View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by I-Revues

Maladie de Creutzfeldt-Jakob : les développements récents

Creutzfeldt-Jakob disease: update

Par Jean-Jacques HAUW[(1)(2)], Véronique SAZDOVITCH[(1)(3)], Baptiste FAUCHEUX[(1)(3)], Nicolas PRIVAT[(1)(3)], Marc CHADEAU-HYAM[(3)(4)], Jean-Philippe BRANDEL[(4)] et Stéphane HAÏK[(1)(3)]

(communication présentée le 23 juin 2005)

RÉSUMÉ

La rareté des maladies humaines à Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC ou prions) ne doit pas faire sous-estimer l'intérêt constant et les craintes, parfois irrationnelles, qu'elles entraînent. Les données concernant la clinique, la biologie, l'imagerie, la génétique et la neuropathologie des différentes variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, sont brièvement mises en perspective. Les pistes récentes concernant leur mécanisme, les nouveaux défis pour la santé publique qu'apportent ces affections, les principales mesures mises en œuvre pour les prévenir, les modalités de fonctionnement des réseaux de surveillance français et les espoirs diagnostiques et thérapeutiques récents sont résumés.

Mots-Clés : maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladies humaines à prions, revue générale.

SUMMARY

Although rare, human diseases induced by non-conventional transmissible agents (NCTA or prions) are under constant scrutiny and associated with sometimes irrational fears. This article reviews briefly the clinical, biological, neuro-imaging, genetic and neuropathology data on the different variants of Creutzfeldt-Jakob disease. The recent leads on their pathogenesis, the resulting public health challenges, the running of French surveillance networks, and the recent diagnostic and therapeutic hopes are summarised.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, human prion diseases, review.

(1) Laboratoire de Neuropathologie Raymond Escourolle.
(2) INSERM IFR 70.
(3) Equipe INSERM Avenir Maladies humaines à Prions.
(4) INSERM U 708, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) humains ont, comme leurs homologues animaux, deux propriétés importantes : les maladies qu'ils induisent ont des durées d'incubation très longues, de plus d'un an à plusieurs dizaines d'années ; de plus, ils sont particulièrement stables et résistants aux procédés de décontamination habituels. Ces caractéristiques sont sources de difficultés importantes pour la prévention et la recherche. La maladie de Creutzfeldt-Jakob est la plus fréquente des Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST) humaines (maladies à ATNC ou « prions »). Les autres formes de ces affections, très rares, souvent familiales (c'est le cas du syndrome de Gerstmann-Sträusler-Scheinker et, le plus souvent, de l'insomnie fatale) continuent d'en être distinguées (GLATZEL *et al*., 2005), pour des raisons surtout historiques (HAUW *et al*., 1998), en raison de symptômes et signes cliniques ou de lésions neuropathologiques particuliers, ou bien encore d'un contexte géographique et d'un mode de transmission singuliers dans le cas du kuru de Nouvelle-Guinée. Ces maladies hétérogènes, toujours mortelles, sont rares et difficiles à reconnaître au sein du groupe bien plus fréquent des affections neurodégénératives non transmissibles, telles les maladies d'Alzheimer ou certaines synucléinopathies (maladie de Parkinson/démence à corps de Lewy). Leurs symptômes et signes sont peu spécifiques et inconstants. Le diagnostic de certitude nécessite l'examen du cerveau et n'est bien souvent obtenus, en pratique, que *post mortem*. Le gène PRNP qui code la protéine des prions (PrP) est situé sur le chromosome 20. Les 22 premiers acides aminés codent un peptide signal éliminé par clivage lors de la traduction. Les résidus 51 à 91 contiennent un nonapeptide suivi par 4 octapeptides identiques susceptibles de répétitions. PRNP comporte un polymorphisme Methionine/Valine (Met/Val) au codon 129. La rareté des maladies humaines à prions ne doit pas faire sous-estimer l'intérêt constant qu'elles suscitent: elles provoquent des réactions anxieuses parfois disproportionnées au danger qu'elles font courir à l'entourage du malade, au personnel soignant et aux membres des laboratoires. Les risques iatrogènes à long terme qu'elles pourraient constituer, leurs conséquences sociales et économiques sont souvent difficiles à maîtriser. Cela a conduit à mettre en œuvre un système de surveillance et de prise en charge des patients qui comporte, notamment, le Réseau national des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées de l'INvS. Il s'appuie sur les Centres de référence nationaux des agents transmissibles non conventionnels et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène, eux aussi mis en place par l'Institut de Veille Sanitaire. Le Réseau de neuropathologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la Cellule nationale d'aide à la prise en charge des maladies de Creutzfeldt-Jakob de la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) assurent la qualité du diagnostic et celle du soutien administratif, social et thérapeutique des patients. L'ensemble de ce dispositif collabore étroitement avec plusieurs unités de l'INSERM, notamment l'U 360 devenue U 708 et Equipe Avenir "Maladies humaines à Prions". Il est complété par de multiples textes réglementaires destinés à sécuriser les activités diagnostiques. Ils sont régulièrement mis à jour en fonction de l'évolution des données (DARBORD et HAUW, 2005).

• LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JACOB

Ses trois modalités de survenue permettent de distinguer plusieurs formes : les plus fréquentes sont sporadiques, sans facteur étiologique identifié. On admet qu'elles sont dues à la conversion aléatoire (« stochastique ») de la PrPc (cellulaire, normalement présente) en PrPsc. (« scrapie », infectieuse). D'autres sont génétiques ou acquises (infectieuses, habituellement iatrogènes).

Les formes (ou variantes) sporadiques

Leur incidence annuelle a progressivement augmenté pour se stabiliser à des niveaux variés (en moyenne 1,4/million d'habitants) dans les pays développés dont le réseau de dépistage est de qualité (LADOGANA *et al*., 2005), comme en France où les chiffres avoisinent 1,7 à 1, 8 par million (InVS), ce qui est interprété comme la conséquence d'une meilleure surveillance. Ces maladies surviennent habituellement chez l'adulte d'âge mûr ou élevé (en moyenne : 65 ans) et l'augmentation d'incidence s'est accompagnée de l'atteinte des tranches d'âge supérieures. L'encéphalopathie, caractérisée notamment par une démence rapidement progressive, des signes cérébelleux et visuels, des signes pyramidaux et extrapyramidaux, des myoclonies, entraîne la mort du patient en 6 mois environ, mais de larges variations sont constatées. On sait actuellement que la prédominance de certains de ces signes, qui a fait décrire de multiples formes cliniques de la maladie, cérébelleuses, occipitales, thalamiques… et la longueur de l'évolution de la maladie sont liées aux variations du polymorphisme Met/Val du codon 129 de PRNP (PARCHI *et al*,. 1999 ; HAUW *et al*., 2000). Celui-ci paraît aussi moduler significativement le risque de développer une forme sporadique (les porteurs du génotype Met/Met étant 4 à 5 fois plus à risque que ne le sont les hétérozygotes Met/Val). L'électroencéphalogramme révèle souvent des activités pseudo périodiques très caractéristiques, bien que non spécifiques. De plus, le liquide céphalo-rachidien comporte souvent des quantités détectables par Western blot de la protéine 14-3-3, ce qui témoigne de l'importance de la mort neuronale. Dans le contexte d'une démence progressive, cette anomalie paraît d'une bonne spécificité et d'une assez grande sensibilité (PEOC'H *et al*., 2001). Enfin, l'IRM montre parfois des hypersignaux des noyaux gris centraux et du cortex cérébral, particulièrement sur les séquences Flair. Les autres examens complémentaires sont normaux, y compris la biopsie de l'amygdale pharyngienne. Au terme de ces investigations, il est possible de classer le patient, selon des critères diagnostiques européens (BRANDEL *et al*., 2000), en deux catégories de la maladie: possible ou probable, ce qui conduit de toutes façons à une déclaration obligatoire. Seule l'étude anatomo-pathologique du tissu nerveux central permet de conclure à une forme certaine. La biopsie cérébrale permettrait de faire le diagnostic *ante mortem*, mais elle est aujourd'hui jugée non éthique par de nombreux médecins. Non dénuée de risque pour le patient, elle ne peut en général être pratiquée avec son consentement éclairé chez un malade dément. Elle ne permet ni de reconnaître une maladie traitable ni, dans l'immense majorité des cas, d'effectuer un diagnostic alternatif accessible à un traitement curateur. Coûteuse,

elle est risquée pour les autres patients opérés dans le même bloc neurochirurgical. D'une sensibilité incomplète, elle peut être trompeuse et faire réfuter l'indication de l'autopsie. Celle-ci, en définitive, apporte un diagnostic de certitude, permet de préciser la variante en cause et autorise les recherches. La création d'un réseau national de neuropathologie couvrant l'ensemble du territoire pour effectuer les prélèvements est l'un des pivots de la surveillance des maladies humaines à prions. Les données de l'examen neuropathologique classique n'ont pas été modifiées : la triade lésionnelle classique est toujours nécessaire au diagnostic: spongiose (cavités apparemment intercellulaires en microscopie conventionnelle, correspondant à des dilatations ou à des vacuoles intra-neuronales en microscopie électronique), hypertrophie et mutiplication des astrocytes (« gliose ») et perte neuronale, qui serait due, au moins en partie, à une apoptose, mais dont le mécanisme précis (qui pourrait conditionner, par exemple sa topographie très différente d'un cas à l'autre) reste à préciser. Ces lésions contrastent avec l'absence d'afflux de cellules lymphoïdes et, classiquement, avec la faible activation des cellules microgliales (que révèle, en fait, l'immunohistochimie). A ces trois lésions s'associent, assez rarement dans cette forme, des plaques de PrP, qui adoptent un aspect de type « kuru » : centre dense et spicules périphériques (IRONSIDE *et al*., 2001). L'examen immunohistochimique spécifique les révèle plus aisément que ne le font les techniques conventionnelles et montre constamment d'autres dépôts de PrP d'aspects très variés (PRIVAT *et al*., 2000) (figure 1 a et b). L'analyse par Western blot est aujourd'hui considérée indispensable au diagnostic de certitude d'une maladie à ATNC humaine, en conjonction avec l'examen neuropathologique classique et l'immunohistochimie anti-PrP. Elle montre la présence pathognomonique de PrP résistante à la protéinase K.

