LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

CREUTZFELDT-JAKOB

La classique

La variante

Politique d'exclusion des donneurs de sang

Surveillance

Québec

Ministère de la Santé
et des Services sociaux

Coordination et rédaction

Mme Dominique Haché
Secrétariat du système du sang

Lecture critique

Dre Danielle Auger
Secrétariat du système du sang

Dre Marie-Josée Drolet
Secrétariat du système du sang

Validation scientifique

Dr Neil Cashman
Center for Research in Neurodegenerative Diseases
Université de Toronto

Dre Francine Décary
Directrice générale d'Héma-Québec

Dr Gilles Delage
Laboratoire de santé publique du Québec

Dr Robert Gervais
et collaborateurs
Bureau des maladies infectieuses
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada

Dre Marie Gourdeau
Collège des médecins du Québec

Édition produite par :
La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux

Mars 2000

AVANT-PROPOS

Le système québécois du sang, qui est sous la responsabilité de la ministre de la Santé et des Services sociaux, a été récemment réorganisé en profondeur. Un nouveau système est en cours d'implantation sur tout le territoire du Québec. Dans cette perspective, le Secrétariat du système du sang a été créé en juin 1999 à la Direction générale de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux pour assumer la gestion du dossier du sang au Québec. Le Secrétariat joue un rôle central dans le nouveau système du sang, puisqu'il en coordonne l'ensemble du processus d'implantation et de fonctionnement.

Le nouveau système comporte plusieurs grandes composantes, les principales étant Héma-Québec, les centres hospitaliers et la fonction d'hémovigilance. Héma-Québec est l'organisme responsable de l'approvisionnement en produits sanguins au Québec. Il distribue ces produits aux centres hospitaliers qui possèdent une banque de sang. Ces centres hospitaliers doivent gérer et contrôler les activités transfusionnelles et l'utilisation des produits sanguins sur les plans clinique et administratif. La fonction d'hémovigilance assure une surveillance à toutes les étapes de la chaîne transfusionnelle qui va du donneur au receveur.

Le présent document découle de l'un des objectifs que s'est fixés le ministère de la Santé et des Services sociaux, soit de fournir aux professionnels de la santé une information à jour sur l'évolution des connaissances en hémovigilance.

INTRODUCTION

Depuis le 30 septembre 1999, Héma-Québec exclut les donneurs de sang qui ont séjourné cumulativement un mois ou plus au Royaume-Uni depuis 1980, et ce, en raison de l'apparition d'une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans ce pays. Cette décision peut susciter des interrogations non seulement de la part des donneurs de sang et de produits sanguins, mais également de la part de plusieurs personnes ayant voyagé au Royaume-Uni. De plus, puisque nous sommes en présence d'une nouvelle maladie, encore mal connue, et bien qu'aucun cas n'ait été déclaré au Canada jusqu'ici, cette variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob nécessite une surveillance particulière pour laquelle les médecins ont un rôle à jouer.

