

## MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB ET DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE

### Information à l'intention des patients et des familles

*Remarque : Vous trouverez les définitions des termes en italiques dans le glossaire, aux pages 5 et 6*

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

- La *maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)* est une affection neurologique rare, progressive et mortelle. Elle se déclare habituellement vers le milieu ou la fin de la vie adulte et entraîne une diminution rapide des capacités physiques et mentales.
- La *MCJ* est la forme la plus fréquente d'un groupe d'affections nommé *maladies à prions*, lesquelles touchent à la fois les humains et les animaux. Les *maladies à prions* causent des modifications microscopiques caractéristiques dans le tissu cérébral et lui donnent un aspect spongieux. La présence de ces modifications ne peut être confirmée que par examen direct, le plus souvent après la mort.

#### Quels sont les symptômes de la MCJ?

- Les signes et les symptômes de la *MCJ* sont variables; il se peut donc que les membres d'une famille ou les médecins ne les reconnaissent pas de prime abord. Au début, les personnes atteintes peuvent sembler désorganisées, se désintéresser de leurs activités quotidiennes et avoir des trous de mémoire. Comme ces signes sont souvent attribués à une dépression, il n'est pas toujours facile de diagnostiquer la *MCJ* à ce stade.
- Des troubles de l'équilibre et de la coordination entraînent une démarche hésitante ou instable; la détérioration de la vue peut entraîner une vision double ou une incapacité de reconnaître des objets familiers; des troubles de l'élocution peuvent survenir (élocution lente, langue pâteuse). Peu après, les personnes atteintes perdent conscience de leur environnement et dépendent entièrement des autres. Au stade terminal de la maladie, les patients peuvent souffrir d'incontinence urinaire, avoir des mouvements involontaires (spasmes,

tremblements) et, éventuellement, perdre la capacité de parler ou de bouger. Cependant, les symptômes et la durée de la maladie varient d'une personne à l'autre.

- De façon générale, la maladie ne semble pas être très douloureuse ni causer un grand inconfort physique.
- Pour l'instant, il n'existe aucun moyen de guérir ou de traiter les personnes atteintes. La maladie est toujours mortelle, et l'on ne peut que dispenser des soins palliatifs. La plupart des personnes atteintes meurent dans les six mois qui suivent l'apparition des symptômes, mais, dans de rares cas, la maladie peut durer plus de deux ans.
- Une forme encore plus rare de *maladie à prions* héréditaire, le syndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker (*SGSS*), entraîne des symptômes différents de ceux de la *MCJ sporadique*, comme d'importants troubles du sommeil, une grande difficulté à marcher et d'autres modifications microscopiques dans le tissu cérébral. De plus, le *SGSS* évolue plus lentement que la *MCJ sporadique*.

#### Quelle est la cause de la MCJ?

- Les *protéines* sont des éléments essentiels de l'organisme et ont différentes fonctions vitales. Les *maladies à prions* sont causées par une accumulation anormale, dans le cerveau, d'une *protéine* bien précise, la *protéine prion* ou PrP (de l'anglais : *Prion Protein*).
- La *PrP<sup>C</sup>*, forme normale de la PrP, est présente dans la plupart des cellules de l'organisme, mais son rôle exact n'est pas entièrement élucidé. Chez les personnes atteintes de la *MCJ*, certaines *PrP<sup>C</sup>* prennent une conformation anormale : on les appelle alors *PrP<sup>Sc</sup>*. La formation de PrP<sup>Sc</sup> semble nuire d'une certaine manière aux cellules

du cerveau et est presque assurément responsable de la *dégénérescence neuronale* observée dans les *maladies à prions*.