Les différentes variantes des maladies de Creutzfeldt-Jakob sporadiques

La symptomatologie, la sévérité, la topographie préférentielle des lésions et des dépôts de PrP des maladies de Creutzfeldt-Jakob sporadiques, très diverses, font l'objet de classifications variées. Elles sont modulées par le polymorphisme du codon 129 de PRNP (HAUW *et al*., 2000). De plus, le profil de migration de la PrP res est différent d'un patient à l'autre. La terminologie la plus usitée distingue les types I et IIa et le type IIb, caractéristique de la nouvelle variante de la maladie (PARCHI *et al*., 1996). La confrontation de ces données au polymorphisme du codon 129 et aux caractéristiques clinico-pathologiques des patients a permis de proposer une classification des différentes variantes clinico-pathologiques humaines (PARCHI *et al*.,1999). Il est rapidement apparu, cependant, que dans un nombre non négligeable de cas (5 à 36 % selon les auteurs et les techniques utilisées), des profils de migration différents (dépendant, pour partie, de la glycosylation de la PrP) sont observés dans le même cas, lorsque des régions différentes du cerveau sont étudiées (PUOTI *et al*., 1999 ; HEAD *et al*., 2004). Cela rend discutable, bien entendu, la classification proposée.

Ces profils de migration différents de la PrPsc pourraient relever de variations de son métabolisme selon la région du

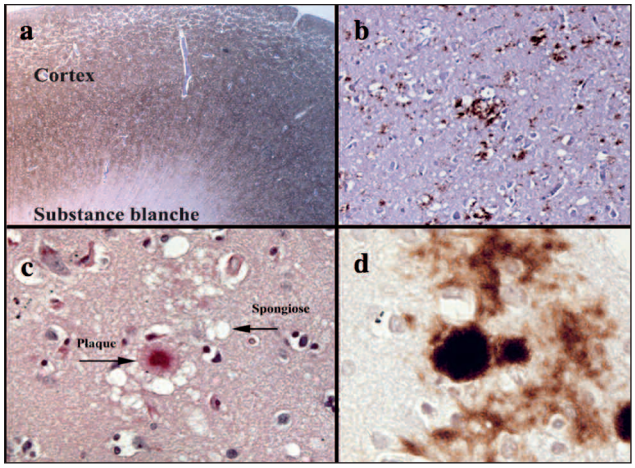

Figure 1 : Neuropathologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
a et b : forme sporadique
L'immunohistochimie anti-PrP (anticorps 12F10) montre des positivités d'aspects variables d'un cas à l'autre. En a : aspect dit « synaptique » : au faible grandissement (objectif 2,5), la positivité du cortex cérébral contraste avec l'absence d'immunomarquage de la substance blanche ; b : positivité dite « périvacuolaire » dans un autre cas, vu à plus fort grandissement (objectif 25)
c et d : vCJD (« nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob »)
c : de multiples vacuoles de spongiose et une plaque « floride » (dépôt amorphe à contour spiculé entouré de volumineuses cavités de spongiose) sont visibles après coloration par le PAS. Objectif 40.
d : l'immunohistochimie antiPrP montre un intense immunomarquage des plaques florides et d'autres dépôts de PrP plus diffus. Objectif 100.

système nerveux considérée. Ils surviendraient chez certains patients seulement. Il est aussi possible d'évoquer l'intervention de souches distinctes de prions humains au cours des maladies de Creutzfeldt-Jakob sporadiques (DICKSON et BROWN, 1999). S'il n'est pas contesté que la souche responsable de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob soit particulière, l'existence de diverses autres souches humaines au cours des maladies sporadiques doit encore être démontrée. Ce point fait l'objet de controverses et de multiples recherches. Il semble nécessaire, pour l'aborder, de combiner une approche moléculaire (identification de variantes biochimiques de la PrPsc) et biologique, comme le typage de souche dans des lignées syngéniques murines. Existe-t-il chez l'homme des conformations intermédiaires de la PrPsc (entre le type 1 et le type 2a). Cette recherche pourrait bénéficier de l'étude des courbes de dénaturation de la PrPsc induite par des concentrations croissantes de guanidine (HAÏK *et al*., en préparation.

