- mutisme akinétique.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable et maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable chez un apparenté au premier degré ou atteinte neuropsychiatrique avec mutation du gène PRNP

Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable survenant chez une personne ayant été traitée par hormone de croissance extractive avant 1988

Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène autre que liée à l'hormone de croissance extractive

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable survenant chez une personne ayant eu un traitement pour lequel l'enquête épidémiologique permet d'établir la possibilité de transmission de la maladie

Les maladies à prions sont à déclaration obligatoire depuis 1996. Le réseau de surveillance national et multidisciplinaire mis en place depuis 1992 a reçu plus de 1100 déclarations de suspicions en 2001.

Le diagnostic de ces maladies demeure délicat. Aucune production d'anticorps spécifique n'a été observée. Il n'existe aucun test diagnostique non invasif. L'analyse biochimique et cytologique classique du liquide céphalorachidien est souvent normale. Le dosage de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien est utile. La biopsie d'amygdale est préconisée dans le cas du variant de MCJ. Le diagnostic n'est confirmé que par un examen anatomopathologique. La biopsie cérébrale est fortement déconseillée mais l'autopsie recommandée pour des raisons scientifiques et épidémiologiques évidentes.

Aucune thérapeutique vraiment efficace n'existe actuellement. De nombreuses substances ont été essayées chez l'homme. Actuellement, la quinacrine est utilisée en autorisation temporaire d'utilisation chez une trentaine de malades avec peu de recul sur une éventuelle efficacité.

2. Naissance des prions

Dès 1977, S.B. Prusiner et son équipe s'attachent à découvrir l'agent de la tremblante. Dès 1982, il propose le nom de « prion » (forme condensée de *proteinaceous infectious particle*) pour un nouvel agent infectieux capable de résister aux molécules inactivant les acides nucléiques, mais détruit par la protéinase K. À partir de fractions partiellement purifiées de prions, une protéine qui représente le constituant principal, la PrP, « protéine résistante à la protéase », est isolée [3].

Les prions possèdent des propriétés physicochimiques et biologiques très atypiques. Les prions sont de petite taille, très résistants à la chaleur puisque l'agent de la tremblante n'est pas totalement inactivé par 1 h à 360 °C ou 24 heures à 160 °C. Seule une température supérieure à 130 °C en chaleur humide (autoclavage) paraît être inactivatrice. Les prions résistent plus de trois ans à température ambiante dans la terre et présentent une résistance majeure aux ultrasons. Il existe une très importante résistance aux radiations ionisantes. Les désinfectants classiques comme le permanganate de potassium n'ont quasi pas d'effet. Les prions résistent au formaldéhyde et à la bêtaapropionolactone. Deux procédés chimiques seulement permettent d'obtenir une inactivation compatible avec un niveau de sécurité satisfaisant, c'est-à-dire une diminution de plus de 4 logs du titre infectieux : l'hypochlorite de sodium à 2,5 % et la soude unimolaire pendant une heure à 20 °C.

Les études menées en biologie moléculaire ont permis de localiser puis de séquencer le gène de la PrP, de découvrir de nombreuses mutations ainsi que l'existence d'un polymorphisme du codon 129. Ce polymorphisme affecte l'évolution de la maladie lorsque celle-ci est associée à certaines mutations du gène de la protéine PrP (gène PRNP). Il existe donc une susceptibilité génétique forte vis-à-vis de ces affections.

Tableau 2

Les maladies à prions

• Chez l'animal :

- tremblante naturelle des ovins et des caprins ;
- encéphalopathie du vison ;
- maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages ;
- encéphalopathie spongiforme féline ;
- encéphalopathie spongiforme bovine.

• Chez l'homme :

- maladie de Creutzfeldt-Jakob (sporadique / iatrogène / variant) ;
- syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (génétique) ;
- Kuru (contamination par rites cannibales funéraires en Papouasie : peuplade Fore, décrite en 1957) ;
- insomnie fatale familiale (génétique).

