# La panencéphalite sclérosante subaiguë en perspective

**W. Walop**

Trois formes différentes d'infections du système nerveux central s'associent au virus morbilleux : l'encéphalite postinfectieuse aiguë, l'encéphalite infectieuse évolutive aiguë (également désignée encéphalite morbilleuse à inclusions intranucléaires [EMII]) et la panencéphalite sclérosante subaiguë (PSS)[1]. L'encéphalite postinfectieuse est considérée comme une réaction auto-immune, l'EMII se manifeste par une attaque directe du virus sur les cellules cérébrales et la PSS est une infection virale lente du système nerveux central, qui provoque généralement un décès en l'espace de quelques mois ou de quelques années[2].

**Le vaccin antimorbilleux peut-il provoquer une EMII?**

Entre 1995 et 1998, aucun cas confirmé de PSS n'a été déclaré au Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP). En 1999, cependant, deux cas confirmés ont été repérés grâce au PCSP. Ils étaient étayés par un ratio très élevé d'IgG dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien en présence de manifestations cliniques types[3].

Une déclaration de cas d'EMII au Canada causé par la souche vaccinale du virus morbilleux a aussi été publiée en 1999[4]. Un enfant de sexe masculin apparemment en bonne santé et sans antécédent de rougeole a reçu le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons à l'âge d'un an environ. Huit mois et demi plus tard, on diagnostiquait chez lui une EMII, et il mourait 51 jours après son hospitalisation. Cette maladie s'associe à une immunodéficience et se manifeste généralement de un à sept mois après l'infection au virus morbilleux. Sur les biopsies du cerveau, des antigènes morbilleux ont été décelés par coloration immuno-histochimique, et leur présence a été confirmée par une réaction en chaîne de la polymérase à transcription inverse. On a établi que ces antigènes provenaient des souches vaccinales Moraten et Schwarz et non de virus sauvages de génotype A connus. Après des explorations plus approfondies, on a découvert que l'enfant présentait une anomalie de la partie humorale du système immunitaire sous forme de grave carence des lymphocytes T8 et de dysgammaglobulinémie.

Les auteurs ont conclu : «La plupart des états d'immunodéficience primaire chez les enfants sont décelés avant l'âge du vaccin RRO, et pour ces enfants, le virus vivant devrait être évité. De toute évidence, une issue grave comme celle qui a été observée chez ce patient est d'une extrême rareté, et ce rapport ne devrait pas entraîner de modifications aux pratiques actuelles d'immunisation[2].»

RESSOURCES

## La PSS existe-t-elle encore?

La PSS se manifeste comme une détérioration intellectuelle évolutive, une myoclonie, des troubles moteurs, un coma et la mort[5]. Le délai moyen entre l'exposition et l'apparition de la PSS varie de sept à douze ans, tandis que l'âge moyen d'apparition est de neuf ans. Les découvertes de laboratoire et les données épidémiologiques ont toutes deux relié la PSS à l'exposition au virus morbilleux. Avant l'implantation de la vaccination antimorbilleuse, la PSS était une complication rare de l'infection morbilleuse, avec une incidence de un cas pour 100 000 habitants[5]. Depuis l'adoption des programmes d'immunisation, l'incidence de PSS après une infection morbilleuse a subi une baisse considérable, chutant à 0,06 cas pour 1 000 000 d'habitants aux États-Unis[2].

Une étude cas-témoin menée en Israël comparant les Juifs sépharades et les Arabes aux Juifs hassidim a permis de repérer les facteurs de risque suivants de PSS : infection morbilleuse précoce, grosse famille, entassement au domicile, mère âgée, aînés d'une famille multiple, parents peu scolarisés, activités culturelles limitées et naissance en milieu rural[6].

Parce que la PSS n'est qu'une maladie neurologique dégénérative parmi d'autres, il faut une grande suspicion diagnostique pour la déceler. Il est essentiel de suivre tous les cas présumés par des explorations de laboratoire pour établir un cas confirmé de PSS. Le taux d'anticorps d'IgG morbilleux dans le sérum et le liquide céphalorachidien devrait être évalué. La véritable valeur des titres est préférable à des termes plus généraux, comme positif ou négatif. Étant donné l'éradication de rougeole indigène au Canada grâce aux programmes généralisés de vaccination, la collecte de spécimens de tissus cérébraux s'impose après le décès de tous les cas présumés de PSS afin de déceler le virus.

Les biopsies du cerveau peuvent être examinées afin de déceler l'ARN du virus morbilleux par réaction en chaîne de la polymérase à transcription inverse. Le séquençage de l'ADN des nucléoprotéines virales ou des gènes d'hémagglutinine qui s'ensuit permet de différencier les souches vaccinales des souches sauvages[7]. Au Canada, le Laboratoire des exanthèmes viraux du Bureau de microbiologie exécute la différenciation des souches vaccinales par rapport aux souches sauvages du virus morbilleux, du virus de la rubéole et du virus varicelle-zoster.