Les variantes génétiques

Les formes génétiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sont dues à des mutations de PRNP (une trentaine ont été répertoriées, notamment aux codons 178, 200…). Il s'agit parfois aussi d'insertions dans la région de ce gène qui code les répétitions d'octapeptides de la PrP, ce qui conduit à des phénotypes variés, souvent familiaux, de type autosomique dominant (Creutzfeldt-Jakob, syndrome de Gerstmann-Sträusler-Scheinker,), parfois modulés par le polymorphisme du codon 129 (insomnie fatale). Il est impossible d'en faire l'analyse exhaustive ici. On peut souligner que ces affections, qui représentent environ 10 % des maladies à ATNC humaines, sont transmissibles, et imposent donc des pré-

cautions particulières dès qu'elles sont reconnues. Dans certaines circonstances, seule l'étude systématique de PRNP, parfois orientée par un profil de migration inhabituel en Western blot, permet de les distinguer d'une forme sporadique. L'étude systématique de différentes régions cérébrales dans plus de 125 cas sporadiques, génétiques et acquis, de maladie de Creutzfeldt-Jakob a montré que la co-existence, dans un même cerveau, de plusieurs types biochimiques de la PrPsc, n'est pas observée que dans les cas sporadiques, mais l'est également dans certaines ESST génétiques humaines (HAÏK *et al*., 2004) (figure 2). Enfin, la détection des formes génétiques a ouvert la possibilité de réaliser des diagnostics pré-symptomatiques ou prénataux.

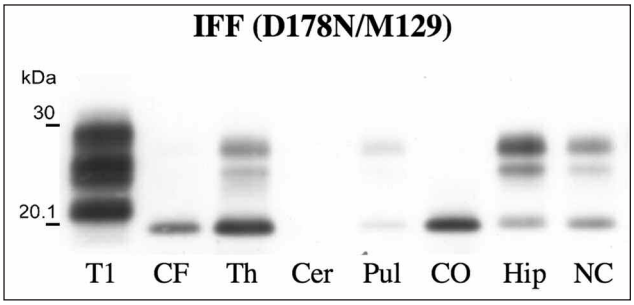

Figure 2 : Profil de migration en Western blot de la PrPsc dans un cas d'insomnie fatale familiale.
Différentes régions du SNC ont été étudiées: CF : isocortex frontal, Th : thalamus, Cer : cervelet, Pul : pulvinar, CO : isocortex occipital, Hip : hippocampe, NC : noyau caudé, T1 : PrPsc de type 1 selon la classification de PARCHI et al. (1996) provenant d'un cas de MCJ sporadique utilisé comme contrôle positif. Notez la grande variabilité du profil de migration de la PrPsc d'une région à l'autre, reflétant le mode de glycosylation de la protéine.

Les variantes acquises

La contamination peut s'effectuer par voie orale (nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, due à l'infection humaine par la souche de l'encéphalopathie spongiforme bovine, kuru) ou reposer sur d'autres modalités, en pratique toujours iatrogènes.

La nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)

Elle a été reconnue au Royaume-Uni, en 1995, car elle affectait des patients nettement plus jeunes que ce qu'il était habituel d'observer dans les formes sporadiques (30 ans en moyenne). Des âges plus élevés ont été observés, mais les formes survenues après 50 ans restent rares (58 ans en France, 74 ans au Royaume-Uni). Plus de cent cinquante cas en ont été observés au Royaume-Uni, 14 en France, quelques-uns dans de nombreux autres pays (Irlande, États-Unis, Canada, Japon, Italie, Espagne, Pays-Bas, Hong Kong…). La maladie est caractérisée par la fréquence des symptômes psychiatriques et des douleurs erratiques, mal systématisées, précédant pendant longtemps la démence et le syndrome cérébelleux. L'électroencéphalogramme montre exceptionnellement des signes caractéristiques, la recherche de la protéine 14-3-3 reste longtemps négative, ce qui peut être rapproché de la longue évolution de la maladie (16 mois en moyenne). L'imagerie par résonance magnétique montre un hypersignal thalamique postérieur. La nouvelle variante n'a été observée, jusqu'ici, que chez les porteurs du génotype Met/Met. Le diagnostic, longtemps difficile, est aujourd'hui aidé par la biopsie de l'amygdale pharyngienne qui montre la présence de PrPres, aussi bien par immunohistochimie que par Western blot. Cette protéine, jusqu'ici toujours associée à l'infectiosité, est trouvée dans l'ensemble des structures lymphoïdes à centre germinatif, où elle est localisée aux cellules dendritiques folliculaires. L'examen neuropathologique montre des plaques d'un type particulier (« floride ») et de multiples dépôts de PrP dans le cortex, les noyaux gris et le cervelet (figure 1 c et d). De nombreux arguments suggèrent que l'invasion du système nerveux central est secondaire à celle du système nerveux autonome après une phase de réplication primaire dans les formations lymphoïdes associées au tube digestif (HAÏK *et al*,. 2003, 2004).