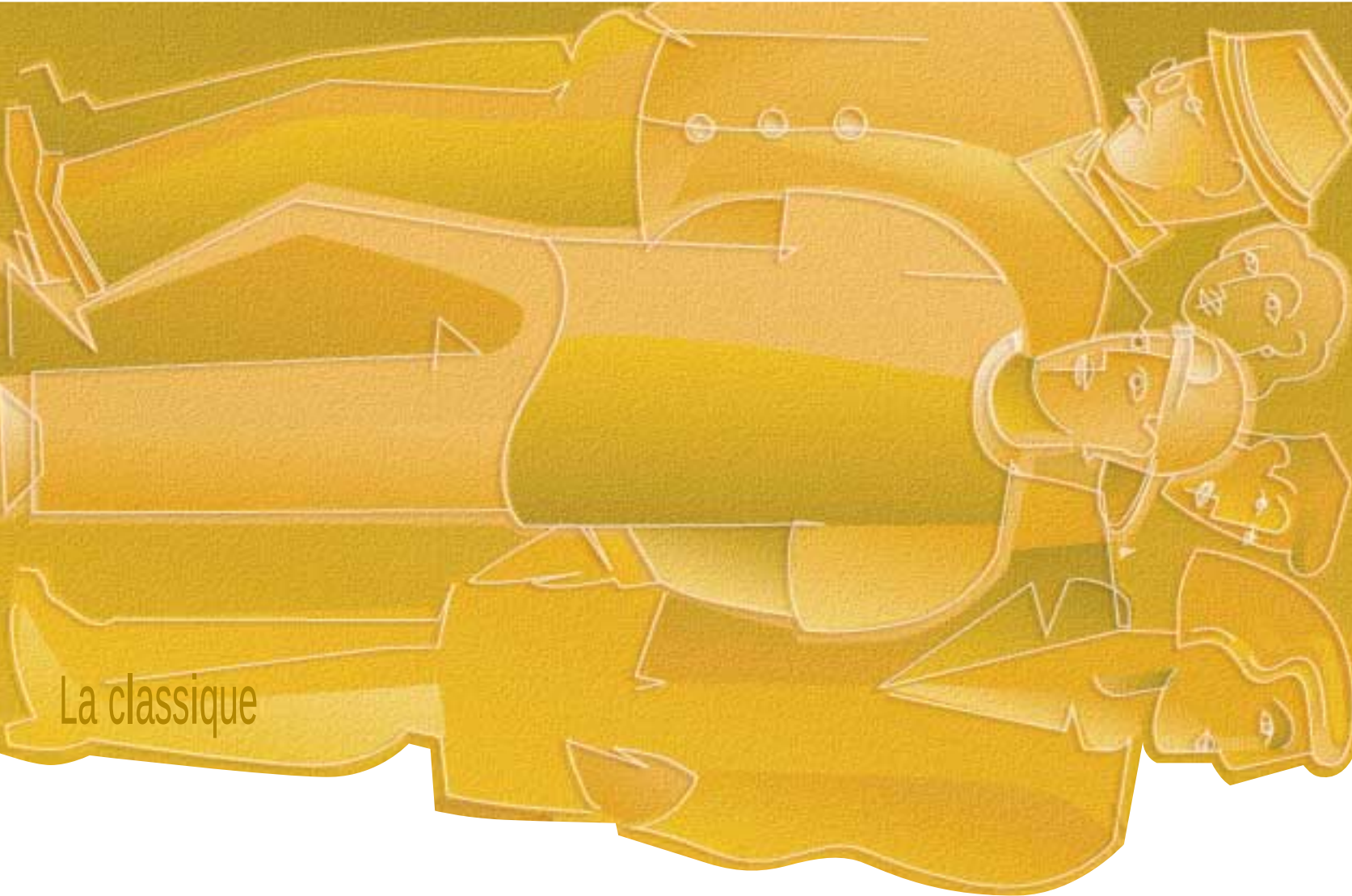
Le présent document vise donc à :

- **mettre à jour les connaissances des médecins sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob ;**
- **leur fournir les renseignements pertinents pour qu'ils puissent informer adéquatement les patients qui devront recevoir une transfusion sanguine sur les risques associés à la maladie de Creutzfeldt-Jakob ;**
- **leur donner l'information pour qu'ils puissent répondre aux questions de leurs patients sur la politique d'exclusion des donneurs appliquée par Héma-Québec et par la Société canadienne du sang relativement à la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ;**
- **les renseigner sur la surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et ainsi faciliter leur contribution à la déclaration de toutes les formes de cette maladie, y compris la variante.**

Qu'est-ce que la maladie de Creutzfeldt-Jakob ?

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une encéphalopathie spongiforme transmissible, probablement due à l'accumulation d'une forme anormale d'une protéine prion dans le tissu cérébral. On distingue deux grandes catégories de la maladie de Creutzfeldt-Jakob :

- **la maladie de Creutzfeldt-Jakob classique (MCJc) ;**
- **la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJv).**


La classique

La maladie de Creutzfeldt-Jakob classique (MCJc)

Décrite pour la première fois dans les années 1920, la maladie de Creutzfeldt-Jakob est une maladie neurodégénérative rare. Elle figure au nombre des démences humaines qui seraient causées par les prions.