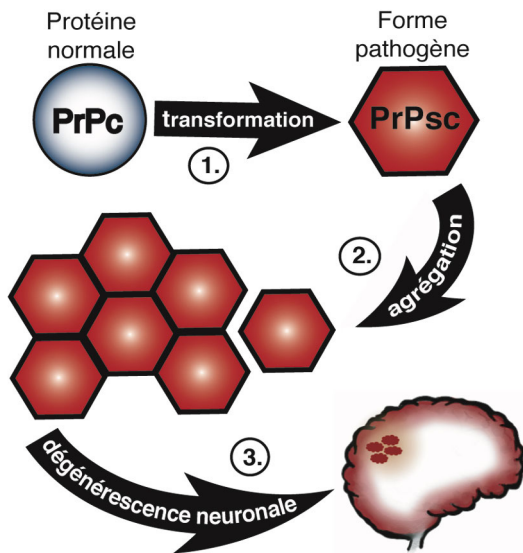


Fig. 1 – La protéine normale se transforme en une forme pathogène et se réplique; le cerveau devient alors spongieux.

- Chez environ 85 à 90 p. 100 des personnes atteintes de *MCJ*, il n'existe pas de cause ni de *facteur de risque* précis (comme l'alimentation, l'emploi ou l'hérédité) qui explique l'apparition de la maladie. C'est ce qu'on appelle la *MCJ sporadique*. Cette forme semble survenir aléatoirement dans la plupart des populations humaines et touche, en moyenne, 0,5 à 1 personne pour un million par année; les victimes sont le plus souvent âgées de plus de 50 ans. Le fait qu'un membre de la famille soit atteint de la *MCJ sporadique* ne signifie aucunement que les autres membres de la famille risquent davantage de contracter la maladie.
- Dans la majorité des 10 à 15 p. 100 des cas restants, la maladie est de nature héréditaire. Elle est alors attribuable à la *mutation* d'un *gène*, le *gène PRNP*, qui contient l'information biologique nécessaire à la fabrication de la PrP. Si l'on trouve une telle *mutation* chez une personne atteinte de la *MCJ* ou d'une maladie semblable, on considère alors que la maladie est due à cette *mutation*. Tous les cas de *SGSS* sont dus à de telles *mutations*.

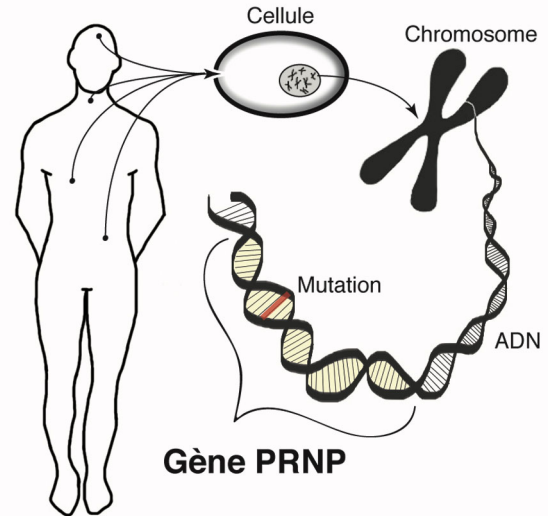


Fig. 2 – Les mutations du *gène PRNP* sont responsables de la *MCJ familiale* (héréditaire).

- Quelques rares cas de *MCJ* sont attribuables à une transmission interhumaine. Ces cas se sont produits dans des circonstances très inhabituelles, après une contamination accidentelle (*MCJ iatrogène*) liée à une greffe de tissus nerveux (*dure-mère*) et à la prise d'hormones qui étaient préparées à partir d'*hypophyses* humaines dans les années 70 et au début des années 80. Depuis 1985, ces hormones sont fabriquées synthétiquement, ce qui élimine le risque de transmission de la *MCJ*. Malgré des recherches approfondies, on n'a jamais pu trouver, au Canada, de cas de *MCJ* lié à des préparations hormonales contaminées. On a cependant recensé quelques cas liés à des greffes de *dure-mère*. Rien ne prouve que la *MCJ* peut être transmise lors des contacts physiques habituels entre les membres d'une famille, entre amis ou entre un patient et le personnel soignant d'un hôpital.
- En 1996, on a découvert une nouvelle *maladie à prions* humaine que l'on a appelée « nouvelle variante de la *MCJ* » (*nv-MCJ*). Depuis sa découverte, cette maladie a entraîné un nombre relativement faible de décès chez les humains au Canada, au Royaume-Uni, en France, en Italie, en Irlande du Nord et aux États-Unis. Au Canada, on a relevé un seul cas de la *nv-MCJ*. Ce cas a été déclaré au Système de surveillance de la *MCJ* (SS-MCJ) en 2002, mais, selon les autorités