Les maladies à prions sont transmissibles au sein d'une même espèce et entre des espèces différentes. La barrière d'espèce existe, mais peut être franchie. L'efficacité de la transmission dépend de la voie d'inoculation, la voie intracérébrale étant la plus efficace, de la souche utilisée, de l'organe infecté dont provient la fraction infectieuse, de la dose injectée et de la génétique de l'hôte. Pour S. Prusiner, les maladies à prions sont liées à des perturbations de la conformation des protéines [3].

Actuellement 9 affections neurologiques (cf. Tableau 2), 4 chez l'homme (la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, le Kuru et l'insomnie fatale familiale) et cinq chez l'animal (la tremblante naturelle des ovins et caprins, l'encéphalopathie du vison, la maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages, l'encéphalopathie spongiforme bovine et l'encéphalopathie spongiforme féline) sont reconnues comme des maladies à prions.

3. La crise de la vache folle

En novembre 1986, le Royaume-Uni découvre une nouvelle maladie parmi son cheptel bovin [4]. Rapidement apparentée à la tremblante du mouton, la maladie est appelée « bovine spongiform encephalopathy » (BSE). Les études épidémiologiques permettent de découvrir l'origine de cette épizootie : il s'agit de l'alimentation industrielle à base de viande et d'os. Depuis les années 20, des suppléments en protéines constitués de la viande et des os de carcasses sont utilisés pour nourrir le bétail. L'amplification de l'épizootie est liée à une modification des procédures britanniques de traitement des farines à la fin des années 1970 et à l'incorporation initiale des cadavres d'animaux malades dans le circuit de fabrication des farines.

On sait aujourd'hui que la durée moyenne d'incubation est de cinq ans ; que l'agent de l'ESB peut passer par voie orale aux bovins mais aussi aux félins (90 chats anglais touchés) aux fauves (au zoo de Londres), aux singes mais aussi malheureusement à l'homme (variant de la MCJ).

Tableau 3

Critères diagnostiques du variant de la MCJ (v MCJ)

1. Maladie neuropsychiatrique évolutive
 2. Durée de la maladie supérieure à 6 mois
 3. Pas d'étiologie retrouvée par les examens de routine
 4. Pas d'antécédent évocateur d'une forme iatrogène
 5. Pas d'élément en faveur d'une forme génétique
 6. Au moins 4 des signes suivants :
 - A. Symptômes psychiatriques précoces : dépression, anxiété, apathie, prostration, délire
 - B. Douleurs diffuses persistantes ou dysesthésies
 - C. Ataxie
 - D. Myoclonies ou chorée ou dystonie
 - E. Démence
 7. Pas d'anomalie EEG typique d'une MCJ sporadique : (complexes triphasiques périodiques généralisés 1 cycle/s)
 8. Hypersignaux bilatéraux caractéristiques dans les pulvinaux en IRM cérébrale
 9. Présence de PrPres en immunocytochimie ET Western-Blot à la biopsie amygdalienne
- v MCJ probable :
- 1) En l'absence de biopsie d'amygdale positive, tous les critères de 1 à 8 doivent être présents
 - 2) En cas de biopsie d'amygdale positive, seuls les critères de 1 à 5 inclus sont requis

4. Le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Le premier cas de « variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob » est décrit en 1996 [5]. Depuis, plus de cent trente cas ont été rapportés dont plus de 120 en Grande-Bretagne, 6 en France. La présentation clinique est très particulière (cf. Tableau 3). L'incubation pourrait être d'environ 15 ans. La moyenne d'âge est de 30 ans. L'infectiosité semble supérieure à celle observée au cours de la MCJ classique. L'agent est probablement plus virulent, la distribution de l'infectiosité est neurologique (cerveau, liquide céphalorachidien) mais aussi périphérique et touche les organes lymphoïdes, la rate, les intestins, le système nerveux périphérique. L'origine exacte de la transmission animal-homme est méconnue : consommation de viandes contaminées, broyées mécaniquement, instruments de boucherie contaminés par des organes très infectieux, prédisposition génétique, cofacteurs environnementaux... : de nombreuses hypothèses ont été soulevées.

