



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE  
RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 347

# Encéphalopathie spongiforme transmissible type maladie de Creutzfeldt Jakob à propos d'un Cas

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : 12/02/2020*

PAR

**Madame Haifa Bargui**  
*Née le 13 juin 1993 à Tunis*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Encéphalopathie spongiforme transmissible; maladie de Creutzfeldt Jakob; maladie dégénérative; prion; syndrome confusionnel

**Membres du Jury** :

**Monsieur Ali BENOMAR**

Professeur de Neurologie

**Monsieur Ahmed BOURAZZA**

Professeur de Neurologie

**Monsieur Mohamed KADIRI**

Professeur de Psychiatrie

**Monsieur Abdelkader BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Co-rapporteur**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<b><i>Doyen</i></b>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i></b>	<b>Professeur Brahim LEKEHAL</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i></b>	<b>Professeur Toufiq DAKKA</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i></b>	<b>Professeur Younes RAHALI</b>
<b><i>Secrétaire Général</i></b>	<b>Mr. Mohamed KARRA</b>

**\* Enseignants Militaires**

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\* Enseignants Militaires

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH EI Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamy  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

\* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* Enseignants Militaires

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\* Enseignants Militaires

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

\* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* Enseignants Militaires



---

# DEDICACES

---



## **A mes parents Houda et Abderrahmen**

**Maman Hadhoud** , la plus douce , la plus belle de l'univers du monde intersidéral , tu m'as enseigné le sens de la vie , la patience , et la persévérance ,tu as illuminé ma vie et tu la rends encore plus belle et plus admirable . A toi , j'écris des poèmes et je dessines des champs de fleurs , qui , elles , deviennent jalouses de toi ! à toi , je suis reconnaissante à tout ! à ton sourire je donnerai tout ! Que Allah te protège et te garde pour nous. je t'aime maman .

**Papa** , tu es le plus parfait des papas , tu m'as toujours guidé au bon chemin et avec ton grand cœur doux et remplis d'amour , tu m'as infiniment soutenu et relevé aux moments les plus difficiles de ma vie .. cette thèse n'est que l'ultime gratitude de tous les sacrifices que tu m'as fait sans que je ne puisse un jour te le rendre à plein . Que Allah te garde et te procure toute la santé . je t'aime papa .

***A ma sœur jumelle Mayssa ,***

*Les mots ne sont jamais assez pour t'exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers toi, tu m'as toujours épaulé et soutenu sans retour , ta générosité et ton grand cœur , tes mots d'encouragements et ton dévouement pour moi me rendent encore plus fière d'être ton âme sœur . je vais toujours , profondément , infiniment t'aimer ma chère .*

***A ma grande sœur Ghada , son mari Yassine et la petite princesse***

***Elyne ;***

*Ma sœur tu es toujours pour moi l'exemple à suivre , que j'admire chaque jour , et la refuge quand tout me semble difficile , je te dois toute la gratitude d'être tout le temps à mes cotés et de me supporter.. je vous dédie cette thèse avec amour , vous êtes notre joie de vivre et le sourire incontournable qui nourrit la famille .*

***A mes petites sœurs Isra et Fatma***

*Merci d'être encore et encore les deux plus belles et les plus cools des sœurs , à vous je dois mes moments de fous rires et de joie . Je vous adore .*

***A ma grande famille ,mes grandes mères , mes oncles et mes tantes et leurs maris , je suis reconnaissante à votre présence à mes cotés durant tout mon parcours .***

***A tous mes amis Marocains , Tunisiens , Palestiniens , Libanais , Syriens , Erythréens .. vous étiez pas à pas à me soutenir et à partager avec moi les plus beaux des souvenirs .***

*Je vous dédie tous , avec une grande joie , une profonde reconnaissance et un éternel amour, le fruit de ce travail .*



---

# REMERCIEMENTS



***A mon Maître et Président de thèse***

***Professeur Ali BENOMAR***

***Professeur de Neurologie***

*Je suis très honorée par votre présence dans la présidence de mon jury de thèse. Je vous présente tout mon respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité pour vos étudiants. Je vous prie, cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage à ma grande estime et profonde gratitude.*

***A mon Maître et Rapporteur de thèse***

***Professeur Ahmed BOURAZZA***

***Professeur de Neurologie***

*Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre encadrement tout au long de cette thèse , pour votre disponibilité permanente et votre rigueur de travail ,Veuillez trouver ici l'expression de ma considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

***A mon Maître , Co-rapporteur et Juge de thèse***

***Professeur Mohammed KADIRI***

***Professeur de psychiatrie***

*J'ai été touché par la grande amabilité avec laquelle  
vous avez accepté de siéger dans mon jury. Cet honneur  
que vous m'avez fait est pour moi l'occasion  
de vous témoigner respect, considération et mes sincères  
remerciements.*

***A mon Maître et Juge de thèse***

***Professeur Abdelkader BELMEKKI***

***Professeur d'hématologie-biologique***

*C'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi mon honorable jury. Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour moi un exemple dans l'exercice de ma profession. Permettez-moi de vous présenter dans ce travail, le témoignage de mon grand respect.*



---

# **LISTE DES ABREVIATIONS**

---



## Liste des abréviations

<b>ESB</b>	: Encéphalopathie spongiforme bovine.
<b>ESST</b>	: Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles.
<b>f-MCJ</b>	: Maladie de Creutzfeldt Jakob forme familiale .
<b>IFF</b>	: Insomnie fatale familiale.
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique.
<b>MCJ</b>	: La maladie de Creutzfeldt-Jakob.
<b>Prion</b>	: Particule protéique infectieuse.
<b>PrPC</b>	: La protéine prion cellulaire .
<b>PrPSc</b>	: La protéine prion pathologique.
<b>Sc</b>	: Scrapie.
<b>P-Tau</b>	: La protéine Tau phosphorylée.
<b>rPrP</b>	: La protéine prion recombinante.
<b>SGSS</b>	: Le syndrome de Gerstmann-Sträussler- Scheinker.
<b>s-MCJ</b>	: Maladie de Creutzfeldt Jakob forme sporadique.
<b>SNC</b>	: Système nerveux central.
<b>LCR</b>	: Liquide céphalorachidien.
<b>EEG</b>	: Electroencéphalogramme.
<b>T-Tau</b>	: La protéine Tau totale.
<b>v-MCJ</b>	: Variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob.



---

# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

---



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> IRM cérébrale du patient en séquence diffusion et Flair .....	6
<b>Figure 2:</b> EEG du patient.....	7
<b>Figure 3:</b> Représentation schématique de la séquence des peptides de la protéine prion .....	27
<b>Figure 4:</b> représentation schématique de la structure spatiale de la protéine prion.....	28
<b>Figure 5:</b> Représentation des différents modèles de structures tertiaire et quaternaire pour la PrPsc.....	35
<b>Figure 6:</b> Modèle autocatalytique de conversion de la PrPc en PrPsc.....	37
<b>Figure 7:</b> Modèle autocatalytique de nucléation-polymérisation de la PrPc en PrPsc.	38
<b>Figure 8:</b> Représentation schématique du gène PrnP humain avec les différentes mutations connues <sup>68</sup> .....	39
<b>Figure 9:</b> Principaux types de PrPsc détectés par Western blot .....	51
<b>Figure 10:</b> Dépôts focaux de PrPsc qui prédominent à la jonction de la couche granulaire et de la couche des cellules de Purkinje (marquage immunohistochimique de la PrP à l'aide de l'anticorps 3F4).....	51
<b>Figure 11:</b> Spongiose de la couche moléculaire du cortex cérébelleux (coloration à l'hématoxyline-éosine).....	52
<b>Figure 12:</b> Gliose astrocytaire (immunomarquage de la GFAP).....	53
<b>Figure 13:</b> Plaques de type Kuru dans la MCJ sporadique A : coloration au Bodian-Luxol. B : coloration au PAS .....	55
<b>Figure 14:</b> Plaques multicentriques dans le cervelet d'un patient atteint d'un GSS (Immunomarquage de la PrP par l'anticorps 3F4) .....	55

<b>Figure 15:</b> Plaques florides.....	56
<b>Figure 16:</b> Dépopulation de la couche des neurones granulaires du cervelet au cours de la MCJ sporadique.....	57
<b>Figure 17:</b> Mise en evidence par Western Blot de la proteine 14-3-3 dans le LCR.....	72
<b>Figure 18:</b> Aspect typique de l'IRM cérébrale au cours de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob.....	80
<b>Figure 19:</b> Aspect de l'IRM cérébrale de MCJ au stade précoce ( Homme de 73 ans présentant des troubles cognitifs depuis quelques mois).....	81
<b>Figure 20:</b> Aspect de l'IRM cérébrale d'une Encéphalopathie hépatique.....	82
<b>Figure 21:</b> Thrombose veineuse profonde avec infarctus veineux des noyaux gris (femme de 25 ans présentant des troubles cognitifs subaigus et des céphalées ).....	83
<b>Figure 22:</b> Aspect de l'IRM cérébrale montrant des lésions de status epilepticus ( homme de 32 ans en état de mal épileptique fébrile : oedème cytotoxique cortical temporo-pariétal et thalamique bilatéral );.....	84
<b>Figure 23:</b> Représentation schématique des étapes diagnostiques de la MCJ <sup>152</sup> .....	87

## Liste des graphiques

<b>Graphique 1:</b> Mortalité par MCJ sporadique : taux annuel moyen par âge entre 1992 et 2002 .....	15
<b>Graphique 2:</b> Evolution du taux de mortalité de la MCJ sporadique entre 1994 et 2003.....	16

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> LES mutations possibles connues dans les MCJ familiales et l'IFF .....	40
<b>Tableau 2:</b> Les mutations possibles dans le GSS .....	41
<b>Tableau 3:</b> Les mutations connues de phynotypes spécifiques.....	42
<b>Tableau 4:</b> Les mutations avec une pathogénicité possible incertaine.....	43
<b>Tableau 5:</b> Schématisation de l'évolution clinique et diagnostique des MCJ <sup>121</sup> .....	62
<b>Tableau 6:</b> Critères de diagnostic de la MCJ sporadique .....	89
<b>Tableau 7:</b> Critères de diagnostic de la MCJ iatrogène .....	90
<b>Tableau 8:</b> Critères de diagnostic dela MCJ génétique .....	90
<b>Tableau 9:</b> Criteres de diagnostic de la variante de MCJ .....	91



---

# SOMMAIRE

---



<b>I- Introduction</b> .....	2
<b>II- Etude de l'observation clinique</b> .....	4
1- Identité .....	4
2- Motif d'hospitalisation .....	4
3- Antécédants .....	4
4- Histoire de la maladie .....	4
5- L'examen clinique .....	5
6- Bilan paraclinique .....	6
7- Prise en charge .....	8
8- Evolution.....	8
9- Examen anatomopathologique en post mortem : non fait.....	8
<b>III- Discussion</b> .....	10
1- Classification .....	10
2- Rappel historique .....	11
3- Épidémiologie .....	12
3-1 A l'échelle international .....	12
a- Evolution des dispositifs de surveillance de CJD en Europe.....	12
b- Evolution des dispositifs de surveillance en France .....	13
c- Etude épidémiologique de la MCJ sporadique en France .....	15
d- Etude épidémiologique des formes génétiques de la MCJ .....	17
e- Etude épidémiologique de la MCJ iatrogène .....	18

3-2 A l'échelle national .....	20
3-3 Facteurs de risque de transmission .....	20
a- Définition des patients à risque .....	20
b- Contagiosité des tissus .....	21
c- Classification des actes médicaux en fonction du risque de transmission .....	22
3-4 Mesures de prévention.....	22
4- Aspects physiopathologiques .....	24
4-1 La protéine prion .....	24
a- la PrP cellulaire .....	25
b- La PrP pathogène PrPsc .....	32
4-2 Modes de transmission .....	38
a- La transmission génétique .....	38
b- Le cas de sMCJet Influence de la génétique .....	43
c- La transmission par inoculation .....	45
c-1 infection par inoculation cérébrale directe ou de proximité cérébrale .....	45
c-2 Infection par inoculation périphérique .....	48
4-3 Les Mécanismes lésionnels .....	50
4-3-1 Les éléments du tableau lésionnel : a- L'accumulation de la PrPsc .....	50
a- Spongiose du neuropile.....	52
b- Gliose astrocytaire et activation microgliale .....	53
c- Plaques amyloïdes.....	54
d- Perte neuronale .....	56

4-3-2 Neurodégénérescence dans les ESST .....	57
a- PrPsc et toxicité .....	57
b- Mécanismes cellulaires de la mort neuronale .....	59
5- Aspects cliniques .....	61
5-1 Aspects cliniques communes .....	61
5-2 Aspects cliniques de chaque type .....	62
a- La sMCJ .....	62
b- Les formes génétiques .....	65
c- les formes acquises .....	67
6- Aspects paracliniques .....	70
6-1 Examens biologiques .....	70
a- Analyse du liquide céphalo-rachidien .....	70
b-Anatomopathologie .....	76
c-Analyse génétique .....	78
6-2 Examens radiologiques .....	79
a- Aspects de la TDM cérébrale .....	79
b- Aspects de l' IRM cérébrale .....	79
6-3 Examens fonctionnels : EEG .....	85
7- Diagnostic .....	87
7-1 Les critères de diagnostic .....	88
7-2 Le diagnostic de certitude .....	92
7-3 Les diagnostics différentiels .....	92

8- Prise en charge .....	93
8-1 Principe .....	93
8-2 Moyens .....	94
8-2-1 Stratégies thérapeutiques .....	94
a- Inhibition de la conversion .....	95
b- Diminution de la PrPc disponible à la conversion .....	96
c- Diminution de la PrPsc .....	99
d- Diminution des conséquences neuropathologiques.....	100
e- Autres composés .....	101
8-2-2 Traitements symptomatiques .....	102
8.2.3 La prise en charge psychologique .....	102
9- Pronostic .....	103
<b>IV- Conclusion .....</b>	<b>105</b>
<b>V- Résumés .....</b>	<b>108</b>
<b>VI- Références .....</b>	<b>112</b>



# Introduction



## **I- Introduction :**

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), ou maladies à prion, sont des maladies neurodégénératives rares d'évolution fatale.

Elles touchent certaines espèces animales (bovins, ovins, caprins, félins, visons, cervidés), ainsi que l'homme. La forme humaine est appelée Maladie de Creutzfeldt Jakob (MCJ).

Elles sont provoquées par des agents transmissibles non conventionnels (ATNC), également appelés prions, par opposition aux agents biologiques classiques (bactéries, virus, parasites).<sup>1</sup>

La maladie de Creutzfeldt Jakob se traduit cliniquement par des troubles cognitifs et comportementaux auxquels s'associent des signes neurologiques, résultant de l'accumulation à l'intérieur des neurones d'une forme anormalement repliée de la protéine prion cellulaire codée par l'hôte, entraînant sur le plan neuropathologie une spongiose une gliose astrocytaire et une perte neuronale.

L'approche diagnostique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Cependant, le diagnostic de certitude s'établit en post mortem.

La prise en charge doit être multidisciplinaire dès l'annonce du diagnostic de probabilité, tenant compte du retentissement socioprofessionnel et familial de la maladie et de son évolution toujours fatale.

Étant une maladie rare, et de découverte relativement récente, ce travail trouve tout son originalité et l'objectif étant d'exposer à la lumière de l'étude de notre cas et à travers une revue de littérature les différents aspects cliniques, paracliniques, physiopathologiques et thérapeutiques des ESST, afin d'aboutir à des axes de perfectionnement dans la prise en charge globale de la maladie de Creutzfeldt Jakob.



---

# **Etude de l'observation clinique**

---



## **II- Etude de l'observation clinique :**

### **1- Identité :**

Patient âgé de 64 ans, profession : militaire, père de 2 enfants, habitant à Rabat.

### **2- Motif d'hospitalisation :**

Baisse de l'acuité visuelle binoculaire + troubles de comportement.

### **3- Antécédants :**

- FRCV : pas d'HTA pas de diabète, pas de dyslipidémie
- Pas d'ATCD de suivi psychiatrique
- Pas de notion de contagé tuberculeux
- Pas d'habitudes toxiques
- Pas de notion d'aphtose bipolaire , pas de sécheresse buccale, ni oculaire
- Jamais opéré
- Pas de cas similaire dans la famille

### **4- Histoire de la maladie :**

Remonte à 3 mois de la date de son hospitalisation, par l'installation progressive d'une baisse de l'acuité visuelle bilatérale associée à des troubles de comportement non caractérisés, avec agitation psychomotrice ainsi que des troubles mnésiques d'aggravation progressive, sans crises convulsives, ni signes d'HTIC, ni trouble de l'équilibre, ni fièvre associées. L'évolution s'est faite vers la persistance de la symptomatologie avec installation d'une altération de l'état de conscience ayant motivé sa consultation.

## 5- L'examen clinique :

L'examen clinique lors de l'admission, trouve un Patient agité, confus, GCS = 13 /15, nuque souple, apyrétique

FC : 88 bpm, TA : 139/ 78 mmHg, FR : 24 cpm , SpO2 = 98%

### **Examen neurologique :**

- La Marche et la station debout : impossible
- Pas de trouble sensitivomoteur
- Le Tonus : rigidité des segments des membres, prédominant aux membres supérieurs
- Les Réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques
- Le Réflexe cutané plantaire : indifférent des deux cotés
- La Coordination : difficile à évaluer
- L'examen des paires crâniens ne montre pas d'anomalies particuliers, notamment pas de trouble oculomoteur, le fond d'œil est normal
- Les Fonctions supérieures : patient confus
- Par ailleurs, on note des myoclonies diffuses intéressant les membres supérieurs, et déclenchées par le bruit.

### **Examen pleuropulmonaire :**

Thorax symétrique, bonne ampliation thoracique, vibrations vocales bien transmises, râles crépitants à la base pulmonaire droite.

Le reste de l'examen est sans particularité

Conclusion : patient âgé de 64 ans , sans ATCD particulier , admis pour BAV binoculaire + troubles de comportement chez qui l'examen clinique trouve un syndrome confusionnel +myoclonies des membres supérieurs .

**Avis psychiatrie :**

Syndrome confusionnel , cause organique à éliminer en premier .

**Topographie :**

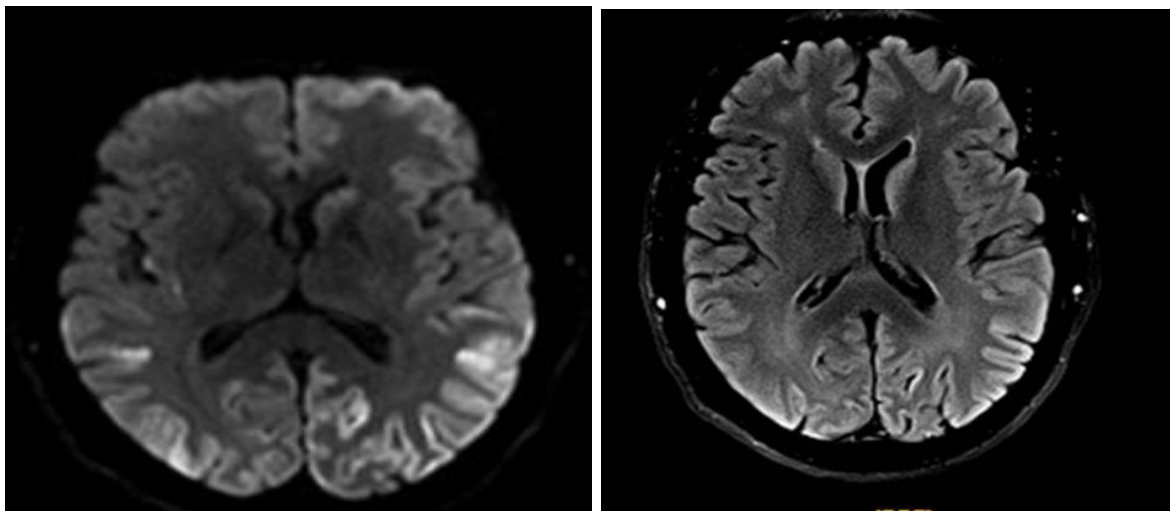
Atteinte corticale diffuse

**Mécanisme :**

Tumoral, métabolique ,infectieux , inflammatoire , toxique , paranéoplasique

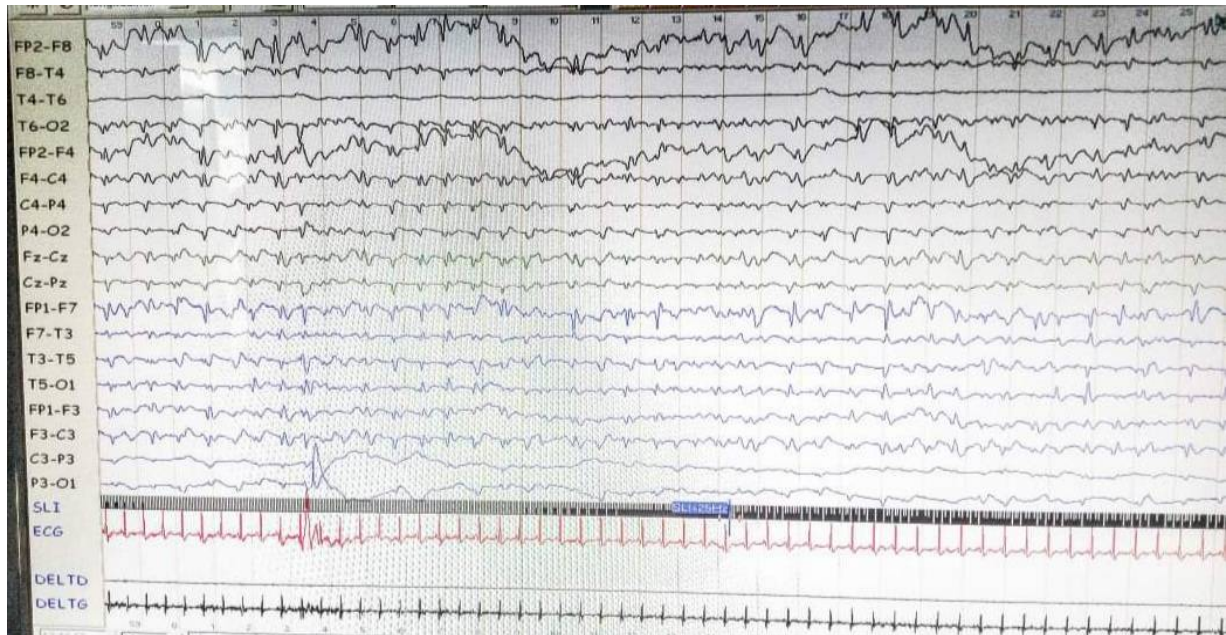
**6- Bilan paraclinique :**

**L'IRM cérébrale :** montre un hypersignal bilatéral des noyaux caudés ainsi qu'au niveau du ruban cortical surtout en pariéto-occipital ( **figure 1** ) .



**Figure 1: IRM cérébrale du patient en séquence diffusion et Flair**

**EEG :** montre un ralentissement de l'activité de fond avec une activité périodique ( pointes-ondes biphasiques ) ( **figure 2** ) .



**Figure 2: EEG du patient**

**PEV** : diminution de l'activité des voies visuelles avec altération de la vision centrale maculaire

**PL** : GB = 2 /mm<sup>3</sup> ; GR = 06/ mm<sup>3</sup> ; prot = 0,2 g /L ; Glu = 0,9 g/L ; culture : stérile ;

-Un bilan d'exclusion des diagnostics possibles a été fait et est sans particularité :

- Encéphalopathie métabolique :

Glycémie, Bilan Hydroélectrolytique, Bilan hépatique, rénal, Calcémie  
TSH( Vit B1, B12, folates, AAN ,anti DNA ) : Normal

- Encéphalopathie toxique :

bilan toxicologique (Négatif)

- Encéphalopathie infectieuse : PL normale,

Sérologies sériques VIH, VHC, VHB, TPHA-VDRL, procalcitonine :  
Négatifs

- Encéphalopathie paranéoplasique :

Anticorps anti neuronaux (HuRi, Yo) : Négatifs .

**-Le dosage de la protéine 14 .3 .3 = Positif**

### **Le Diagnostic retenu :**

**Selon les critères de diagnostic , basés sur les données cliniques ,biologiques , de l'électroencéphalogramme et d'imagerie , on a pu retenir le diagnostic de Maladie de Creutzfeldt Jakob probable forme sporadique .**

### **7- Prise en charge :**

- Isolement
- Mise en condition
- lovenox 0.4 UI /j
- Rocéphine 2g / j en IVD
- Dépakine 500 mg /12h
- Rééducation fonctionnelle et respiratoire

### **8- Evolution**

- Etat respiratoire : Pneumopathie d'inhalation jugulée par une ATB  
thérapie avec - bonne évolution de la symptomatologie respiratoire .
- État demeurant stable Puis évolution vers aggravation et décès .

### **9- Examen anatomopathologique en post mortem : non fait**



---

# Discussion

---



### **III- Discussion :**

#### **1- Classification :**

La classification des ESST humaines repose sur leur mode de transmission.

Lorsqu'une ESST humaine apparaît spontanément elle est dite sporadique (s-MCJ). Elle survient aléatoirement dans la population.

Aucun mode de transmission n'est mis en évidence et les patients ne présentent pas de mutation dans leur patrimoine génétique.

Au sein de cette entité, cinq formes cliniques ont été décrites Il s'agit de la forme de Heidenhain, de celle de Brownell et Oppenheimer, de la forme thalamique de Garcin, de la forme amyotrophique ainsi que de la forme japonaise (ou pan encéphalique).

Lorsque les MCJ font suite à une transmission de l'agent infectieux (prion) entre deux êtres vivants elles sont dites acquises .

Dans ce cas, elles peuvent être secondaires à un acte thérapeutique, et dites alors MCJ iatrogènes. et la protéine pathologique peut être transmise par : le tissu cérébral, la dure mère, le liquide céphalorachidien , les hormones hypophysaires ainsi que la cornée directement par greffes ou indirectement par le matériel médical . ou elle peuvent être transmise de l'animal à l'homme par la voie de transmission alimentaire définissant alors la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt Jakob.

Les MCJ peuvent également être transmises par le matériel génétique humain. Elles sont alors appelées génétiques qui regroupent 3 formes cliniques : les formes dites familiales (f- MCJ), le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF).<sup>2</sup>

Donc en conclusion , les maladies de Creutzfeldt Jakob sont regroupés ainsi:

- FORMES TRANSMISES OU ACQUISES
  1. Formes iatrogènes
  2. Nouveau variant
  3. Kuru
- FORMES GÉNÉTIQUES
  1. Formes familiales
  2. Insomnie fatale familiale
  3. Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
- MCJ SPORADIQUES
  1. Formes sporadiques dites « classiques »
  2. Forme de Heidenhain (dégénérescence sénile corticostriée)
  3. Forme de Brownell et Oppenheimer (forme ataxique ou cérébelleuse)
  4. Forme de Garcin (forme thalamique)
  5. Forme amyotrophique
  6. Forme japonaise (panencéphalique)

## **2- Rappel historique :**

**En 1920** : La maladie a été décrite pour la première fois par le neurologue allemand Hans Gerhard Creutzfeldt et en 1921 par Alfons Maria Jakob, lui donnant le nom de Creutzfeldt-Jakob<sup>3</sup> .

**En 1985** : le premier cas de M.C.J chez un enfant traité par hormone de croissance extraite d'hypophyse humaines est survenu aux états unis<sup>4</sup> . **En 1989**: Le premier cas français a été diagnostiqué<sup>4</sup> .

**En 1996** : Le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) a été décrit en Grande-Bretagne<sup>5</sup> .

**En 1997** : Prix Nobel de physiologie et de médecine attribué à S. Prusiner pour ses découvertes sur le prion<sup>6</sup> .

**En 2016** : initiation d'Un test pour détecter le prion dans le sang<sup>7</sup> .

### **3- Épidémiologie :**

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles subaiguës sont particulièrement caractérisées par leur caractère transmissible .

Ce qui a justifié une surveillance épidémiologique étroite à l'échelle national et international.

#### **3-1 A l'échelle international :**

##### **a- Evolution des dispositifs de surveillance de CJD en Europe:**

- en 1992, le Royaume-Uni et la France ont été les deux premiers pays à organiser une surveillance nationale de la MCJ.<sup>8</sup>

- 1993 : création du premier réseau européen de recherche épidémiologique sur la MCJ (EuroCJD), soutenu par la Communauté Européenne (CE), incluant les pays suivants : *Allemagne, Autriche, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni (qui assure la coordination, à Edimbourg)et Slovaquie.*

- 1996 : après la « première crise de la vache folle » extension du réseau EuroCJD à *d'autres pays européens (Espagne, Suisse) et non européens (Australie, Canada)*

- 1997 : mise en place d'un réseau de surveillance épidémiologique (NeuroCJD) associant tous les pays européens ne faisant pas partie de EuroCJD

- 2008 : regroupement des deux réseaux de surveillance épidémiologiques (Euro et NeuroCJD), sous forme d'un seul réseau : "European CJD surveillance network" (EuroCJD) coordonné et financé par l' European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Le but de ce réseau est l'identification et la publication des cas de vMCJ.<sup>9</sup>

- Les données nationales pour les autres formes de MCJ de tous les pays participants continuent d'être adressées, chaque trimestre, au centre coordinateur européen d'Edimbourg, et publiées sur le site [www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk)

#### **b- Evolution des dispositifs de surveillance en France :**

La surveillance épidémiologique des ESST a été assurée, à partir de 1992, par l'unité 360, puis par l'unité 708 de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) . Depuis le 1er juillet 2011, la surveillance a été confiée à l'équipe maladie d'Alzheimer - maladies à prions de l'INSERM U1127.