Les différentes formes de la MCJc et leur mode de transmission

On connaît trois grandes formes de cette maladie : la forme sporadique, la forme familiale et la forme iatrogène.

La forme sporadique : **D'étiologie inconnue, la forme sporadique représente 85 % des cas de MCJc déclarés. Son incidence varie entre 0,5 et 1 cas par million d'habitants par année.**

La forme familiale : **Décrite surtout dans les familles originaires de l'Europe centrale, elle est observée dans 10 à 15 % des cas signalés. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant. Plus de vingt mutations du gène PrP sont associées à la forme familiale de la MCJc. Actuellement, nous avons la possibilité d'établir le génotype d'une personne pour déterminer le risque qu'elle développe cette forme de la maladie.**

La forme iatrogène : **Elle se rencontre dans moins de 1 % des cas signalés. On l'attribue à la transmission directe de la maladie d'une personne atteinte à une personne non atteinte. La transmission interhumaine a été documentée dans les situations suivantes :**

- **les instruments chirurgicaux utilisés en neurochirurgie et en stéréotaxie ;**
- **les tissus transplantés (greffe de cornée, greffe de dure-mère) ;**
- **l'injection d'extraits de tissus hypophysaires (hormones de croissance et gonadotrophines humaines).**

Des mesures préventives sont mises en place pour réduire les risques associés à ce type de transmission.

Actuellement, il n'existe aucune preuve que la MCJc puisse se transmettre à l'occasion de contacts sociaux, par voie sexuelle ou par transfusion.

Étiologie

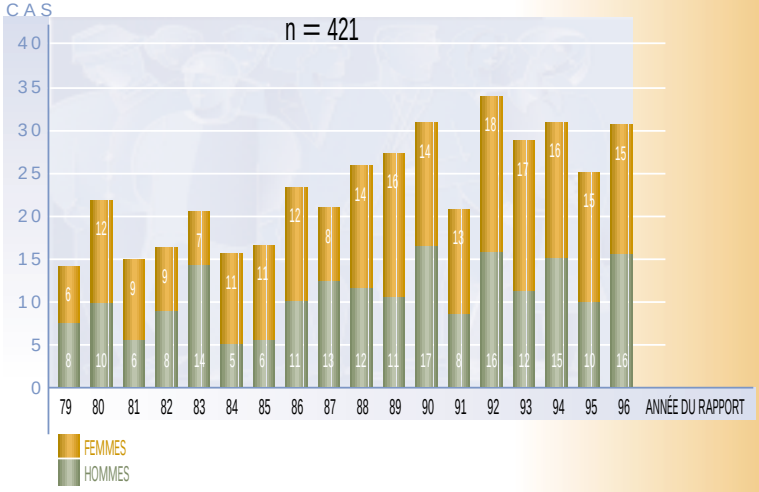
L'hypothèse la plus acceptée est que la maladie soit causée par une forme anormale d'une protéine prion ou *particule protéique infectieuse*. Ce prion serait différent de celui que l'on rencontre à l'état normal au niveau du système nerveux central. Il a la particularité de modifier la conformation des protéines prions avoisinantes. Lorsqu'une personne est infectée, cette protéine anormale s'accumule dans le tissu cérébral et cause la destruction des neurones.

Épidémiologie

La MCJc affecte chaque année de 0,5 à 1 personne par million d'habitants dans le monde. Au Canada, le profil épidémiologique et le taux d'incidence de la maladie demeurent stables et comparables à ce que l'on observe dans le reste du monde. De 1979 à 1996, on a dénombré entre 14 et 34 décès par année (figure 1).

Figure 1

Nombre de décès attribuables à la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada



Source: Site Web de Santé Canada, à l'adresse suivante: www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc

L'âge où l'incidence de la MCJc est à son maximum se situe entre 60 et 69 ans. La période d'incubation est longue : elle varie d'un an et demi à trente ans. Les cas se répartissent également entre les sexes. À ce jour, aucun décès attribuable à la MCJc n'a été signalé au Canada chez les personnes de moins de 30 ans.