sanitaires, la personne atteinte avait contracté la maladie au cours d'un long séjour au Royaume-Uni. Depuis la création du SS-MCJ en 1998, on n'a relevé aucun cas de *MCJ* d'origine canadienne. Bien qu'on en sache encore très peu sur cette nouvelle *maladie à prions*, on croit qu'elle serait attribuable à une exposition (probablement par l'ingestion d'aliments contaminés) à des bovins atteints d'une *maladie à prions* nommée encéphalopathie spongiforme bovine (*ESB*), mieux connue sous le nom de « maladie de la vache folle ».

### Comment la MCJ se transmet-elle au sein d'une famille?

- Il importe de garder à l'esprit que la *MCJ* est la plupart du temps sporadique, c'est-à-dire qu'elle n'est associée à aucun *facteur de risque* connu. Cependant, dans le cas de la *MCJ familiale* (ou *héréditaire*), le *gène* modifié responsable de la maladie chez une personne donnée peut aussi être présent chez d'autres membres de la même famille qui sont pour l'instant en bonne santé. Comme la *MCJ* apparaît vers la fin de la vie adulte, certaines personnes qui présentent le *gène* modifié peuvent le transmettre à leurs enfants sans le savoir.
- Chaque personne possède deux copies du *gène PRNP* (une de chaque parent), qui contient l'information nécessaire à la fabrication de la PrP normale. Dans la forme familiale de la *MCJ*, on s'attend à ce que la maladie se développe si une seule de ces copies est modifiée (si elle subit une *mutation*). Les *porteurs* risquent grandement de contracter la maladie au cours de leur vie, mais il est impossible de savoir quand cela se produira.
- Plus le degré de parenté génétique avec une personne atteinte de la *MCJ familiale* est rapproché, plus les risques de contracter la maladie sont élevés. Ainsi, chez l'enfant, le frère ou la sœur d'une personne atteinte de la *MCJ familiale*, le risque d'être porteur de la *mutation* s'élève à 50 p. 100 (1 sur 2). Pour la nièce ou le neveu de la personne atteinte, le risque est de 1 sur 4, et pour un parent par alliance, il est nul. Dans presque tous les cas, seul un des deux parents est *porteur*, de sorte qu'un côté de la famille sera touché et l'autre, non.

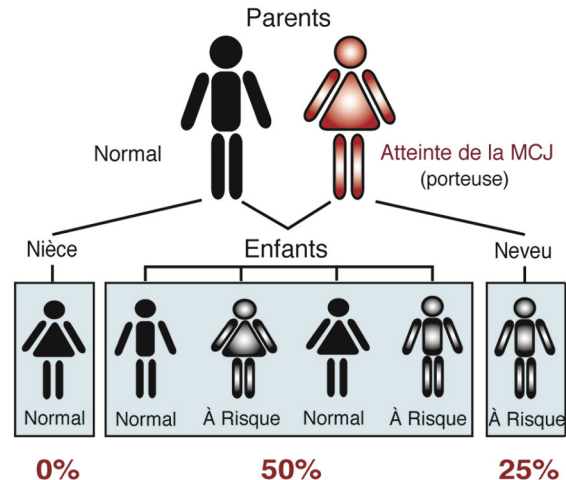


Fig. 3 - Plus le degré de parenté génétique avec une personne atteinte de la *MCJ familiale* (héréditaire) est éloigné, plus le risque de contracter la maladie est faible.