- de 1992 à 2000, elle était assurée sous la forme du Réseau National de Recherche Epidémiologique sur la MCJ (ayant pour objectifs la recherche et la veille épidémiologique).

- en 2000, le Réseau National de Surveillance de la MCJ et des maladies apparentées, a été créé et est coordonné par l'InVS<sup>9</sup> .

Les données épidémiologiques, cliniques, génétiques et neuropathologies, sur chaque cas suspect, sont recueillies selon des protocoles standardisés. Toutes les données sont centralisées par l'U1127 de l'INSERM.

Les cas suspects sont signalés à l'U1127 de l'INSERM par :

- les laboratoires de biochimie (demande de détection de la protéine 14-3-3)
- les services cliniques
- les ARS (au moyen des déclarations obligatoires)
- la Cellule Nationale de Référence des MCJ
- les neuropathologistes (quand le diagnostic n'est fait qu'après le décès)

Chaque cas signalé au réseau est suivi jusqu'à l'obtention d'un diagnostic final (MCJ ou autre diagnostic) et d'une classification étiologique (cas sporadique, génétique, iatrogène ou vMCJ).<sup>9</sup>

Tous les mois, le nombre de décès par type de MCJ est transmis à l'InVS qui les publie sur son site : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) .

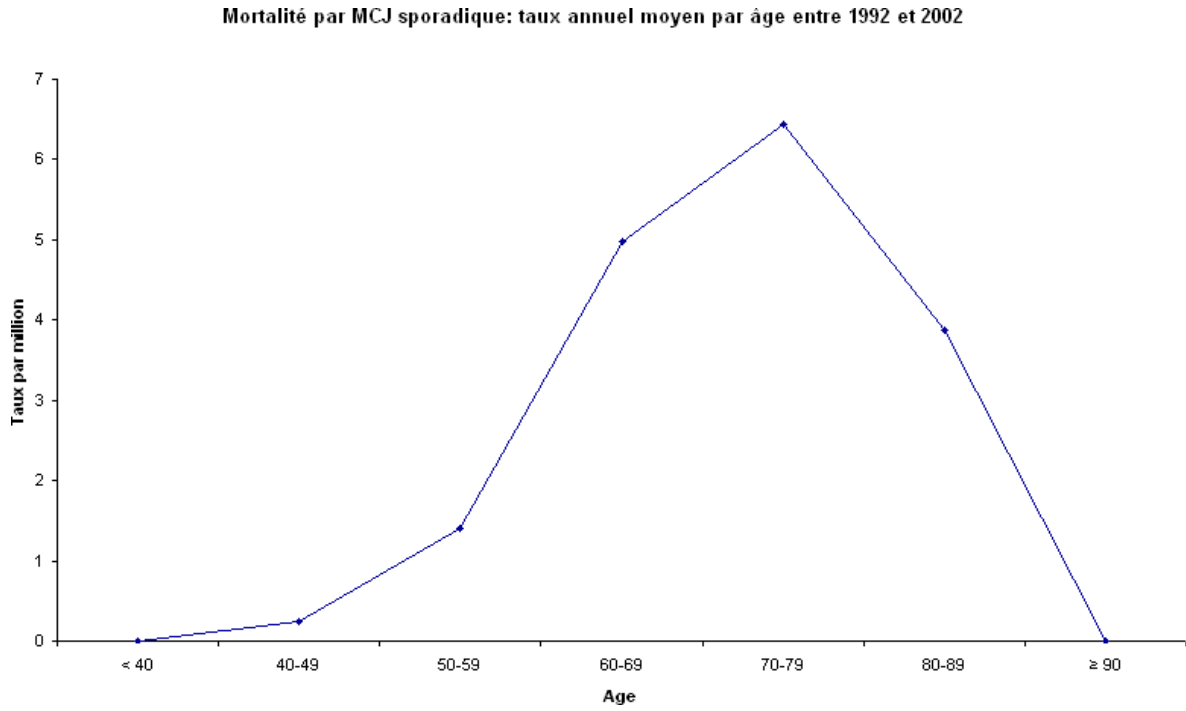
L'incidence est comparable dans tous les pays, et se situe entre 0,5 et 1,5 nouveaux cas par millions d'habitants et par an .<sup>10</sup>

En France, la fréquence des différentes formes de maladies à prions est la suivante :

- MCJ sporadique 80%
- Formes génétiques 10%
- MCJ iatrogènes 10%
- vMCJ < 1%

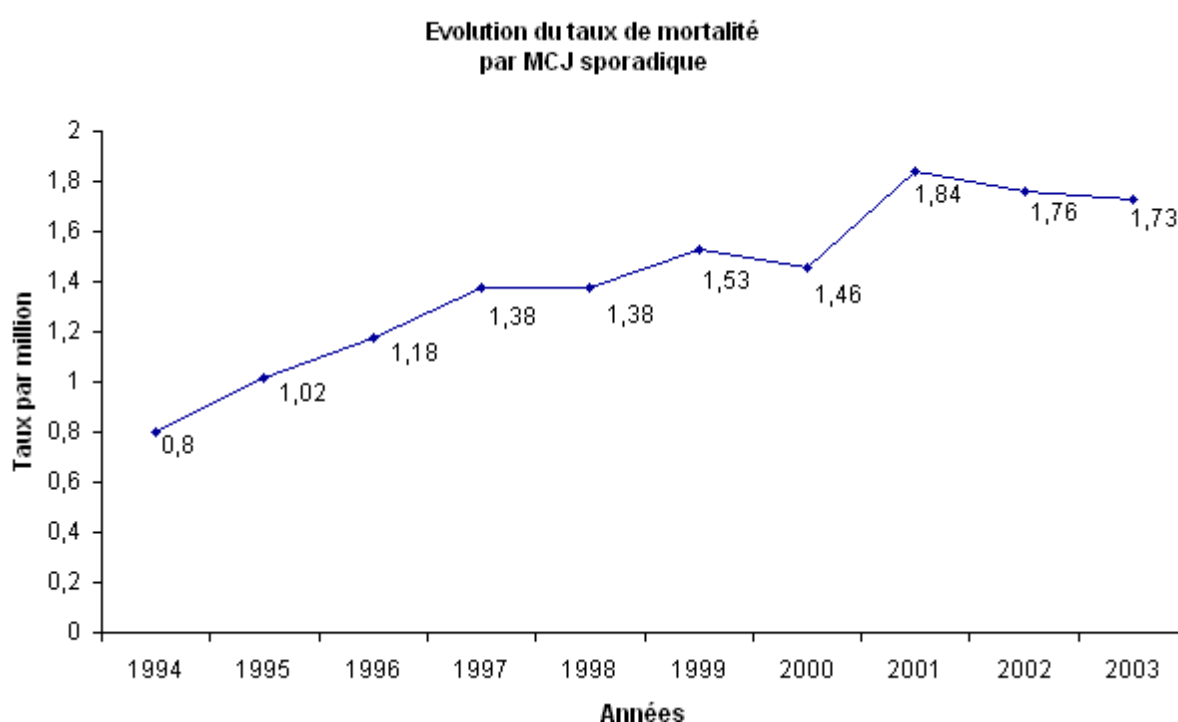
### c- Etude épidémiologique de la MCJ sporadique en France :

-La mortalité est maximum entre 70 et 79 ans ( **graphique 1** )



**Graphique 1: Mortalité par MCJ sporadique : taux annuel moyen par âge entre 1992 et 2002**

Cependant , Le taux de mortalité par MCJ sporadique (cas certains et probables) a progressivement augmenté depuis le début de la surveillance en 1992. Ceci s'expliquait, dans les premières années, par « l'effet surveillance » : la mise en place d'une surveillance active est susceptible d'entraîner une augmentation apparente de la fréquence de la maladie concernée. (**graphique 2**)



**Graphique 2: Evolution du taux de mortalité de la MCJ sporadique entre 1994 et 2003**

Des facteurs de risque de la MCJ sporadique ont été cherchés par de nombreuses études cas- témoins et aucun facteur de risque lié à l'environnement ne permet d'expliquer toutes les MCJ sporadiques.

Un facteur de risque génétique a été identifié : **le polymorphisme du codon 129** : ce codon peut coder une méthionine (met) ou une valine (val) . Dans la population générale, il existe **41% de met/met, 10 % de val/val, 49% de met/val** ,alors que dans la MCJ sporadique, il existe **72% de met/met, 17% de val/val, 11% de met/val**, et donc être homozygote et surtout met/met au codon 129 est un facteur de risque de MCJ sporadique .

#### **d- Etude épidémiologique des formes génétiques de la MCJ :**

##### - Etude épidémiologique des formes familiales :

En France, la mutation du codon 200 (E200K) est la plus fréquente (65% des cas) et touche surtout les familles originaires d'Afrique du Nord.

Il existe des foyers de cas génétiques portant cette mutation en Israël et en Slovaquie. Les autres mutations (V210I, D178N-129V, V203, ...) sont beaucoup plus rares.

##### - Etude épidémiologique de la Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker :

Il est lié principalement à 2 mutations : la mutation du codon 102 (P102L) et la mutation du codon 117 (A117V).

##### - Etude épidémiologique de l'Insomnie Fatale Familiale :

Elle est liée à une mutation 178 portée par un allèle codant une méthionine au codon 129 (D178N-129M)<sup>11</sup> .

### e- Etude épidémiologique de la MCJ iatrogène :

Le premier cas de MCJ iatrogène (secondaire à une greffe de cornée) a été identifié en 1974. Depuis , on a identifié plusieurs types d'accidents iatrogènes :

- Hormone de croissance fabriquée à partir d'hypophyse humaine (environ 200 cas)
- Hormone gonadotrope fabriquée à partir d'hypophyse humaine (4 cas)
- Greffe de dure-mère (environ 200 cas)
- Greffe de cornée (3 cas)
- Instruments de neurochirurgie (5 cas)
- Aiguilles de stéréotaxie pour repérage neurochirurgical (2 cas)

Le nombre total d'accidents iatrogènes recensés dans le monde entier reste donc limité .Tous ces accidents sont causés par un tissu contaminé en contact direct avec le système nerveux central. Les cas liés aux instruments ou aux aiguilles utilisés en neurochirurgie ont été observés dans les années 1980 : les procédures actuelles de stérilisation rendent très improbable l'observation de nouveaux cas.

En France, la répartition des accidents iatrogènes entre 1992 et 2004 est la suivante :

- Hormone de croissance 100 cas
- Greffe de dure-mère 12 cas

La cause la plus fréquente d'accidents iatrogènes est donc la contamination par l'hormone de croissance :

- La moitié des cas recensés dans le monde sont français.
- Deux autres pays sont également touchés : les Etats-Unis et la Grande-Bretagne.
- Le mode de fabrication de l'hormone est probablement une des causes de cette contamination.

Les cas liés à une greffe de dure-mère sont beaucoup plus rares : ils sont particulièrement fréquents au Japon (près de 150 cas).

- Etude épidémiologique de la vMCJ :

Cette forme a été suspectée dès 1994 au Royaume-Uni.

En 1996 : les 10 premiers cas britanniques et le 1<sup>er</sup> cas français ont été publiés.

Le plus grand nombre de cas de vMCJ est recensé au Royaume-Uni : pays où l'ESB est la plus fréquente .

Plus de 95% des cas de vMCJ ont moins de 40 ans (âge moyen : 28 ans) :

- Contamination, pour la plupart, dans l'enfance ou l'adolescence
- Explications épidémiologiques : habitudes alimentaires des jeunes, co-facteur environnemental
- Explications biologiques : susceptibilité à la maladie et/ou durée d'incubation variants avec âge

Tous les patients sont met/met au codon 129 et ceci peut être expliqué par :

- Susceptibilité particulière des personnes met/met à l'agent infectant .
- Durée d'incubation variable en fonction des génotypes .<sup>11</sup>

### **3-2 A l'échelle national:**

Le Maroc a confirmé son premier cas de MCJ sporadique en 2005 par étude anatomopathologique effectuée en post-mortem. L'absence de laboratoire pour le diagnostic des maladies à prion est responsable d'une sous estimation de la fréquence de cette pathologie au Maroc d'ou la nécessité de la mise en place de laboratoires spécialisés pour le diagnostic de ESST <sup>12</sup> un autre cas présumé a été rapporté à Marrakech en 2011 .

l'incidence est comparable dans tous les pays, et se situe entre 0,5 et 1,5 nouveaux cas par millions d'habitants et par an <sup>10</sup> .

### **3-3 Facteurs de risque de transmission :**

Le risque de transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles dépend principalement du fait que le patient est un patient à risque et de la nature du tissu avec lequel on entre en contact ; sur base de ces dernières données, les différents actes médicaux sont classés en fonction de leur risque.

#### **a- Définition des patients à risque :**

En ce qui concerne le potentiel de contagiosité des patients en matière d'ESST, trois catégories peuvent être établies :

1) les patients à haut risque sont des patients avec une EST possible, probable ou confirmée. Les critères de diagnostic permettant de classer les patients en EST possible, probable ou confirmée .

2) les patients à risque intermédiaire sont des patients asymptomatiques mais potentiellement à risque de développer une maladie de Creutzfeldt-Jakob, à savoir :

- a) patients ayant reçu une greffe de dure-mère,
- b) patients ayant bénéficié d'un traitement par hormones hypophysaires extractives (hormone de croissance, gonadotrophines,..),
- c) parents au premier degré d'un patient souffrant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

3) tous les autres patients ne répondent pas aux définitions ci-dessus.<sup>13</sup>

### **b- Contagiosité des tissus :**

D'après les données d'inoculation expérimentale intracérébrale de l'agent de la tremblante du mouton (scrapie) chez la souris, les organes présentant le plus haut taux d'infectiosité sont le cerveau, la moelle épinière et les yeux. Chez la vache présentant une encéphalopathie spongiforme naturelle, le risque de transmission de l'infection n'est mis en évidence qu'au niveau du cerveau, de la moelle épinière et de la rétine.

En général, aucune transmission des prions n'est constatée par l'intermédiaire des selles, des urines, des larmes, de la sueur, de la salive et des phanères. L'infectiosité des différents organes est résumée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ( updates 2010)

Chez l'homme, la présence du prion au niveau des amygdales et de l'appendice n'a été décelée que chez des patients présentant une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) ; ces cas ont été décrits au Royaume-Uni. La voie d'inoculation et l'importance de l'inoculum conditionnent également la transmission éventuelle des EST.

Chez la souris, la transmission la plus efficace se produit par voie intracérébrale, ensuite par voie intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire, et enfin par administration per os. La transmission par voie intracérébrale se manifeste lors d'une inoculation 100 000 fois plus petite que par voie orale.

De ces différents éléments, on peut conclure que la contamination nosocomiale ne peut se présenter qu'en cas d'utilisation de matériel chirurgical ou autres dispositifs médicaux contaminés et incorrectement décontaminés, et éventuellement en cas de contact percutané avec des fluides ou tissus à haut titre infectieux.

### **c- Classification des actes médicaux en fonction du risque de transmission :**

En ce qui concerne la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles, les actes médicaux sont classés en trois catégories selon la classification OMS sur la contagiosité des tissus :

1) Actes à haut risque : intervention chirurgicale ou acte invasif touchant le système nerveux, l'œil, la moelle épinière ou la dure-mère (ponction lombaire, interventions de chirurgie spinale, certaines interventions de chirurgie maxillo-faciale, certaines interventions d'ORL).

2) Actes à risque possible : tous les autres actes invasifs.

3) Actes sans risque : actes non invasifs, contacts cliniques de routine.<sup>14</sup>

### **3-4 Mesures de prévention**

– Les professionnels de la santé peuvent minimiser les risques, lors des manipulations des tissus et des liquides corporels, en appliquant des pratiques de base en prévention et contrôle des infections (PCI) et en utilisant des méthodes efficaces pour désinfecter et stériliser l'équipement.

La destruction des dispositifs médicaux en contact avec certains tissus de personnes atteintes de la MCJ et la non-utilisation de sang, de produits sanguins, de tissus et des organes de ces dernières pour la transplantation sont des mesures qui protègent contre la MCJ iatrogène.

Il faut faire une évaluation du risque et bien planifier toute procédure lorsqu'une MCJ est soupçonnée. Des précautions doivent être prises. L'équipe en prévention et contrôle des infections ainsi que l'équipe chirurgicale/médicale qui interviendra doivent déterminer quels instruments seront utilisés et quels tissus seront touchés lors de la procédure. Il faut identifier et utiliser, dans la mesure du possible, des instruments jetables plutôt que des instruments réutilisables, en particulier s'ils entrent en contact avec des tissus à fort potentiel infectieux.

Les instruments jetables identifiés seront envoyés dans une décharge après l'intervention. Si l'équipe décide de réutiliser les instruments au lieu de les jeter, il faut choisir des instruments qui peuvent tolérer le procédé de décontamination rigoureux pour la MCJ. Il faut s'assurer de la traçabilité des instruments réutilisables, ne pas les laisser sécher, et ne pas les mélanger aux autres instruments. Noter que certains instruments sont très fragiles et ne résistent pas au procédé en quatre étapes de décontamination pour la MCJ.

**- Recommandations de Décontamination pour la MCJ :**

Afin de gérer ou réduire le risque de transmission iatrogène de la MCJ par le biais d'instruments réutilisés, certaines mesures sont recommandées. en quatre étapes :

1. Nettoyer minutieusement les instruments;

2. Immerger dans une solution d'hydroxyde de sodium 1N (NaOH) pendant 1 heure;
3. Rincer à fond;
4. Stériliser en chauffant dans un autoclave à vide partiel à une température de 134°C pendant 60 minutes.

Idéalement, on devrait appliquer à tous les instruments les méthodes de décontamination dont la capacité d'inactiver les prions est reconnue, indépendamment des patients pour lesquels ils ont été utilisés ou des tissus avec lesquels ils ont été en contact. Malheureusement, les seules méthodes de décontamination dont la capacité de désactiver efficacement les prions est attestée ne peuvent être systématiquement utilisées, car elles risquent d'endommager de nombreux instruments.<sup>15</sup>

#### **4- Aspects physiopathologiques :**

##### **4-1 La protéine prion :**

Une protéine infectieuse ! Si l'hypothèse était hardie en 1982 quand elle a été émise par S.B. Prusiner, elle est aujourd'hui admise par la grande majorité des scientifiques ; en témoigne l'attribution en 1997 du prix Nobel à son auteur.

Mais de l'admission comme hypothèse de travail à la démonstration expérimentale définitive, il existe un fossé qui n'a pas encore été entièrement comblé.

Une protéine cellulaire, la protéine prion ( $\text{PrP}^{\text{C}}$ ), existe sous deux conformations (deux types de repliements). La première est la forme cellulaire naturelle (normale ou  $\text{PrP}^{\text{C}}$ ), la seconde est infectieuse car elle induit à son avantage la conversion de la forme normale, et participe à la pathogénie. Cette forme est souvent nommée  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ .

### a- la PrP cellulaire :

Le gène *PRNP*, codant pour la protéine prion, a été isolé en 1985 chez les mammifères. Il est situé sur le bras court du chromosome 20 chez l'Homme et sur le chromosome 2 chez la souris. .

Une de ses particularités est que la totalité de la séquence codante se situe sur un exon unique, ce qui exclut toute possibilité d'épissage alternatif pouvant entraîner une modification de la structure primaire<sup>16, 17</sup> .

La transcription du gène de la PrP conduit à un ARNm de 2,5 kb<sup>18</sup> qui est exprimé majoritairement dans les cellules de type neuronal.

Son expression est aussi retrouvée dans les autres cellules du SNC (astrocytes, cellules microgliales, cellules choroïdiennes et épendymaires) ainsi que dans des cellules des organes périphériques.

- **Structure spatiale de la protéine prion cellulaire :**

La protéine prion humaine, comme ainsi décrite , codée par un seul exon, est formée initialement de 253 acides aminés (**Figure 3**). Elle subit ensuite une maturation, c'est-à-dire l'élimination d'une séquence signal de 22 résidus, localisée à son extrémité N-terminale et d'une autre séquence de 23 acides aminés à son extrémité C-terminale, permettant alors l'ajout d'une ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI).

Ainsi, la PrPC est constituée de 209 acides aminés. et La protéine normale est donc exposée à l'extérieur de la cellule, retenue dans la membrane par son ancre GPI .

Deux domaines composent la protéine mûre PrPC (23-231).

D'une part, une région N-terminale (23-120) qui contient 5 répétitions d'un octapeptide riche en proline et en glycine( PHGGGWGQ),selon les espèces ,Cette partie Nterminale est un site potentiel d'interaction de la PrPc avec des structures de type glycosaminoglycanes membranaires. Cette région des octapeptides présente une capacité à lier les ions cuivre divalents, ainsi que le zinc ou le manganèse mais avec une affinité moindre 19 ,20 . Elle ne présente aucune structure secondaire.

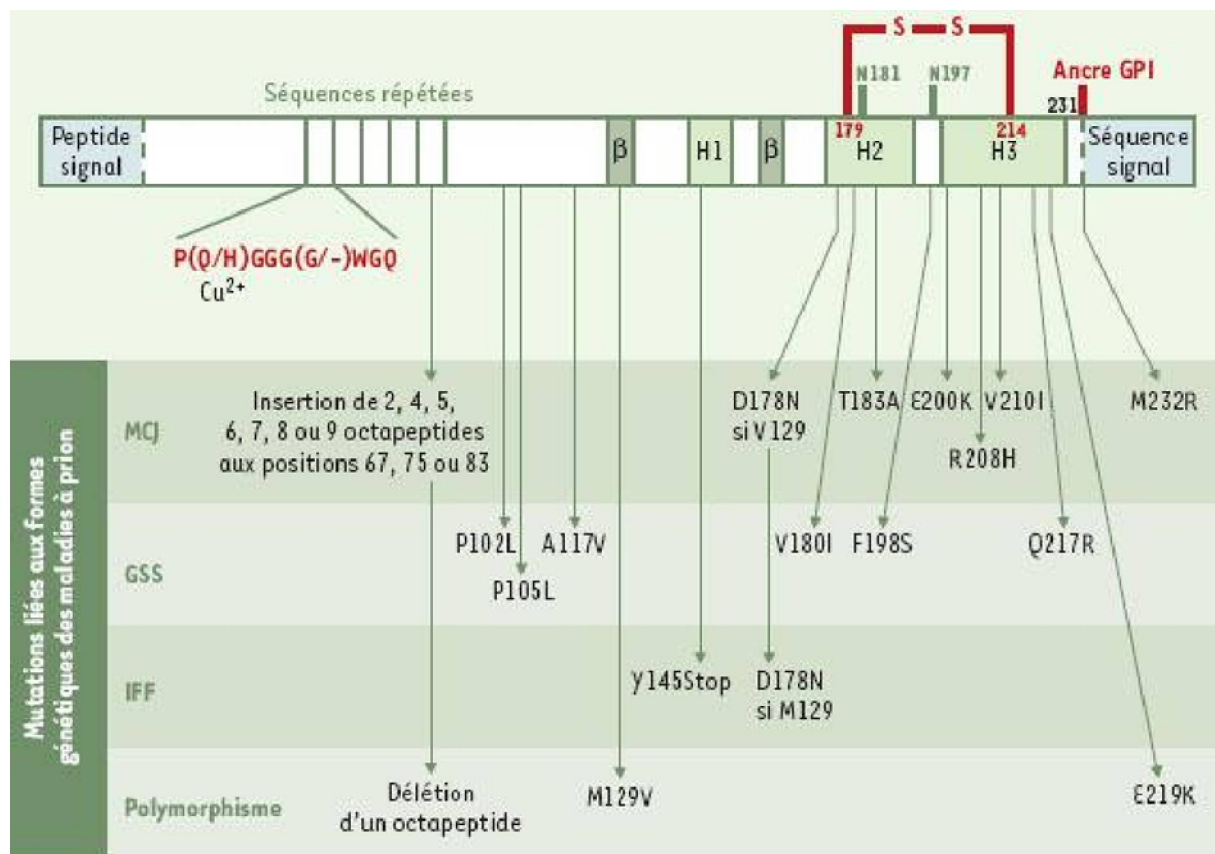
-D'autre part, un cœur structuré (120-231) présentant :

3 hélices  $\alpha$  (H1 : 144-154 ; H2 : 173-194 et H3 : 200-228) et un petit feuillet  $\beta$  anti-parallèle (128-131 et 161-164).

Cette région C-terminale comprend aussi 2 sites de N-glycosylation sur les résidus Asn 181 et Asn 197 et un pont disulfure établi entre les 2 résidus Cys 179 et Cys 214.

Certains auteurs , considèrent le domaine de 92 à 135 : ce domaine contient une région hautement conservée entre les espèces, constituée d'un enchaînement de 15 résidus, riche en alanine et glycine,ce qui lui confère une hydrophobicité importante. Le haut degré de conservation de cette séquence pourrait signifier un rôle fonctionnel majeur. En effet, il apparaît qu'une simple substitution (A117V) suffit à provoquer une maladie chez l'Homme et l'animal <sup>21</sup> . De plus ce domaine semble important dans la conversion de la PrPc en PrPsc notamment de par sa propriété de passer d'une forme en hélice  $\alpha$  vers des structures en feuillets  $\beta$  <sup>22 ,23</sup> . Enfin plusieurs études ont mis en évidence un effet toxique de peptides contenant cette séquence (106-126 ; 118-135 et 105-132) *in vitro* sur des cultures primaires de neurones 24, 25 ,26,27 .

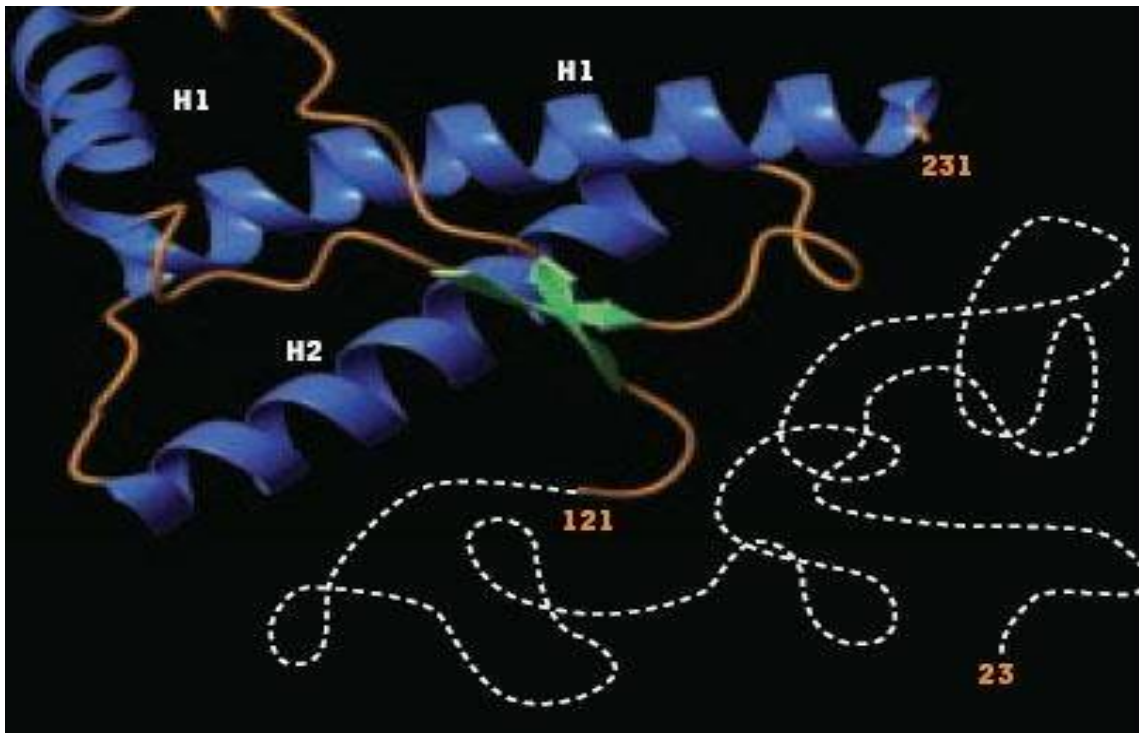
Ce sont dans les hélices  $\alpha$  de ce second domaine que se retrouvent la plupart des mutations à l'origine des formes génétiques des maladies à prion humaines : maladie de Creutzfeldt- Jakob (MCJ), syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) et insomnie fatale familiale (IFF). En outre, plusieurs polymorphismes de la protéine sont connus.



**Figure 3: Représentation schématique de la séquence des peptides de la protéine prion**

Aujourd'hui, la seule forme dont la structure a été déterminée au niveau atomique est la protéine recombinante (rPrP) produite dans *E. coli* et repliée *in vitro*.

Une représentation schématique de l'arrangement dans l'espace déterminé par résonance magnétique nucléaire est montrée dans la **figure 4** .



**Figure 4: Représentation schématique de la structure spatiale de la protéine prion**

On admet donc, mais sans preuve définitive, que la protéine normale (PrPC) présente une structure proche, sinon identique, à celle de la protéine recombinante.

En resumant, La structure secondaire de la PrP a été étudiée par spectroscopie infrarouge, dichroïsme circulaire et Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Les résultats obtenus suggèrent que la PrPc possède un taux élevé d'hélices  $\alpha$  (42%) et peu de feuillets  $\beta$  (3%), ce qui correspondrait à trois hélices  $\alpha$  (144-154 ; 175-193 ; 200-219) et 2 feuillets B antiparallèles (128-131; 161-164) formant une structure tertiaire globulaire.

Seule la première hélice est de nature hydrophile. Le premier tour de la deuxième hélice et le dernier tour de la troisième hélice sont liés par le pont disulfure.

Le premier site de N-glycosylation est situé dans la deuxième hélice et le second dans une longue boucle reliant la deuxième à la troisième hélice.