Signes cliniques et diagnostic

À l'heure actuelle, aucun test de dépistage n'existe pour détecter la maladie dans la phase pré-symptomatique. Une démence évolutive rapide, des myoclonies et des troubles moteurs progressifs composent le tableau clinique habituel de la MCJc.

Tableau 1

Critères proposés pour la définition d'un cas probable de MCJ sporadique[1]

Une démence évolutive

et

au moins deux des quatre manifestations cliniques suivantes :

- **myoclonies**
- **altérations visuelles ou cérébelleuses**
- **dysfonctions pyramidales ou extrapyramidales**
- **mutisme akinétique**

et

un électroencéphalogramme (EEG) typique au cours d'une maladie, quelle que soit sa durée

et/ou

un test de recherche de la protéine 14-3-3 positif dans le liquide céphalorachidien et une durée inférieure à deux ans des symptômes cliniques précédant la mort

et

des investigations de routine ne devant pas évoquer un autre diagnostic.

1. **Santé Canada,** *Relevé des maladies transmissibles au Canada,* vol. 25, n° 1, 1999, p. 2.

La confirmation du diagnostic se fait habituellement par un examen histopathologique du tissu cérébral obtenu soit par biopsie, soit par prélèvement post mortem, d'où l'importance de solliciter l'autorisation de faire une autopsie de tous les cas présumés d'encéphalopathie mortelle. Lorsque l'autopsie n'est pas possible ou n'est pas autorisée, on peut tenter de faire un prélèvement cérébral post mortem. On déconseille toutefois de faire une biopsie cérébrale, sauf pour poser le diagnostic d'une autre maladie traitable. Récemment, des progrès ont été accomplis dans le domaine du diagnostic et certains tests pourraient être utilisés systématiquement pour diagnostiquer la forme la plus courante de la MCJc, la MCJc sporadique :

- un nouveau test sur le liquide céphalorachidien, le test de recherche de la protéine 14-3-3, semble avoir une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de la MCJc sporadique ;
- la résonance magnétique nucléaire au niveau cérébral peut également servir à diagnostiquer la MCJc sporadique.

Traitement

On ne connaît aucun moyen prophylactique ni aucun traitement pour cette maladie, qui est toujours fatale. La période de survie après l'apparition des symptômes est très courte : elle ne dépasse pas un an en moyenne et se situe le plus souvent entre deux et six mois (80 % des victimes meurent en moins d'un an).

La MCJ classique est-elle transmissible par le sang ?

Actuellement, on s'entend pour considérer que le risque de transmission de la maladie par le sang est négligeable. Vu le peu d'études réalisées dans ce domaine, nous ne pouvons conclure de façon définitive à l'absence totale de risque de transmission de la MCJc par le sang.

Jusqu'ici, aucun cas humain de MCJc n'a pu être relié à une transfusion de sang.

La variante

La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJv)

Au Royaume-Uni, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou *maladie de la vache folle* a été diagnostiquée pour la première fois en 1986. L'ESB est une maladie fatale pour les bovins, qui est probablement aussi causée par une protéine prion anormale. Plusieurs théories sur la cause de l'épidémie d'ESB au Royaume-Uni ont été proposées, dont celle de l'utilisation de moulées faites à base de carcasses de moutons infectés par la tremblante du mouton (maladie à prions des moutons). Depuis 1986, plus de 178 000 cas d'ESB ont été identifiés au Royaume-Uni. Le pic épidémique a eu lieu en 1992-1993, avec plus de 1 000 cas par semaine. Dans les troupeaux, des mesures de contrôle ont ensuite réduit l'incidence à moins de 100 cas par semaine, soit une réduction de plus de 90 %.

Étiologie

En mars 1996, on annonçait au Royaume-Uni l'apparition de 10 cas d'une variante clinicopathologique apparemment nouvelle de la MCJ, qui fut nommée «nouvelle» variante de la MCJ (MCJv). L'association géographique et temporelle avec l'épidémie d'ESB chez les bovins a fait évoquer la possibilité d'un lien causal entre cette épidémie et la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez les humains. Des études expérimentales chez l'animal et des similitudes du profil de glycolysation des prions de l'ESB et de la MCJv soutiennent ce lien de causalité. Ce lien présumé entre la MCJv et l'ESB est de plus en plus accepté par la communauté scientifique. Il semble en effet que ces deux maladies soient causées par le même agent infectieux. On pense que la consommation de viande de bœuf contaminée pourrait être en cause, sans toutefois en avoir la preuve absolue.