### Comment savoir si la MCJ familiale est présente dans ma famille?

- Le SS-MCJ de Santé Canada offre un test de dépistage de la *MCJ familiale*. Le test est effectué sur un échantillon sanguin et permet de distinguer de façon claire la forme héréditaire de la maladie de sa forme sporadique.
- Si l'on soupçonne que vous ou un membre de votre famille êtes atteints de la *MCJ* et que l'on vous demande de participer au SS-MCJ, on vous demandera également si vous acceptez de subir le test de *dépistage génétique*. Il est recommandé de se prêter à une consultation génétique avant de décider de participer au dépistage et, le cas échéant, après le test de dépistage.
- Comme on analyse, dans le cadre de ce test, la séquence complète du *gène PRNP*, on peut déceler toutes les *mutations* connues du *gène*, de même que les *mutations* plus rares, propres à une famille donnée, qui n'ont pas encore été trouvées chez d'autres victimes de la *MCJ*.
- La plupart des tests de *dépistage génétique* effectués chez des personnes atteintes de la *MCJ* ne révèlent pas la présence de *mutations* héréditaires. Il est donc extrêmement important de faire d'abord subir le test à la personne atteinte, avant de la faire subir aux membres de la famille pour l'instant en bonne santé.

- Le *dépistage génétique* de la *MCJ* peut avoir trois issues :

1. ***On ne trouve aucune mutation du gène PRNP.*** Dans la plupart des cas, une personne atteinte de la *MCJ* a un *gène PRNP* normal. Dans ce cas, on considère que la maladie n'est pas héréditaire, et les membres de la famille du patient ne courent pas plus de risques de contracter la maladie qu'une personne non apparentée. Il n'est donc pas recommandé de poursuivre le *dépistage génétique*.
2. ***On trouve une mutation du gène PRNP dont on sait qu'elle est associée à la forme familiale de la MCJ.*** Si l'on trouve une telle *mutation* chez une personne atteinte, on considère que la maladie est héréditaire. Les membres de la famille du patient risquent alors davantage de contracter la maladie. Dans un tel cas, le *dépistage génétique* est offert à tous les membres à risque de la famille qui désirent savoir s'ils sont *porteurs*.
3. ***On trouve une mutation jusque-là inconnue du gène PRNP.*** Le recours accru au *dépistage génétique* de la forme familiale de la *MCJ* par les familles a fait ressortir, chez un très petit nombre de personnes atteintes de la *MCJ*, des *mutations* extrêmement rares du *gène PRNP*. Dans ces cas, il se peut qu'on observe ces *mutations* pour la première fois, ou encore, qu'on les ait déjà observées, mais chez trop peu de familles pour établir un lien certain avec la *MCJ*. La modification génétique peut alors être la cause de la maladie, mais à moins d'en savoir plus, on ne peut exclure la possibilité qu'il s'agisse simplement d'une variation génétique anodine parmi tant d'autres, sans effet sur la santé et sans rapport avec la maladie. Encore une fois, on ne recommande pas le *dépistage génétique* aux membres de la famille, à moins que des informations nouvelles, comme des rapports médicaux sur d'autres familles, ne permettent d'établir un lien entre la *mutation* et la *MCJ*.

### Que dois-je savoir de plus sur le *dépistage génétique*?

- La participation au *dépistage génétique* est toujours volontaire.
- Il est recommandé de se prêter à une consultation génétique pour discuter des avantages et des inconvénients du *dépistage*. Il s'agit également du seul moyen fiable de découvrir d'autres membres de la famille qui peuvent être à risque. Un *conseiller génétique* vous posera des questions sur vos antécédents familiaux et vous expliquera en détail ce qu'implique le *dépistage génétique*.
- Le but premier du *dépistage génétique* est de déceler la forme familiale de la *MCJ*, car les antécédents médicaux et familiaux d'une personne atteinte peuvent ne pas être concluants. Lorsque la maladie est héréditaire, d'autres membres de la famille peuvent être à risque et vouloir alors subir le *dépistage*.
- Le résultat du *dépistage génétique* de la *MCJ* n'a aucune incidence sur la façon dont on soigne les personnes atteintes et ne permet pas, actuellement, de connaître la durée de la maladie ni de savoir quels symptômes apparaîtront.