Des mesures de lutte contre l'ESB ont été progressivement appliquées au cours de ces 10 dernières années : surveillance épidémiologique du cheptel bovin, mesures de police sanitaire, retrait des matériels à risque spécifié et enfin mise en place de tests systématiques de détection de l'ESB pour les animaux de plus de 24 mois destinés à la consommation humaine et interdiction définitive des farines animales. L'épizootie a touché 180 000 bovins au Royaume-Uni, cinq millions d'animaux ont été abattus. Avec la mise en place en 2000 au plan communautaire de tests systématiques, on sait désormais que tous les pays d'Europe sont concernés. Deux questions demeurent aujourd'hui : le risque est-il désormais maîtrisé chez les bovins ? L'agent de l'ESB peut-il passer aux ovins et caprins ? Par mesure de précaution, la France a mis en place un plan d'éradication à moyen terme de

la tremblante basé sur une sélection d'animaux génétiquement résistants et renforcé les mesures de sécurité (épidémiologie, surveillance, police sanitaire, traçabilité, étiquetage, évaluation de tests de dépistage)

5. Les cas iatrogènes

Le premier cas de transmission iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a été décrit en 1974 après une greffe de cornée [6]. Les cas sont heureusement restés exceptionnels depuis. Deux modes majeurs de transmission iatrogène de la maladie ont été rapportés par la suite :

- transmission par hormone de croissance extractive contaminée (prélèvements d'hypophyse effectués sur des malades décédés de maladies à prions). C'est la France qui est le pays le plus concerné au monde (3/4 des cas) pour des raisons de modalités de prélèvement et de « pooling » de lots. La contamination s'est essentiellement déroulée entre 1983 et 1985 [7]. Une procédure judiciaire est en cours. Un millier de personnes a été exposé au risque. Quatre-vingt-quatre personnes ont développé une MCJ, 81 en sont décédées ;
- transmission par greffe de dure-mère. La dure-mère a été utilisée largement en neurochirurgie mais aussi en ORL, en digestif ou en radiologie interventionnelle sans réelle traçabilité. Elle a été à l'origine de plusieurs dizaines de cas iatrogènes dans le monde [8].

Quelques cas de transmission iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ont été rapportés après des actes de chirurgie ou de stéréo-EEG faisant appel à du matériel contaminé par des malades atteints de MCJ et insuffisamment nettoyé du fait de la résistance remarquable des prions aux procédés traditionnels de désinfection ou de stérilisation [9].

Il n'a pas été démontré de transmission mère-enfant ou de transmission de la maladie par voie sanguine.

6. Les mesures de santé publique et les conséquences en réanimation

Outre le renforcement de la surveillance épidémiologique des maladies à prions (signalement aux autorités sanitaires), de nombreuses mesures de santé publique ont été prises face aux risques avérés ou théoriques :

- prévention du risque iatrogène : remplacement de l'hormone de croissance extractive par de l'hormone de synthèse (1988) ; interdiction de l'usage de dure-mère (1994) ; mesures spécifiques de prévention de la transmission par des instruments en milieu de soins (1994 et 1995). Une nouvelle circulaire de mars 2001 (disponible sur le site <http://www.sante.gouv.fr>) prend en compte le variant de la MCJ (virulence supérieure, infectiosité diffuse, exposition potentielle de l'ensemble de la population..) et fait appel au plus haut niveau de sécurité et d'efficacité des soins (techniques reconnues d'inactivation, utilisation maximale de matériel à usage unique).

Outre le système nerveux central et l'œil, les formations lymphoïdes organisées sont désormais considérées comme des tissus infectieux. Un acte est considéré à risque lorsque le dispositif médical entre en contact avec un tissu infectieux par effraction (ou contact avec une ulcération) ou par contact prolongé (> 1 h). Une circulaire spécifique pour les endoscopes est attendue. En cas de doute, le matériel doit être séquestré dans l'attente des résultats après deux nettoyages manuels successifs. Il doit être identifié et suivi ;

- mise en place d'une politique d'assurance qualité en stérilisation, renforcement des moyens humains et matériels, pinces à biopsie digestive à usage unique (loi de sécurité sanitaire de juillet 2001) ;
- révision de l'ensemble des dossiers d'A.M.M. des médicaments au regard du risque ESB ;
- sécurité des produits sanguins : exclusion des donneurs à risque, rappel des produits stables issus d'un donneur atteint, déleucocytation du plasma, nanofiltration des médicaments dérivés du sang, information des prescripteurs ;
- sécurité des greffes : exclusion des donneurs à risque, interdiction des greffes de dure-mère, tympan et rochers ;
- développement de matériels à usage unique ou munis d'une protection à usage unique, vérification et validation des procédures de désinfection, traçabilité renforcée des dispositifs médicaux.