Des études montrent que la partie N-terminale (23-121) est très flexible et non conformée dans l'eau<sup>28,29</sup>.

Si la structure globulaire de la région 121-231 semble stable et peu soumise aux conditions physico-chimiques extérieures, la grande flexibilité de la partie N terminale, sa possible stabilisation par les ions divalents tels que le cuivre et l'importance des conditions physico-chimiques dans sa conformation, suggèrent que ce domaine protéique puisse adopter plusieurs conformations en fonction de son environnement.

- **Fonction**

Le ou les rôle(s) physiologiques de la protéine prion sont aujourd'hui encore mal connus. L'étude de modèles murins transgéniques invalidés pour le gène *Prnp* montre que ces animaux ont un développement normal, sans aucun phénotype particulier<sup>30,31</sup>.

De légères perturbations ont toutefois pu être mises en évidence ; comme une altération du rythme circadien<sup>32, 33</sup> mais aussi des anomalies de la fonction synaptique avec un affaiblissement de l'inhibition rapide induite par les récepteurs GABA A<sup>34</sup>, une altération de la potentialisation à long terme<sup>35</sup> ainsi qu'un dysfonctionnement des courants potassiques calcium dépendants dans certaines cellules<sup>36</sup>.

Plus récemment une étude a montré un rôle de la PrP dans le maintien de la myélinisation, et ce sur quatre lignées knock-out indépendantes<sup>37</sup>. En effet les souris montraient des signes de polyneuropathie démyélinisante chronique ou « chronic demyelinating polyneuropathy » (CDP) dès l'âge de 10 semaines (diminution de la force de préhension et de la nociception). De ce fait, des multiples études ont été menées, confirment l'implication de la PrPc dans le maintien de la myéline au niveau périphérique.

La PrPc serait aussi impliquée dans la lutte contre le stress oxydatif grâce à sa capacité à se lier aux ions cuivre divalents. En effet les ions cuivre agissent comme catalyseurs dans la formation d'Espèces Oxygénées Activées (EOA) comme le radical hydroxyde OH<sup>•</sup>. La PrPc, localisée préférentiellement dans les synapses, peut lier jusqu'à six molécules de cuivre et ainsi lutter contre la formation d'EOA, le niveau de cuivre pouvant se retrouver élevé dans la fente synaptique lors de la repolarisation de la membrane<sup>38,39</sup>. Des études ont ainsi mis en évidence que des ischémies focales, entraînant des taux élevés d'EOA, avaient pour

conséquence une augmentation de l'expression de PrPc, et que les niveaux de PrPc étaient inversement corrélés à la gravité des dommages de l'ischémie<sup>40,41</sup>.

#### • PrPc et transduction du signal cellulaire

La PrPc pourrait avoir un rôle potentiel dans la transduction du signal cellulaire, en agissant comme récepteur ou co-récepteur de ligands solubles ou membranaires. De nombreuses interactions avec divers partenaires protéiques ont été étudiées (essais de liaison *in vitro* : co-précipitation et co-immunomarquage), ses interactions entraînant une réponse biologique dans des cultures de lignées neuronales ou de cultures primaires de neurones.

Ainsi l'interaction de la PrPc avec la laminine, protéine de la matrice extracellulaire (MEC) stimule la formation de neurites<sup>42,43</sup> alors que son interaction avec la vitronectine, autre protéine de la MEC, permet le prolongement des neurites et des axones<sup>44</sup>.

La PrPc serait aussi un partenaire du récepteur de la laminine et de son précurseur (37/67 kDa LRP/LR), qui peut se comporter comme un récepteur cellulaire et induire

l'internalisation de la PrPc<sup>45,46</sup>. En effet l'utilisation d'un inhibiteur de LRP/LR entraîne une internalisation progressive de ce récepteur et la stabilisation de la PrPc à la surface membranaire<sup>47, 48, 49</sup>.

De façon intéressante il a été montré que la PrP pouvait agir comme récepteur des oligomères de peptide amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ) et cette liaison induirait des effets délétères comme la perte de plasticité synaptique<sup>50</sup>. Ainsi la PrPc serait impliquée dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et pourrait en être une cible thérapeutique (l'utilisation d'anticorps anti-PrPc *in vitro* permet le rétablissement de la plasticité synaptique)<sup>50</sup>.

Une liaison particulièrement intéressante est celle observée entre la PrPc et la protéine STI-1 (pour stress-inducibleprotein 1). En effet le complexe PrPc-STI-1 permet d'induire le renouvellement des progéniteurs cellulaires mais aussi la formation de neurites ainsi qu'une protection neuronale et astrocytaire contre la mort cellulaire<sup>51, 52</sup>. L'altération de cette liaison lors d'une prionopathie pourrait donc avoir des effets délétères sur la survie neuronale.

De façon intéressante il a été rapporté que l'effet neuroprotecteur du complexe PrPc-ST1 est médié par la voie PI3K/Mtor<sup>52</sup>. Pourtant, l'inhibition, en contexte infectieux, de la kinase PDK1 (un des intermédiaires de cette voie) entraîne des améliorations de la motricité ainsi qu'un allongement du temps de survie.

En outre, un des premiers partenaires identifiés pour la PrPc a été la kinase Fyn : il a été observé *in vitro* que le cross-linking de la PrPc permettait l'activation de Fyn en présence de cavéoline<sup>53</sup>. Plusieurs effecteurs en aval sont alors aussi activés : les kinases ERK 1 et 2 (Extracellular signal-Regulated Kinases), la NADPH oxydase et la protéine facteur de transcription CREB (c-AMP Response Element Binding)<sup>54, 55</sup>.

Une étude plus récente, réalisée à l'aide de cultures primaires de neurones en grains du cervelet, a mis en évidence que la PrPc régule négativement l'activité de Fyn en conditions physiologiques<sup>56</sup>. Ainsi la PrPc permettrait de restreindre l'accumulation de Ca<sup>2+</sup> dans le cytosol via la voie Fyn/SOCE (Store Operated Ca<sup>2+</sup> Entry).

### **b- La PrP pathogène PrPsc**

La forme pathologique et pathogène de la PrPc est la PrPsc, qui s'accumule dans le cerveau des sujets atteints d'ESST.

- **Structure et propriétés :**

La structure primaire de la PrPsc est strictement identique à celle de la PrPc, ce qui exclut une modification de l'ARNm. La PrPsc possède elle aussi une ancre GPI et le profil de glycosylation de deux protéines est identique<sup>57,58</sup>.

La structure secondaire, dont l'analyse reste à ce jour incomplète, révèle des différences majeures entre les protéines. Ainsi l'analyse spectroscopique montre que la PrP<sup>sc</sup> est majoritairement constituée de feuillets  $\beta$  puisqu'elle possède 30% d'hélices  $\alpha$  et 43% de feuillets  $\beta$  tandis que la PrP<sup>c</sup> comprend 42% d'hélices  $\alpha$  et 3% seulement de feuillets  $\beta$  <sup>59,60</sup>.

La principale différence entre la PrP<sup>c</sup> et son analogue pathogène est donc de nature Conformationnelle.

La structure tertiaire de la PrP<sup>sc</sup> ne peut être obtenue par RMN ou diffraction des rayons X en raison de ses propriétés biochimiques (agrégabilité et insolubilité dans les détergents).

Les structures disponibles ont été établies à l'aide de la modélisation moléculaire à partir des données de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) et de dichroïsme circulaire. Selon ces modèles, la PrP<sup>sc</sup> est composée de 2 hélices  $\alpha\alpha$  et de 4 feuillets  $\beta\beta$  <sup>61,62</sup>.

Cette conformation particulière confère à la PrP<sup>sc</sup> des propriétés physico-chimiques très différentes de celles de la PrP<sup>c</sup>.

La digestion de la PrP<sup>sc</sup> par la PK (proteinekinase) induit le clivage de la partie N-terminale et génère un fragment résistant de poids moléculaire entre 27 et 30kDa (noté PrP<sup>27-30</sup>).

Ceci va nous permettre de comprendre le modèle proposé par S. Prusiner quant à l'organisation de la structure tertiaire de la PrP<sup>sc</sup> en proposant un modèle de la PrP<sup>27-30</sup> <sup>62</sup>, dans lequel les feuillets  $\beta$  de la PrP<sup>sc</sup> s'organiseraient en un coeur hélicoïdal (**Figure 3**).

Des interactions entre les feuillets  $\beta$  de différents monomères de PrP<sup>sc</sup> permettraient à ses monomères de s'assembler en trimères, les arbres de glycosylation restant en périphérie.

L'empilement de ces trimères formerait des fibrilles enroulées en hélice gauche. Puis ces fibrilles peuvent s'assembler pour former des fibres amyloïdes<sup>63</sup>.

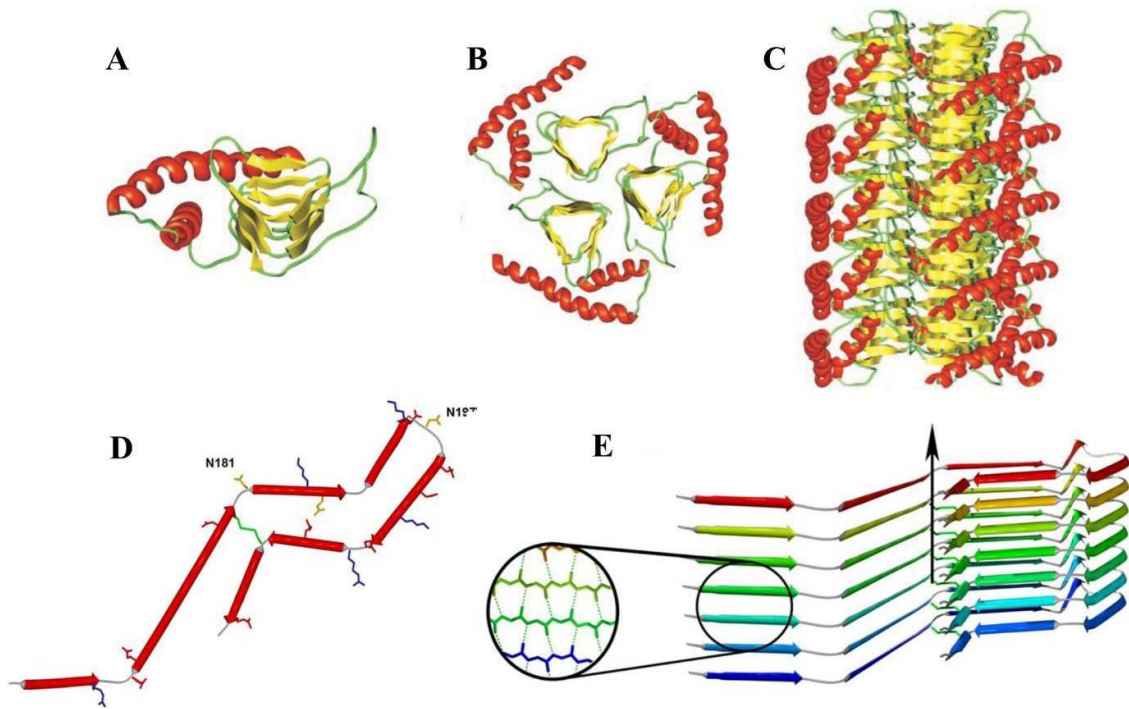
Un autre modèle de structure tertiaire a été proposé, dans lequel le monomère est entièrement plan et principalement composé de feuillets  $\beta$  (**Figure 5**)<sup>64</sup>. Dans ce modèle les monomères s'empileraient parallèlement, chaque résidu de la protéine étant aligné avec le même résidu de l'autre molécule, ce qui permet une stabilisation de la structure par des interactions hydrophobes entre les résidus hydrophobes.

Les feuillets  $\beta$  des protéines formant la fibre sont tous parallèles et dans la même direction, d'où le nom de structure « in-register parallel ».

Plusieurs études sont en faveur de ce modèle, notamment les données obtenues grâce aux prions des levures. En effet, l'analyse par RMN et microscopie électronique de ces prions a permis de montrer que plusieurs prions des levures possèdent cette architecture de feuillets  $\beta$  en parallèle<sup>65</sup>. Les études portant sur des PrP recombinantes montrent que les fibres formées spontanément s'assemblent selon une structure en feuillets  $\beta$  intermoléculaires en parallèle<sup>64</sup>.<sup>66</sup>.

Enfin, les travaux plus récents de l'équipe de Byron Caughey montrent que les PrP amyloïdes possédant cette structure en feuillets  $\beta$  intermoléculaires en parallèle sont capables d'initier *in vivo* la propagation de l'activité de seeding de

la PrP tout en conservant sa résistance partielle à la PK<sup>67</sup>. Cette structure serait donc une des clés de la propagation des prions.



**Figure 5: Représentation des différents modèles de structures tertiaire et quaternaire pour la PrP<sup>sc</sup>.**

**A** : Modèle du monomère PrP<sup>27-30</sup> ;

**B** : Modèle d'un trimère de PrP<sup>27-30</sup> ;

**C** : Modèle de l'assemblage fibrillaire construit sur l'assemblage de trimères.<sup>63</sup>

**D** : Modèle de repliement du noyau amyloïde (résidus 159-219) ;

**E** : Empilement parallèle de monomères plans, stabilisé par des liaisons hydrogènes. La flèche indique le sens de croissance de la fibrille.<sup>64</sup>

- **Réplication et conversion**

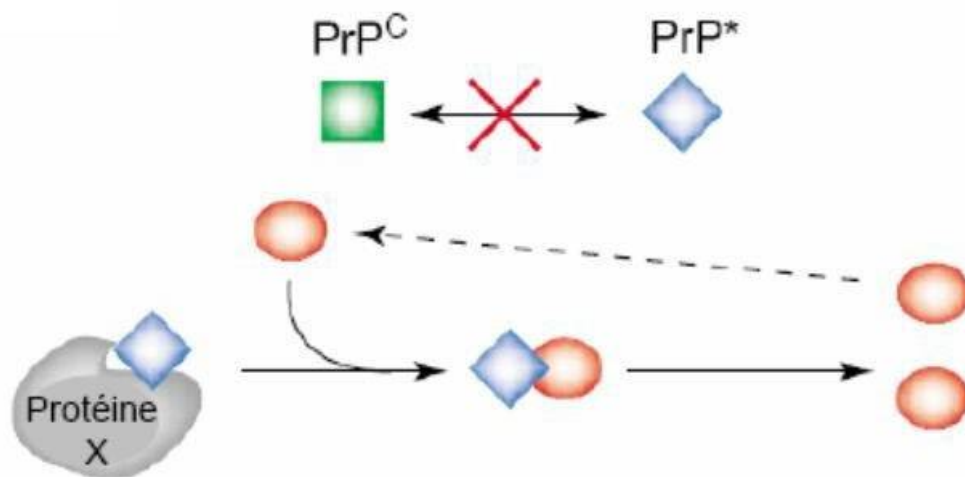
Les prions tiendraient leur pouvoir infectieux de leur capacité à convertir les molécules de PrPc en PrPsc.

Ainsi lors d'une infection, la PrPsc servirait d'empreinte pour transmettre ce repliement anormal à la PrPc. Cette transconformation serait un processus catalytique qui permettrait la propagation de l'agent infectieux. Différents modèles théoriques de la conversion ont été proposés, avec notamment :

- Le modèle autocatalytique :

Le modèle autocatalytique ou « template-directed refolding », la conversion de la PrPc en PrPsc ne se fait pas directement mais passerait par un intermédiaire partiellement déplié de la PrPc, noté PrP\*.

Cet intermédiaire permet d'abaisser l'énergie nécessaire pour la formation d'une nouvelle molécule de PrPsc<sup>61</sup>. La PrP\* pourrait résulter de variations aléatoires de la conformation de la PrPc ou bien de l'association de la PrPc avec des facteurs cellulaires ou avec une protéine chaperonne. Les cas sporadiques d'ESST seraient expliqués par un franchissement aléatoire de la barrière d'énergie entre la PrPc et la PrP\*, tandis que dans les formes familiales de maladie, les mutations de PrP favoriseraient cette transition. Enfin, dans un contexte infectieux, l'apport exogène de PrPsc permettrait d'initier le processus de conversion de PrP\* en PrPsc ( **Figure 6** ) .



**Figure 6: Modèle autocatalytique de conversion de la PrPc en PrPsc.**

d'après (Soto and Saborio 2001)).

- Le modèle de nucléation-polymérisation :

Dans ce modèle la conversion de la PrPc en PrPsc monomérique serait réversible, la PrPsc étant moins stable que la PrPc. L'agrégation de la PrPsc permettrait alors sa stabilisation. Les molécules de PrPsc s'assemblent pour former des multimères, aussi appelés noyaux, qui auraient une activité de conversion. Les molécules de PrPc pourraient se lier au noyau de PrPsc et y être converties en PrPsc de façon stable et non réversible .

Lorsque les agrégats de PrPsc atteignent une masse critique, ils se dissocient et forment de nombreux nouveaux noyaux de conversion, permettant l'amplification du processus de conversion.

L'étape de nucléation limiterait la conversion spontanée de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> à l'origine des cas sporadiques. Lors d'une infection par les prions, cette étape serait franchie du fait de l'introduction de noyaux de PrP<sup>Sc</sup>. En ce qui concerne les formes héréditaires, les mutations de la PrP pourraient accroître l'affinité de la PrP pour le polymère en élévation (Figure 7).

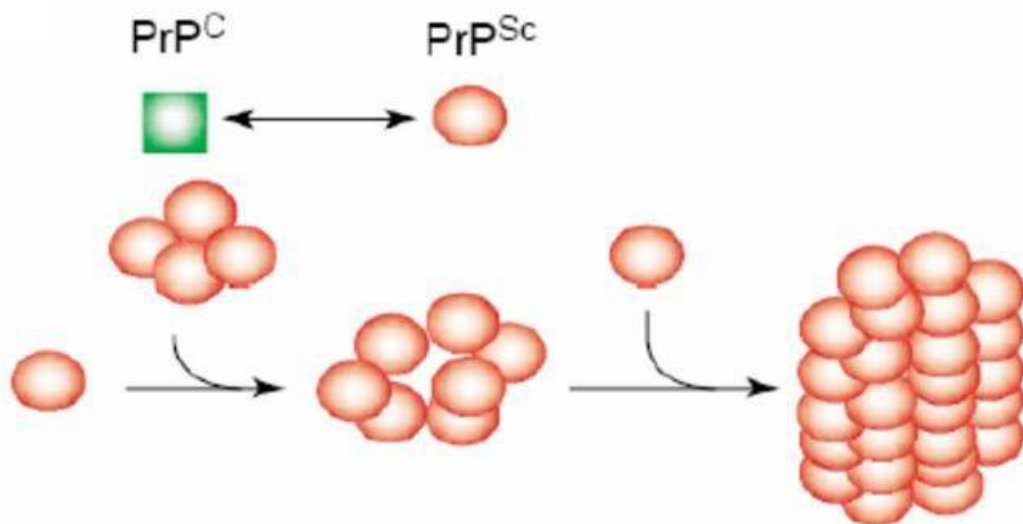


Figure 7: Modèle autocatalytique de nucléation-polymérisation de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup>.

(d'après (Soto and Saborio 2001)).

#### 4-2 Modes de transmission :

##### a- La transmission génétique :

La transmission génétique se fait sur le mode autosomique dominant avec une expressivité et une pénétrance variables.

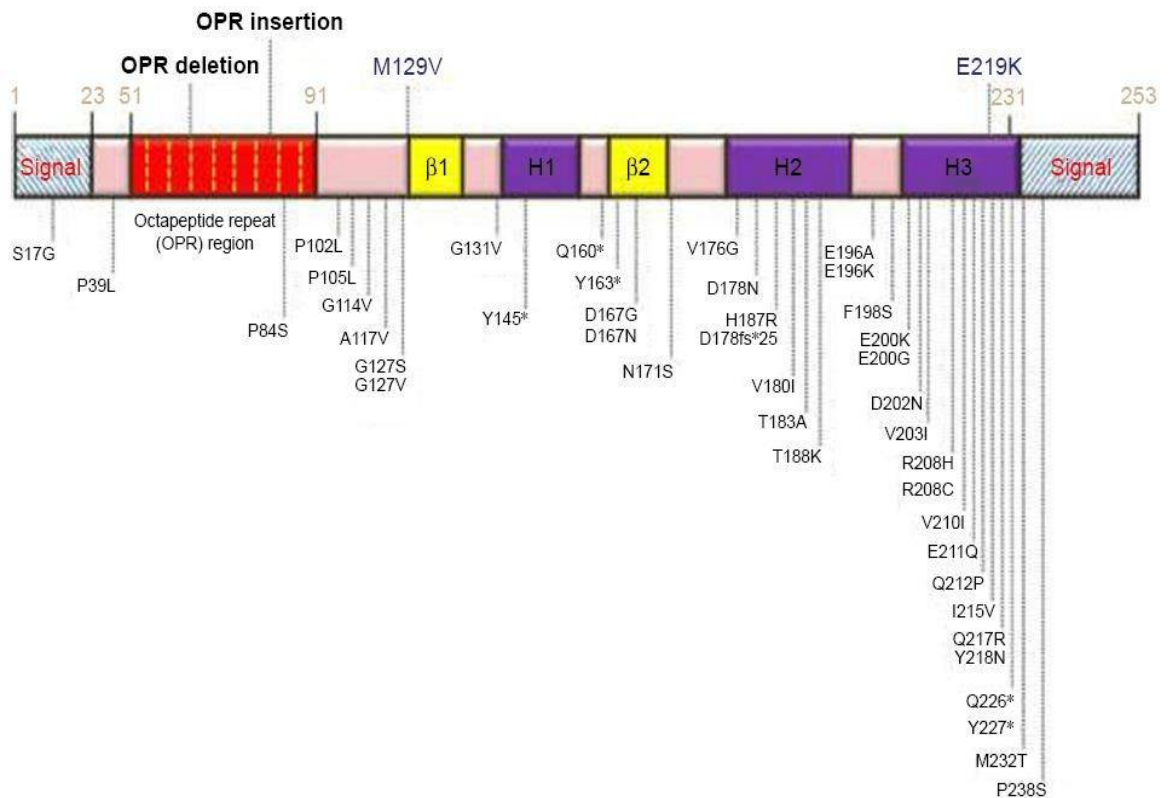
Le gène pathogène est localisé sur le bras court du chromosome 20. Les mutations du gène *PrP* modifient la séquence des acides aminés de PrP<sup>C</sup>, induisant un mauvais repliement et la formation de PrP<sup>Sc</sup>.

L'anomalie peut être une mutation ou une insertion.

Plus de 50 mutations ont été décrites, Le phénotype est très variable, même au sein d'une même famille (**figure 8**).

En fonction de la clinique, des lésions histologiques, de la mutation en cause ou de la taille des insertions, on différencie les MCJ familiales et l'insomnie fatale familiale (IFF) (

**tableau 1**) et, le syndrome de Gerstmann-Sträussler- Scheinker (GSS) (**tableau 2**)



**Figure 8: Représentation schématique du gène PrnP humain avec les différents mutations connues<sup>68</sup>**

## Tableau 1: Les mutations possibles connues dans les MCJ familiales et l'IFF

**Table 1** Mutations may be involved in CJD (and FFI)

Mutation	Age onset	Family history	Clinical phenotype	Regions where the mutation was reported
D178N	Highly variable	Usually familial	CJD and FFI Depends on the allele on codon 129: M allele was associated with FFI, while V allele with CJD	USA
V180I	Mostly in the elder ages, 60s–70s	Familial and sporadic	Slow disease progression Higher cortical dysfunctions	Korea, Japan, USA, France
T188K	Mostly in the elder ages	Sporadic or unknown	Dementia, ataxia, drastic visual problems Personality changes, motor impairment can also be possible	Germany, Australia, China
E196K	60s–70s–80s	Sporadic or unknown	CJD, atypical form of CJD Progressive dementia and movement impairment Abnormalities in behavior, parkinsonism	France, China, Germany
E196A	70s	De novo	CJD, memory decline, personality changes appeared in the patient, followed by motor aphasia	China
E200K	Wide range, 30s–60s	Familial and sporadic	CJD, neuronal loss, and spongiform degeneration Dysfunctions in the CNS, and spinal chord Uncommon features: fatal insomnia, pruritus, or demyelinating peripheral neuropathy	Jewish patients in Libya, other Asian and European countries
E200G	NA	Sporadic	CJD	UK
V203I	Later lifetime, 70s–80s	Mostly sporadic	Monocular diplopia and dizziness, later confusion and hallucinations Tremor, cerebellar gait, coordination deficit, myoclonus, and rapid loss of vocabulary and memory	France, Korea, China, Japan
R208H	Variable, 45–69 years	Sporadic or unknown	CJD, anorexia, ataxia, agitation, and cognitive decline	Europe, China
V210I	Variable	Familial or de novo	Typical CJD Similar phenotype like sporadic CJD	Europe, Japan, Korea, Africa
E211Q	Later lifetime, 70s–80s	Familial	CJD, personality changes, ataxia, myoclonus, and rapidly progressive dementia	France, Italy
I215V	50s or 70s	De novo	AD or CJD	Spain
M232R	Variable	Familial and sporadic	Rapid, typical CJD Slow progressive CJD with dementia DLB-like symptoms	Asia: Korea, China, Japan
Double octapeptide deletion	Unknown	Unknown	CJD and rapidly progressive dementia	USA
Octapeptide insertions	Mostly early onset	Mostly familial	1–9 octapeptide insertions Sporadic CJD-like phenotype Amyloid plaques might be present Usually highly transmittable	Europe, Asia

**Abbreviations:** CJD, Creutzfeldt–Jakob disease; FFI, fatal familial insomnia; CNS, central nervous system; AD, Alzheimer's disease; DLB, dementia with Lewy bodies; NA, not available.

## Tableau 2: Les mutations possibles dans le GSS

**Table 2** Mutations may be involved in GSS

Mutation	Age of onset	Family history	Clinical phenotype	Regions where the mutation was reported
PI02L	Mostly in the 60s of patient, but sometimes earlier	Familial and sporadic	DLB such as classical CJD-like symptoms or rapidly progressive dementia	Europe and Asia
PI05L	In the 40s–50s	Familial or de novo	Mostly GSS, but it also appeared in spastic paraparesis and progressive dementia	Japan
AI17V	Variable	Mostly familial	Progressive cortical dementia and cerebellar ataxia	Europe, such as France, Germany, UK
GI31V	30s–40s	De novo	Tremor and apraxia Visuospatial and spatial orientation impairment parkinsonism	Europe
VI76G	61 years	Unknown	Ataxia in the cerebellum, personality changes, and rapid progressive dementia	Australia
HI87R	30s–50s	Familial	Classical GSS, cognitive decline, personality changes, ataxia, myoclonus, seizures, and dysarthria	USA, Europe
FI98S	Can occur at young ages (under 30 years)	Familial	Cognitive decline, generalized cerebral dysfunction, and global dementia	USA (Indiana)
D202N	Variable, could happen in the 50s, but also in 70s	Familial and de novo	Atypical GSS, no spongiform changes (or mild spongiform changes), some patients were suspected to be AD PrP-positive amyloid and neurofibrillary tangles	USA, Canada, Europe
Q212P	Unknown	Unknown	GSS without spongiform changes	Italy
Q217R	40s–50s	Familial	GSS, possible pathological overlap with FTD	Canada, Sweden
M232T	Unknown	Unknown	PrP-immunopositive kuru, multicentric plaques, diffuse PrP depositions	Poland

**Abbreviations:** GSS, Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease; CJD, Creutzfeldt–Jakob disease; FTD, frontotemporal dementia; AD, Alzheimer’s disease; DLB, dementia with Lewy bodies; PrP, prion protein.

- Certaines mutations sont associées à un phynotype spécifique cliniquement  
( **tableau 3** )

**Tableau 3: Les mutations connues de phynotypes spécifiques**

**Table 3** Prion mutations associated with unique phenotypes

<b>Mutation</b>	<b>Age onset</b>	<b>Family history</b>	<b>Clinical phenotype</b>	<b>Regions where the mutation was reported</b>
S17G	70 years	De novo	Diagnosed with AD, presented cognitive impairment with personality	China
P39L	60–75 years	Familial and de novo	FTD, memory impairment, apathy, with speech impairment	Italy
G114V	Young onset	Familial	Disease started with neuropsychiatric symptoms pyramidal and extrapyramidal symptoms with dementia Sporadic CJD-like phenotype, with progressive dementia, lethargy, and sleeping problems	Uruguay, China
Y145-nonsense	Under 40 years of age	De novo	Initially diagnosed with AD, PrP-positive plaques also appeared (PrP cerebral amyloid angiopathy)	Japan
Q160-nonsense	Young onset	Mostly familial	AD-type pathology Neurofibrillary tangles and PrP-positive senile plaques	USA, Austria
Y163-nonsense	40s–50s	Familial	Diagnosed with AD	USA
D187fs	Late 20s–40s	Familial	Cognitive decline and pan-autonomic-sensory neuropathy	Japan
T183A	40s	Familial	Spongiform encephalopathy dementia with frontotemporal clinical features Cerebral atrophy and hypometabolism	Brazil, Germany
R208C	80s	Unknown	Slow progressive dementia	China
Y226*	54 years	Probably familial	Dementia, visual and acoustic hallucinations	The Netherlands
Q227*	39 years	Probably familial	FTD with extrapyramidal signs	The Netherlands

**Abbreviations:** CJD, Creutzfeldt–Jakob disease; FTD, frontotemporal dementia; AD, Alzheimer’s disease; DLB, dementia with Lewy bodies; PrP, prion protein.