L'épidémie de vMCJ paraît être dans une phase décroissante au Royaume-Uni, au contraire de ce qui se passe en France, où l'incidence annuelle en 2005 est déjà supérieure à ce qui a été reconnu au cours des années précédentes (InVS) (figure 3). Il est, bien entendu, impossible de prédire avec certitude l'avenir de cette épidémie. Les modèles récemment utilisés prennent en compte les caractéristiques de l'épidémie britannique et l'exposition de la population française à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Le nombre de cas attribuable à un séjour dans les iles britanniques apparaît très faible (CHADEAU-HYAM et ALPEROVITCH, 2005b). Les prédictions obtenues par ces modèles, sans être alarmantes, laissent pourtant penser que la surveillance ne doit pas être relâchée. L'étude la plus récente prédit en effet 33 nouveaux cas de MCJv en France : 12 surviendraient dans la cohorte née entre 1940 et 1969 et 21 dans celle postérieure à 1969. Les derniers cas pourraient survenir après 2020 (CHADEAU-HYAM et ALPEROVITCH, 2005a).

Les formes iatrogènes

Elles représentent entre 5 et 10% des ESST humaines (POCCHIARI *et al*., 2004). Si l'on fait exception des descriptions historiques de contamination intracérébrale par des électrodes ou des instruments de neurochirurgie, et d'exceptionnelles observations ayant suivi des greffes de cornée, deux causes majeures ont été rapportées : l'utilisation de dure-mère (majeure au Japon) et celle d'hormone de croissance extractive (surtout en France), toutes deux provenant de cadavres contaminés. L'épidémie française se poursuit, 20 ans après l'in-

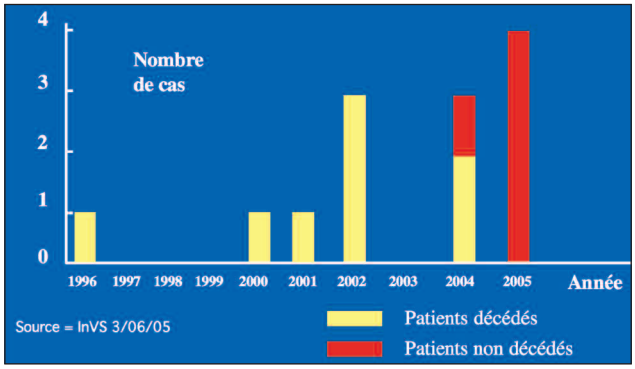

Figure 3 : *Nombre de cas annuels de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France.*

fection (qui a pu être précisément datée entre 1983 et 1985), sans qu'une diminution majeure de l'incidence annuelle soit observée. Les patients homozygotes au codon 129 de PRNP (Met/Met et Val/Val), ont été affectés avant les hétérozygotes (HUILLARD d'AIGNAUX *et al*., 1999). Curieusement, le profil génétique des patients est différent au Royaume-Uni et en France : ce sont les génotypes Met- Met qui prédominent nettement en France (62 %), alors qu'ils sont rares au Royaume-Uni : 4 % (BRANDEL *et al*., 2003), ce qui pourrait relever de l'intervention de souches différentes.

• Répartition de l'infectiosité de l'organisme

Elle est variable selon la forme de la maladie et la souche de prion en cause. La distinction classique entre les variantes sporadiques et génétiques dues à l'apparition de la PrPres dans le tissu nerveux central et les variantes acquises dues à l'invasion de ce tissu après inoculation périphérique, est toujours valable. Cependant, l'augmentation de la sensibilité des techniques de détection de la PrPres allonge, dans les deux cas, la liste des tissus potentiellement infectieux. Il a longtemps été pensé que l'infectiosité des maladies de Creutzfeldt-Jakob sporadiques et génétiques était limitée au tissu nerveux central, ses annexes et aux tissus qui les limitent (œil où la rétine et le nerf optique sont affectés, hypophyse, leptoméninge et liquide céphalo-rachidien, dure-mère …). Les rares exceptions à la règle ont été signalées après inoculation à des primates de prélèvements *post mortem* et n'ont pas été confirmées, sauf pour ce qui concerne la rate (GLATZEL *et al*., 2003). La muqueuse olfactive a cependant été récemment incriminée : elle contient de la PrPres sur des prélèvements aussi bien autopsiques (ZANUSSO *et al*., 2003) que biopsiques (TABATON *et al*., 2004). Il est facile d'y expliquer la présence de PrPres : les récepteurs olfactifs sont au contact direct à la fois du bulbe olfactif (où ils font synapse) et de la cavité nasale. L'atteinte des nerfs périphériques et du muscle squelettique a aussi été récemment rapportée sur des prélèvements autopsiques. Pour ce qui concerne le tissu nerveux, la PrPres a été identifiée par Western blot et immunohistochimie dans le ganglion spinal et le nerf sural de l'un des trois cas étudiés (FAVEREAUX *et al*., 2003). La quantité de PrPres est très faible (HAINFELLNER et BUDKA, 1999). Dans le muscle, qui contient des prolongements nerveux, GLATZEL *et al*. (2004) ont identifié la PrPres par Western blot, dans 8 des 32 cas étudiés. L'agent de la vMCJ est présent non seulement dans le tissu nerveux central et ses annexes, telles les méninges, l'œil (HEAD *et al*., 2003), le système nerveux périphérique, notamment autonome (HAÏK *et al*., 2004), mais aussi dans les formations lymphoïdes. Cela permet de dépister cette variante par biopsie d'amygdale pharyngée, mais augmente notablement le risque de contamination iatrogène. La présence de PrPres dans l'appendice des patients, de nombreux mois avant l'apparition des signes cliniques, laisse penser que l'infectiosité y est précoce. L'agent infectieux a aussi été démontré dans le rectum et les surrénales (RICHTIE *et al*., 2004). L'hypothèse d'une contamination sanguine humaine, d'abord évoquée en vertu du seul principe de précaution, a été récemment confortée par la description de deux cas britanniques de vMCJ (dont l'un pré-clinique) après transfusion par du sang de donneurs atteints de vMCJ (LEWLYNL *et al*., 2004 ; PEDEN *et al*., 2004). Dans la pulpe dentaire, la PrPsc n'a été trouvée par Western blot ni dans les cas sporadiques (BLANQUET-GROSSARD *et al*., 2000), ni dans la vMCJ (HEAD *et al*., 2003).