Épidémiologie

On ignore actuellement le mode de transmission de la MCJv chez l'homme, la taille de la population exposée ou à risque et la durée de la période d'incubation. Il est donc impossible de prévoir le nombre futur de cas de MCJv. De plus, si la maladie se transmet par l'ingestion de bœuf contaminé par l'ESB, les populations hors du territoire du Royaume-Uni risquent également d'avoir été exposées à l'agent infectieux par suite de l'importation de bovins vivants ou de produits dérivés des bovins provenant de pays touchés par une épidémie d'ESB. D'autres pays européens ont aussi rapporté des cas d'ESB chez leurs bovins, notamment la Belgique, la France, l'Irlande, le Luxembourg, les Pays-Bas, le Portugal et la Suisse. On ne peut donc pas rejeter le risque qu'il se déclare ultérieurement un plus grand nombre de cas.

À l'heure actuelle, l'éventualité d'une épidémie importante de la MCJv dans les 10 ou 20 prochaines années ne peut être écartée.

Au 31 octobre 1999, on dénombrait au total 50 cas de MCJv dans le monde, soit 48 cas au Royaume-Uni, 1 cas en Irlande et 1 cas en France. En décembre 1999, un second cas confirmé de MCJv a été déclaré en France. À ce jour, aucun cas de MCJv n'a été rapporté au Canada ou aux États-Unis.

Signes cliniques et diagnostic

La période d'incubation peut être longue, allant de quelques mois à plusieurs années. À l'heure actuelle, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ne peut être diagnostiquée avec certitude d'après les seuls critères cliniques. Compte tenu de ce que l'on sait des cas confirmés par la neuropathologie, le diagnostic de la MCJv pourra être considéré comme possible chez un patient atteint de troubles neuropsychiatriques évolutifs associant au moins 5 des 6 manifestations cliniques indiquées au tableau 2 et remplissant tous les critères du tableau 3[2].

Tableau 2

Manifestations cliniques utilisées pour la définition d'un cas présumé de MCJv

Symptômes psychiatriques précoces.

Paresthésies ou dysesthésies persistantes précoces.

Ataxie.

Chorée, dystonie ou myoclonies.

Démence.

Mutisme akinétique.

Source : Organisation mondiale de la santé, *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, vol. 73, n° 47, 1998.

Tableau 3

Critères utilisés pour la définition d'un cas présumé de MCJv

Pas d'antécédents de risque d'exposition iatrogène.

Durée des symptômes cliniques > 6 mois.

Âge au début de la maladie < 50 ans.

Pas de mutation du gène PrP.

L'EEG n'a pas de tracé périodique typique.

Les investigations systématiques ne doivent pas faire évoquer un autre diagnostic.

IRM : résonance magnétique cérébrale anormale avec des signes précis.

Source : Organisation mondiale de la santé, *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, vol. 73, n° 47, 1998.

2. **Santé Canada,** *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 25, n° 1, 1999, p. 6–7.

variante

Le diagnostic est extrêmement difficile à poser au moment de l'apparition des symptômes. La MCJv semble atteindre surtout les adultes âgés de moins de 50 ans. Au début, la MCJv entraîne surtout des manifestations d'ordre psychiatrique plutôt que de la démence. Ce sont l'anxiété, la dépression, l'isolement et des changements progressifs dans le comportement. Selon certains auteurs :

> Presque tous les patients ont été envoyés chez un psychiatre au début des manifestations cliniques. Après quelques semaines ou quelques mois, les patients présentent un syndrome cérébelleux conjugué à une ataxie de la démarche et des membres. L'oubli et les troubles de la mémoire font leur apparition souvent tard dans l'évolution clinique de la maladie qui progresse vers l'apparition d'une déficience grave de la cognition et d'un mutisme akinétique dans la majorité des cas[3].