- Certaines mutations traduisent une pathogénicité incertaine ou forment un facteur de risque de la MCJ ( **tableau 4** )

**Tableau 4: Les mutations avec une pathogénicité possible incertaine**

**Table 4** Prion mutations with unclear pathogenicity or protective nature

Name	Possible phenotype	Phenotypes and other remarks	Regions where the mutation was reported
G127S	Unknown	Found in a patient with schizophrenia and learning difficulties, but they might not be associated with the disease	Malaysia
G127V	Protective	Protective against kuru Occurs frequently in the regions, infected with kuru Mutation might inhibit the prion propagation	Africa
M129V	Unknown	Disease-modifying factor (D178N) Not risk factor or protective factor for sCJD Possible risk factor for vCJD Possibly involved in proteinase-sensitive prionopathy	All over the world
D167G	Risk factor/unknown	Might be involved in sporadic CJD	UK
D167N	Pathogenic/unknown	Patient had dementia with personality changes Mutation did not segregate with the disease	UK
N171S	Unknown	Mutation was found in a mesial temporal lobe epilepsy patient Mutation might not influence the cognitive performance of MTLE-HS patients	Europe
E219K	Unknown	Not risk factor/or protective factor for sCJD Possible risk factor for vCJD Possibly involved in proteinase-sensitive prionopathy	All over the world
P238S	Possibly pathogenic	Disease phenotype unknown Might be pathogenic through the GPI-associated mechanisms	Germany

**Abbreviations:** CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD, sporadic CJD; vCJD, variant CJD; MTLE-HS, mesial temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis; GPI, glycosylphosphatidylinositol.

### **b- Le cas de sMCJ Influence de la génétique :**

Effectivement aucune mutation dans le gène codant pour la PrP n'est identifiée et aucune étude épidémiologique n'a permis de mettre en évidence des facteurs pouvant expliquer l'ensemble des cas de MCJ sporadique. Le changement de conformation de la PrP pourrait être dû à une mutation somatique, à une erreur de traduction au niveau d'un neurone, mais aussi à une conversion spontanée de la PrPc en PrPsc.

Cependant, il existe chez l'homme un polymorphisme sur le codon 129 du gène *PRNP*, définissant trois génotypes : méthionine/méthionine (MM), valine/valine (VV) et méthionine/valine (MV). Dans la population générale, on observe 50% d'homozygotes (MM ou VV) et 50% d'hétérozygotes (MV).

Dans la MCJ sporadique, 80% des patients sont homozygotes avec une nette prédominance du génotype MM<sup>69</sup>.

L'homozygotie MM constitue donc un facteur de risque pour la sMCJ sporadique mais non un facteur causal.

L'observation de ces différentes formes cliniques est un argument en faveur de l'existence de souches différentes de prion à l'origine de la sMCJ.

Les variations du phénotype clinique en fonction du polymorphisme du codon 129 et du profil de migration de la PrPres en Western Blot sont un argument de plus en faveur de la présence de différentes souches de prions.

En Effet, Ces différentes formes cliniques de sMCJ correspondent à des différents sous-types moléculaires<sup>70,71</sup> :

- forme MM1 ou MV1 : caractérisée par une démence rapide avec des myoclonies précoces, une atteinte visuelle, un EEG caractéristique, des hypersignaux striataux dans 70% des formes MM1 et corticaux dans 77% des cas de MV1 (Meissner, Kallenberg et al. 2009) et une durée moyenne d'évolution de 4 mois (correspondant à la forme amaurotique de Heidenhain) ;
- forme VV2 : caractérisée par une ataxie cérébelleuse précoce, une démence tardive, un EEG non caractéristique, des hypersignaux striataux dans 77% des cas associés parfois à des hypersignaux thalamiques et une durée moyenne d'évolution de 6,5 mois (correspondant à la forme de Brownell et Oppenheimer) ;

- forme MV2 : caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée à une démence, un EEG non caractéristique, des hypersignaux striataux dans 80% des cas associés parfois à des hypersignaux thalamiques et une durée d'évolution de 17 mois ;
- forme MM2-thalamique : caractérisée par une insomnie, une ataxie, une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 16 mois ;
- forme MM2-corticale : caractérisée par une démence progressive, un EEG non caractéristique, des hypersignaux corticaux dans 77% des cas et une durée d'évolution de 16 mois ;
- forme VV1 : caractérisée par une démence progressive, un EEG non caractéristique, des hypersignaux corticaux dans près de 90% des cas et une durée d'évolution de 15 mois. )

### **c- La transmission par inoculation :**

#### **c-1 infection par inoculation cérébrale directe ou de proximité cérébrale**

- **Contamination par greffe tissulaire :**

Le premier cas, publié en 1974, était celui d'une femme de 55 ans qui avait subi une greffe de cornée 18 mois avant le début des troubles <sup>72</sup>. Le greffon avait été prélevé chez une patiente décédée d'une MCJ confirmée par autopsie. La receveuse développa la maladie après une incubation silencieuse de 18 mois et le décès survint 8 mois après le début des signes.

L'autopsie reconnue la MCJ et l'inoculation d'un homogénat cérébral au chimpanzé confirma son caractère transmissible.

Par la suite, deux autres cas de MCJ après greffe de cornée ont été rapportés<sup>73</sup>.

Cependant, la majorité des cas iatrogènes par contamination cérébrale ou de proximité cérébrale est secondaire à des greffes de dure-mère prélevée sur les cadavres.

Des cas ont été rapportés dans le monde entier et en 2012 le nombre total de cas était de 228 avec une période d'incubation moyenne de 12 ans (extrêmes de 1,3 à 30 ans)<sup>74</sup>.

C'est au Japon, où les greffes de dure-mère ont été le plus fréquemment utilisées, que l'on dénombre le plus grand nombre de patients atteints avec 132 cas (Update CJD dura matter Japan). En France, depuis 1992, 14 cas ont été recensés.

La majorité des greffes provenaient de deux centres spécialisés en Allemagne : Lyodura® manufacturée par Braun (Melsungen) et Tutoplast® manufacturée par Biodynamics. Les dures-mères avaient été prélevées sur des cadavres, traitées au peroxyde d'hydrogène à 10% puis irradiées à la dose de 25 KGy avant d'être lyophilisées et conditionnées.

En France, les greffes de dure-mère d'origine humaine ont été abandonnées en 1994 au profit des greffons synthétiques.

Celles de cornées se pratiquent toujours à l'heure actuelle. Les critères de sélection des donneurs se sont vus renforcés afin d'écartier les personnes potentiellement à risque. La législation française précise en effet qu'« aucun

prélèvement ne peut être réalisé sur une personne si des critères cliniques ou des antécédents révèlent un risque potentiel de transmission par celle-ci de la maladie de Creutzfeld-Jakob ou d'autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles »<sup>75</sup>.

- **Contamination par les instruments chirurgicaux :**

La transmission du prion peut s'effectuer par l'intermédiaire des dispositifs médicaux en contact avec le SNC.

Quelques cas de contamination ont été mis en lien avec des instruments neurochirurgicaux<sup>76</sup>. Les aiguilles stéréotaxiques et les électrodes utilisées dans les électroencéphalogrammes (EEG) corticaux sont également décrites comme vecteurs de prions.<sup>77</sup>

En effet, en France et en 1977, une MCJ fut diagnostiquée chez deux patients épileptiques de 23 et 17 ans qui avaient eu 16 et 20 mois plus tôt un repérage stéréotaxique avec 8 électrodes. Deux des électrodes profondes avaient été utilisées respectivement deux et trois mois auparavant chez une patiente atteinte de MCJ en vue de localiser et traiter ses myoclonies. Les électrodes avaient été stérilisées, par les procédés de stérilisation usuelle à l'époque (benzène, alcool à 70° et vapeurs de formaldéhyde). Elles ont été conservées et implantées plus tard dans le cerveau d'un primate qui mourut d'une ESST typique 18 mois plus tard. Cette expérience apporte la preuve de la contamination et de la résistance de l'agent infectant. D'autres cas de contaminations par des instruments de neurochirurgie, avec des délais d'incubation de 15 à 20 mois ont été rapportés ensuite<sup>76</sup>.

Ces modes de contamination restent rares. Le contact direct et prolongé avec le SNC fait des gestes neurochirurgicaux les actes chirurgicaux les plus à risque sur le plan infectieux.

La PrPres résiste à la plupart des traitements physiques et chimiques inactivant les agents dits conventionnels. Si les instruments sont colonisés lors d'une intervention leur réutilisation peut donc entraîner une contamination par ATNC. La vigilance est donc étroite en ce qui concerne ces actes.<sup>78</sup>

### **c-2 Infection par inoculation périphérique :**

- **Contamination par voie alimentaire :**

L'exposition orale a été révélée comme vecteur de transmission suite à la crise de la vache folle en 1996.

L'agent bovin de l'ESB pénètre dans le corps humain par le système digestif. Il va se multiplier au niveau du tissu lymphoïde qui y est associé, puis passer dans l'innervation sympathique via les ganglions coeliaques et mésentériques pour enfin atteindre le système nerveux central (SNC) en commençant par la moelle épinière. Mais il va également se loger dans les glandes salivaires, les ganglions cervicaux et les ganglions médiastinaux. La biopsie des glandes salivaires permet donc le diagnostic.<sup>80</sup>

Le Kuru est également une forme d'EEST humaine transmise par voie orale. Son nom signifie « frisson » dans l'idiome de la tribu Fore en Nouvelle-Guinée. Ses symptômes cliniques ont été décrits pour la première fois par deux anthropologues, les époux Berndt. La transmission se faisait par des rites anthropophagiques. Les tissus cérébraux étaient réservés aux femmes et enfants qui furent donc les plus touchés<sup>81</sup>. Le polymorphisme du codon 129 est un

facteur prédisposant dans cette forme de MCJ. Les enfants présentant une homozygotie méthionine développaient les symptômes cliniques plus précocement que les autres.

- **Contamination par voie endoscopique :**

La réalisation d'un acte endoscopique occasionne un contact entre le matériel médical et les organes digestifs du patient examiné.

Les formations lymphoïdes organisées comportant des centres germinatifs sont considérées comme à risque. Les amygdales, le caecum, les plaques de Peyer et les formations équivalentes du gros intestin, du rectum et du carrefour aérodigestif sont donc potentiellement vecteurs de la protéine prion pathogène. Ce risque est bas <sup>82</sup>.

La littérature ne décrit pas de cas de contamination à prion par voie endoscopique. Les données expérimentales et l'absence d'études ont conduit les législateurs à prendre en compte

ce risque potentiel. En France et à partir de 1995, la désinfection du matériel endoscopique est donc réglementée<sup>79</sup>. La contamination par voie endoscopique est alors considérée comme possible.

- **Contamination par injection :**

Dans les cas de MCJ iatrogènes, la transmission se fait par injection intraveineuse, intrapéritonéale ou intraoculaire<sup>83</sup>. L'agent causal peut être véhiculé par le sang<sup>84</sup>, les hormones hypophysaires humaines extractives<sup>85</sup> et le liquide céphalo-rachidien<sup>86</sup>.

La PrPsc va d'abord s'accumuler dans les organes lymphoïdes avant de se propager au système nerveux.

Le risque de transmission de l'agent infectieux par voie sanguine a conduit donc à restreindre l'accès au don du sang.

#### **4-3 Les Mécanismes lésionnels :**

Les lésions causées par les ESST se retrouvent exclusivement au niveau du SNC et consistent en un tableau lésionnel caractéristique comprenant : une spongieuse du neuropile ,une importante gliose astrocytaire ainsi qu'une activation microgliale, la présence de plaques amyloïdes et une perte neuronale. Aucun syndrome inflammatoire n'est observé.

L'apparition des lésions (gliose et spongieuse) est corrélée à l'accumulation de PrPsc dans le cerveau, dont la présence est pathognomonique des maladies à prions.

##### **4-3-1 Les éléments du tableau lésionnel : a- L'accumulation de la PrPsc :**

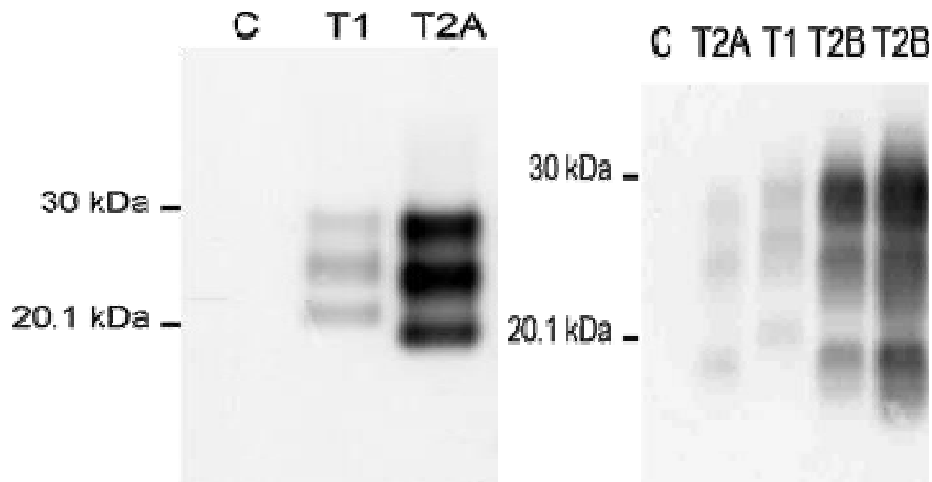
L'accumulation de PrPsc dans le système nerveux central commence dès la neuro invasion par les agents transmissibles non conventionnels.

Elle peut être mise en évidence par différentes techniques. Les plus utilisées sont :

- la détection par Western blot après digestion des protéines par la protéinase K
- l'immunohistochimie.

Le Western blot a l'avantage de permettre une classification du profil de migration de la PrPsc. La classification biochimique la plus utilisée est la classification de Parchi et Gambetti qui distingue selon le poids moléculaire de

la forme non-glycosylée de la PrP<sup>sc</sup> et la répartition des différents glycoformes, 3 types principaux (1, 2A et 2B).<sup>87</sup> ( **figure 9** )

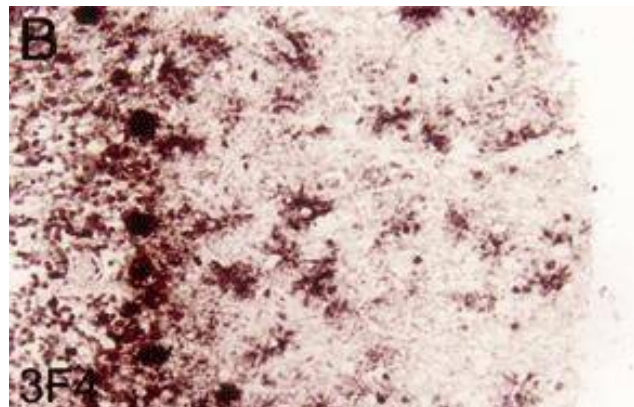


1) PrP<sup>sc</sup> type 1 et 2A dans la MCJ sporadique

2) PrP<sup>sc</sup> type 2B dans la variante de la MCJ

**Figure 9: Principaux types de PrP<sup>sc</sup> détectés par Western blot**

L'immunohistochimie permet une classification morphologique des dépôts de PrP<sup>sc</sup> (synaptiques, granulaires, focaux, plaques, perivacuolaires) ( **figure 10** ) . Ces informations étant complémentaires pour la classification des maladies humaines, ces deux techniques sont le plus souvent utilisées parallèlement.<sup>88</sup> .



**Figure 10: Dépôts focaux de PrP<sup>sc</sup> qui prédominent à la jonction de la couche granulaire et de la couche des cellules de Purkinje (marquage immunohistochimique de la PrP à l'aide de l'anticorps 3F4)**

### a- Spongiose du neuropile

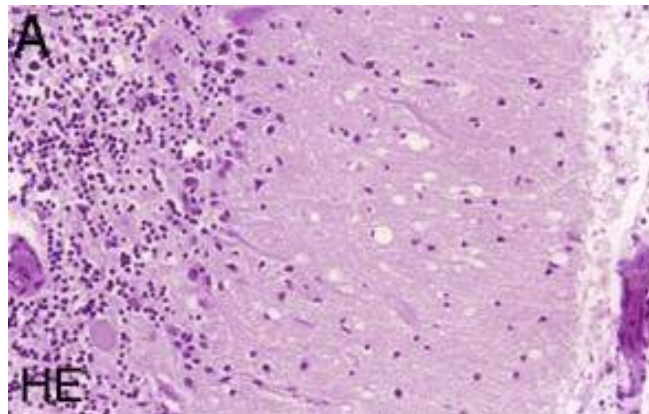
Le neuropile est la partie du tissu nerveux située entre les principales cellules constituant la substance grise du système nerveux central. Il s'agit donc d'un enchevêtrement des protrusions cytoplasmiques issues des neurones (axones et dendrites) et des cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes).

Il comprend les axones, les dendrites, les synapses et le prolongement des cellules gliales. Le neuropile sera le siège de nombreux échanges métaboliques.

La spongiose est la lésion la plus fréquente des ESST bien qu'elle ne soit pas constante<sup>89</sup>.

Elle résulte de la formation de vacuoles au niveau intra neuronal, au dépend des corps cellulaires et des prolongements nerveux<sup>90</sup> (**figure 11**). Les mécanismes responsables de la formation de ces vacuoles sont mal connus,

Cependant, la présence de vacuolisations neuronales dans d'autres pathologies d'étiologies diverses est une caractéristique dégénérative plus générale, probablement liée à l'échec du maintien de l'homéostasie cellulaire<sup>91</sup>.



**Figure 11: Spongiose de la couche moléculaire du cortex cérébelleux (coloration à l'hématoxyline-éosine)**

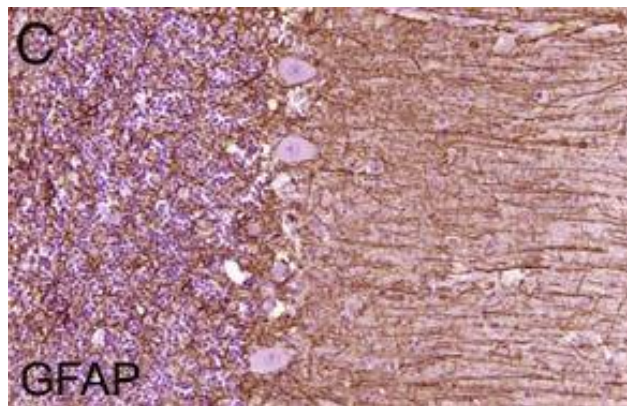
## **b- Gliose astrocytaire et activation microgliale :**

### **- la gliose astrocytaire :**

La lésion neuropathologique la plus spectaculaire des ESST est une intense gliose astrocytaire objectivée par une très forte surexpression de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP). 92 , 93 ,94

En Effet, la prolifération astrocytaire qui consiste en une hyperplasie et une hypertrophie astrocytaire, peut être alors mise en évidence par un immunomarquage de cette protéine gliofilamentaire (GFAP) (**figure 12**).

Cette réaction astrocytaire est d'autant plus importante que la perte et la vacuolisation neuronale sont intenses.



**Figure 12: Gliose astrocytaire (immunomarquage de la GFAP)**

### **- L'activation microgliale :**

Cette réaction microgliale présente dans les ESST a longtemps été sous-estimée mais est pourtant bien présente, notamment dans le neuropile, au niveau des zones de vacuolisation, mais aussi aux abords des plaques de dépôts amyloïdes.

Les cellules microgliales composant la microglie sont des macrophages résidents du SNC.

Bien qu'aucune réponse immunitaire ne soit détectée au cours des ESST, les cellules microgliales prolifèrent et sont activées, libérant alors des molécules (protéases, cytokines,..) pouvant être toxiques pour les neurones.

Cependant une étude récente montre que le rôle de cette activation gliale pourrait être neuroprotecteur<sup>95</sup>. En effet, l'ablation de la microglie *in vitro* dans des cultures de tranches organotypiques de cervelet ou *in vivo* dans un modèle murin transgénique résulte en une augmentation des dépôts de PrPSc et une aggravation de la neurotoxicité. La microglie agirait en phagocytant les agrégats de PrPSc, permettant de diminuer ou au moins de retarder l'avancée du processus pathologique.

### **c- Plaques amyloïdes**

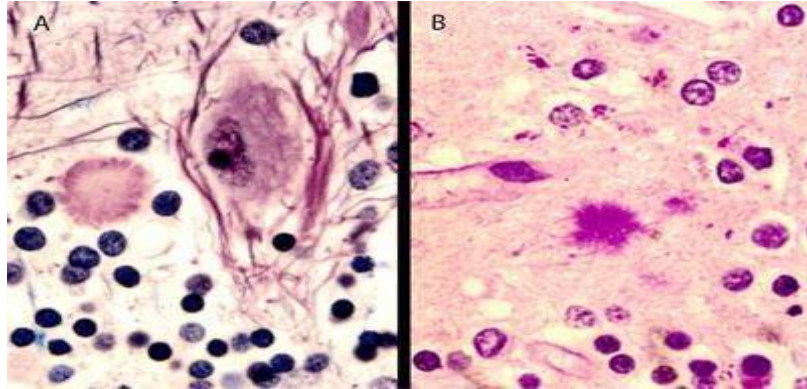
L'apparition de plaques amyloïdes n'est pas une signature spécifique des maladies à prions et peut être retrouvée dans d'autres protéinopathies telle que la maladie d'Alzheimer.

L'apparition de plaques amyloïdes à PrP n'est pas systématiquement retrouvée dans les différentes formes d'ESST<sup>96</sup>.

Ces plaques sont majoritairement constituées de dépôts extracellulaires de filaments de PrPSc organisés en hélices et formant des fibrilles amyloïdes. D'un point de vue strictement anatomopathologique, ces plaques peuvent être classées en fonction de critères morphologiques bien déterminés et des lésions qui leur sont directement associées.

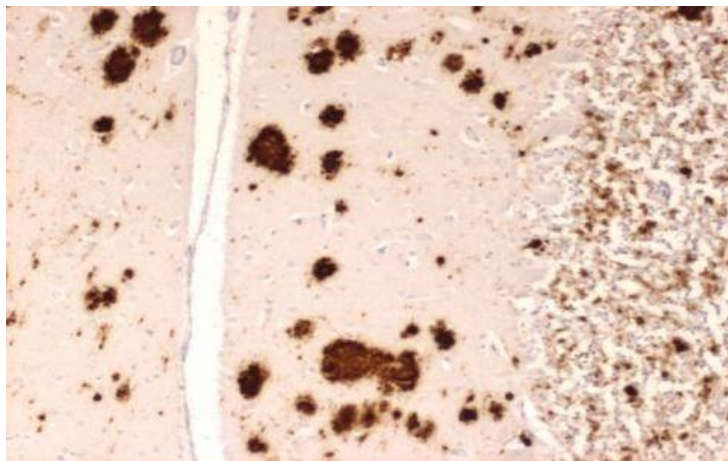
On distingue ainsi :

- des plaques de type Kuru, qui sont des plaques arrondies, comportant un coeur dense entouré de fibrilles radiales (**Figure 13**) .



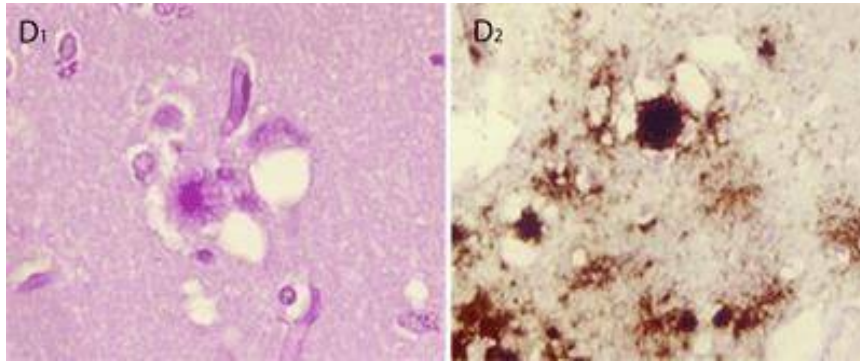
**Figure 13: Plaques de type Kuru dans la MCJ sporadique A : coloration au Bodian-Luxol. B : coloration au PAS**

- des plaques "multicentriques" caractéristiques du GSS, comprenant plusieurs foyers denses de dépôts amyloïdes sans fibres radiales (**Figure 14**)<sup>97</sup> . Elles sont souvent associées à des dépôts de matériel amorphe non organisé en structure amyloïde<sup>98</sup>. Des prolongements astrocytaires y sont étroitement associés.



**Figure 14: Plaques multicentriques dans le cervelet d'un patient atteint d'un GSS (Immunomarquage de la PrP par l'anticorps 3F4)**

- des plaques dites florides, constituées d'une plaque de type Kuru entourée d'une couronne de vacuoles (**Figure 15**). Ces plaques sont caractéristiques de la variante de la MCJ<sup>99</sup>.



**Figure 15: Plaques florides**

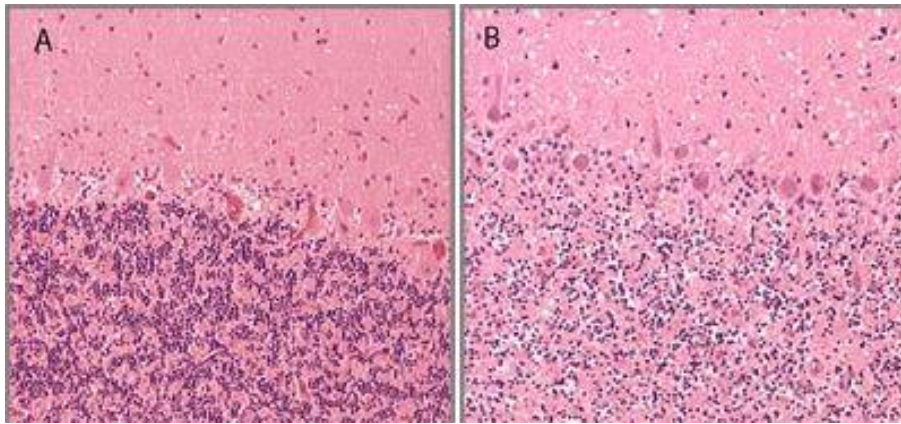
**D1** : coloration au PAS ; **D2** : immunomarquage de la PrP (3F4)

#### **d- Perte neuronale :**

La mort neuronale est une lésion retrouvée dans toutes les formes d'ESST, mais l'intensité et la localisation des lésions sont variables selon les cas.

Dans le cas des maladies humaines il a été observée que la mort neuronale est d'autant plus importante que la phase clinique est longue et que les neurones survivants montrent une perte importante des varicosités dendritiques<sup>100</sup>.

Elle affecte, par ailleurs, des groupes de neurones répartis de façon irrégulière et elle peut être très intense dans certaines régions comme dans les formes cérébelleuses de la MCJ avec atrophie de la couche des grains (**figure16**).



**Figure 16: Dépopulation de la couche des neurones granulaires du cervelet au cours de la MCJ sporadique**

A : patient témoin ; B : MCJ sporadique

### 4-3-2 Neurodégénérescence dans les ESST :

#### a- PrP<sup>sc</sup> et toxicité :

La mort neuronale dans les ESST, et dans les maladies neurodégénératives en général, arrive par mort cellulaire programmée ou apoptose<sup>101</sup>, quoique cela soit assez peu documenté chez l'Homme .

Les deux hypothèses pouvant expliquer cette mort dans les maladies à prions sont : la perte de fonction de la protéine prion ou bien le gain d'une fonction toxique de la protéine mal repliée.

- Hypothèse de la perte de fonction :

Selon cette hypothèse, la mort neuronale est due à une perte de l'activité de la PrP<sup>c</sup> suite à son mauvais repliement. Effectivement la protéine prion est impliquée dans la transduction du signal cellulaire, en interagissant avec de nombreuses protéines intracellulaires<sup>102</sup>, il se pourrait donc que la perte de l'activité de la PrP<sup>c</sup> entraîne un dysfonctionnement du signal de survie neuronale.

Cette hypothèse est en accord avec des études menées sur des lignées neuronales *Prnp*<sup>-/-</sup>, qui montrent que ces lignées sont plus susceptibles à l'apoptose lors d'agressions (privation en sérum par exemple) par rapport aux lignées exprimant la PrPc<sup>103</sup>.

- Hypothèse du gain de fonction toxique :

L'observation simultanée de l'accumulation de PrPsc et des atteintes neuropathologiques dans les cerveaux de la majorité des patients atteints d'ESST ou dans les cerveaux d'animaux naturellement ou expérimentalement infectés a amené la plupart des investigateurs à attribuer une fonction toxique à la PrPsc.

Cette hypothèse a été démontrée lors d'essais *in vitro*, montrant une induction de l'apoptose après exposition à des agrégats de protéines mal conformées<sup>104</sup> ou au peptide 106-126<sup>105</sup>.

Bien que ces données suggèrent une implication directe de la PrPsc comme agent toxique des ESST, d'autres études montrent une relation plus complexe entre la PrPsc et la toxicité.

Ainsi la dissociation entre PrPsc et neurodégénérescence a été observée dans des cas de transmission de l'IFF humaine à des modèles de rongeurs, où les lésions neuropathologiques apparaissent en l'absence ou avec une accumulation très faible de PrPsc<sup>106</sup>. Par la suite de nombreuses études ont suggéré que la forme toxique pourrait être une forme intermédiaire, à savoir les oligomères solubles, plutôt que les agrégats insolubles de PrPsc<sup>107</sup>.

Ces données sont en accord avec une hypothèse plus récemment développée, selon laquelle la réplication et la toxicité de la PrPsc s'effectuent en deux phases distinctes. Ainsi il a été observé que lorsque l'amplification de PrPsc est saturée, la production autocatalytique de l'infectiosité (phase 1) s'arrête et apparaît alors la phase toxique (phase 2), avec la formation supposée de l'espèce la plus toxique de PrP<sup>108 .109</sup> .

### **b- Mécanismes cellulaires de la mort neuronale**

Un des mécanismes de mort cellulaire programmée est l'autophagie<sup>110</sup> .