• Traitement

Le traitement de la maladie de Creutzfeldt-Jakob n'est pas plus efficace que celui des ESST animales. Plusieurs pistes thérapeutiques sont actuellement suivies (GLATZEL *et al*., 2005). La « prophylaxie post-exposition », destinée notamment à la vMCJ, vise à bloquer la réplication initiale des prions dans les follicules lymphoïdes digestifs ou leur transport vers le système nerveux central par le système nerveux autonome. Le traitement palliatif, par des molécules limitant la transconformation de la PrP, vise l'ensemble des variantes de la maladie. De nombreuses molécules sont expérimentalement efficaces, mais aucune, jusqu'ici, ne l'a été chez les patients. La rareté de ces maladies, l'important retard diagnostique habituel, la grande variabilité de la durée de l'évolution sont autant d'obstacles à l'évaluation de l'efficacité d'un médicament. Aucun effet significatif n'a été observé après traitement compassionnel par la quinacrine (HAÏK *et al*., 2004). Un essai multicentrique utilisant le polysulfate de pentosan, administré par voie intra-ventriculaire (DOH-URA *et al*., 2004), doit être prochainement mis en place en France. Enfin, le traitement curatif pourrait viser, après traitement efficace de l'infection, à remplacer les neurones détruits par des techniques de greffe ou à stimuler les cellules souches pouvant les remplacer (GLATZEL *et al*., 2005). Il ne s'agit, bien entendu, que d'espoirs à très long terme…

Les principales mesures qu'il est possible d'appliquer dès maintenant sont préventives : dès lors que le risque que faisait courir l'épidémie d'encéphalopathie bovine a été contrôlé, limiter les contaminations iatrogènes et professionnelles est devenu la mission essentielle pour la santé publique.

• Conclusion

L'identification la plus exhaustive possible des maladies à ATNC humaines est donc impérieuse. Il paraît important de les dépister rapidement en développant des tests plus sensibles de détection de la PrPres dans le liquide céphalo-rachidien et le sang, de distinguer les formes sporadiques classiques des autres variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, d'identifier les formes acquises pour couper la chaîne de transmission, de reconnaître les formes génétiques pour prendre les mesures de prévention les plus adaptées dans les meilleurs délais. Une surveillance épidémiologique spécifique, source d'alerte sanitaire et de pistes étiologiques, est donc nécessaire. Détecter précocement la forme que pourrait prendre le développement d'une souche d'encéphalopathie bovine chez un patient de génotype Met/Val ou Val/Val est, par exemple, un but majeur. Surveiller la distribution des génotypes au codon 129 des patients atteints de MCJ sporadique, afin de détecter l'émergence de nouvelles souches de prions qui pourraient cibler un génotype particulier ou posséder des résistances spécifiques aux procédés de décontamination, est

aussi important. Maîtriser le risque transfusionnel et, plus généralement, iatrogène en améliorant les procédés de décontamination applicables aux dispositifs médicaux, analyser les groupements de cas suspects en fonction des souches en cause sont nécessaires, dans les affections à prions comme dans toute maladie infectieuse. L'amélioration des moyens de recherche, du primate non humain aux modèles transgéniques « humanisés », sans oublier la mise au point de modèles cellulaires de l'infection par les souches humaines et le déchiffrage du mécanisme de l'invasion du système nerveux et de la mort neuronale sont, bien entendu, indispensables. Il faut, en résumé, poursuivre l'effort de recherche permettant de prévenir, dépister et guérir ces maladies.

