



Pourquoi procéder à la surveillance de la détérioration intellectuelle et neurologique évolutive (DINE) dans la population pédiatrique?

D. Keene

La surveillance de la détérioration intellectuelle et neurologique évolutive (DINE) dans la population pédiatrique est une extension du programme de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Elle vise à garantir la détermination complète de cette maladie rare par l'examen d'une population de patients pédiatriques à la présentation similaire, soit la détérioration intellectuelle et neurologique évolutive. L'objectif secondaire de cette surveillance élargie consiste à obtenir des données qui s'imposent sur la fréquence de ces troubles dans la population canadienne.

Pour être inclus dans cette étude de surveillance, le patient doit être âgé de 18 ans ou moins. Il doit présenter des symptômes certains de perte intellectuelle (habileté cognitive ou de développement) et neurologique évolutive (habileté motrice). Les patients dont les troubles non évolutifs sont associés à un retard intellectuel, à des convulsions chroniques, à des anomalies chromosomiques, à des tumeurs cérébrales, à des lésions cérébrales post-traumatiques et à des encéphalopathies non évolutives causées par des troubles métaboliques congénitaux sont exclus du programme.

En raison de la récente flambée d'encéphalopathie spongiforme bovine, ou « **maladie de la vache folle** » au Royaume-Uni et de son lien avec la variante de la MCJ, on s'est demandé dans le monde entier si la MCJ pouvait avoir un réservoir animal transmissible aux humains. La variante de la MCJ diffère dans sa présentation clinique de la forme sporadique (classique) et iatrogène.

La **forme classique (sporadique)** se présente comme une démence évolutive rapide accompagnée de myoclonie sensible aux stimulus, de cécité corticale, de signes pyramidaux et extrapyramidaux et d'ataxie cérébelleuse. Son apparition est insidieuse et ses symptômes sont souvent vagues, comme la dépression, la lassitude et la perte de poids. En général, cette maladie se manifeste tardivement, rarement avant 30 ans.

Les **formes iatrogènes** ont été observées après l'injection d'hormones de croissance extraites de l'hypophyse de cadavres ou de greffes de dure-mère provenant de donneurs défunts. Le portrait clinique est semblable à celui de la forme sporadique (classique) de MCJ, sauf que son apparition est possible chez les adolescents.

RESSOURCES



Récemment, un cas de MCJ iatrogène a été confirmé au Canada chez un adolescent après une greffe de dure-mère provenant d'un donneur décédé.

La **variante de la MCJ** fait son apparition à la fin de l'adolescence (16 à 18 ans). Souvent les symptômes sont de vagues changements de comportement, suivis, en l'espace de quelques mois, d'ataxie, de choréathétose, de démence évolutive et de myoclonie. Le décès en résulte au bout de quelques années. On n'observe aucun contact antérieur avec des sources de la forme iatrogène de la MCJ. L'ÉEG ne révèle pas les observations classiques de la forme sporadique (c'est-à-dire les complexes périodiques généralisés). Il est souvent normal ou comporte des ralentissements non spécifiques en arrière-plan. L'examen pathologique du cerveau démontre des changements spongiformes et des plaques de protéines à prion semblables à celles des formes sporadiques et iatrogènes. Les changements spongiformes sont plus évidents dans les noyaux gris centraux et le thalamus.

Depuis 1994, sept cas de la variante de la MCJ ont été déclarés au programme de surveillance de la MCJ au Royaume-Uni. L'âge d'apparition varie entre 14 et 18 ans. Le décès se produit en l'espace de 36 mois.

La MCJ et la variante de la MCJ font partie des maladies à prion. Ces maladies peuvent être transmises à des animaux de laboratoire après une inoculation ou une exposition dans le régime. On pense que l'agent transmissible est un prion, une particule infectieuse protéinogène. Ce type de particule peut se multiplier dans l'hôte pendant plusieurs mois ou plusieurs années et modifier le produit génique normal. Il est dénué d'acide nucléique.

Les caractéristiques propres à ces maladies demeurent le mécanisme aberrant des protéines à prion (PrP). Ces PrP sont codées par un gène hôte à copie unique présent et exprimé de la même façon dans un hôte normal que dans celui qui développe la maladie. Le gène de codage se trouve sur le bras court du chromosome 20.