En condition physiologique l'autophagie est présente à un niveau faible dans le SNC. L'augmentation du nombre d'autophagosomes dans les cerveaux infectés par une ESST a amené à interpréter l'autophagie comme une cause de la neurodégénérescence<sup>111</sup> .

Une étude a permis de montrer l'implication de la PrPc dans la répression de l'autophagie dans les neurones<sup>112</sup> .

Il est donc possible que la perte de fonction de la PrPc lors des ESST favorise l'augmentation de l'autophagie.

Bien que plusieurs études soient en faveur d'une implication de l'autophagie dans la mort neuronale au cours des ESST, d'autres données montrent que l'autophagie pourrait jouer un rôle neuroprotecteur en dégradant les dépôts intracellulaires de PrPsc<sup>113</sup> .

Un autre mécanisme de mort programmée est l'apoptose.

De nombreuses études réalisées sur les maladies naturelles et sur les modèles expérimentaux d'ESST ont permis l'observation de fragmentation de l'ADN et l'activation de plusieurs caspases, ce qui indique que la mort neuronale apparaît aussi selon la voie apoptotique<sup>114</sup> .

Les mécanismes de l'apoptose sont plus difficiles à mettre en évidence chez l'Homme, en effet, les ESST humaines sont d'évolution lente (longue période d'incubation plus phase clinique) alors que le phénomène d'apoptose reste rare et compliqué à observer à un moment donné.

De nombreuses autres voies pourraient être en partie responsables de la neurodégénérescence lors des ESST, comme par exemple la voie mitochondriale, qui a été identifiée dans des modèles expérimentaux utilisant des peptides agrégés (PrP 106-126) ou des PrP recombinantes. Les formes toxiques de PrP causent des altérations au niveau de la membrane mitochondriale, ce qui induit un stress mitochondrial, un relargage du cytochrome c, une activation des caspases et enfin la mort neuronale<sup>115</sup>.

Le stress du réticulum endoplasmique est une autre voie possible. En effet, un changement dans l'homéostasie du calcium Ca<sup>2+</sup> a été décrit dans plusieurs neuropathologies, dont les maladies à prions<sup>116</sup>, or ce dysfonctionnement induit un stress du RE.

L'effet délétère du stress endoplasmique serait médié par la dérégulation de la calcineurine (CaN). La CaN est une phosphatase régulée par l'homéostasie du calcium et impliquée dans la fonction synaptique, la mémoire et la mort cellulaire<sup>117</sup>.

Ainsi la CaN pourrait être responsable de la dysfonction synaptique et de la perte neuronale au cours des ESST<sup>118</sup>.

Le stress du RE active aussi l'UnfoldedResponseProtein (UPR), qui est une voie neuroprotectrice permettant de diminuer transitoirement la synthèse protéique afin d'assurer la survie de la cellule<sup>119</sup>. Mais cette voie peut se

retrouver activée de façon constante et les conséquences sont alors délétères, pouvant mener à l'apoptose des neurones. L'inhibition de cette voie lors d'une infection aux prions montre d'ailleurs des effets bénéfiques sur la survie neuronale <sup>120</sup>.

Il apparaît donc que plusieurs mécanismes pourraient être en cause lors de la neurodégénérescence au cours des ESST, qu'ils soient activés par une perte ou un gain de fonction de la PrP. Au vu de l'hétérogénéité des maladies à prions observées, aussi bien au niveau clinique que pathologique, il n'est pas impossible que des mécanismes distincts soient impliqués isolément ou de manière combinée dans les différentes formes observées.

## **5- Aspects cliniques :**

### **5-1 Aspects cliniques communes :**

Les différentes formes des maladies à prions se traduisent par autant de présentations cliniques.

Des caractéristiques communes se retrouvent cependant dans toutes les MCJ.

Leur délai d'incubation est de plusieurs années. Après cette période asymptomatique, elles se manifestent par des signes cliniques d'évolution rapide et linéaire à la différence d'autres pathologies neurodégénératives.

Une phase prodromique aspécifique peut être mise en évidence à postériori.

Les troubles neurologiques vont progresser sans qu'il n'y ait jamais de régression. Le patient entre alors dans la phase dite d'état. La symptomatologie va s'enrichir sur quelques semaines.

Les manifestations cliniques, d'abord isolées, vont être considérées comme une entité syndromique. Elles conduisent les praticiens à suspecter une pathologie neurodégénérative de type ESST. L'évolution entrera ensuite dans une phase de déclin conduisant au décès.

PHASES (ordre chronologique)	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES STADES
<b>PHASE PRODROMIQUE</b>	Apparition des premiers signes cliniques Signes non pathognomoniques de MCJ Errance diagnostique
<b>PHASE D'ÉTAT</b>	Nouveaux symptômes neurologiques Signes pathognomoniques de MCJ MCJ possible
<b>PHASE DE DÉCLIN</b>	Progression des signes cliniques Aboutit au décès MCJ probable

**Tableau 5: Schématisation de l'évolution clinique et diagnostique des MCJ <sup>121</sup>**

## **5-2 Aspects cliniques de chaque type :**

### **a- La sMCJ :**

La maladie peut débuter par une phase de prodromes aspécifiques tels que : asthénie, anxiété, insomnie, anorexie, dépression.

Dans d'autres cas, la maladie commence d'emblée par des symptômes attribuables à une atteinte du système nerveux central (hémiplégie, épisode de confusion mentale, paresthésie d'un membre).

Une démence rapidement progressive représente le signe cardinal de la maladie. Elle se caractérise par des troubles de la mémoire, de l'orientation temporelle ou spatiale, du langage, de la coordination ou de la reconnaissance.

Les myoclonies, très fréquentes, sont spontanées ou provoquées par une stimulation sensorielle. Elles sont souvent diffuses.

Le syndrome cérébelleux est surtout marqué par des troubles de l'équilibre (ataxie), il peut engendrer aussi une dysarthrie et un nystagmus. L'ataxie évolue vite, empêchant la marche.

Les troubles visuels sont polymorphes : simple gêne visuelle, hémianopsie, diplopie, mauvaise perception des couleurs.

Les illusions et hallucinations (visuelles et auditives) sont les manifestations les plus spectaculaires. La survenue d'une cécité corticale est possible.

Le syndrome pyramidal peut être complet ou se résumer à des réflexes trop vifs.

Les signes extrapyramidaux, quand ils existent, sont variés : hypertonie, dystonie, tremblements, mouvements choréiques.

Les autres manifestations neurologiques sont plus rares : anomalies oculomotrices, troubles sensitifs, atteinte de la corne antérieure de la moelle.

Des crises d'épilepsie isolées ou un état de mal épileptique sont possibles. L'évolution se fait généralement vers un état de mutisme akinétique.

La durée de survie est en moyenne de 7 mois et excède très rarement 2 ans<sup>122</sup>.

Pour notre patient , le tableau clinique a commencé par une baisse de l'acuité visuelle binoculaire avec des troubles de comportement notamment une agitation psychomotrice suivis des myoclonies diffuses des membres supérieurs et d'un syndrome confusionnel d'évolution fatale rapidement progressive .

Cinq types spécifiques de s-MCJ ont été définis d'après leurs caractéristiques cliniques :

- **La forme de Heindenhein** ou « dégénérescence sénile corticostriée » a été déterminée devant la prédominance de troubles visuels à la phase initiale<sup>123</sup>. Ils surviennent en moyenne au même âge que les formes « classiques » de s-MCJ<sup>124</sup>. Les patients vont présenter préférentiellement une agnosie visuelle ou une cécité corticale par atteinte pariéto occipitale. Ces signes vont apparaître brutalement et évoluer rapidement. Ils peuvent rester isolés lors de l'évolution de la pathologie.

- **La forme de Brownell et Oppenheimer**<sup>125</sup> est également appelée « forme ataxique» ou « forme cérébelleuse ». Elle se distingue par la prédominance des signes ataxiques cérébelleux. Les signes cliniques décrits dans les s-MCJ sont également présents mais restent au second plan. Il s'agit d'une ataxie, d'un nystagmus bilatéral, d'un signe de Romberg et d'un tremblement intentionnel, auxquels se rajoutent les autres signes classiques de la s-MCJ.<sup>125</sup>

- **Les formes thalamiques de Garcin** sont caractérisées par une intensité particulière de la démence et des troubles du mouvement. Les patients présentant ces formes de s- MCJ manifestent également une ataxie et des myoclonies.

- **Les formes amyotrophiques** <sup>126</sup> sont la conséquence d'une atteinte préférentielle de la corne postérieure de la moelle. Elles peuvent comporter, outre les symptômes classiques, une amyotrophie précoce. Le tableau clinique associe également un syndrome extrapyramidal.

L'évolution des troubles peut durer plusieurs mois, voire des années.

- **La forme japonaise ou panencéphalique** <sup>127</sup> se traduit par une longue durée d'évolution. Ont été décrits des cas exceptionnels sans démence se révélant par un état de mal épileptique brutal ou par des signes neurologiques moteurs ou sensitifs focaux d'évolutions rapides.

### **b- Les formes génétiques :**

Le tableau clinique dépend de la mutation et la symptomatologie peut varier, au sein d'une même famille, entre les individus ou d'une génération à l'autre ; Nous avons exposé dans le chapitre transmission génétique les différents mutations et leurs phénotypes cliniques ( **Tableau 1 , tableau 2** ) .

#### **- Les maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques :**

##### o **Mutation 200Lys :** (substitution de la glutamine par une lysine)

Excepté un âge de début plus précoce (entre 50 et 60 ans), les signes cliniques (démence myoclonique d'évolution rapide) et neuropathologiques sont comparables à ceux de la forme sporadique <sup>69</sup> .

o **Mutation 178ASN.** (substitution de la proline en arginine) . elle donne un tableau de MCJ quand le codon 129 de l'allèle qui porte la mutation code une valine <sup>128</sup> . Les différences avec la sMCJ portent sur l'âge de survenue (autour de 46 ans), la durée d'évolution (en moyenne 20 mois) et l'absence de signes EEG caractéristiques. En revanche les données neuropathologiques sont identiques à celles de la forme sporadique.

○ **Autres mutations.** Elles présentent un tableau proche de celui observé au cours de la sMCJ.

○ **Insertions.** Les insertions de répétitions d'un motif de 24 paires de base sont la cause de certaines ESST. L'analyse des phénotypes n'est pas aisée car chaque insertion n'a été décrite que dans un nombre limité de familles. Les tableaux clinique et neuropathologique sont ceux d'une MCJ lorsque le nombre de répétitions est inférieur à 4<sup>69</sup>. Plus le nombre d'insertion est grand, plus l'âge de survenue sera précoce et la durée d'évolution lente (plusieurs années).

- **Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker**

○ **Mutation 102Leu.** Cette mutation (substitution de la proline en leucine) est responsable de la forme ataxique du SGSS. La maladie débute vers 40 ans par un syndrome cérébelleux puis apparaissent ensuite des troubles oculomoteurs, des signes pyramidaux et des troubles intellectuels. L'évolution peut être longue pouvant aller jusqu'à une dizaine d'années. En plus des lésions habituelles observées dans les ESST.

○ **Mutation 117Val.** Dans la majorité de familles porteuses de la mutation, la symptomatologie clinique varie d'un individu à l'autre<sup>129</sup>. Dans la famille alsacienne, cette symptomatologie s'enrichit de génération en génération : démence isolée dans les trois premières générations, associée, dans les autres, à un syndrome pyramidal et pseudobulbaire.

○ **Mutations 198Ser et 217Arg.** Ces mutations sont associées à une forme particulière de la maladie, caractérisée par la présence de plaques multicentriques avec dégénérescence neurofibrillaires identiques à celles vues dans la maladie d'Alzheimer.

◦ **Mutation 145Stop.** Le tableau clinique est proche de celui observé dans la maladie d'Alzheimer et la durée d'évolution est lente, pouvant aller jusqu'à 21 ans

◦ **Mutation 105Leu.** Cette mutation a été observée uniquement au Japon. Dans un premier temps, les symptômes cliniques sont dominés par une paraparésie spastique et une labilité émotionnelle puis, dans un second temps, la démence apparaît. Les lésions neuropathologiques dominent dans le lobe frontal (nombreuses plaques). Le cervelet est peu atteint.

#### - **L'insomnie fatale familiale**

La maladie est caractérisée par l'association d'une insomnie rebelle (avec rêves et hallucinations), de troubles végétatifs sévères (disparition des rythmes circadiens, hyperactivité sympathique, troubles sphinctériens), de difficultés motrices et d'une démence qui peut être tardive. Les myoclonies sont rares.

Les patients homozygotes MM ont une durée d'évolution courte (souvent inférieure à un an) avec principalement des troubles du sommeil et neurovégétatifs. Les patients hétérozygotes ont une durée d'évolution plus longue et présentent des signes neurologiques, ataxie ou dysarthrie, en début de maladie<sup>130</sup>.

#### **c- les formes acquises :**

##### - **le kuru :**

Le tableau clinique et l'évolution étaient stéréotypés durant moins d'un an.

L'évolution a pu être séparée en 3 phases : la phase ambulatoire, la phase sédentaire et la phase terminale. La phase ambulatoire était marquée par une ataxie cérébelleuse, un tremblement et des troubles oculomoteurs. Les fonctions

intellectuelles étaient peu atteintes, seuls de légers troubles de la mémoire étaient relevés, si bien que la maladie était reconnue dès les premiers signes par le sujet touché lui-même<sup>131</sup> .

Deux à trois mois plus tard, la phase sédentaire se manifestait durant laquelle le patient ne pouvait plus se tenir debout, présente un strabisme, une rigidité, des myoclonies et un syndrome pseudobulbaire. A ce stade, la démence progressait et s'associait souvent à une labilité émotionnelle.

La phase terminale, proche du mutisme akinétique, survenait après 3 à 9 mois d'évolution. Il n'y avait aucune anomalie biologique.

- **La variante de la MCJ :**

La vMCJ a des caractéristiques particulières qui ont permis son identification<sup>132</sup> .

Les patients atteints sont plus jeunes que dans la forme sporadique de la maladie.

Les premiers symptômes, pouvant précéder de plusieurs mois les signes neurologiques, sont très peu spécifiques et rendent la suspicion diagnostique difficile.

Deux types de symptômes peuvent être observés : des symptômes psychiatriques ou des symptômes douloureux.

Les troubles du comportement d'allure psychiatrique sont pratiquement constants et souvent inauguraux. Il peut s'agir de symptômes anxieux ou dépressifs souvent sévères pouvant conduire à l'isolement, au retrait sur soi ou même à l'incurie. De véritables états délirants, des illusions ou des hallucinations ont été également observés.

Moins fréquentes, les douleurs ou les dysesthésies sont de topographie variable pouvant toucher les membres ou le visage Elles sont souvent pénibles et résistantes aux antalgiques et précèdent, suivent ou coïncident avec l'apparition des troubles comportementaux.

Ces troubles apparaissent quelques mois avant les signes neurologiques.

Les premiers signes neurologiques sont l'ataxie cérébelleuse et le syndrome pyramidal. D'autres anomalies apparaissent ensuite : syndrome extrapyramidal, mouvements involontaires et anomalies oculomotrices ainsi que la détérioration mentale. Les myoclonies sont discrètes ou absentes. L'évolution va ressembler ensuite à celle des autres formes de maladies à prions avec aggravation des signes et apparition d'un état de mutisme akinétique.

Les problèmes psychiatriques et en effet ,leur traitement put rendre difficile l'évaluation d'autres caractéristiques par exemple, la douleur peut être une plainte dans les présentations d'une dépression et les mouvements involontaires peuvent être des effets secondaires de certains médicaments psychotropes .

- **Les maladies de Creutzfeldt- Jakob iatrogènes :**

**a- MCJ iatrogène d'inoculation cérébrale directe ou de proximité cérébrale :**

La symptomatologie est plus souvent marquée par une ataxie cérébelleuse inaugurale suivie rapidement par l'apparition des troubles intellectuels puis des autres signes neurologiques habituels: myoclonies, troubles visuels et de l'oculomotricité puis état de mutisme akinétique terminal<sup>133</sup> .

## **b- MCJ iatrogène d'inoculation périphérique :**

Le tableau clinique des formes iatrogènes par inoculation périphérique est stéréotypé, rappelant ce qui est observé dans le kuru. La maladie débute très souvent par une ataxie cérébelleuse, des troubles de l'oculomotricité et notamment un nystagmus. Il existe rapidement des troubles du comportement (euphorie, indifférence), un tremblement régulier, des céphalées, une polyphagie avec souvent une prise de poids <sup>134</sup> . Après quelques mois d'évolution, la démence survient ainsi que les signes pyramidaux et les myoclonies quand elles sont présentes. La phase terminale de la maladie est marquée par un état grabataire et souvent de mutisme akinétique.

## **6- Aspects paracliniques :**

### **6-1 Examens biologiques :**

#### **a- Analyse du liquide céphalo-rachidien :**

Le bilan biologique diagnostique porte essentiellement sur l'analyse du LCR.

Le liquide biologique est recueilli par ponction lombaire. L'analyse biochimique du liquide peut mettre en évidence une hyperprotéinorachie modérée et aspécifique. La cytologie et la bactériologie sont normales. L'électrophorèse des protéines peut révéler des anomalies non spécifiques des ESST humaines.

Pendant la phase clinique de l'affection , des protéines détectées dans le liquide céphalorachidien sont très évocatrices de la maladie .

**- La protéine 14-3-3 :**

Depuis 1997, les médecins ont la possibilité d'effectuer le dosage de la protéine 14-3-3 dans le LCR. Il s'agit du seul marqueur biologique participant aux critères diagnostiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS ou WHO).

Sa sensibilité varie selon l'étiologie de la maladie de Creutzfeldt Jakob (MCJ).

Elle est > 97 % pour la forme sporadique caractéristique, mais voisine de 85 % pour les formes iatrogènes, de 80 % pour les formes génétiques et de 40 à 45 % pour les formes acquises. De fait, un résultat négatif n'exclut pas une MCJ.

En outre, sa concentration dans le LCR augmente au cours de l'évolution de la maladie ; en cas de négativité et de forte suspicion clinique, il convient de répéter la PL à 1 ou 2 mois Sa spécificité est comprise entre 70 % et 96 %<sup>135</sup>.

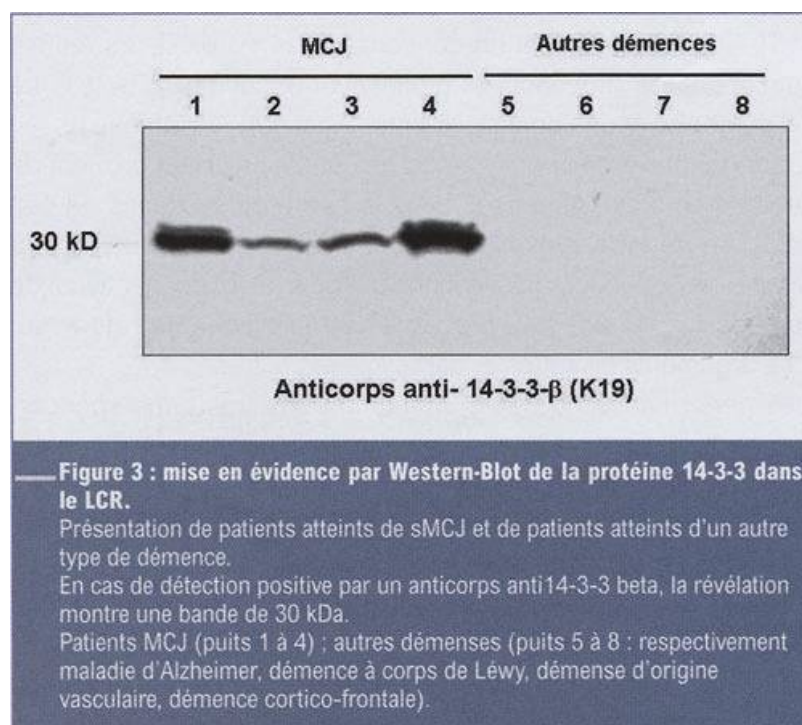
Ces données font de ce marqueur le test de détection le plus sensible dans la phase précoce de la maladie en comparaison avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'EEG.

La protéine 14-3-3 est présente physiologiquement dans le SNC. Elle peut être détectée dans le LCR de patients présentant des pathologies atteignant le SNC. Il existe donc des faux positifs pour ce test. Il peut être positif en cas de PL traumatique, d'encéphalopathie virale en particulier herpétique, d'ischémie ou d'hémorragie cérébrale récente, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, de glioblastome, de méningite carcinomateuse, d'encéphalopathie paranéoplasique ou de maladie d'Alzheimer.

Les mécanismes de sa libération dans le LCR, constante dans les maladies à prions, sont inconnus. On présume que sa libération dans le LCR est une conséquence de la destruction étendue et rapide du tissu cérébral.<sup>136</sup> .

Initialement, la mise en évidence de deux protéines spécifiques du LCR de patients atteints de MCJ avait d'abord été réalisée par électrophorèse bidimensionnelle dans les années 1986<sup>136</sup> .

En pratique courante, c'est la technique semi-quantitative du Western blot qui est la plus utilisée. La protéine 14-3-3 est considérée détectable dans le LCR quand le résultat donné par le laboratoire est « positif » ou « positif faible ». Elle est considérée non détectable en cas de résultat « négatif » ou « douteux »<sup>137</sup> (figure 17) .



**Figure 17: Mise en evidence par Western Blot de la proteine 14-3-3 dans le LCR**

La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR de notre patient nous a permis d'appuyer le diagnostic positif d'une s-MCJ .

- **Proteine Tau :**

La protéine Tau dans le LCR est un biomarqueur utilisé pour diagnostiquer les maladies neurodégénératives et principalement la maladie d'Alzheimer (MA).

Un dosage élevé peut évoquer une MA mais aussi une maladie de CreutzfeldtJakob (MCJ).

Une étude a été menée en CHU de Rouan ( France) suggère une interprétation des biomarqueurs du LCR en 2 étapes ; En cas de dosage élevé de Tau, le clinicien pourra utiliser le ratio p-Tau/ T-Tau ; si ce ratio est en dessous de 0,075, une MCJ doit être considérée.<sup>138</sup>

Une autre étude internationale (Tobias Skillbäck et coll., Université de Göteborg, Suède) a envisagé le diagnostic différentiel entre maladie de Creutzfeldt-Jakob létale à prion et démence progressive non à prion et a testé sur le LCR la protéine Tau totale (T-tau), Tau phosphorylée (P-tau) et le ratio T-tau/P-tau à partir d'une base de données cliniques et du Registre suédois de mortalité. Les auteurs ont croisé les informations de ce dernier avec les données de dosage de T-tau et P-tau du LCR réalisés en routine au Laboratoire de neurobiochimie du CHU Sahlgrenska (Göteborg). Elles concernaient 9 765 sujets décédés ayant subi un prélèvement de LCR, dont 93 MCJ, 52 vérifiées à l'autopsie. Les décédés de MCJ avaient un niveau élevé de T-tau et du ratio T-tau/P-tau, mais non de P-tau, comparés aux décédés d'Alzheimer et autre démence.

Ici l'association T-tau augmentée/ratio T-tau/P-tau augmenté en cas de MCJ a une très haute spécificité pour les diagnostics différentiels.<sup>139</sup> .

- **Protéine s100b :**

La protéine S100b est une protéine synthétisée principalement par les cellules gliales du SNC et par les cellules de Schwann du SNP.

L'intérêt de la protéine S100b en biologie médicale est lié à sa présence dans les fluides biologiques (LCR, sang, urines) de façon physiologique, et à l'observation d'une augmentation significative de sa concentration au décours d'une atteinte lésionnelle aiguë du tissu cérébral, qu'elle soit, notamment, d'origine vasculaire ou traumatique .

La mesure de la concentration de la protéine S100b dans les liquides biologiques se fait par des méthodes immunes enzymatiques (test ELISA) .

Toutefois, une protéine S100b positive dans le LCR associée à une détection positive de la protéine 14-3-3 et de la protéine Tau augmente la spécificité et a une meilleure valeur prédictive positive pour le diagnostic de MCJ sporadique<sup>137</sup> .

- **Les Peptides amyloïdes A $\beta$  :**

Les peptides amyloïdes A $\beta$  proviennent du clivage anormal du précurseur APP par les protéases sécrétasses.

Le peptide  $\beta$  amyloïde 1-42 (A $\beta$ 1-42) est souvent abaissé dans le LCR de patients MCJ, vis- &-vis de population contrôlée , tandis qu'il se situe dans les valeurs normales ou augmentées dans d'autres formes de démence impliquées dans le diagnostic différentiel de la MCJ .<sup>136</sup>

L'utilisation du rapport de peptides  $\beta$  amyloïde Abl-39 versus  $\beta$  amyloïde Abl-42 permettrait de différencier MCJ et maladie d'Alzheimer, et aussi d'autres formes de démence .

Des associations de marqueurs améliorent la sensibilité et la spécificité du diagnostic d'un syndrome démentiel rapidement progressif : la réalisation d'un binôme de P 14-3-3 avec indifféremment Tau ou S100b, améliore les performances diagnostiques, particulièrement pour les formes atypiques de sMCJ . Une association de la protéine 14-3-3 avec le peptide  $\beta$  amyloïde 1-42 ( $A\beta_{1-42}$ ) est aussi considérée comme efficace par certains auteurs .<sup>136</sup>

D'autres molécules détectées dans le LCR sont en cours d'évaluation dans le cadre de recherche d'autres marqueurs des maladies à prions humaines.

Nous citerons à titre d'exemple :

- la beta secrétasse (BACE1), présente dans le LCR, qui se trouve augmentée de manière semblable dans des populations de maladies Alzheimer, mais aussi de façon inattendue dans le MCJ sporadique. Cet aspect les distingue significativement d'autres démences (démence à corps de Lewy, démence d'origine vasculaire, démence fronto temporale, encéphalite, démence thalamique) ;

- la transthyretine (TTR), qui est une protéine de fixation de la thyroxine et du rétinol, se lie au peptide beta amyloïde et est plus abaissée dans la MA que lors de MCJ. Des investigations par protsomique ont identifié la cystatine C dans le LCR comme marqueur putatif de sMCJ et l'évaluation est en cours.<sup>136</sup>

## **b-Anatomopathologie :**

Les résultats histologiques associés à ceux d'immunochimie et d'électrophorèse vont permettre de confirmer et d'affiner le diagnostic clinique . Ils vont déterminer par quelle forme de MCJ le patient est atteint . Ainsi , l'anatomopathologie débouche – t- elle sur le diagnostic de certitude dans les maladies à prions .

### **- Techniques de détection de la PrP :**

Deux techniques récentes de détection de la PrP, utilisant des modèles acellulaires, ont été mises au point : la Protein Misfolding Cyclic Amplification (PMCA) et la Real Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC).<sup>122</sup>

#### **o Protein Misfolding Cyclic Amplification (PMCA) :**

La PMCA a ouvert la voie à la production *in vitro* de protéines prions infectieuses.<sup>140</sup>

La PMCA est une technique prometteuse pour le diagnostic notamment pour les formes dans lesquelles de faibles quantités de PrPsc dans le sang circulant peuvent être détectées.

Une étude récente, portant sur la détection de la PrPsc dans le plasma de patients atteints de vMCJ montre une sensibilité de détection de l'agent de 100% avec une détection également possible chez les patients en phase préclinique plusieurs années avant les premiers symptômes<sup>141</sup>.

Une autre étude utilisant également la PMCA a révélé la présence de PrPsc dans les urines de patients atteints de vMCJ avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 100% .<sup>142</sup>

o **Quaking-Induced Conversion (QuIC) et Real Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) :**

La RT-QuIC permet une lecture en temps réel de l'agrégation de la rPrPc induite par la

PrPsc en présence de thioflavine T par un suivi des variations de la fluorescence en microplaques.<sup>143</sup>

Deux études ont montré que cette technique permet de discriminer, sur des prélèvements de LCR, avec une sensibilité de plus de 80 %, et une spécificité de 100 % pour l'une et, une sensibilité de 91% et une spécificité de 98% pour l'autre, les patients présentant une maladie à prions parmi des patients témoins ou atteints d'autres maladies.<sup>144 ; 145</sup>

Récemment, Zanusso et al. ont mis en évidence de la PrPsc dans les brossages de la muqueuses olfactive de patients atteints de sMCJ avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 100% .<sup>146</sup>

**-Mise en évidence de la PrPsc :**

La concentration de PrP sc n'est actuellement détectable par les méthodes biochimiques usuelles de routine que dans le cerveau et les tissus lymphoïdes et, pour ces derniers tissus seulement, à un moment proche de l'état symptomatique pour la vMCJ chez l'humain<sup>2</sup>.

Un objectif majeur pour le diagnostic des maladies à prions consiste en la recherche d'une détection biochimique de la protéine, non invasive, précoce lors de l'émergence des signes cliniques, voire présymptomatique, dans les fluides biologiques tels que le LCR et le sang.

En utilisant une méthode fluorométrique ultrasensible, non transférée en pratique courante, des agrégats pathologiques de PrP<sup>sc</sup> sont détectés dans la gamme des concentrations fentomolaires . Dans des conditions expérimentales, la protéine a été détectée dans le sang d'animaux infectés pendant la phase d'incubation, donc en phase pré-symptomatique, au moyen de la technologie PCMA.

Cependant , La réalisation d'une biopsie d'une amygdale pharyngée est importante pour le diagnostic positif de la vMCJ, car elle permet la mise en évidence de la PrP<sup>Pres</sup> .

La biopsie d'amygdale est un acte qui peut être douloureux et entraîner un saignement, elle n'est donc pas systématique et son indication ne doit être posée que lorsqu'il y a une forte suspicion diagnostique et que les autres examens (ponction lombaire, IRM, EEG, étude génétique) ont été réalisés.