### Où puis-je obtenir plus d'information?

La plupart des grands centres de santé du Canada comptent des spécialistes de la médecine génétique. Vous y trouverez des médecins et des conseillers qui pourront vous renseigner sur le *dépistage génétique* chez les personnes atteintes de la *MCJ* et chez les membres à risque de leur famille. Pour savoir comment joindre un spécialiste dans votre région, vous pouvez téléphoner au SS-MCJ, sans frais, en composant le 1 888 489-2999. La présente brochure est également disponible en ligne, à l'adresse suivante :

[www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/hcai-iamss/cjd-mcj/](http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/hcai-iamss/cjd-mcj/)

## Glossaire

**ADN** : Acide désoxyribonucléique. Composant chimique dont sont formés les *gènes*.

**Conseiller génétique** : Professionnel de la santé dont la spécialité est d'épauler les patients et les familles qui sont aux prises avec une maladie héréditaire ou qui sont à risque. Ils aident les patients et les familles à comprendre leur état, les risques et les avantages d'un *dépistage génétique* et les conséquences des résultats du dépistage.

**Dégénérescence neuronale** : Processus pathologique progressif caractérisé par la perte de l'intégrité des cellules et des tissus du système nerveux.

**Dépistage génétique** : Méthode de diagnostic qui vise à cerner les *mutations* associées à des maladies et qui permet de savoir si une personne en est *porteuse*.

**Dure-mère** : Tissu nerveux d'origine humaine utilisé au cours d'interventions neurochirurgicales, pour favoriser la guérison. Il s'agissait, par le passé, d'un véhicule de transmission de la *MCJ iatrogène*.

**ESB** : Encéphalopathie spongiforme bovine. *Maladie à prions* des bovins décrite pour la première fois en 1986 et mieux connue sous le nom de « maladie de la vache folle ». On a établi un lien entre les cas de *nv-MCJ* et l'exposition aux produits de viande provenant d'animaux atteints de l'*ESB*.

**Facteur de risque** : Caractéristique d'une personne ou élément auquel elle est exposée qui accroît les risques de contracter une maladie.

**Gène** : Segment d'une molécule d'*ADN* contenant de l'information codée sur la structure d'une *protéine*.

**Hypophyse** : Petite glande située à la base du cerveau. Elle produit diverses substances nécessaires à la croissance normale et au bon fonctionnement de l'organisme.

**Maladies à prions** : Groupe d'affections neurodégénératives mortelles touchant les humains ou les animaux, causées par des modifications pathologiques dans le cerveau dues à l'accumulation de la *protéine prion* (PrP). Ce type de maladie entraîne une détérioration rapide des capacités mentales et physiques.

**MCJ** : Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Forme la plus fréquente des *maladies à prions* humaines.

**MCJ familiale (ou héréditaire)** : Forme de la MCJ résultant de *mutations* du *gène PRNP*.

**MCJ iatrogène** : Forme de la *MCJ* résultant d'une transmission interhumaine accidentelle dans un contexte médical.

**MCJ sporadique** : Forme la plus fréquente de la *MCJ*, dont les *facteurs de risque* sont inconnus.

**nv-MCJ** : Nouvelle variante de la *MCJ*. Découverte en 1996, elle a touché des résidents du Royaume-Uni, de la France, de l'Irlande du Nord, de l'Italie, des États-Unis et du Canada et est liée à une exposition à l'*ESB*.

**Mutation** : Modification de la structure d'un *gène*. Elle peut entraîner la modification de la structure d'une *protéine* codée par le *gène* et causer ainsi une maladie.

**Porteur** : Personne saine dont l'*ADN* contient un *gène* modifié qui peut provoquer une maladie.

**PRNP** : *Gène* codant la *protéine prion* humaine.

**Protéines** : Molécules fabriquées par tous les êtres vivants. Elles sont responsables des fonctions cellulaires et tissulaires. Chez l'humain, on dénombre des dizaines de milliers de variétés de *protéines*, toutes codées par un *gène*.

**PrP<sup>C</sup>** : Forme normale de la *protéine prion*; elle ne cause pas de maladie.

**PrP<sup>Sc</sup>** : Forme anormale de la *protéine prion*, responsable des *maladies à prions*.

**SGSS** : Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. *Maladie à prions* humaine très rare, dont certaines caractéristiques diffèrent de celles de la *MCJ*.

**Trait héréditaire** : Caractéristique causée par des variations de l'*ADN*, transmise de parent à enfant.