

«Vache folle» et nouvelle forme de maladie de Creutzfeldt-Jakob : état des lieux

Voilà bientôt trente ans que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB ou maladie de la «vache folle») a été identifiée dans le cheptel anglais. Et vingt ans que sa traduction dans l'espèce humaine (la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou vMCJ) a été diagnostiquée. Trente ans de recherches, d'énormes frayeurs, une crise majeure. Et maintenant ? Un résumé de la situation vient d'être fait sur ce sujet par le Dr Jean-Philippe Brandel, spécialiste de neurologie, dans la *Revue du Praticien médecine générale*.¹

Il apparaît, en substance, que le nombre de cas de vMCJ est faible et en nette diminution – en France comme au Royaume-Uni. Il apparaît aussi que le lien entre la vMCJ et la maladie de la «vache folle» est bien établi tandis que la capacité de réplication périphérique de l'agent en cause fait toujours craindre des contaminations secondaires par voie sanguine (notamment à partir de porteurs asymptomatiques).

Ce bref résumé peut susciter deux réactions. La première consistera à s'étonner, avec le recul, de la disproportion entre les craintes passées et la réalité présente. La seconde à se féliciter que la somme des mesures préventives (décrétées dans un contexte de grandes incertitudes médicales et scientifiques) aura, au final, permis de prévenir le pire. Les deux réactions ne sont pas incompatibles et bien des questions restent sans réponse. Une certitude, pour l'heure : l'épidémie de la vMCJ n'a pas eu l'ampleur annoncée : moins de 250 cas ont été recensés depuis 1996.

Rappelons que les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) sont des maladies rares, dont l'agent causal (du moins selon la théorie de Stanley Prusiner) serait une «protéine infectieuse» ou prion : la PrP^{sc}. Soit une forme anormale et partiellement résistante aux protéases d'une protéine de l'hôte (PrP^c) codée par le gène *PRNP*. Ce gène est, chez l'homme, situé sur le chromosome 20. «Un polymorphisme du codon 129 s'exprime chez tout individu, définissant trois génotypes possibles : méthionine/méthionine (M/M) chez environ 40% de la population générale, valine/valine (V/V) (10%) ou méthionine/valine (M/V) (50%). Le M/M est un facteur de risque reconnu pour le développement de ces pathologies» précise le Dr Brandel.

On sait qu'il existe plusieurs formes de

ces pathologies qui sont caractérisées par une accumulation de la PrP^{sc} au sein du système nerveux central. La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) dite «sporadique» est la plus fréquente (plus de 80% des cas) et son étiologie reste inconnue. Les ESST dites «génétiques» (10%) résultent de mutations ou d'insertions au niveau du gène *PRNP*. Quant aux formes «iatrogènes», elles sont principalement liées, en France, à des traitements par certains lots d'hormones de croissance d'origine extractive humaine ; il existe aussi des cas, plus rares, après greffes de dure-mère. La généralisation de l'hormone recombinante (à partir de 1988) et des



dures-mères synthétiques (depuis 1993) a permis de mettre fin, en France, à cette source de contaminations.

La forme variante (vMCJ) est la seule ESST humaine liée à l'ESB. Elle est apparue en 1994, au Royaume-Uni. Les dix premiers cas ont été décrits en 1996.² Le lien avec la maladie de la «vache folle» a pu être établi sur la base de données épidémiologiques (apparition au Royaume-Uni d'une nouvelle ESST chez des patients jeunes, dix ans après la propagation de l'ESB dans le même pays). Il y eut aussi des données convergentes à la fois biochimiques (accumulation d'une PrP^{sc} particulière chez tous les animaux contaminés par l'ESB et dans tous les cas de vMCJ) et expérimentales («plaques florides» dans le cerveau de singes inoculés par l'agent de l'ESB).

«Même si, au Royaume-Uni et dans le reste de l'Europe, l'exposition à l'encéphalo-

pathie spongiforme bovine a été importante à la fin des années 1980 et a continué, à un moindre degré, jusqu'en 1996, les craintes d'une épidémie de grande ampleur sont actuellement dissipées, note le Dr Brandel. Les prédictions se sont affinées au cours du temps et ne prévoient pas plus de 500 cas de vMCJ au Royaume-Uni et moins de 50 en France. Les observations par les réseaux de surveillance européens sont en accord avec ces modélisations. Au 31 décembre 2013, 228 cas étaient recensés dans le monde, dont 177 au Royaume-Uni et 27 en France, témoignant d'une nette diminution de la contamination.»

La majorité des cas a été diagnostiquée entre 1997 et 2002. La France, en raison de la forte importation de dérivés bovins britanniques, a été le deuxième pays au monde le plus touché, avec un pic de fréquence en 2004. Une surveillance épidémiologique active a été mise en place en Europe à partir

de 1992. Le Dr Brandel explique qu'elle se poursuit aujourd'hui pour trois raisons essentielles :

1. L'agent responsable de la vMCJ est capable de se répliquer dans les organes lymphoïdes périphériques : une transmission secondaire est donc possible, notamment via les transfusions sanguines. Quatre cas post-transfusionnels ont été observés au Royaume-Uni mais aucun n'a été rapporté, à l'heure actuelle, dans le reste du monde. Une étude britannique a montré que le prion anormal était retrouvé dans seize prélèvements d'appendicectomie sur 32441 (réalisés de manière systématique), ce qui permet d'estimer la prévalence des «porteurs asymptomatiques» à 1/2000 au Royaume-Uni, et donc à 1/20000 en France (10 fois moins par rapport au Royaume-Uni).