Le prélèvement doit être suffisamment large pour être certain qu'il ramène suffisamment de follicules lymphoïdes. Une accumulation de PrP<sup>Pres</sup> est mise en évidence par immunohistochimie dans les centres germinatifs. L'analyse en western blot confirme le diagnostic en mettant en évidence une PrP<sup>Pres</sup> .

### **c-Analyse génétique :**

L'étude du gène *prnp* est le seul examen sanguin spécifique.

Il concerne préférentiellement les patients présentant une f-MCJ ainsi que leurs proches.

L'étude du gène *prnp* permet en outre de poser un diagnostic prénatal des maladies à prions d'origine génétique<sup>2</sup> .

Ce diagnostic pourrait prendre toute son importance dans les années à venir avec l'apparition de nouvelles perspectives thérapeutiques.

## 6-2 Examens radiologiques :

### a- Aspects de la TDM cérébrale :

Le scanner cérébral ne révélera pas d'anomalie initialement<sup>147</sup>. Quand il est réalisé à un stade plus avancé de la maladie, il montrera une atrophie corticale et sous-corticale.

La tomographie va permettre d'éliminer les diagnostics différentiels.<sup>2</sup>

### b- Aspects de l'IRM cérébrale :

Le diagnostic de MCJ sera évoqué devant une atteinte striatale et/ou corticale bilatérale dans un contexte de détérioration rapide des fonctions supérieures souvent associée à des myoclonies.

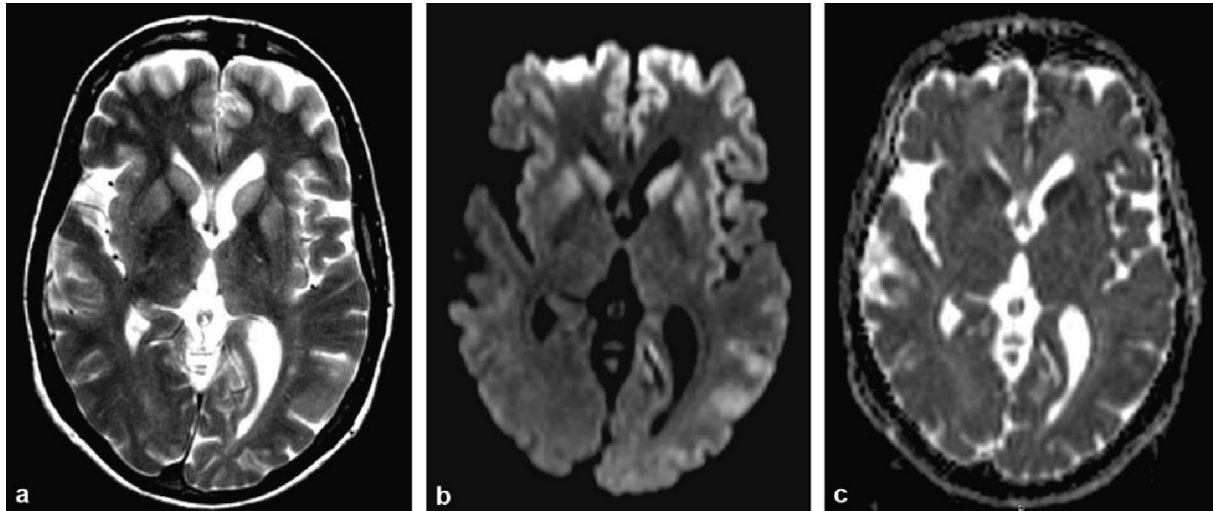
L'atteinte pulvinarienne liée au nouveau variant est plus rare.<sup>148</sup>

#### - Sémiologie de l'IRM :

Les lésions liées à la MCJ se situent au niveau de la substance grise : striatum, cortex et pulvinar.

Les lésions ne sont pas visibles en T1 et il n'y a pas de rehaussement après injection de produit de contraste.

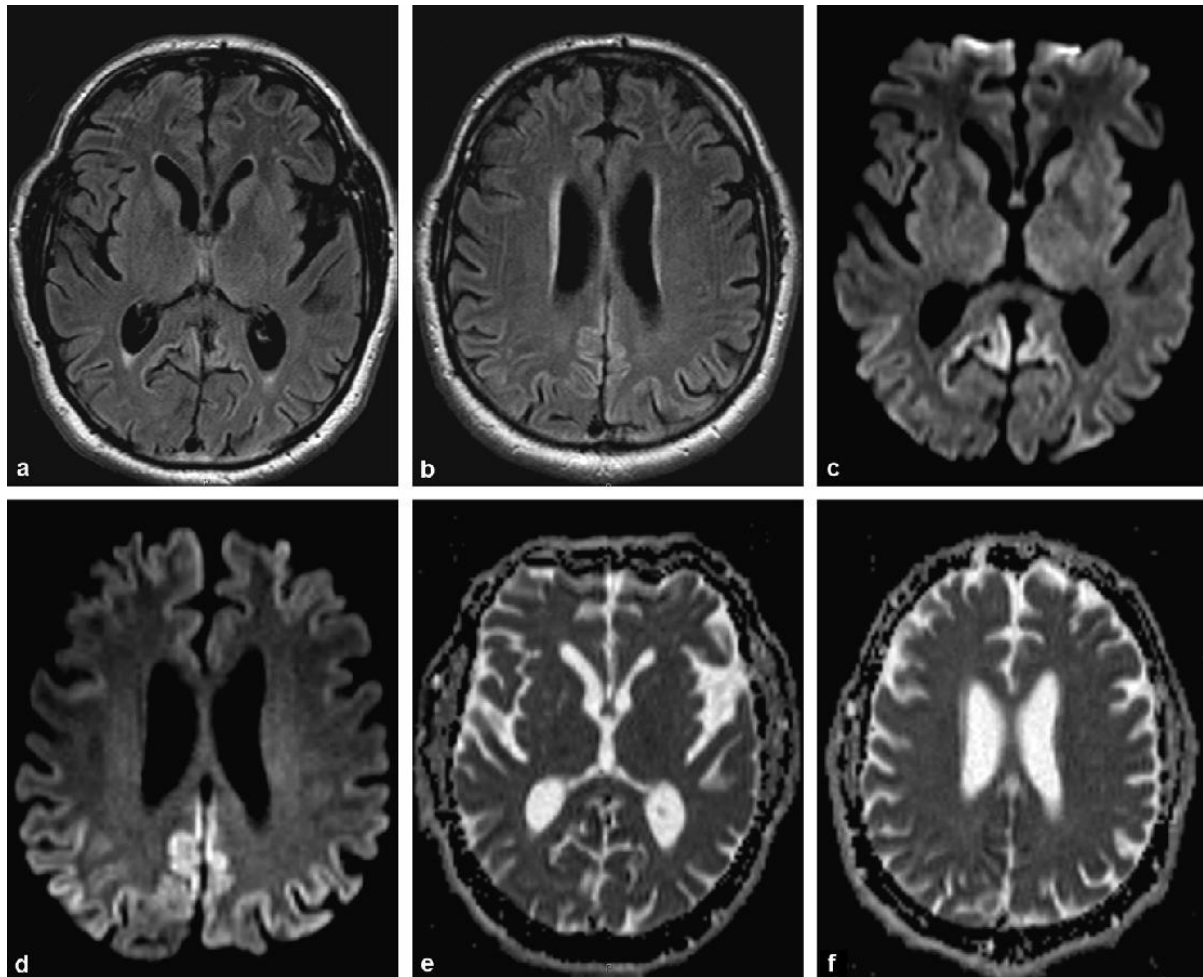
Les séquences T2/FLAIR mettent en évidence un hypersignal non expansif **(Fig 18)**.<sup>148</sup>



**Figure 18: Aspect typique de l'IRM cérébrale au cours de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob**

- a : coupe axiale en séquence pondérée T2 : hypersignal striatal bilatéral ;
- b : coupe axiale en séquence pondérée en diffusion : hypersignal striatal bilatéral et cortical (frontal bilatéral, insulaire et temporal postérieur gauches) ;
- c : coupe axiale, cartographie de coefficient de diffusion apparent : diminution de l'ADC.

Au début de la symptomatologie, la séquence de diffusion est la séquence la plus sensible. Elle met en évidence une chute de l'ADC (**Fig. 19**).<sup>148</sup>



**Figure 19: Aspect de l'IRM cérébrale de MCJ au stade précoce ( Homme de 73 ans présentant des troubles cognitifs depuis quelques mois)**

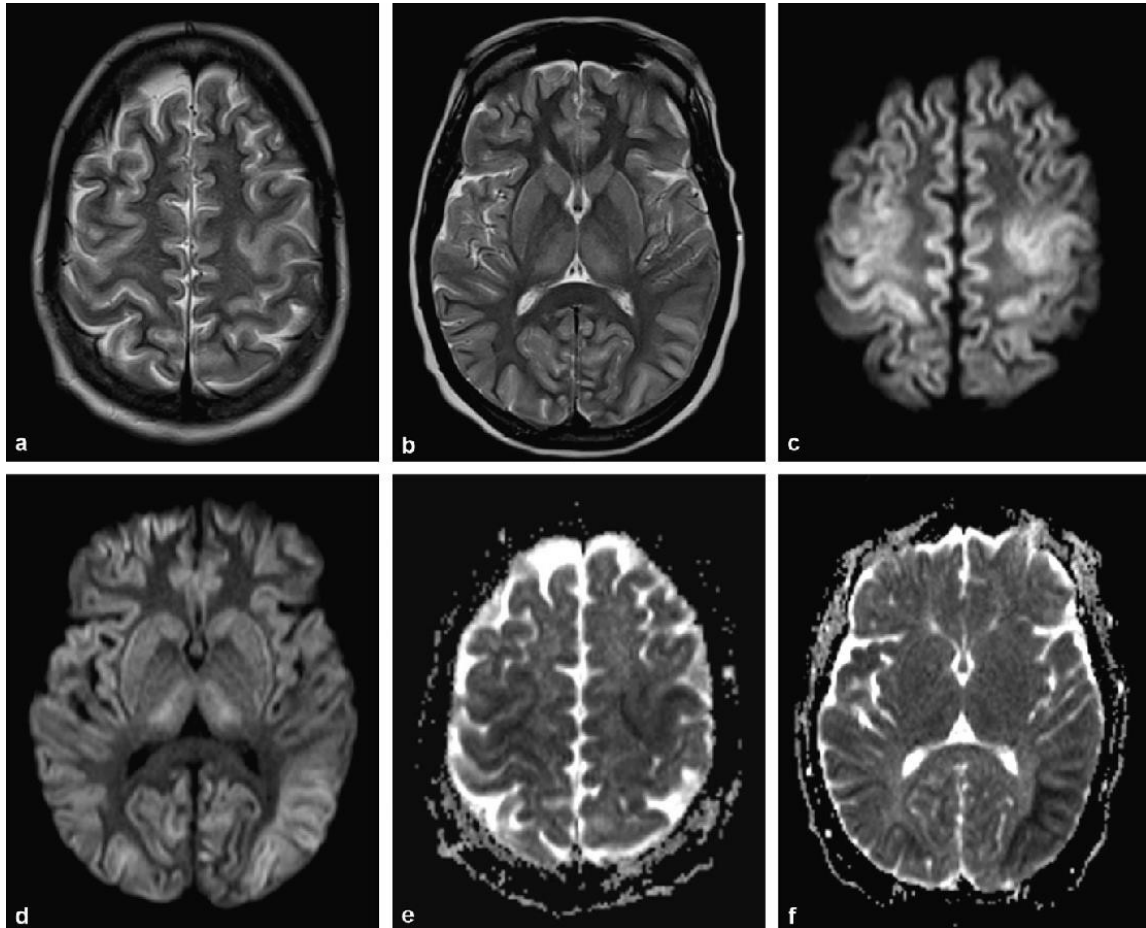
a, b : coupes axiales en séquence pondérée FLAIR : absence d'hypersignal striatal ou cortical franc ;

c,d : coupes axiales en séquence pondérée en diffusion : hypersignal cortical pariétal bilatéral sans atteinte striatale ;

e, f : coupes axiales, cartographie de coefficient de diffusion apparent : diminution de l'ADC.

Cependant devant une atteinte commune des noyaux et du cortex, une pathologie métabolique, infectieuse ou anoxique devra être discutée.

Le contexte clinique est, dans ces situations, souvent très évocateur. (Fig. 20).



**Figure 20: Aspect de l'IRM cérébrale d'une Encéphalopathie hépatique**

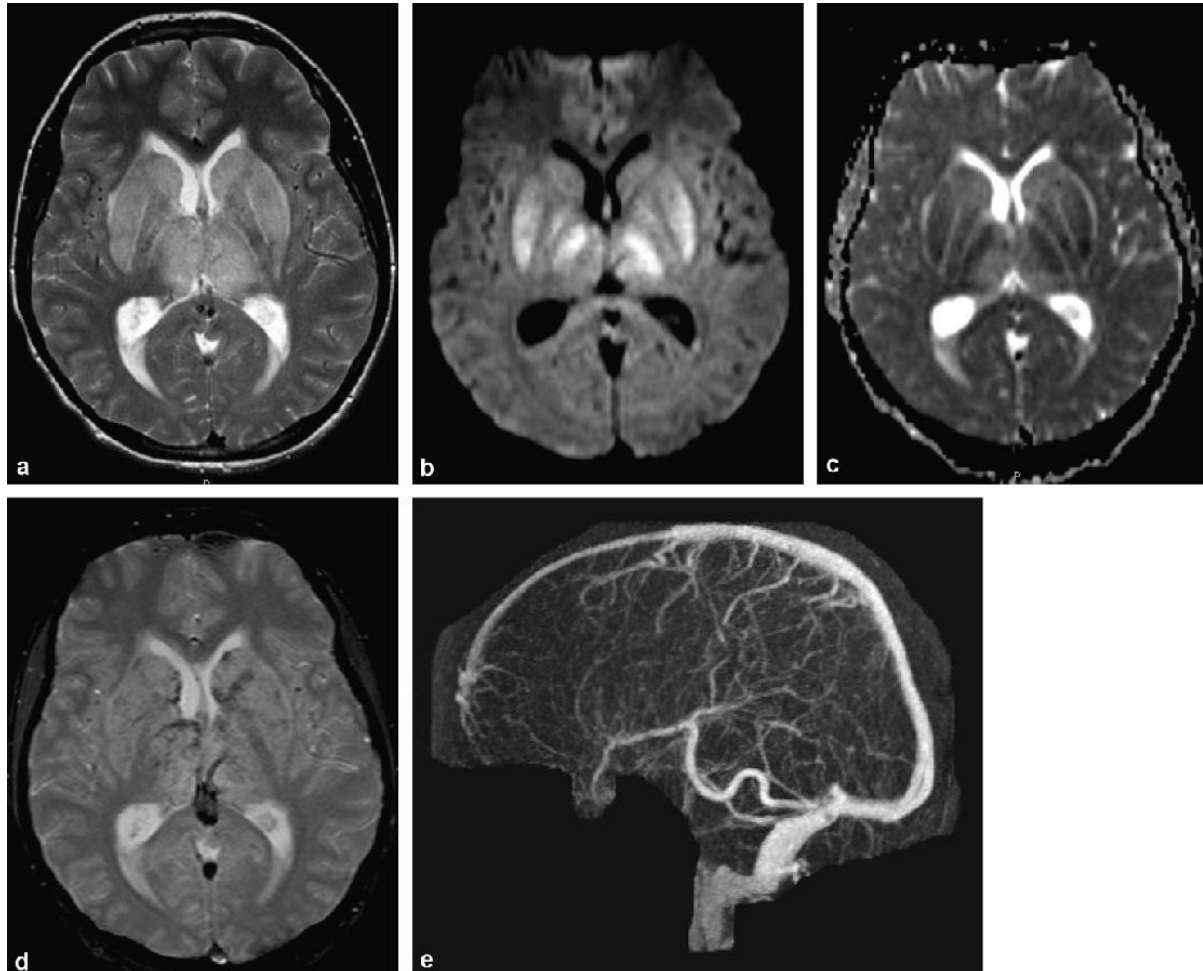
( femme de 33 ans alcoolique, hospitalisée pour des troubles cognitifs subaigus et un Coma)

a, b : coupes axiales en séquence pondérée T2 : hypersignal cortical diffus et bilatéral avec atteinte des noyaux gris

; c, d : coupes axiales en séquence pondérée en diffusion : hypersignal bilatéral cortical diffus, striatal et thalamique ;

e, f : coupes axiales, cartographie de coefficient de diffusion apparent : diminution de l'ADC.

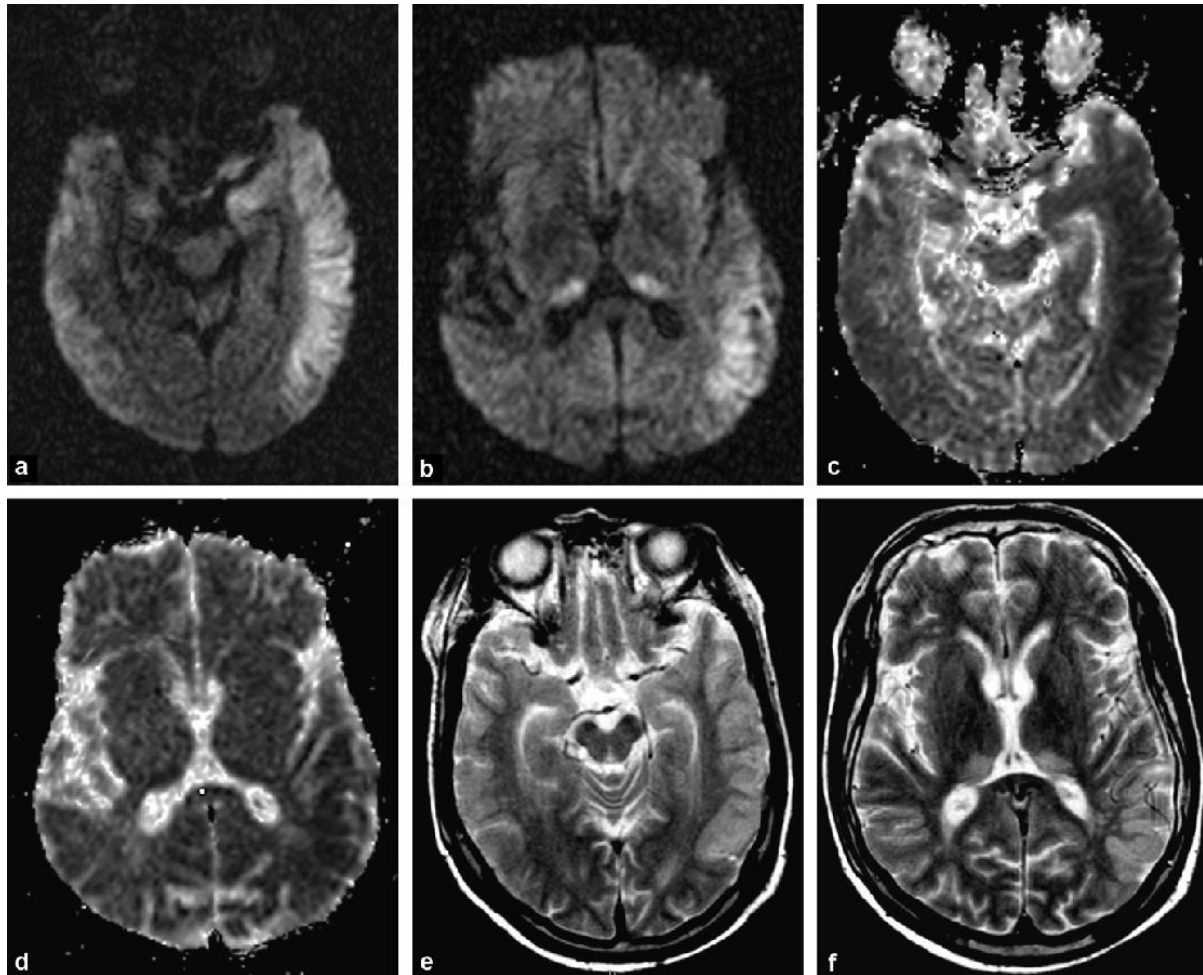
L'existence de remaniements hémorragiques fera réaliser une phléboIRM à la recherche d'une thrombose veineuse profonde ( **figure 21** ) .



**Figure 21: Thrombose veineuse profonde avec infarctus veineux des noyaux gris (femme de 25 ans présentant des troubles cognitifs subaigus et des céphalées )**

- a ; coupe axiale en séquence pondérée T2 : hypersignal bilatéral des noyaux gris ;
- b : coupe axiale en séquence pondérée en diffusion : hypersignal bilatéral des noyaux gris ;
- c : coupe axiale, cartographie de coefficient de diffusion apparent : restriction variable de la diffusion au sein des noyaux gris ;
- d : coupe axiale en séquence pondérée T2\* : hyposignaux des noyaux gris en rapport avec des remaniements hémorragiques ;
- e : phléboMR, le sinus droit thrombosé n'est pas visible.

Enfin, une atteinte corticale associée à des lésions du pulvinar peut correspondre à des lésions liées à un « status epilepticus », qu'il faudra rechercher en effectuant un EEG (**Figure 22**).<sup>148</sup>



**Figure 22: Aspect de l'IRM cérébrale montrant des lésions de status epilepticus ( homme de 32 ans en état de mal épileptique fébrile : oedème cytotoxique cortical temporo-pariétal et thalamique bilatéral ) ;**

a, b : coupes axiales en séquence pondérée en diffusion : hypersignal cortical temporal et pulvinarien bilatéral prédominant à gauche ;

c, d : coupes axiales cartographie de coefficient de diffusion apparent : restriction de l'ADC ; e, f : coupes axiales en séquence pondérée T2 : hypersignal cortical et pulvinarien bilatéral.

**En tout , devant une suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob , l'IRM cérébrale est caractérisée par :**

- en T2/FLAIR : hypersignal de la substance grise (cortex et/ou striatum et/ou pulvinar). Ces séquences peuvent être prises en défaut au début ;
- en T1 sans et après injection de Gadolinium : un rehaussement élimine le diagnostic de CJ ;
- en diffusion, c'est la séquence la plus sensible au début des symptômes. Elle met en évidence une chute de l'ADC au niveau cortical et/ou striatal et/ou pulvinarien de manière bilatérale ;
- en T2\* : il n'y a jamais de remaniements hémorragiques, leurs présences doivent orienter vers une pathologie vasculaire et notamment la thrombose veineuse profonde qui sera confirmée par la réalisation d'une phléboMR. .

Effectivement , l'IRM cérébrale réalisée à notre patient a mis en évidence ,en séquence Flair et diffusion , un hypersignal bilatéral des noyaux caudés et du cortex , constituant un argument en faveur du diagnostic probable d'une s-MCJ .

### **6-3 Examens fonctionnels : EEG**

L'EEG standard permet d'appuyer le diagnostic clinique de maladie à prion. Il fait partie des critères diagnostiques de l'OMS pour les s-MCJ depuis 1998 <sup>149</sup>.

Il est également réalisé lors des manifestations épileptiques chez des patients suspects (ou non) de maladie à prion.

Il est estimé que la moitié des patients atteints par une MCJ présentent un tracé caractéristique mais non pathognomonique.

L'activité périodique fortement évocatrice d'ESST humaine se caractérise par un grapho-élément volontiers bi-phasique ou tri-phasique, pointu et bref<sup>150</sup>.

Il survient de manière synchrone sur l'ensemble des dérivations. Il est concomitant des myoclonies mais persiste si ces dernières s'arrêtent.

À la phase débutante de la maladie, l'activité est asymétrique ou à prédominance loco régionale. Elle va ensuite diffuser et se généraliser au cours de la maladie. En parallèle, un appauvrissement de l'activité de fond peut être observé. L'apparition d'une activité delta frontale intermittente serait corrélée à celle du mutisme akinétique.

Un tracé fortement évocateur de maladie à prion est principalement retrouvé dans les s-MCJ. Pour les nv-MCJ et les i-MCJ imputables aux hormones de croissance extractives, l'EEG standard sera perturbé mais sans activité périodique caractéristique.

L'EEG de sommeil est, lui, indiqué dans les cas d'IFF. L'enregistrement de veille est perturbé mais non spécifique. Celui de sommeil met en évidence une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil et des complexes K. Certaines phases de sommeil paradoxal sont également anormales<sup>151</sup>.

Les anomalies électroencéphalographiques peuvent être intermittentes. Le tracé évolue avec la progression de la pathologie. L'examen devra donc être répété plusieurs fois. Il présente les avantages d'être indolore, reproductible avec un délai d'attente court.

Notre patient présentait un EEG caractéristique d'une MCJ avec un ralentissement de l'activité de fond et des ondes biphasiques périodiques

## 7- Diagnostic :

Le cheminement diagnostique est long, progressif et complexe.

En 1998 une harmonisation a été proposée par l’OMS. Elle a été révisée en 2003 par les groupes en charge de la surveillance épidémiologique européenne des maladies à prions (Euro-CJD et Neuro-CJD).

Les données cliniques, chronologiques, biologiques et d’imagerie sont prises en compte.

Plusieurs niveaux diagnostiques sont déterminés. Chaque niveau correspond à un degré de certitude. Les diagnostics d’ESST humaines sont hiérarchisés en cas « certain », « probable » ou « possible ». ( **figure 23** )

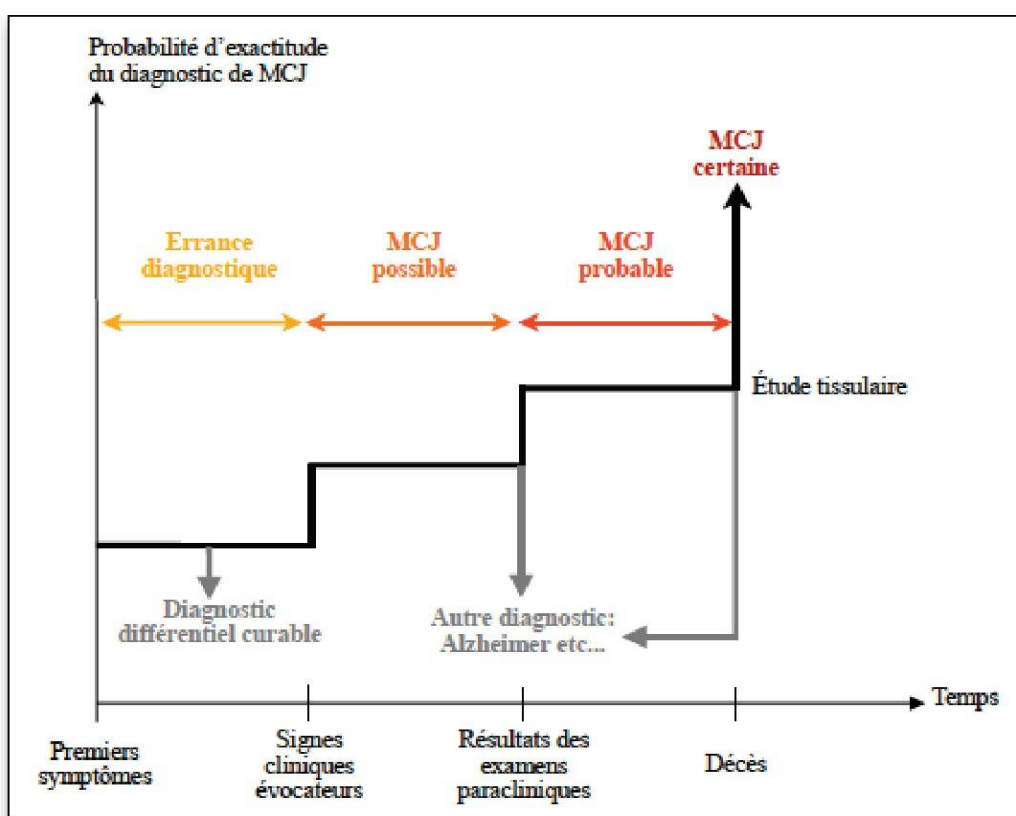


Figure 23: Représentation schématique des étapes diagnostiques de la MCJ <sup>152</sup>

### 7-1 Les critères de diagnostic :

Des critères diagnostiques ont été établis pour chaque forme de MCJ. Ils permettent une harmonisation des diagnostics.

Appliquer des critères identiques dans les recherches scientifiques permet d'étudier les maladies à prions selon des normes identiques.

Ces Critères de classement et de diagnostic des différentes formes d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) sont établis par l'European CJD Surveillance Network (à partir du 1er janvier 2017) ( **Tableau 6 ,7,8,9** ) .

1.1 DEFINIR	Syndrome neurologique évolutif ET Syndrome neuropathologique ou immunocytochimique ou biochimique confirmé.
1.2 PROBABLE	1.2.1 : I + 2 de II et EEG* typique OU
	1.2.2 : I + 2 de II et IRM typique** OU
	1.2.3 : I + 2 de II et positif 14-3-3-3 OU
	1.2.4 : Syndrome neurologique évolutif et RT-QuIC positif dans le LCR ou autres tissus.
1.3 POSSIBLE	I + 2 de II + durée < 2 ans.
I	Troubles cognitifs rapidement évolutifs.
II	A : Myoclonie B : Problèmes visuels ou cérébelleux C : Caractéristiques pyramidales ou extrapyramidales D : Mutisme cinétique
III	EEG typique
IV	Signal élevé en caudate/putamen à l'IRM du cerveau.

\*Complexes périodiques généralisés.

\*\* Signal élevé en caudate/putamen à l'IRM du cerveau ou au moins deux régions corticales (temporale, pariétale, occipitale) soit sur DWI ou FLAIR.