En cas de maladie, le gène PrP subit des mutations et s'accumule dans le cerveau sous forme de plaques de PrP. Les formes héréditaires de MCJ se sont déclarées tard dans la vie. Les mutations associées à la maladie à prion héréditaire ont été décelées aux codons 102, 105, 117, 145, 178, 180, 198, 200, 210, 217, 232 et dans les insertions. La MCJ sporadique et iatrogène a été décelée chez des individus susceptibles génétiquement et homozygotes pour le polymorphisme commun de protéines au codon 129 de PrP, soit méthionine ou valine. Dans la nouvelle variante de la MCJ, on a découvert que le codon 129 est homozygote pour la méthionine, tout comme dans le cas de la MCJ sporadique.

Le diagnostic différentiel d'un patient qui présente une détérioration neurologique et intellectuelle dépend de l'âge de la présentation et, souvent, du sexe. Les étiologies possibles sont nombreuses et impossibles à couvrir complètement ou même convenablement dans le présent type de communication. Fondamentalement, elles peuvent comprendre les groupes de maladies suivants : maladies à virus lent, troubles métaboliques, encéphalopathies spongiformes et toxines. Des exemples de maladies à virus lent incluent la panencéphalite sclérosante subaiguë (PSS) et le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Les troubles métaboliques neurodégénératifs peuvent se diviser en ceux qui touchent la matière grise, la substance blanche ou le



Pourquoi procéder à la surveillance de la détérioration intellectuelle et neurologique évolutive (DINE) dans la population pédiatrique? (suite)

noyau central. Les troubles de la matière grise se manifestent souvent par des convulsions ou de la démence. Ils incluent la lipofuscinose juvénile, une variante de la gangliosidose GM2 de l'adulte et l'épilepsie myclonique du corps de Lafora. Les troubles de la substance blanche se présentent comme une spasticité et une baisse du degré de lucidité. L'adrénoleucodystrophie et la leucodystrophie métachromatique juvénile sont des exemples de troubles de la substance blanche. Les troubles du noyau central se présentent souvent comme des dyskynésies évolutives. La chorée de Huntington, la maladie de Hallervorden-Spatz et la maladie de Wilson en sont des exemples. Des troubles neurologiques évolutifs plus diffus peuvent être associés à des maladies métaboliques comme la mucopolysaccharidose et les troubles de la mitochondrie (p. ex., MELAS).

Les encéphalopathies évolutives causées par l'exposition à une toxine environnementale et qui se présentent par une détérioration du degré de lucidité sont rares. L'utilisation intrathécale de méthotrexate dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, la postradiation crânienne et l'exposition aux métaux lourds en sont des exemples.

À ces diagnostics différentiels s'ajoutent les encéphalopathies spongiformes, car la variante de la MCJ représente une forme rare et nouvelle de ce type de maladie. L'élargissement de la surveillance de la MCJ pour inclure la détérioration intellectuelle et neurologique évolutive dans la population pédiatrique a été établi pour s'assurer que le dépistage de cette maladie rare est complet au Canada.

L'objectif secondaire de la surveillance de la DINE dans la population pédiatrique consiste à colliger des données sur l'incidence ou la prévalence possible de ces troubles neurologiques rares. À partir de ces données, il sera possible d'établir la faisabilité d'entreprendre des études d'intervention spécifiques, que ce soit sous forme de traitement précis ou de prévention de l'occurrence de la maladie. De plus, on pourrait alors établir le profil de la maladie, ce qui permettrait de mieux défendre ce groupe de patients afin qu'ils reçoivent les ressources nécessaires pour leurs soins et que leur famille soit soutenue.

Points principaux

- La DINE a permis de repérer un nouveau cas de MCJ iatrogène chez l'enfant au Canada.
- La forme iatrogène de la MCJ s'observe encore dans la population infantile et adolescente.
- Chez les adolescents, la présentation clinique de la variante de la MCJ diffère de celle de la forme sporadique chez l'adulte.
- Certaines caractéristiques de la variante de la MCJ sont semblables à celles d'autres troubles de détérioration intellectuelle et neurologique évolutive dans la population infantile et adolescente.
- Les données de surveillance peuvent permettre l'élaboration de nouvelles études d'intervention.

RESSOURCES