Le résumé suivant portant sur la PSS a été modifié à partir du site Web de la *Pediatric Database* (PEDBASE)[8], bien que pour obtenir un cas confirmé de PSS pour le Programme de surveillance active des effets secondaires associés au vaccin (IMPACT), il est essentiel de déceler l'antigène du virus antimorbilleux à la biopsie du cerveau.

## Que faut-il pour confirmer un cas de PSS (PEDBASE)?

*Pathogenèse :*

1. Antécédents
    a. La pathogenèse consiste en l'accumulation de virus morbilleux incomplets qui ne peuvent être évacués par les mécanismes des lymphocytes B ou T.

## *La panencéphalite sclérosante subaiguë en perspective (suite)*

b. Les génomes morbilleux dans la PSS sont plus gros et contiennent de multiples mutations.
c. La maladie commence dans la matière grise corticale, se transmet dans la matière grise et blanche sous-corticale, puis dans les structures inférieures

*Pathologie :*

2. Inclusions intranucléaires
   a. Inflammation, nécrose, gliose et cicatrisation.
   b. La panencéphalite touche la matière grise et blanche corticale et sous-corticale et les vaisseaux sanguins, ce qui provoque une augmentation progressive du nombre de cellules gliales.

*Caractéristiques cliniques :*

3. Évolution clinique
   a. Première phase clinique : Changements comportementaux
      - apparition insidieuse,
      - modifications subtiles du comportement et diminution de la qualité du travail scolaire :
        - agressivité,
        - repli sur soi,
      - suivi d'un comportement ouvertement bizarre et de démence,
      - maux de tête occasionnels.
   b. Deuxième phase clinique : Changements neurologiques
      - convulsions
        - myocloniques et symétriques touchant les muscles axiaux,
        - crise de grand mal généralisée par la suite,
      - troubles du mouvement
        - ataxie cérébelleuse, chorée, choréoathétose, dystonie, paralysie bulbaire évolutive, spasticité
      - modifications optiques
        - choriorétinite, pigmentation maculaire, atrophie optique, œdème papillaire, rétinopathie
      - la démence évolue pour devenir une stupeur, puis un coma dans des postures de décortication flasque ou spastique.

*Explorations :*

4. Sérologie
   a. IgG et IgM du virus morbilleux
5. Liquide céphalorachidien
   a. Fractions d'IgG et d'IgM élevées au virus morbilleux à l'électrophorèse oligoclonale
   b. Numération cellulaire normale
   c. Protéine totale normale ou élevée
6. Biopsie du cerveau
   a. Antigène du virus morbilleux

7. Électroencéphalographie
   a. Première étape : Ralentissement modéré non spécifique
   b. Deuxième étape : Épisodes de «suppression des bouffées»; ondes longues et courtes à haute amplitude se reproduisant à intervalles de trois à cinq secondes sur fond lent
8. Études d'imagerie
   a. Tomodensitométrie et IRM
      - atrophie corticale variable et élargissement ventriculaire
      - étude normale ou lésions focales uniques ou multiples de faible densité sur la matière blanche

## Quelques résumés de la documentation scientifique tirés de Medline

**Titre** : La panencéphalite sclérosante subaiguë de l'adulte : Des rapports de cas et un examen de la documentation scientifique.
**Auteurs** : Singer C, Lang AE, Suchowersky O
**Adresse** : Département de neurologie, faculté de médecine de l'université de Miami, FL 33136, USA.
**Source** : *Mov Disord* 1997 May; 12(3): 342-53
**Résumé** : On pense que la panencéphalite sclérosante subaiguë (PSS) est surtout un trouble de l'enfance et de l'adolescence, et elle n'est pas toujours dépistée rapidement lorsqu'elle se présente plus tard. Selon les rapports précédents, la PSS de l'adulte aurait des caractéristiques atypiques. Nous avons ajouté deux cas à la documentation existante sur la PSS de l'adulte, nous les avons comparé à des présentations juvéniles plus classiques et nous avons examiné attentivement les rapports publiés après l'établissement du lien étiologique avec le virus morbilleux. Les patients adultes atteints de PSS sont d'un âge moyen de 25,4 ans (plage de 20 à 35 ans). La proportion d'antécédents d'exposition à la rougeole négatifs ou non documentés par les auteurs est plus élevée que chez les enfants. Ceux qui ont des antécédents d'exposition à la rougeole tendent à l'avoir contractée plus tôt (à moins de trois ans) ou plus tard (à plus de neuf ans) qu'à l'âge habituel. En cas d'infection primaire connue, des intervalles remarquablement longs entre l'épisode de rougeole et l'apparition de PSS sont documentés, variant entre 14 et 22 ans. Aucun des cas suivis n'avait été vacciné contre la rougeole. Les symptômes oculaires étaient très courants, huit des 13 cas étudiés ayant une présentation purement ophtalmologique, tandis que seulement deux des patients présentaient des modifications comportementales. Bien que l'évolution de la maladie ait été évolutive et fatale dans la majorité des cas, le taux de rémission spontanée semble plus élevé que dans la population infantile. Les myoclonies, l'hémiparésie spastique, la bradykinésie et la rigidité représentent les principales manifestations motrices. La neuropathologie a révélé une atteinte de la matière grise corticale et sous-corticale, surtout dans les lobes occipitaux, le thalamus et le putamen. L'importance de reconnaître le spectre des présentations potentielles de PSS et de poser un diagnostic plus précoce s'accroîtra à mesure que des traitements plus efficaces deviendront disponibles.