Une circulaire de mars 2001 encadre la prise en charge médicosociale pour une meilleure information des médecins (cellule nationale de référence) et une prise en charge optimale des malades (familles, soins spécifiques, aides d'urgence, accompagnement psychologique). La recherche est désormais coordonnée au niveau national avec d'importants moyens financiers (groupement d'intérêt scientifique prions).

Pour les médecins hospitaliers et en particulier en réanimation, il convient de dépister dès l'admission les facteurs de risque de ces maladies afin de prendre immédiatement les mesures de précaution adaptées pour prévenir les risques de transmission interhumaine liées aux pratiques invasives en appliquant la procédure adaptée de décontamination des instruments utilisés (cf. Tableau 4).

En présence de troubles neuropsychiatriques sans étiologie évidente, il convient d'évoquer rapidement le diagnostic afin d'alerter les laboratoires pour une manipulation correcte des prélèvements (double emballage, procédure automatisée, destruction) ; de débiter le recensement des procédures à risque et l'étude de traçabilité (chirurgie, endoscopie, don du sang...) ; d'avertir les autorités de l'hôpital (CLIN, bloc, stérilisation...) et d'avancer dans le diagnostic avec l'aide du réseau national de référents. Il est rappelé que toute suspicion clinique doit faire l'objet d'une déclaration immédiate à la DDASS.

En ce qui concerne la pratique quotidienne en salle, il convient simplement d'appliquer les précautions standard

Tableau 4

Questionnaire de dépistage de patients à risque de transmission d'une encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST)

• **Catégorie 3 :**

Présence de signes cliniques évocateurs d'ESST : association d'un signe neurologique et d'un signe intellectuel et/ou psychiatrique

Si le malade présente, après élimination des autres causes possibles, des signes neuropsychiatriques d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission :

>> Revoir l'indication de l'acte invasif

>> Demander un avis neurologique spécialisé préalable

Si l'acte invasif est effectué : mesures de précautions maximales (circulaire n° 138 du 14/03/2001)

• **Catégorie 2 :**

Présence de facteurs de risque dans les antécédents :

– Traitement par hormone de croissance extractive (avant 1988)

– Intervention neurochirurgicale avec ouverture de dure-mère ou portant sur l'oreille interne ou embolisation à l'exception des interventions réalisées en France à partir du 01/01/1995

– Exploration par électrodes intracrâniennes avant 1999

– Le patient a un membre de sa famille génétique décédé ou fortement suspect d'ESST ou une mutation connue pour le gène codant pour la PrPc

En cas de présence d'un facteur de risque : appliquer une procédure approfondie de décontamination du matériel concerné

(circulaire n° 138 du 14/03/2001)

• **Catégorie 1 :** pas de risque particulier. Précautions réglementaires

(pas de risque particulier pour le personnel et les autres malades) et de veiller à ce que les déchets soient éliminés dans la filière des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI).

Références

- [1] Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Neurol Psychiatr* 1920;57:1–18.
- [2] Les maladies de Creutzfeldt-Jakob en France de 1998 à 2000. *BEH* n° 28/2002.
- [3] Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136–44.
- [4] Wells GAH, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987;121:419–20.
- [5] Will RG, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921–5.
- [6] Duffy P, et al. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974;290:692–3.
- [7] Powell-Jackson J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985;2:244–6.
- [8] Rapidly progressive dementia in a patient who received a cadaveric dura mater graft. *MMWR* 1987;36:49–55.
- [9] Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millenium. *Neurology* 2000;55:1075–81.