**Tableau 6: Critères de diagnostic de la MCJ sporadique**

Ces critères nous ont permis de retenir le diagnostic de -MCJ probable de notre cas ;

En effet , le patient a présenté des troubles cognitifs rapidement progressifs ( I ) + myoclonies ( IIA ) avec une BAV ( IIB ) + recherche positive de la protéine 14-3-3 , en plus même d'un aspect IRM et EEG typiques (IV + III) .

2.1 DEFINIR	MCJ définie avec un risque iatrogène reconnu (Voir encadré).
2.2 PROBABLE	2.2.1 : syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire.  1.2.2 : MCJ probable avec un facteur de risque iatrogène reconnu (voir encadré).
2.3 POSSIBLE	MCJ possible avec un facteur de risque reconnu (Approuvé et réunion EURO Bled, 2006).

**Tableau 7: Critères de diagnostic de la MCJ iatrogène**

3.1 DEFINIR	3.1.1 : ESST définie + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1 <sup>er</sup> degré.
	3.1.2 : ESST définie avec une mutation pathogène du gène PRNP (voir encadré).
3.2 PROBABLE	3.2.1 : Trouble neuropsychiatrique progressif + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1 <sup>er</sup> degré.
	3.2.2 : Trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène du gène PRNP (voir encadré).

**Tableau 8: Critères de diagnostic de la MCJ génétique**

4.1 DEFINIR	1A et preuve neuropathologique de la vMCJ(e)
4.2 PROBABLE	4.2.1 : I et 4/5 de II et IIIA et IIIB
	4.2.2 : I et IV Ad
4.3 POSSIBLE	I et 4/5 de II et III A
<p>I A : trouble neuropsychiatrique progressif  B : durée de la maladie &gt; 6 mois  C : les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic  D : pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle  E : pas d'argument pour une forme familiale d'EST</p> <p>II A : symptômes psychiatriques précoces(a)  B : symptômes sensitifs douloureux persistants(b)  C : ataxie  D : myoclonies ou chorée ou dystonie  E : démence</p> <p>III A : pas d'EEG typique de MCJ sporadique(c) (ou pas d'EEG enregistré).  B : « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM.</p> <p>IV A : biopsie d'amygdale positive(d).</p> <p>(a) Dépression, anxiété, apathie, retrait, illusions.  (b) Inclut des douleurs franches ou des dysesthésies.  (c) Complexes triphasiques périodiques généralisés à environ 1 cycle/seconde.  (d) La biopsie d'amygdale n'est pas recommandée en routine, ni en cas d'anomalies typiques deMCJsporadique mais peut être utile dans les cas où les symptômes cliniques sont compatibles avec une vMCJ sans « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM.  (e) Spongiose et dépôts de PrP étendus avec des plaques florides dans le cortex cérébral et le cervelet.</p>	

**Tableau 9: Critères de diagnostic de la variante de MCJ**

### **7-2 Le diagnostic de certitude :**

Actuellement, le diagnostic de certitude est post-mortem, anatomopathologique, fondé sur la triade histologique : spongiose, perte neuronale et la gliose.

Dans environ 15 % des cas, il existe des dépôts amyloïdes. Dans la forme “variant”, ces dépôts sont accompagnés de vacuoles de spongiose dénommées “plaque floride”.

La PrP pathologique est mise en évidence par immunohistochimie (elle est diffuse ou dans les plaques) ou par Western blot, en sachant que les anticorps utilisés reconnaissent non seulement la PrP pathologique mais aussi la PrP cellulaire sauf si un traitement préalable par la protéinase K qui détruit la PrP cellulaire, est effectué.

### **7-3 Les diagnostics différentiels :**

Les diagnostics différentiels sont ceux de démences rapidement progressives. Les maladies à prions ne pourront être évoquées qu’après élimination des pathologies suivantes :

- Tumeur cérébrale primitive (bénigne ou maligne)
- Hématome sous-dural
- Hydrocéphalie à pression normale
- Maladie d’Alzheimer
- Démence à corps de Lewy diffus
- Démences fronto-temporale ou cortico-basale
- Sclérose hippocampique pure

- Pathologies cérébro-vasculaires
- Encéphalites infectieuses (treponema pallidum, papovavirus JC, borrelia burgdorferi, tropherymawhipplei, VIH)
- Encéphalite de Hashimoto
- Encéphalite paranéoplasique
- Encéphalite carencielle ou toxique (alcool, lithium)
- Maladies dysmétaboliques (leucodystrophie métachromatique et adrénoleucodystrophie)

## **8- Prise en charge :**

### **8-1 Principe**

A ce jour, aucun traitement de référence n'existe dans la thérapeutique des maladies à prions.

Ce domaine de recherche reste complexe, car comme pour l'ensemble des maladies du SNC, les molécules candidates doivent être capables de passer la barrière hématoencéphalique (BHE), et de se retrouver en concentration efficace au niveau du cerveau.

De plus ,ces traitements étant administrés pour une relativement longue durée, les molécules doivent être bien tolérées d'une façon générale et avoir une toxicité intrinsèque la plus faible possible.

Une autre difficulté commune aux maladies à dépôts de protéines est de pouvoir trouver un traitement efficace alors que les signes cliniques sont déjà déclarés et que les lésions au niveau du SNC sont constituées.

L'accumulation des protéines mal conformées est un phénomène commun à de nombreuses pathologies neurodégénératives , ainsi il est possible qu'une approche efficace dans les maladies à prions puisse ouvrir des pistes de recherches dans le traitement d'autres neuropathologies (et inversement).

## **8-2 Moyens :**

Plusieurs molécules de classes thérapeutiques très différentes ont déjà été évaluées dans les maladies à prions. En effet, les premières tentatives de traitement ont été réalisées avec des antiviraux (amantadine, aciclovir, ...), lorsqu'il n'était pas encore clairement admis que l'agent responsable était une protéine.

Ensuite une des approches la plus utilisée a été de cibler la PrPc afin de limiter sa conversion.

Plusieurs stratégies d'attaques sont possibles .

### **8-2-1 Stratégies thérapeutiques :**

a) intervenir dans la conversion de la PrPc en PrPsc, en interagissant directement avec une des formes de la PrP ou bien avec un des cofacteurs de la conversion ;

b) diminuer la quantité de PrPc disponible, soit en diminuant son expression ou sa présentation à la membrane cellulaire ou bien en augmentant sa dégradation ;

c) augmenter la dégradation de la PrPsc ;

d) agir sur les conséquences en aval du processus de conversion.

### **a- Inhibition de la conversion :**

Après avoir observé que les protéoglycanes à héparane sulfate (HSPG) endogènes étaient liés aux dépôts de PrPsc dans les ESST<sup>153</sup>, l'effet anti-prion de polyanions sulfatés a été évalué. Ces composés, incluant le pentosanpolysulfate (PPS) et les héparanes mimétiques, montrent une inhibition de la propagation de la PrPsc et/ou une diminution de l'accumulation de PrPsc dans des cultures cellulaires infectées et permettent un allongement de la période d'incubation chez des rongeurs inoculés par voie périphérique par des souches de tremblantes<sup>154</sup>.

Le mécanisme d'action le plus probable est que ces composés rentrent en compétition avec les HSPG endogènes pour lier la PrPc, la rendant non disponible pour la conversion en PrPsc.

Une autre stratégie pour inhiber la conversion de la PrPc en PrPsc est l'utilisation d'anticorps anti-PrPc. Effectivement la formation du complexe anticorps-PrPc empêche la transconformation de cette dernière.

Une étude utilisant l'administration interventriculaire d'anticorps montre un retard de l'apparition de la maladie, une augmentation de la survie et une diminution des lésions neuropathologiques, de plus la progression de la maladie peut même être ralentie lorsque le traitement est initié tardivement (120 jours après l'inoculation)<sup>155</sup>.

L'immunothérapie serait donc une piste intéressante pour le traitement des ESST, surtout dans les maladies génétiques où l'on connaît la séquence de la PrP et pour lesquelles des anticorps contre des épitopes particuliers peuvent être spécialement sélectionnés<sup>156</sup>.

Un autre groupe de composés montrant des effets anti-prion sont les peptides synthétiques. Ces peptides ont démontré une interaction directe avec la PrPc, en formant des complexes <sup>157</sup>. D'autres études ont montré que des peptides synthétiques de la partie centrale de la PrP (PrP106-136 et PrP109-141 notamment) étaient capables d'inhiber *in vitro* la conversion acellulaire de la PrPc <sup>158</sup>.

D'autres peptides synthétiques dits peptides briseurs de feuillets  $\beta$  (BsBp) ont aussi été étudiés. Ces peptides ont été spécifiquement conçus pour interagir avec la PrPc afin de prévenir sa transconformation en feuillets  $\beta$  mais aussi pour désorganiser les feuillets  $\beta$  déjà formés <sup>159</sup>.

Un intérêt tout particulier a été porté aux antibiotiques tétracycliques tels que la tétracycline et la doxycycline.

En effet ces molécules ont démontré un fort pouvoir anti-prion, *in vitro* en inhibant la formation de fibrilles, en diminuant le titre infectieux de tissus infectés et en rétablissant la sensibilité de la PrPsc aux protéases <sup>160</sup>.

Les cyclines sont aussi capables d'inhiber la perte neuronale et la prolifération gliale induites *in vitro* par le peptide 106-126 de la PrP <sup>160</sup>.

L'effet de la doxycycline n'ayant pas encore été évaluée *in vivo* sur des souches humaines, cependant, La doxycycline est actuellement évaluée dans un essai clinique chez des patients asymptomatiques porteurs de mutations responsables de l'IFF (doxycycline 100mg *per os*, vs placebo) <sup>161</sup>.

### **b- Diminution de la PrPc disponible à la conversion**

Une des approches thérapeutiques est de diminuer la quantité de PrPc disponible à la conversion afin de limiter la propagation de la maladie.

La quinacrine est une molécule utilisée dans le traitement de la malaria. Ses propriétés lysosomotropiques ont attiré l'attention car les lysosomes seraient un des sites de conversion de la PrPc en PrPsc. Une autre étude a montré que la quinacrine était aussi capable de se lier de façon non spécifique à la PrPc<sup>162</sup>.

L'amphotéricine B est un antifongique, capable d'interagir avec le cholestérol pour rompre les membranes cellulaires. Il permettrait donc une diminution de la présentation de la

PrPc à la membrane cellulaire. Cet antifongique, ou son analogue moins toxique (MS-8209), est capable de bloquer la formation de PrPsc *in vitro*<sup>163</sup> et permet d'allonger les temps d'incubation, en diminuant l'accumulation de PrPsc au niveau du SNC, et de retarder l'apparition des signes cliniques, lors de son évaluation sur des souches ovines ou bovines<sup>164</sup>

D'autres composés agissant au niveau du cholestérol de la membrane sont les antidépresseurs tricycliques, comme la désipramine. Son effet *in vitro* sur des cellules ScN2a (sodium voltage-gated channel alpha subunit 2) est une diminution de l'accumulation de PrPsc<sup>165</sup>.

Les auteurs ont aussi synthétisé un nouveau composé, le quinapyramine, fusion de la quinacrine et de la désipramine.

Ce composé a un effet bénéfique synergique. De façon intéressante cet effet est encore amélioré lors de l'administration conjointe de simvastatine, un inhibiteur de la HMGCoA réductase, réduisant la biosynthèse de cholestérol et ralentissant ainsi la réorganisation des membranes lipidiques.

Plus récemment l'équipe de Benoit Schneider s'est intéressée à l'action de TACE (tumornecrosis factor- $\alpha$ -converting enzyme, aussi appelée ADAM 17) sur la présentation de la PrPc à la membrane<sup>166</sup>.

En effet, en condition physiologique TACE est située à la membrane cellulaire et permet le clivage  $\alpha$  de la PrPc, libérant la PrPc soluble, qui n'est alors plus disponible à la membrane cellulaire.

En revanche, en contexte infectieux la kinase PDK1 est suractivée et entraîne l'internalisation de TACE, la PrPc membranaire n'est alors plus clivée et est disponible pour la conversion .

De plus TACE permet aussi le clivage  $\alpha$  du récepteur au TNF $\alpha$ , le TNFR1, ce qui permet de diminuer la sensibilité des cellules au TNF $\alpha$  qui est une cytokine impliquée dans les processus d'inflammation.

En outre , l'utilisation d'un inhibiteur de PDK1 (appelé BX912) sur des lignées cellulaires ou sur des cultures primaires de neurones en grains du cervelet infectés montre une diminution de l'accumulation de PrPsc<sup>166</sup> .

L'inhibition de PDK1 semble donc être une piste thérapeutique intéressante dans les maladies à prions mais aussi dans d'autres maladies neurodégénératives, son administration à des modèles de MA engendrant également des effets bénéfiques<sup>166</sup> .

Une autre approche permettant de diminuer la quantité de PrPc disponible à la conversion est tout simplement l'inhibition de son expression par ARN interférent( ARN i ) .

Cette technique a montré de bons résultats *in vitro*, en inhibant la réplication en PrPsc dans des cultures cellulaires<sup>167</sup>. Cette approche semble être extrêmement intéressante, bien qu'aujourd'hui l'administration ne peut se faire autrement que par injection directe au niveau du cerveau.

### **c- Diminution de la PrPsc**

Il existe deux voies de dégradation principales dans la cellule : l'Ubiquitine Proteasome System (UPS) et la protéolyse lysosomale (incluant les voies de l'autophagie).

Il a été montré que des formes agrégées et oligomérisées de protéines impliquées dans les maladies conformationnelles inhibent l'activité du protéasome, aussi bien dans des modèles cellulaires que *in vivo*<sup>168</sup>.

L'altération de l'UPS entraîne une suractivation de l'autophagie.

L'induction de l'autophagie par des composés divers (tréhalose, lithium ou rapamycine) sur des cultures infectées permet la clairance de la PrPsc et augmente le temps de survie dans des modèles murins infectés<sup>169</sup>.

De façon étonnante le resvératrol, connu pour ses propriétés antioxydantes, permet aussi l'induction de l'autophagie. En effet il agit comme un activateur de Sirt1 (Silent information regulator 1) qui va alors réguler positivement l'activation de l'autophagie. Cette action permet de diminuer la mort neuronale engendrée par l'infection et une inhibition de la toxicité médiée par la PrP aussi bien en culture<sup>170</sup>.

L'astemizole est un antihistaminique de seconde génération qui a été utilisé dans le traitement des allergies jusqu'en 1999. Il a en effet été retiré du marché pour cause d'effets secondaires rarissimes mais potentiellement fatals (arythmies cardiaques).

Son activité antiprion permet d'inhiber la réplication dans des cultures de neuroblastomes par induction de l'autophagie <sup>171</sup>. L'administration d'astemizole à des souris inoculées par la souche RML ( souche de prion pathogène responsable de tremblante ) , de 20 à 50 jours post inoculation, permet un rallongement significatif de la survie.

#### **d- Diminution des conséquences neuropathologiques**

La flupirtine est un analgésique non opioïde montrant des effets neuroprotecteurs dans des cellules exposées à la PrP106-126<sup>172</sup> .

Un essai clinique en double aveugle, flupirtine *versus* placebo, a permis de constater que les patients atteints de MCJ sporadique d'évolution lente présentaient un ralentissement du déclin cognitif<sup>173</sup> . En revanche aucune amélioration significative de la survie n'a été observée.

Des études récentes se sont intéressées à l'Unfolded Protein Response (UPR), mécanisme activé par le stress du réticulum endoplasmique lors de l'accumulation de protéines mal repliées .

Son activation permet, via la voie Bip/PERK/eIF2, de diminuer transitoirement la synthèse protéique afin d'assurer la survie de la cellule. La protéine PERK a été retrouvée sous sa forme phosphorylée (active) dans des cerveaux de patients atteints de MA, de maladie de Parkinson ou de Sclérose Latérale Amyotrophique<sup>174</sup>.

L'administration d'un inhibiteur de PERK (GSK2606414) chez des souris infectées par une souche de tremblante engendre des bénéfices importants<sup>120</sup> .

En effet les animaux ne montrent pas de signes cliniques dus à l'infection et on retrouve au niveau du cerveau des animaux une diminution des lésions de perte neuronale, de spongiose et d'astrocytose. En revanche le traitement n'a pas d'effet sur l'accumulation de PrPsc.

Ce traitement a aussi été testé avec succès dans un modèle murin de démence frontotemporale, démontrant que l'effet protecteur d'un inhibiteur de PERK est aussi efficace vis-à-vis d'une tauopathie<sup>175</sup>.

Des études ont montré que de nombreux nouveaux neurones pouvaient être générés à partir des cellules souches neurales adultes et être intégrés dans les circuits neuronaux préexistants<sup>176</sup>. Ces données ont suggéré que l'utilisation de cellules souches, par leur stimulation ou par greffe, serait un traitement possible pour les maladies neurodégénératives.

#### **e- Autres composés :**

Notons que l'utilisations des antiviraux (aciclovir, virabidine, interferon, amantadine) dans la thérapeutique des maladies à prions n'a pas montré d'efficacité<sup>177</sup>.

D'autres molécules plus inattendues ont pu montrer une efficacité anti-prion sans que leurs mécanisme d'action soit connu.

C'est le cas notamment du curcumin, pigment principal du curcuma, qui est un polyphénol possédant des propriétés anti cancéreuses et anti inflammatoires<sup>178</sup>. Son utilisation sur des cellules infectées engendre une diminution de l'accumulation de PrPsc en inhibant la conversion de la PrPc<sup>179</sup>.

Comme nous venons de le voir, un nombre non négligeable de composés ont été étudiés pour leurs effets anti-prion. Pourtant aucun n'a réussi à démontrer une efficacité en clinique sur les ESST humaines<sup>180</sup>. Plusieurs points sont en effet questionnables dans le domaine de la recherche thérapeutique dans les maladies à prions.

### **8-2-2 Traitements symptomatiques :**

Au cours de l'évolution clinique de la MCJ, les patients peuvent être traités avec une large gamme de thérapies dirigées contre des symptômes spécifiques, y compris de nombreux médicaments à action centrale comme les antidépresseurs, les antipsychotiques et les anticonvulsivants<sup>181</sup>.

Il n'y a aucun doute que beaucoup de ces traitements sont très efficaces malgré l'absence d'études cliniques formelles dans la MCJ ; par exemple, l'utilisation du clonazépam ou du levetiracetam pour le myoclonie

Cependant, la prise en charge d'autres symptômes comme les troubles du sommeil, Les symptômes psychiatriques ou la rigidité musculaire sont moins évidents<sup>181</sup>.

Notre patient a bénéficié d'un traitement symptomatique : antiépileptiques , antibiotique ( pneumopathie d'inhalation ) , antithrombotique et la rééducation fonctionnelle .

### **8.2.3 La prise en charge psychologique :**

L'apparition des premiers signes de la maladie représente une rupture, une remise en cause des projets d'avenir. Idéalement, la prise en charge psychologique pourrait débiter à ce moment.

Dans la pratique, elle fait souvent suite à l'annonce diagnostique ou à l'apparition d'une anxiété, d'une agitation. Elle permet au patient d'avoir un temps et un espace pour s'exprimer.

La souffrance des familles est également grande lorsqu'un diagnostic de maladie à prion est posé. L'entourage va lutter contre un sentiment d'impuissance et de culpabilité. Il est important de leur permettre de déposer ce fardeau, même ponctuellement.

Le psychologue va détecter et prévenir les phases d'épuisement évitant ainsi les risques de rupture. Le psychologue est donc le professionnel qui va soigner à la fois le patient et ses proches. Ce suivi psychologique devrait pouvoir se poursuivre après le décès du malade . L'accompagnement des familles pouvant s'avérer nécessaire plusieurs mois après le décès du malade. Il va également permettre le dépistage d'un deuil compliqué ou pathologique.

## **9- Pronostic :**

En moyenne , Dans les 6 mois ou moins après l'apparition des symptômes, la personne va devenir incapables d'auto-soins.

Le désordre est mortel dans un court laps de temps, généralement dans les 8 mois, mais quelques personnes survivent aussi longtemps que 1 ou 2 ans après le diagnostic, la cause du décès est généralement une infection , d'insuffisance cardiaque ou une insuffisance respiratoire compliquant le décubitus .



---

# Conclusion

---



## IV- Conclusion :

A la lumière de cette revue de la littérature et à travers l'étude de cas de notre patient ayant été hospitalisé en service de neurologie de l'hôpital militaire MED V de Rabat , on peut conclure que :

- Les MCJ sont rares, multiples et complexes.
- Les aspects physiopathologiques ont été mieux comprises par la découverte de la protéine prion , et par sa possibilité de conversion en une protéine pathologique .
  - la triade anatomopathologique de spongiose , de gliose astrocytaire, et de pertes neuronale en est la conséquence .
  - Les aspects cliniques sont diverses selon chaque forme de la MCJ , le tableau commun est celui d'une démence rapidement progressive . Cependant Les manifestations psychiatriques peuvent révéler une maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique , et ne doivent pas retarder le diagnostic et la prise en charge du patient .
  - Les aspects paracliniques reposent surtout sur l'analyse de LCR par la détection de la protéine 14-3-3 , de sensibilité élevée notamment dans la forme sporadique , sur les séquences de l'IRM cérébrale conventionnelles T1 ( hypersignaux ) , T2 / flair et de diffusion qui reste la séquence la plus sensible pour le diagnostic de la MCJ , et sur la perturbation de l'EEG .
  - Le diagnostic de certitude est anatomopathologique en post mortem , cependant , des critères diagnostiques , permettent de poser un diagnostic probable ou possible des différentes formes de la MCJ .

- Les stratégies thérapeutiques sont ciblées selon les mécanismes physiopathologiques des MCJ , cependant , aucun traitement n'a démontré son efficacité ,ce qui impose une prise en charge essentiellement symptomatique .

- Le pronostic dépend des complications de décubitus et certes d'évolution fatale ,

- Cependant , les recherches scientifiques ne cessent de mieux explorer les divers aspects de la MCJ .



---

## Résumés

---



## V- Résumés

**Titre :** Encéphalopathie spongiforme transmissible type maladie de Creutzfeldt Jakob à propos d'un cas

**Auteur :** Bargui Haifa

**Rapporteur :** Professeur Bourazza Ahmed

**Mots clés :** Encéphalopathie spongiforme transmissible - maladie de Creutzfeldt Jakob-maladie dégénérative-prion-syndrome confusionnel.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est une maladie neurodégénérative d'évolution fatale, liée à l'accumulation à l'intérieur des neurones d'une protéine prion pathologique (PrP<sup>sc</sup>) entraînant sur le plan neuropathologie, une spongiose, une gliose astrocytaire et une perte neuronale.

Notre étude rapporte un cas de maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique chez un patient de 64 ans, sans antécédents pathologiques notables, admis au service de neurologie de l'HÔPITAL MILITAIRE MOHAMMED V de Rabat, pour troubles de comportement avec une baisse de l'acuité visuelle évoluant vers un syndrome confusionnel rapidement progressif. L'IRM cérébrale réalisée nous a orienté vers une encéphalite à prion, la détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien a confirmé la présence de la s-MCJ. Sur le plan thérapeutique notre patient a bénéficié d'un traitement symptomatique ayant stabilisé son état avant détérioration et décès.

Les recherches scientifiques ont fait un progrès énorme pour comprendre les différents aspects de la maladie de Creutzfeldt Jakob afin d'aboutir à des axes de perfectionnement dans sa prise en charge globale.

## **ABSTRACT**

**Title :** Transmissible spongiform encephalopathy type Creutzfeldt Jakob disease about a case report.

**Author:** Bargui Haifa

**Reporter:** Professeur Bourazza Ahmed.

**Keywords:** Transmissible spongiform encephalopathy- Creutzfeldt Jakob disease - dégénérative disease - Prion – confusionnel syndrom .

Creutzfeldt-Jakob disease is a fatal neurodegenerative disease linked to the accumulation inside neurons of a pathological prion protein (PrP<sup>sc</sup>) leading to spongiosis, astrocytic gliosis and neuronal loss.

Our study reports a case of sporadic Creutzfeldt Jakob disease of a 64-year-old patient with no notable pathological history, admitted to the neurology department of the MOHAMMED V MILITARY HOSPITAL in Rabat, for behavioral problems with reduced visual acuity. progressing rapidly to confusionnel syndrom. The brain MRI performed pointed us to prion encephalitis, the detection of the 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid has confirmed the presence of s-CJD. From a therapeutic standpoint, our patient received symptomatic treatment that stabilized his condition before deterioration and death.

Scientific research is making enormous progress in understanding the different aspects of Creutzfeldt Jakob disease in order to improve its overall management.

## ملخص

**العنوان:** اعتلال الدماغ الإسفنجي الشكل القابل للانتقال نوع مرض كروتزفيلد جاكوب من خلال تقرير حالة

**تأليف:** هيفاء البرقي

**المقرر:** الأستاذ احمد بورزة

**الكلمات الأساسية:** اعتلال الدماغ الإسفنجي القابل للانتقال - مرض كروتزفيلد جاكوب - هذيان - بروتين بريون- الأمراض الإنتكاسية

مرض كروتزفيلد جاكوب هو مرض تنكسي عصبي قاتل مرتبط بتراكم بروتين بريون مرضي داخل الخلايا العصبية مما يؤدي إلى التكتل الإسفنجي ، التسمم النجمي و فقدان الخلايا العصبي.

تشير دراستنا إلى حالة مرض كروتزفيلد جاكوب المتقطع لدى مريض يبلغ من العمر 64 عاما ، وليس له تاريخ مرضي ملحوظ ، تم قبوله في قسم الأعصاب في مستشفى محمد الخامس العسكري في الرباط ، بسبب مشاكل سلوكية مع انخفاض حدة البصر تطورت إلى هذيان سريع التقدم. وجهنا التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ إلى التهاب الدماغ البريوني ، وأكد الكشف عن بروتين 14-3-3 في السائل النخاعي عن وجود مرض جاكوب كروتزفيلد المتقطع. من الناحية العلاجية ، تلقى مريضنا علاج الأعراض الذي ساعد على استقرار حالته قبل تدهورها ثم وفاة المريض

حقوق البحث العلمي تقدا هائلا في فهم الجوانب المختلفة لمرض كروتزفيلد جاكوب من أجل إيجاد مجالات لتحسين التكفل به بشكل عام.



---

## Références

---



## VI- Références :

- [1] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ,disponible sur : <https://www.anses.fr/fr>
- [2] **Catherine BLUNTZ**, APPROCHE PALLIATIVE DES MALADIES DE CREUTZFELDT-JAKOB Expérience des services de neurologie et de soins palliatifs des C.H.U français entre 2005 et 2010 , soutenue le 16 Juin 2011
- [3] **N.Kopp ,F.Chapuis, P.Krolak-Salmon, C.de Laguerie, M.P.Réthy, G.Chazot, C.Hervé** , Annoncer le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob Ethique & Santé ( janvier 2004)Pages 4-9.
- [4] **Brandel, J.-P., Salomon, D., Capek, I., Vaillant, V., & Alperovitch, A.** Le réseau de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Revue Neurologique, 165(8-9), (2009). Pages 684–693.
- [5] **J. Salomon** , Prise en charge des suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob en réanimation Réanimation 12 (2003), Pages 248-252 .
- [6] **Prusiner, S.B., Prions.** Proc Natl Acad Sci U S A, (1998), 95(23), Pages 13363-83.
- [7] **Luis Concha-Marambio, S.P., Fabio Moda, Fabrizio Tagliavini, James W. Ironside, Paul E. Schulz, Claudio Soto,** Detection of prions in blood from patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, (2016), 8 , Pages 1-8.

- [8] surveillance-nationale-des-maladies-infectieuses-2001-2003Publié le 1 Janvier 2005 Mis à jour le 10 septembre 2019 disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/documents/epidemiologie-de-la-maladie-de-creutzfeldt-jakob-en-france-1992-2002>
- [9] cellule de référence de la maladie de Creutzfeldt Jakob , épidémiologie , dispositifs de surveillance en France et en europe , disponible sur : [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p\\_epidem\\_disp\\_surv.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_epidem_disp_surv.htm)
- [10] Amina Alaoui,1,&Badraddine Alami,1Hajar Habibi,1Meriem Haloua,1Youssef Alaoui Lamrani,1Meryem Boubbou,1 et Mustapha Maaroufi , Apport de l'IRM dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob: à propos d'un cas
- [11] cellule de référence de la maladie de Creutzfeldt Jakob, Epidémiologie – Données disponible sur : [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p\\_epidem\\_data.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_epidem_data.htm)
- [12] **Hajjaj I, Kissani N**, Premier cas présumé de la maladie deCreutzfeldt Jacob sporadique à Marrakech (Maroc) , *Service de neurologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc, Med Trop* 2011 ; **71** : 289-291
- [13] **CreuzotGarcher[1] P.O.Lafontaine[1] L.Zabee[1]E.Muggeo[2] F.Candé[1] I.Cochereau[3] A.Bron[1]** , Intérêt d'un questionnaire de dépistage du risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob en consultation d'Ophtalmologie, *Journal Français d'Ophtalmologie* ,Vol 27, N° 1, ( janvier 2004) p. 19-23 .