**Titre** : Le virus morbilleux dans le cerveau.
**Auteurs** : Norrby E, Kristensson K
**Adresse** : Centre de microbiologie et de biologie des tumeurs, Institut Karolinska, Stockholm, Suède

## *La panencéphalite sclérosante subaiguë en perspective (suite)*

**Source** : *Brain Res Bull* 1997; 44(3): 213-20
**Résumé** : Le virus morbilleux peut donner trois formes d'infections du système nerveux central, soit l'encéphalite postinfectieuse aiguë, l'encéphalite infectieuse aiguë évolutive et la panencéphalite sclérosante subaiguë (PSS). D'après les interprétations, la maladie postinfectieuse aiguë reflète une réaction auto-immune. La forme aiguë évolutive de maladie cérébrale, également désignée encéphalite à inclusions intranucléaires, reflète une attaque directe du virus dans des conditions ayant favorisé le recul de l'immunité à médiation cellulaire. La forme évolutive tardive de panencéphalite (PSS) a été analysée en détail. Des études génétiques moléculaires récentes ont permis d'établir un groupe de mécanismes d'après lesquels une expression défectueuse de la matrice, de la fusion ou des protéines d'hémagglutinine peut susciter une persistance virale dans les cellules cérébrales, sous une forme non repérable par les mécanismes de surveillance immunitaire. De nombreux aspects des interactions entre les cellules et le virus ont été examinés grâce à la culture d'explants de cellules neuronales d'origines humaine et animale. Certaines observations sont examinées. Des animaux de laboratoire, et surtout des rats, ont été utilisés pour établir des systèmes selon lesquels il est possible d'étudier le phénomène, essentiel à l'évolution des infections au virus morbilleux aigu ou persistent du cerveau. Toute une gamme de mécanismes au potentiel important sont soulignés et commentés. Récemment, on s'est servi de souris présentant des défauts génétiques des fonctions immunitaires pour évaluer les conséquences de l'initiation et de la dissémination de l'infection virale dans le cerveau.

**Titre** : La panencéphalite sclérosante subaiguë fulminante : Un rapport de cas et un examen de la documentation
**Auteurs** : PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R
**Adresse** : Département de pédiatrie, Brookdale University Hospital and Medical Center, Brooklyn, NY 11212-3198, États-Unis.
**Source** : *Clin Pediatr Phila* 1997 Mar; 36(3): 149-54
**Résumé** : Nous décrivons un jeune garçon de milieu urbain souffrant d'une panencéphalite sclérosante subaiguë (PSS) fulminante atypique. Cet enfant a contracté la rougeole à trois ans même s'il avait été vacciné contre la rougeole pendant la première enfance. La documentation scientifique décrivant la PSS aiguë est examinée et résumée. Ce rapport réitère le besoin d'inclure la PSS comme possibilité diagnostique en cas de processus encéphalopathiques aigus. Le pronostic lugubre de la PSS souligne davantage le besoin de vacciner et de revacciner contre la rougeole tous les enfants qui ont été vaccinés pour la première fois avant l'âge de 15 mois.

**Titre** : La panencéphalite sclérosante subaiguë
**Auteur** : Gascon GG
**Adresse** : Département de neurologie, université Brown, Rhode Island Hospital, Providence, États-Unis.
**Source** : *Semin Pediatr Neurol* 1996 Dec; 3(4): 260-9
**Résumé** : La panencéphalite sclérosante subaiguë (PSS), une maladie neurodégénérative causée par une infection «à virus lent» persistante avec un virus morbilleux mutant, est endémique dans une grande partie des pays en voie de développement. Son incidence augmentera aux États-Unis, non seulement chez les immigrants, mais également à cause de l'épidémie de rougeole de 1988 à 1990. Ce rapport examine la pathogenèse, les diagnostics cliniques et de laboratoire et les futures perspectives de traitement et de prévention.

RESSOURCES

## Références


1. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Res Bull* 1997;44:213-20.
2. Subacute Sclerosing Panencephalitis Surveillance – United States. *MMWR Weekly* 1982;31(43):585-8.
3. Programme canadien de surveillance pédiatrique. *Résultats 1999*. 1999:16-8.
4. Bitnun A, Shannon P, Durward A, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999;29:855-61.
5. Redd SC, Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. (ed.). *Vaccines*. 3rd ed. Toronto: W.B. Saunders Company, 1999:222-66.
6. Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Acta Neurol Scand* 1998;98:49-54.
7. OMS. Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 1998;73:265-72.
8. http://www.icondata.com/health/pedbase/files/SUBACUTE.HTM


09/2000