BIBLIOGRAPHIE

• BLANQUET-GROSSARD F, SAZDOVITCH V, JEAN A, DESLYS J-P, DORMONT D, HAUW JJ, MARION D, BROWN P, CESBRON JY (2000) Prion protein is not detectable in dental pulp from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Dent. Res.*, **79**, 700.

• BRANDEL JP, DELASNERIE-LAUPRETRE N, LAPLANCHE JL, HAUW JJ, ALPEROVITCH A (2000) Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology*, **54**, 1095-1099.

• BRANDEL JP, PREECE M, BROWN P, CROES E, LAPLANCHE JL, AGID Y, WILL R, ALPÉROVITCH A (2003) Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet*, **362**, 128-130.

• CHADEAU-HYAM M, ALPÉROVITCH A (2005a) Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France : estimation du nombre de cas attribuables à un séjour dans les îles britanniques entre 1980 et 1995. *Rev. Epidémiol. Santé Publique*, **53**, 15-24.

• CHADEAU-HYAM M, ALPÉROVITCH A (2005b) Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Int. J. Epidemiol.*, **34**, 46-52.

• DARBORD JC, HAUW JJ(2005) Pratiques hospitalières et risque Prion. *Pathol. Biol. (Paris)*, **53**, 237-243.

• DICKSON DW, BROWN P (1999) Multiple prion types in the same brain: is a molecular diagnosis of CJD possible? *Neurology*, **53**, 1903-1904.

• DOH-URA K, ISHIKAWA K, MURAKAMI-KUBO, SASAKI K, MOHRI S, RACE R, IWAKI T (2004) Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J. Virol.*, **78**, 4999-5006.

• FAVEREAUX A, QUADRIO I, VITAL C, PERRET-LIAUDET A, ANNE O, LAPLANCHE JL, PETRY KG, VITAL A (2004) Pathologic prion protein spreading in the peripheral nervous system of a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.*, **61**, 747-750.

• GLATZEL M, ABELA E, MAISSEN M, AGUZZI A (2003) Extraneural Pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *N Engl. J. Med.*, **349**, 1812-1820.

• GLATZEL M, STOECK K, SEEGER H, LUHRS T, AGUZZI A (2005) Human prion diseases: molecular and clinical aspects. *Arch. Neurol.*, **62**, 545-552.

• HAÏK S, BRANDEL JP, SALOMON D, SAZDOVITCH V, DELASNERIE-LAUPRETRE N, LAPLANCHE JL, FAUCHEUX BA, SOUBRIE C, BOHER E, BELORGEY C, HAUW JJ, ALPEROVITCH A (2004) Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. *Neurology*, **63**, 2413-2415.

• HAÏK S, FAUCHEUX BA, HAUW JJ (2004) Brain targeting through the autonomous nervous system: lessons from prion diseases. *Trends Mol. Med.*, **10**, 107-112.

• HAÏK S, FAUCHEUX BA, SAZDOVITCH V, PRIVAT N, KEMENY JL, PERRET-LIAUDET A, HAUW JJ (2003) The sympathetic nervous system is involved in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat. Med.*, **9**, 1121-1123.

• HAÏK S, PEOC'H K, BRANDEL JP, PRIVAT N, LAPLANCHE JL, FAUCHEUX BA, HAUW JJ (2004) Striking PrPsc heterogeneity in inherited prion diseases with the D178N mutation. *Ann Neurol.*, **56**, 909-910.

• HAUW J-J, LAZARINI F, SAZDOVITCH V, SEILHEAND, SUAREZ S, COLLE MA, BOULARAND S, DELASNERIE-LAUPRÊTRE N, DUYCKAERTS C (1998) Les maladies à agents transmissibles non conventionnels ("Prions"). Nosologie et diagnostic. *Rev. Neurol.*, **154**, 131-137.

• HAUW JJ, SAZDOVITCH V, LAPLANCHE JL, PEOC'H K, KOPP N, KEMENY J, PRIVAT N, DELASNERIE-LAUPRÈTRE N, BRANDEL JP, DESLYS JP, DORMONT D, ALPÉROVITCH A (2000) Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology*, **54**, 1641-1646.

• HAINFELLNER JA, BUDKA H (1999) Associated prion protein may deposit in the peripheral nervous system in human transmissible spongiform encephalopathies. *Acta Neuropathol. (Berl)*, **98**, 458-460.

• HEAD MW, NORTHCOTT V, RENNISON K, RITCHIE D, MCCARDLE L, BUNN TJ, MCLENNAN NF, IRONSIDE JW, TULLO AB, BONSHEK RE (2003) Prion protein accumulation in eyes of patients with sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **44**, 342-346.

• HEAD MW, BUNN TJ, BISHOP MT, McLOUGHLIN V, LOWRIE S, McKIMMIE CS, WILLIAMS MC, McCARDLE L, MACKENZIE J, KNIGHT R, WILL RG, IRONSIDE JW (2004) Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002. *Ann. Neurol.*, **56**, 909-910.