Tout comme pour la MCJc, la confirmation du diagnostic de la MCJv requiert un examen neuropathologique post mortem.

Traitement

Il n'existe aucun traitement ni aucun moyen de mettre fin à la progression de cette maladie. Aucun vaccin ni aucun moyen de dépistage ne sont disponibles. La maladie est toujours fatale. Sa durée varie de quelques mois à quelques années.

La variante de la MCJ est-elle transmissible par le sang ?

On ignore actuellement si cette maladie peut se transmettre par le sang. De nombreuses études expérimentales sont en cours et certaines données nous *laissent croire* que le risque de transmission par le sang de la MCJv serait supérieur à celui de la MCJc.

3. **J. Hoey, A. Giulivi et A.M. Todkill,** « New variant of Creutzfeldt-Jakob disease and blood supply : Is it time to face the music ? », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 159, n° 6, 1998, p. 669-670.

Politique d'exclusion des donneurs de sang
Surveillance

La politique d'exclusion des donneurs de sang ayant séjourné au Royaume-Uni

Les raisons qui ont motivé la politique d'exclusion

- Selon les données actuelles, la MCJv et l'ESB semblent toutes les deux causées par le même agent infectieux.
- Il est vraisemblable que les cas de MCJv résultent de l'ingestion de produits du bœuf contaminés par l'ESB, principalement au Royaume-Uni.
- Aucune donnée ne permet présentement de prédire l'ampleur de l'épidémie de la MCJv.
- Aucune donnée ne permet de se prononcer sur la présence ou l'absence d'un risque de transmission de la MCJv par transfusion sanguine.
- Par mesure de sécurité, le Royaume-Uni a cessé d'utiliser le plasma de ses donneurs dans la fabrication des produits dérivés.
- Le juge Horace Krever, président de la Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada, recommande de prendre des mesures préventives lorsqu'un agent potentiellement pathogène peut être transmis par le sang, même s'il n'existe aucune preuve que des receveurs ont été infectés. Il va jusqu'à dire que si un incident néfaste peut se produire, il faut présumer qu'il se produira. S'il n'y a pas de mesure qui puisse empêcher complètement la transmission du pathogène en cause, on se doit quand même de prendre des mesures qui ne la préviendront peut-être que partiellement.

Décision réglementaire prise par le Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada

Le 17 août 1999, le Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques (BPBR) de Santé Canada a émis une directive semblable à celle qui a été émise par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Cette directive stipule que les personnes ayant séjourné au Royaume-Uni (Angleterre, Écosse, pays de Galles, Irlande du Nord, île de Man et îles anglo-normandes) durant une période cumulative de six mois ou plus entre janvier 1980 et décembre 1996 devront être exclues du don de sang (1996 étant l'année où le Royaume-Uni a implanté un ensemble de mesures afin de contrôler l'exposition de la population à l'ESB). La directive adoptée a pour but de réduire le risque *théorique* de transmission de la maladie sans toutefois compromettre l'approvisionnement en produits sanguins. Santé Canada a pris cette décision en guise de précaution raisonnable, étant donné la nature des risques présents.

Directives des fournisseurs de sang et de produits sanguins

- *Héma-Québec* a mesuré l'effet de cette mesure d'exclusion sur l'approvisionnement en sang au moyen d'un sondage effectué en janvier 1999 auprès de ses donneurs. En excluant les donneurs de sang ayant séjourné cumulativement un mois ou plus au Royaume-Uni depuis 1980, Héma-Québec évalue exclure environ 3 % des donneurs se présentant pour un don. Héma-Québec juge que cette pratique ne compromettra pas les réserves de sang pour la population québécoise. La décision de dépasser la norme exigée par Santé Canada respecte l'esprit de la recommandation du rapport de la commission Krever puisqu'elle ne met pas en péril l'approvisionnement en produits sanguins. Depuis septembre 1999, Héma-Québec applique ce nouveau critère d'exclusion des donneurs.