2. Si tous les patients ayant une vMCJ clinique ont un profil «méthionine-méthionine»

au codon 129 du gène *PRNP*, une incertitude demeure sur l'apparition de cas associés à un autre polymorphisme.

3. Une surveillance fondée uniquement sur les données de mortalité pourrait se révéler ne pas être fiable.

Les caractéristiques de la vMCJ sont très stéréotypées et n'ont pas changé depuis son identification en 1996. La durée d'incubation est de plusieurs années (dix ans en moyenne sur les cas observés). La maladie se manifeste par des symptômes psychiatriques souvent sévères (dépression grave, illusions, hallucinations, idées délirantes, agitation...) et par des douleurs des membres ou de la face. Les signes neurologiques ne débutent qu'après quelques mois: ataxie cérébelleuse, signes pyramidaux, mouvements anormaux ou myoclonies. L'âge d'apparition se situe autour de 30 ans, alors que les formes sporadiques sont plus tardives (environ 65 ans). La maladie évolue le plus souvent vers un état de mutisme akinétique. Le décès survient en quinze mois en moyenne.

La PrP^{sc} peut être mise en évidence sur des prélèvements biopsiques d'amygdale pharyngée, par immunohistochimie (tissu fixé) ou Western blot (échantillon congelé). L'étude du gène *PRNP* ne décèle pas de mutation, tous les patients sont, à ce jour, M/M au codon 129. Les similitudes cliniques, neuropathologiques et biologiques entre les cas français et britanniques ont permis de conclure qu'il s'agit de la même pathologie générée par un prion commun. Des lignées murines inoculées avec des homogénats de cerveaux, issus de patients britanniques, français, italiens, néerlandais et américains, ont développé une maladie ayant une durée d'incubation et un profil neuropathologique similaires, confirmant l'unicité de la souche à l'origine de la vMCJ dans ces pays.⁴

Et, depuis l'émergence de cette pathologie, aucun traitement n'a encore fait la preuve de son efficacité.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

- 1 Brandel J-P (Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris). Maladie de Creutzfeldt-Jakob: le bilan en 2014. *Revue du Praticien médecine générale* 2014;28, N° 928.
- 2 Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347: 921-5.
- 3 Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: Large scale survey. *BMJ* 2013;347:f5675.
- 4 Diack AB, Ritchie D, Bishop M, et al. Constant transmission properties of variant Creutzfeldt-Jakob disease in 5 countries. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1574-9.

carte blanche



Dr Daniel Widmer
Médecine générale FMH
Médecine psychosomatique
et psychosociale ASMPP
2, avenue Juste Olivier
1006 Lausanne
drwidmer@belgo-suisse.ch

Vacances?

D'habitude j'essaie de mettre du vécu dans mes cartes blanches, mais là j'ai posé la blouse au vestiaire depuis trois jours et je déambule dans Calcutta polluée: la carte pourrait devenir grise. Je ne puis donc vous transmettre que mes expériences de médecin en vacances et pas celles de praticien aux prises avec la transgression quotidienne des directives. Pardonnez-moi, mais je vais donc faire du bricolage, puisque la rédaction me rappelle mes devoirs d'écriture tout à fait urgents. C'est le soir, la bougie vacille, les tigres sont au lit et d'autres moustiques les remplacent, fort gênés dans leurs actions mortifères par l'hélice du plafond. J'ai chaud.

Vacances? Seuls mes patients le croient et certains collègues qui s'étonnent que l'on puisse s'intéresser à autre chose qu'à des certitudes efficaces. Hors de l'efficacité, on le sait, le loisir est roi. Et le loisir, c'est de l'occupationnel, du temps mort. Mon occupation actuelle et celle de mes collègues consistent à nous intéresser à un système de santé pluraliste où se côtoient des médecines, occidentales, traditionnelles et tribales. Comment cela se passe-t-il en Inde alors que les CAM (complementary and alternative medicines) arrivent chez nous? Nous sommes donc une équipe de médecins et anthropologues.

Bricolage, c'est la vision lévi-straussienne de la pensée sauvage et nous venons d'en parler avec mes collègues autour de pacora, dal, curry et tandori. Nous bricolons une «culture» commune. Les médecins n'aiment pas se faire traiter de bricoleurs, car ils pensent savoir ce qu'ils font, ils ont des objectifs qu'ils évaluent, des cibles à atteindre. Les médecins sont partis en Inde avec des lectures et des questions. Les anthropologues préfèrent l'observation flottante. Pas trop de questions précises a priori.

Nous cheminons le long du fleuve qui charrie les débris des divinités éphémères offertes aux flots quelques jours avant, lors de la fête de Durga. Nous avons vu comment se faisaient les statues dans le quartier de Kumartuli: un échafaudage de bambou entouré de paille puis de la glaise peinte de couleurs vives. Le moment venu la statue est jetée à l'eau et se dissout. Tout disparaît, ai-je lu. Et soudain au bord de la route des fantômes de paille mouillée, sauvés des eaux, comme pour sécher. L'anthropologue dit: «les statues ont peut-être une deuxième vie. Si je fais de l'observation flottante, je m'assieds sur un banc et j'attends que quelqu'un vienne les chercher, puis je le suis». Et je réponds: «moi je demande à quelqu'un ce que l'on va en faire» - «tu n'obtiendras pas forcément la même information».

Il faudra donc plus de trois jours pour que je me déformate du TarMed et des pressions du temps. Je pense à ce que disait Balint: «à ne poser que des questions, on n'obtiendra que des réponses, et rien de plus». Il faudra peut-être que des anthropologues se joignent à lui, qui a si bien analysé la relation à deux, pour nous montrer les mécanismes de nos systèmes de santé.