• HEAD MW, RITCHIE D, MCLOUGHLIN V, IRONSIDE JW (2003) Investigation of PrPres in dental tissues in variant CJD. *Br. Dent. J.*, **195**, 339-343.

• HUILLARD D'AIGNAUX J, COSTAGLIOLA D, MACCARIO J, BILLETTE DE VILLEMEUR T, BRANDEL JP, DESLYS JP, HAUW JJ, CHAUSSAIN JL, AGID Y, DORMONT D, ALPEROVITCH A (1999) Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology*, **53**, 1197-1201.

• InVS : *www.invs.sante.fr*

• IRONSIDE JW, SEILHEAN D, HEAD MW, HAUW JJ (2001) Investigation of prion diseases. *Curr. Top Pathol.*, **95**, 179-205.

• LADOGANA A, PUOPOLO M, CROES EA, BUDKA H, JARIUS C, COLLINS S, KLUG GM, SUTCLIFFE T, GIULIVI A, ALPEROVITCH A, DELASNERIE-LAUPRETRE N, BRANDEL JP, POSER S, KRETZSCHMAR H, RIETVELD I, MITROVA E, DE PEDRO-CUESTA J, MARTINEZ-MARTIN P, GLATZEL M, AGUZZI A, KNIGHT R, WARD H, POCCHIARI M, VAN DUIJN CM, WILL RG, ZERR I (2005) Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*, **64**, 1586-1591.

• LLEWELYN CA, HEWITT PE, KNIGHT RS, AMAR K, COUSENS S, MACKENZIE J, WILL RG (2004) Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*, **363**, 417-421.

• PARCHI P, CASTELLANI R, CAPELLARI S, GHETTI B, YOUNG K, CHEN SG, FARLOW M, DICKSON DW, SIMA AA, TROJANOWSKI JQ, PETERSEN RB, GAMBETTI P (1996) Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.*, **39**, 767-778.

• PARCHI P, GIESE A, CAPELLARI S, BROWN P, SCHULZ-SCHAEFFER W, WINDL O, ZERR I, BUDKA H, KOPP N, PICCARDO P, POSER S, ROJIANI A, STREICHEMBERGER N, JULIEN J, VITAL C, GHETTI B, GAMBETTI P, KRETZSCHMAR H (1999) Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann. Neurol.*, **46**, 224-233.

• PEDEN AH, HEAD MW, RITCHIE DL, BELL JE, IRONSIDE JW (2004) Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*, **364**, 527-529.

• PEOC'H K, SCHRODER HC, LAPLANCHE JL , RAMLJAK S, MULLER WE (2001) The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid from Creutzfedt-Jakob patients by a highly sensitive capture assay, *Neurosci. Lett.*, **6**, 167-170.

• POCCHIARI M, PUOPOLO M, CROES EA, BUDKA H, GELPI E, COLLINS S, LEWIS V, SUTCLIFFE T, GUILIVI A, DELASNERIE-LAUPRETRE N, BRANDEL JP, ALPÉROVITCH A, ZERR I, POSER S, KRETZSCHMAR HA, LADOGANA A, RIETVALD I, MITROVA E, MARTINEZ-MARTIN P, DE PEDRO-CUESTA J, GLATZEL M, AGUZZI A, COOPER S, MACKENZIE J, VAN DUIJN CM, WILL RG, PUOTI *et al.*, (2004) Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain*, **127**, 2348-2359.

• PRIVAT N, SAZDOVITCH V, SEILHEAN D, LAPLANCHE JL, HAUW JJ (2000) PrP immunohistochemistry: different protocols, including a procedure for long formalin fixation, and a proposed schematic classification for deposits in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Microsc. Res. Tech.*, **50**, 26-31.

• PUOTI G, GIACCONE G, ROSSI G, CANCIANI B, BUGIANI O, TAGLIAVINI F (1999) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: co-occurrence of different types of PrP(Sc) in the same brain. *Neurology*, **53**, 2173-2176.

• RITCHIE DL, HEAD MW, IRONSIDE JW (2004) Advances in the detection of prion protein in peripheral tissues of variant Creutzfeldt-Jakob disease patients using paraffin-embedded tissue blotting. *Neuropath. Appl. Neurobio.*, **30**, 360-368.

• TABATON M, MONACO S, CORDONE MP, COLUCCI M, GIACCONE G, TAGLIAVINI F, ZANUSSO G (2004) Prion deposition in olfactory biopsy of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.*, **55**, 294-296.

• ZANUSSO G, FERRARI S, CARDONE F, ZAMPIERI P, GELATI M, FIORINI M, FARINAZZO A, GARDIMAN M, CAVALLARO T, BENTIVOGLIO M, RIGHETTI PG, POCCHIARI M, RIZZUTO N, MONACO S (2003) Detection of pathological prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl. J. Med.*, **348**, 771-779.