- *La Société canadienne du sang* **(SCS) a réalisé la même démarche afin de mesurer l'effet de cette mesure d'exclusion. Elle doit utiliser le critère d'un séjour cumulatif de six mois ou plus au Royaume-Uni pour garantir un taux d'approvisionnement équivalent, soit une perte d'environ 3 % de ses donneurs. Pour la SCS, la période couverte par ce critère d'exclusion est également de 1980 à aujourd'hui.**

Tableau 4

Résumé des directives concernant les donneurs ayant séjourné au Royaume-Uni

ORGANISMES RÉGLEMENTAIRES	Durée du séjour au Royaume-Uni	Période de séjour	Effet estimé sur l'approvisionnement
FDA (États-Unis)	**6 mois cumulatifs**	**1980-1996**	
BPBR (Santé Canada)	**6 mois cumulatifs**	**1980-1996**	
FOURNISSEURS			
Société canadienne du sang	**6 mois cumulatifs**	**de 1980 à aujourd'hui**	**↓ 3 %**
Héma-Québec	**1 mois cumulatif**	**de 1980 à aujourd'hui**	**↓ 3 %**

La surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Au Québec, la maladie de Creutzfeldt-Jakob ne fait pas encore partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire (MADO). Néanmoins, la Direction générale de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux, le Comité d'hémovigilance du Québec et Héma-Québec suivent de très près les recherches sur cette maladie.

Santé Canada a mis sur pied le Système de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (SS-MCJ) afin de mieux décrire l'épidémiologie de cette maladie et de déterminer si une personne qui a reçu du sang ou qui a subi une transplantation de tissus ou d'organes risque de développer la MCJ. L'organisme est de plus associé à un projet international visant à étudier la variante de la MCJ et à assurer la surveillance de cette maladie. Santé Canada sera ainsi en mesure d'identifier tout cas qui pourrait survenir au Canada. Au cours des années à venir, le SS-MCJ continuera d'utiliser des méthodes de surveillance active pour rechercher tous les cas de MCJ au Canada et pour faire enquête à leur sujet.

Plusieurs médecins spécialistes (neurologues, neurochirurgiens, neuropathologistes, gériatres et infectiologues) ont été invités à déclarer tout cas suspect ou confirmé de MCJ au SS-MCJ. Toutefois, tout médecin traitant qui souhaite déclarer un cas de MCJ ou obtenir plus d'information à ce sujet peut communiquer avec le SS-MCJ en composant le numéro

1 888 489-2999

De plus, Santé Canada collabore avec des experts nationaux et internationaux à de nombreuses recherches fondamentales sur la MCJ. L'organisme prend des mesures pour lutter contre les maladies à prions, notamment en élaborant des politiques pour traiter la question de la MCJv et du sang et celle de l'utilisation sécuritaire des produits d'origine animale.

POUR EN SAVOIR DAVANTAGE :

Quelques sites Web :

Ministère de la Santé et des Services sociaux
www.msss.gouv.qc.ca/systeme-du-sang

Comité d'hémovigilance du Québec
www.msss.gouv.qc.ca/hemovigilance

Héma-Québec
www.hema-quebec.qc.ca

Santé Canada
www.hc-sc.gc.ca

Société canadienne du sang
www.servicessanguins.ca

Société canadienne de l'hémophilie
www.hemophilia.ca

American Association of Blood Banks
www.aabb.org

U.S. Food and Drug Administration
www.fda.gov

Agence française du sang
www.afs.fr

Le présent document sera mis à jour dans le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux, à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/systeme-du-sang

Pour obtenir d'autres exemplaires de ce document, faites parvenir votre commande

- soit par télécopieur, au numéro : (418) 644-4574
- soit par courriel à l'adresse suivante : communications@msss.gouv.qc.ca
- soit par la poste :
  Ministère de la Santé et des Services sociaux
  Direction des communications
  1075, chemin Sainte-Foy, 16e étage
  Québec (Québec)
  G1S 2M1

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2000
Bibliothèque nationale du Canada, 2000
ISBN 2-550-35792-2

© Gouvernement du Québec
Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

Le présent document sera mis à jour dans le site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux, à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/systeme-du-sang

Québec
Ministère de la Santé et des Services sociaux
Secrétariat du système du sang

99-266-1