- [14] Ministère des Affaires Sociales, De la Santé publique et de l'Environnement Conseil Supérieur d'Hygiène en France ,  
Recommandations pour la prévention de la transmission des  
encéphalopathies spongiformes transmissibles(Maladie de Creutzfeldt-  
Jakob en milieu hospitalier Février 2001 .
- [15] *La maladie de Creutzfeldt-Jakob classique au Canada.* Guide de  
prévention des infections, Guide de consultation rapide 2007, 9 p ,  
ASPC. (2007)
- [16] Basler, K., Oesch, B., Scott, M., Westaway, D., Wälchli, M., Groth, D.  
F., ... Weissmann, C. (1986). *Scrapie and cellular PrP isoforms are  
encoded by the same chromosomal gene.* *Cell*, 46(3), 417–428.
- [17] KRETZSCHMAR, H. A., STOWRING, L. E., WESTAWAY, D.,  
STUBBLEBINE, W. H., PRUSINER, S. B., & DEARMOND, S. J.  
(1986). *Molecular Cloning of a Human Prion Protein cDNA.* *DNA*,  
5(4), 315–324.
- [18] Chesebro, B., Race, R., Wehrly, K., Nishio, J., Bloom, M., Lechner, D.,  
... Haase, A. (1985). *Identification of scrapie prion protein-specific  
mRNA in scrapie-infected and uninfected brain.* *Nature*, 315(6017),  
331–333
- [19] Jackson, G. S., I. Murray, L. L. Hosszu, N. Gibbs, J. P. Waltho, A. R.  
Clarke, and J. Collinge. 2001. 'Location and properties of metal-binding  
sites on the human prion protein', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98: 8531-  
5.
- [20] Brown, D. R. 2001. 'Copper and prion disease.', *Brain Res Bull*, 55:  
165-73.

- [21] Hegde, R. S., J. A. Mastrianni, M. R. Scott, K. A. DeFea, P. Tremblay, M. Torchia, S. J. DeArmond, S. B. Prusiner, and V. R. Lingappa. 1998. 'A Transmembrane Form of the Prion Protein in Neurodegenerative Disease', *Science*, 279: 827-34.
- [22] . Kazmirski, S. L. , D. Alonso, F. E. Cohen, S. B. Prusiner, and V. Daggett. 1995. 'Theoretical studies of sequence effects on the conformational properties of a fragment of the prion protein: implications for scrapie formation ', *Chem Biol*, 2: 305-15.
- [23] . Zhang, H., K. Kaneko, J. T. Nguyen, T. L. Livshits, M. A. Baldwin, F. E. Cohen, T. L. James, and S. B. Prusiner. 1995. 'Conformational Transitions in Peptides Containing Two Putative alpha-Helices of the Prion Protein', *J Mol Biol*, 250: 514-26.
- [24] Forloni, G., N. Angeretti, R. Chiesa, E. Monzani, M. Salmona, O. Bugiani, and F. Tagliavini. 1993. 'Neurotoxicity of a prion protein fragment', *Nature*, 362: 543-46.
- [25] Haïk, S., J. M. Peyrin, L. Lins, M. Y. Rosseneu, R. Brasseur, J. P. Langeveld, F. Tagliavini, J. P. Deslys, C. Lasmezas, and D. Dormont. 2000. 'Neurotoxicity of the putative transmembrane domain of the prion protein', *Neurobiol Dis*, 7: 644-56.
- [26] Pillot, T., B. Drouet, M. Pinçon-Raymond, J. Vandekerckhove, M. Rosseneu, and J. Chambaz. 2000. 'A Nonfibrillar Form of the Fusogenic Prion Protein Fragment [118–135] Induces Apoptotic Cell Death in Rat Cortical Neurons', *J Neurochem*, 75: 2298-308.

- [27] Chabry, J., C. Ratsimanohatra, I. Sponne, P. P. Elena, J. P. Vincent, and T. Pillot. 2003. 'In Vivo and In Vitro Neurotoxicity of the Human Prion Protein (PrP) Fragment P118 –135 Independently of PrP Expression', *J Neurosci*, 23: 462-69.
- [28] Donne, D. G., J. H. Viles, D. Groth, I. Mehlhorn, T. L. James, F. E. Cohen, S. B. Prusiner, P. E. Wright, and H. J. Dyson. 1997. 'Structure of the recombinant full-length hamster prion protein PrP(29 –231): The N terminus is highly flexible', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94: 13452-57.
- [29] Zahn, R., A. Liu, T. Lührs, R. Riek, C. von Schroetter, F. Lopez Garcia, M. Billeter, L. Calzolari, G. Wider, and K. Wüthrich. 2000. 'NMR solution structure of the human prion protein', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 145-50.
- [30] Büeler, H., M. Fischer, Y. Lang, H. Bluethmann, H. P. Lipp, S. J. DeArmond, S. B. Prusiner, M. Aguet, and C. Weissmann. 1992. 'Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein', *Nature*, 356: 577-82.
- [31] Manson, J. C., A. R. Clarke, M. L. Hooper, L. Aitchison, I. McConnel, and J. Hope. 1994. '129/Ola mice carrying a null mutation in PrP that abolishes mRNA production are developmentally normal', *Mol Neurobiol*, 8: 121-27.
- [32] Tobler, I., T. Deboer, and M. Fischer. 1997. 'Sleep and Sleep Regulation in Normal and Prion Protein- Deficient Mice', *J Neurosci*, 17: 1869-79.

- [33] Tobler, I., S. E. Gaus, T. Deboer, P. Achermann, M. Fischer, T. Rühle, M. Moser, B. Oesch, P. A. McBride, and J. C. Manson. 1996. 'Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein', *Nature*, 380: 639-42.
- [34] Collinge, J., M. A. Whittington, K. C. L. Sidle, C. J. Smith, M. S. Palmer, A. R. Clarke, and J. G. Jefferys. 1994. 'Prion protein is necessary for normal synaptic function', *Nature*, 370: 295-97.
- [35] Manson, J. C., J. Hope, A. R. Clarke, A. Johnston, C. Black, and N. MacLeod. 1995. 'PrP gene dosage and long term potentiation', *Neurodegeneration*, 4: 113-14.
- [36] Herms, J. W., T. Tings, S. Dunker, and H. A. Kretschmar. 2001. 'Prion protein affects Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> currents in cerebellar purkinje cells', *Neurobiol Dis*, 8: 324-30.
- [37] Bremer, J., F. Baumann, C. Tiberi, C. Wessig, H. Fischer, P. Schwarz, A. D. Steele, K. V. Toyka, K. A. Nave, J. Weis, and A. Aguzzi. 2010. 'Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance', *Nat Neurosci*, 13: 310-8.
- [38] Viles, J. H., M. Klewpatinond, and R. C. Nadal. 2008. 'Copper and the structural biology of the prion protein', *Biochem Soc Trans*, 36: 1288-92.
- [39] Um, J. W., H. B. Nygaard, J. K. Heiss, M. A. Kostylev, M. Stagi, A. Vortmeyer, T. Wisniewski, E. C. Gunther, and S. M. Strittmatter. 2012. 'Alzheimer amyloid-beta oligomer bound to postsynaptic prion protein activates Fyn to impair neurons', *Nat Neurosci*, 15: 1227-35.

- [40] McLennan, Neil F., Paul M. Brennan, Alisdair McNeill, Ioan Davies, Andrew Fotheringham, Kathleen A. Rennison, Diane Ritchie, Francis Brannan, Mark W. Head, James W. Ironside, Alun Williams, and Jeanne E. Bell. 2004. 'Prion Protein Accumulation and Neuroprotection in Hypoxic Brain Damage', *The American Journal of Pathology*, 165: 227-35.
- [41] Mitsios, N., M. Saka, J. Krupinski, R. Pennucci, C. Sanfeliu, M. Miguel Turu, J. Gaffney, P. Kumar, S. Kumar, M. Sullivan, and M. Slevin. 2007. 'Cellular prion protein is increased in the plasma and peri-infarcted brain tissue after acute stroke', *J Neurosci Res*, 85: 602-11.
- [42] Graner, E., A. F. Mercadante, S. M. Zanata, O. V. Forlenza, A. L. B. Cabral, S. S. Veiga, M. A. Juliano, R. Roesler, R. Walz, A. Minetti, I. Izquierdo, V. R. Martins, and R. R. Brentani. 2000. 'Cellular prion protein binds laminin and mediates neuritogenesis', *Mol Brain Res*, 76: 85-92.
- [43] Graner, E., A. F. Mercadante, S. M. Zanata, V. R. Martins, D. G. Jay, and R. R. Brentani. 2000. 'Laminin-induced PC-12 cell differentiation is inhibited following laser inactivation of cellular prion protein', *FEBS Letters*, 482: 257-60.
- [44] Hajj, G. N. M., M. H. Lopes, A. F. Mercadante, S. S. Veiga, R. B. da Silveira, T. G. Santos, K. C. B. Ribeiro, M. A. Juliano, S. G. Jacchieri, S. M. Zanata, and V. R. Martins. 2007. 'Cellular prion protein interaction with vitronectin supports axonal growth and is compensated by integrins', *J Cell Sci*, 120: 1915-26.

- [45] Hundt, C., J. M. Peyrin, S. Haïk, S. Gauczynski, C. Leucht, R. Rieger, M. L. Riley, J. P. Deslys, D. Dormont, C. Lasmezas, and S. Weiss. 2001. 'Identification of interaction domains of the prion protein with its 37-kDa/67-kDa laminin receptor', *EMBO J*, 20: 5876-86.
- [46] Gauczynski, S., J. M. Peyrin, S. Haïk, C. Leucht, C. Hundt, R. Rieger, S. Krasemann, J. P. Deslys, D. Dormont, C. Lasmezas, and S. Weiss. 2001. 'The 37-kDa/67-kDa laminin receptor acts as the cell-surface receptor for the cellular prion protein', *EMBO J*, 20: 5863-75.
- [47] Sarnataro, D., A. Pepe, G. Altamura, I. De Simone, A. Pesapane, L. Nitsch, N. Montuori, A. Lavecchia, and C. Zurzolo. 2016. 'The 37/67 kDa laminin receptor (LR) inhibitor, NSC47924, affects 37/67 kDa LR cell surface localization and interaction with the cellular prion protein', *Sci Rep*, 6: 24457.
- [48] Weise, J., O. Crome, R. Sandau, W. Schulz-Schaeffer, M. Bahr, and I. Zerr. 2004. 'Upregulation of cellular prion protein (PrPc) after focal cerebral ischemia and influence of lesion severity', *Neurosci Lett*, 372: 146-50.
- [49] Shyu, W. C., S. Z. Lin, M. F. Chiang, D. C. Ding, K. W. Li, S. F. Chen, H. I. Yang, and H. Li. 2005. 'Overexpression of PrPC by adenovirus-mediated gene targeting reduces ischemic injury in a stroke rat model', *J Neurosci*, 25: 8967-77.
- [50] Lauren, J., D. A. Gimbel, H. B. Nygaard, J. W. Gilbert, and S. M. Strittmatter. 2009. 'Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers', *Nature*, 457: 1128-32.

- [51] Santos, T. G., I. R. Silva, B. Costa-Silva, A. P. Lepique, V. R. Martins, and M. H. Lopes. 2011. 'Enhanced neural progenitor/stem cells self-renewal via the interaction of stress-inducible protein 1 with the prion protein', *Stem Cells*, 29: 1126-36.
- [52] Roffe, M., F. H. Beraldo, R. Bester, M. Nunziante, C. Bach, G. Mancini, S. Gilch, I. Vorberg, B. A. Castilho, V. R. Martins, and G. N. Hajj. 2010. 'Prion protein interaction with stress-inducible protein 1 enhances neuronal protein synthesis via mTOR', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 13147-52.
- [53] Mouillet-Richard, S., M. Ermonval, C. Chebassier, J. L. Laplanche, S. Lehmann, J. M. Launay, and O. Kellermann. 2000. 'Signal transduction through prion protein', *Science*, 289: 1925-38.
- [54] Pantera, B., C. Bini, P. Cirri, P. Paoli, G. Camici, G. Manao, and A. Caselli. 2009. 'PrPc activation induces neurite outgrowth and differentiation in PC12 cells: role for caveolin-1 in the signal transduction pathway', *J Neurochem*, 110: 194-207.
- [55] Pradines, E., D. Loubet, B. Schneider, J. M. Launay, O. Kellermann, and S. Mouillet-Richard. 2008. 'CREB-dependent gene regulation by prion protein: impact on MMP-9 and beta-dystroglycan', *Cell Signal*, 20: 2050-8.
- [56] De Mario, A., A. Castellani, C. Peggion, M. L. Massimino, D. Lim, A. F. Hill, M. C. Sorgato, and A. Bertoli. 2015. 'The prion protein constitutively controls neuronal store-operated Ca(2+) entry through Fyn kinase', *Front Cell Neurosci*, 9: 416.

- [57] Turk, E., D. B. Teplow, L. E. Hood, and S. B. Prusiner. 1988. 'Purification and properties of the cellular and scrapie hamster prion proteins', *Eur J Biochem*, 176: 21-30.
- [58] Haraguchi, T., S. Fischer, S. Olofsson, T. Endo, D. Groth, A. Tarentino, D. R. Borchelt, D. B. Teplow, L. E. Hood, and A. L. Burlingame. 1989. 'Asparagine-linked glycosylation of the scrapie and cellular prion proteins', *Arch Biochem Biophys*, 274: 1-13.
- [59] Nguyen, J. T., H. Inouye, M. A. Baldwin, R. J. Fletterick, F. E. Cohen, S. B. Prusiner, and D. A. Kirschner. 1995. 'X-ray Diffraction of Scrapie Prion Rods and PrP Peptides', *J Mol Biol*, 252: 412-22.
- [60] Bazan, J. F., R. J. Fletterick, M. P. McKinley, and S. B. Prusiner. 1987. 'Predicted secondary structure and membrane topology of the scrapie prion protein', *Protein Eng*, 1: 125-35.
- [61] Huang, Ziwei, Stanley B. Prusiner, and Fred E. Cohen. 1996. 'Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment', *Folding and Design*, 1: 13-19.
- [62] Wille, H., M. D. Michelitsch, V. Guenebaut, S. Supattapone, A. Serban, F. E. Cohen, D. A. Agard, and S. B. Prusiner. 2002. 'Structural studies of the scrapie prion protein by electron crystallography', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99: 3563-8.
- [63] Govaerts, C., H. Wille, S. B. Prusiner, and F. E. Cohen. 2004. 'Evidence for assembly of prions with left-handed beta-helices into trimers', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 8342-7.

- [64] Cobb, N. J., F. D. Sonnichsen, H. McHaourab, and W. K. Surewicz. 2007. 'Molecular architecture of human prion protein amyloid: a parallel, in-register beta-structure', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 18946-51
- [65] Gorkovskiy, A., K. R. Thurber, R. Tycko, and R. B. Wickner. 2014. 'Locating folds of the in-register parallel beta-sheet of the Sup35p prion domain infectious amyloid', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111: E4615-22.
- [66] Tycko, R., R. Savtchenko, V. G. Ostapchenko, N. Makarava, and I. V. Baskakov. 2010. 'The alpha-helical C-terminal domain of full-length recombinant PrP converts to an in-register parallel beta-sheet structure in PrP fibrils: evidence from solid state nuclear magnetic resonance', *Biochemistry*, 49: 9488-97.
- [67] Groveman, B. R., M. A. Dolan, L. M. Taubner, A. Kraus, R. B. Wickner, and B. Caughey. 2014. 'Parallel in-register intermolecular beta-sheet
- [68] Bagyinszky E, Giau VV, Youn YC, An SSA, Kim SY 2018 Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases
- [69] Laplanche, J. L., N. Delasnerie-Laupretre, J. P. Brandel, J. Chatelain, P. Beaudry, A. Alperovitch, and J. M. Launay. 1994. 'Molecular genetics of prion diseases in France. French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies', *Neurology*, 44: 2347-51.
- [70] Bahn, M. M. and P. Parchi (1999). "Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease." *Arch Neurol* **56**(5): 577-583.

- [71] Parchi, P., A. Giese, S. Capellari, P. Brown, W. Schulz-Schaeffer, O. Windl, I. Zerr, H. Budka, N. Kopp, P. Piccardo, S. Poser, A. Rojiani, N. Streichemberger, J. Julien, C. Vital, B. Ghetti, P. Gambetti and H. Kretzschmar (1999). "Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects." *Ann Neurol* **46**(2): 224-233.
- [72] Duffy, P., J. Wolf, G. Collins, A. G. DeVoe, B. Streeten and D. Cowen (1974). "Letter: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease." *N Engl J Med* **290**(12): 692-693.
- [73] Lang, C. J., J. G. Heckmann and B. Neundorfer (1998). "Creutzfeldt-Jakob disease via dural and corneal transplants." *J Neurol Sci* **160**(2): 128-139.
- [74] Brown, P., J. P. Brandel, T. Sato, Y. Nakamura, J. MacKenzie, R. G. Will, A. Ladogana, M. Pocchiari, E. W. Leschek and L. B. Schonberger (2012). "Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment." *Emerg Infect Dis* **18**(6): 901-907.
- [75] Article R1211-13 du code de santé publique relatif aux organes, tissus et cellules prélevés à des fins thérapeutiques. Modifié par Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005.
- [76] Will Robert G, Matthews W B. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry* 1982 ; 45 : 235-238

- [77] Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek Daniel Carleton, Gibbs C J Jr. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *The Lancet* 1997 ; 309 (8009) : 478-479
- [78] Circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomo-pathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- [80] Peretti-Watel Patrick. La crise de la vache folle : une épidémie fantôme ? *Sciences sociales et santé* 2001 ; 19 (1) : 5-38
- [81] Gajdusek Daniel Carleton and Zigas V. Kuru: Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *The American Journal of Medicine* 1959 ; 26 (3) : 442-469
- [82] Circulaire DGS/5C/DHOS/E2 n° 2001-138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels. Direction générale de la santé et Direction de l'hospitalisation et de l'organisation de soins. NOR : MESP0130089C.
- [83] Fraser H. Neuronal spread of scrapie agent and targeting of lesions within the retino-tectal pathway. *Nature* 1982 ; 295 : 149-150

- [84] Wroe Stephen J, Pal Suvankar, Siddique Durrenajaf, Hyare Harpreet, MacFarlane Rebecca, Joiner Susan, Linehan Jacqueline M, Brandner Sebastian, Wadsworth Jonathan D F, Hewitt Patricia, Collinge John. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *The Lancet* 2006 ; 368 : 2061-2067
- [85] Brown Paul, Preece Michael A and Will Robert G. "Friendly fire" in medicine : hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. 1992. *Lancet* 1992 ; 340 : 24-27
- [86] Tagliavini Fabrizio, Prelli Frances, Porro Monica, Salmona Mario, Bugiani Orso and Frangione Blas. A soluble form of prion protein in human cerebrospinal fluid : Implications for prion-related encephalopathies. *Biochemical and biophysical research communications* 1992 ; 184 (3) : 1398-1404
- [87] Head MW, Bunn TJ, Bishop MT, McLoughlin V, Lowrie S, McKimmie CS, et al. Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002. *Ann Neurol* 2004; 55: 851-859.
- [88] cellule de référence de la maladie de Creutzfeldt Jakob , diagnostic , critères neuropathologiques , disponible sur [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p\\_diag\\_crit\\_neuro.htm](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_diag_crit_neuro.htm)
- [89] Seilhean, D., C. Duyckaerts, and J. J. Hauw. 1995. 'Fatal familial insomnia and prion diseases', *Rev Neurol (Paris)*, 151: 225-30.

- [90] Brandel, J. P., C. A. Heath, M. W. Head, E. Levavasseur, R. Knight, J. L. Laplanche, J. P. Langeveld, J. W. Ironside, J. J. Hauw, J. Mackenzie, A. Alperovitch, R. G. Will, and S. Haik. 2009. 'Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain', *Ann Neurol*, 65: 249-56.
- [91] Kourie, J. I. 2002. 'Prion channel proteins and their role in vacuolation and neurodegenerative diseases', *Eur Biophys J*, 31: 409-16.
- [92] Diedrich JF, Bendheim PE, Kim YS, Carp RI, Haase AT. Scrapie-associated prion protein accumulates in astrocytes during scrapie infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 375-379.
- [93] Dormont D, Delpech B, Delpech A, Courcel NM, Viret J, Markovits P, et al. Hyperproduction de protéine gliofibrillaire acide (GFAP) au cours de l'évolution de la tremblante expérimentale de la souris. *C R Acad Sc Paris* 1981; 293: 53-56.
- [94] Kordek R, Nerurkar VR, Liberski PP, Isaacson S, Yanagihara R, Gajdusek DC. Hightened expression of TNFa, IL1a, and GFAP in experimental Creutzfeldt-Jakob disease in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9754-9758.
- [95] Zhu, C., U. S. Herrmann, J. Falsig, I. Abakumova, M. Nuvolone, P. Schwarz, K. Frauenknecht, E. J. Rushing, and A. Aguzzi. 2016. 'A neuroprotective role for microglia in prion diseases', *J Exp Med*, 213: 1047-59.
- [96] Bruce ME, Fraser H. Effect of route of infection on the frequency and distribution of cerebral amyloid plaques in scrapie mice. *Neuropath Appl Neurobiol* 1981; 7: 289-298.

- [97] Kitamoto T, Tateishi J, Tashima I, Takeshita Ibarry RA, DeArmond SJ, Prusiner SB. Amyloid plaques in Creutzfeldt-Jakob disease stain with prion protein antibodies. *Ann Neurol* 1986; 20: 204-208
- [98] Jeffrey, M., I. A. Goodbrand, and C. M. Goodsir. 1995. 'Pathology of the Transmissible Spongiform Encephalopathies with Special Emphasis on Ultrastructure ', *Micron*, 26: 277-98.
- [99] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
- [100] Hauw JJ, Sazdovitch V, Laplanche JL, Peoc'h K, Kopp N, Kemeny J, et al. Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology* 2000; 54: 1641-6.
- [101] Mattson, M. P. 2000. 'Apoptosis in neurodegenerative disorders', *Nat Rev Mol Cell Biol*, 1: 120-29.
- [102] Martins, V. R., R. Linden, M. A. Prado, R. Walz, A. C. Sakamoto, I. Izquierdo, and R. R. Brentani. 2002. 'Cellular prion protein: on the road for functions', *FEBS Letters*, 512: 25-28.
- [103] Kuwahara, C., A. M. Takeuchi, T. Nishimura, T. Haraguchi, A. Kubosaki, Y. Matsumoto, K. Saeki, Y. Matsumoto, T. Yokoyama, S. Itohara, and T. Onodera. 1999. 'Prions prevent neuronal cell-line death', *Nature*, 400: 225-26.
- [104] Hetz, Claudio, Kinsey Maundrell, and Claudio Soto. 2003. 'Is loss of function of the prion protein the cause of prion disorders?', *Trends in Molecular Medicine*, 9: 237-43.

- [105] Forloni, G., N. Angeretti, R. Chiesa, E. Monzani, M. Salmona, O. Bugiani, and F. Tagliavini. 1993. 'Neurotoxicity of a prion protein fragment', *Nature*, 362: 543-46.
- [106] Collinge, J., M. S. Palmer, K. C. L. Sidle, I. Gowland, R. Medori, J. W. Ironside, and P. Lantos. 1995. 'Transmission of fatal familial insomnia to laboratory animals', *Lancet*, 346: 569-70.
- [107] Simoneau, S., H. Rezaei, N. Sales, G. Kaiser-Schulz, M. Lefebvre-Roque, C. Vidal, J. G. Fournier, J. Comte, F. Wopfner, J. Grosclaude, H. Schatzl, and C. I. Lasmézas. 2007. 'In vitro and in vivo neurotoxicity of prion protein oligomers', *PLoS Pathog*, 3: e125.
- [108] Hannaoui, S., L. Maatouk, N. Privat, E. Levavasseur, B. A. Faucheux, and S. Haïk. 2013. 'Prion propagation and toxicity occur in vitro with two-phase kinetics specific to strain and neuronal type', *J Virol*, 87: 2535-48.
- [109] Sandberg, M. K., H. Al-Doujaily, B. Sharps, M. W. De Oliveira, C. Schmidt, A. Richard-Londt, S. Lyall, J. M. Linehan, S. Brandner, J. D. Wadsworth, A. R. Clarke, and J. Collinge. 2014. 'Prion neuropathology follows the accumulation of alternate prion protein isoforms after infective titre has peaked', *Nat Commun*, 5: 4347.
- [110] Klionsky, D. J., and S. D. Emr. 2000. 'Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation', *Science*, 290: 1717-21.
- [111] Zhou, M., G. Ottenberg, G. F. Sferrazza, and C. I. Lasmézas. 2012. 'Highly neurotoxic monomeric alpha-helical prion protein', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 3113-8.

- [112] Oh, J. M., H. Y. Shin, S. J. Park, B. H. Kim, J. K. Choi, E. K. Choi, R. I. Carp, and Y. S. Kim. 2008. 'The involvement of cellular prion protein in the autophagy pathway in neuronal cells', *Mol Cell Neurosci*, 39: 238-47.
- [113] Aguib, Yasmine, Andreas Heiseke, Sabine Gilch, Constanze Riemer, Michael Baier, Alexa Ertmer, and Hermann M. Schätzl. 2009. 'Autophagy induction by trehalose counter-acts cellular prioninfection', *Autophagy*, 5: 361-69.
- [114] Williams, A., P. J. Lucassen, D. Ritchie, and M. Bruce. 1997. 'PrP Deposition, Microglial Activation, and Neuronal Apoptosis in Murine Scrapie', *Exp Neurol*, 144: 433-38.
- [115] Lin, D. T., J. Jodoin, M. Baril, C. G. Goodyer, and A. C. Leblanc. 2008. 'Cytosolic prion protein is the predominant anti-Bax prion protein form: exclusion of transmembrane and secreted prion protein forms in the anti-Bax function', *Biochim Biophys Acta*, 1783: 2001-12.
- [116] Hetz, C., M. Russelakis-Carneiro, K. Maundrell, J. Castilla, and C. Soto. 2003. 'Caspase-12 and endoplasmic reticulum stress mediate neurotoxicity of pathological prion protein', *EMBO J*, 22: 5435-45.
- [117] Mansuy, Isabelle M. 2003. 'Calcineurin in memory and bidirectional plasticity', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 311: 1195-208.
- [118] Soto, C., and N. Satani. 2011. 'The intricate mechanisms of neurodegeneration in prion diseases', *Trends Mol Med*, 17: 14-24.

- [119] Halliday, M., and G. R. Mallucci. 2014. 'Targeting the unfolded protein response in neurodegeneration: A new approach to therapy', *Neuropharmacology*, 76 Pt A: 169-74.
- [120] Moreno, J. A., M. Halliday, C. Molloy, H. Radford, N. Verity, J. M. Axten, C. A. Ortori, A. E. Willis, P. M. Fischer, D. A. Barrett, and G. R. Mallucci. 2013. 'Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice', *Sci Transl Med*, 5: 206ra138.
- [121] Centre de diagnostic, de traitement et de prévention des maladies à prions. Les maladies à prions: démarche diagnostique et prise en charge. Fédération de services de neurologie, biologie et neuropathologie. Mise à jour le 26 Mai 2006. Disponible sur : <http://www.creutzfeldt.univ-lyon1.fr/Acceuil.html>
- [122. Laurène Peckeu. Physiopathologie des formes infectieuses de maladies à prions humaines : étude des formes iatrogènes secondaires à un traitement par l'hormone de croissance. Physiologie [q-bio.TO]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français.
- [123. Fauquembergue M, Tilikete C, Perret-Liaudet A, Kopp N, Krolak-Salmon P, Vighetto A. Forme de Heidenhain de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Rev Neurol 2005 ; 161 (5) : 578-581
- [124] Kropp Stefan, Schulz-Schaeffer Walter J, Finkenstaedt Michael, Riedemann Christian, Windl Otto, Steinhoff Bernhard J, Zerr Inga, Kretschmar Hans A, Poser Sigrid. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. Ach Neurol 1999 ; 56 : 55-61

- [125] Brownell Betty and Oppenheimer D R. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1965 ; 28 : 350-361
- [126] Salazar Andres M, Masters Colin L, Gajdusek D Carleton and Gibbs Clarence J. Syndromes of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Dementia: Relation to Transmissible Creutzfeldt-Jakob Disease. *Annals of Neurology* 1983 ; 14 (1) : 17-26
- [127] Mizutani Toshio, Okumura Atsushi, Oda Masaya and Shiraki Hirotsugu. Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: primary involvement of the cerebral white matter. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1981 ; 44 : 103-115
- [128] Montagna, P., P. Gambetti, P. Cortelli and E. Lugaresi (2003). "Familial and sporadic fatal insomnia." *Lancet Neurol* **2**(3): 167-176.
- [129] Mallucci, G. R., T. A. Campbell, A. Dickinson, J. Beck, M. Holt, G. Plant, K. W. de Pauw, R.N. Hakin, C. E. Clarke, S. Howell, G. A. Davies-Jones, M. Lawden, C. M. Smith, P. Ince, J.W. Ironside, L. R. Bridges, A. Dean, I. Weeks and J. Collinge (1999). "Inherited prion disease with an alanine to valine mutation at codon 117 in the prion protein gene." *Brain* **122** ( Pt 10): 1823-1837.
- [130] Cortelli, P., P. Gambetti, P. Montagna and E. Lugaresi (1999). "Fatal familial insomnia: clinical features and molecular genetics." *J Sleep Res* **8 Suppl 1**: 23-29.
- [131] Alpers, M. P. and T. Kuru Surveillance (2005). "The epidemiology of kuru in the period 1987 to 1995." *Commun Dis Intell Q Rep* **29**(4): 391-399.

- [132] Mackenzie, K. Estibeiro, A. J. Green and R. S. Knight (2000). "Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease." *Ann Neurol* **47**(5): 575-582.
- [133] Brown, P., M. Preece, J. P. Brandel, T. Sato, L. McShane, I. Zerr, A. Fletcher, R. G. Will, M. Pocchiari, N. R. Cashman, J. H. d'Aignaux, L. Cervenakova, J. Fradkin, L. B. Schonberger and S. J. Collins (2000). "Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium." *Neurology* **55**(8): 1075-1081.
- [134] Billette de Villemeur, T., J. P. Deslys, A. Pradel, C. Soubrie, A. Alperovitch, M. Tardieu, J. L. Chaussain, J. J. Hauw, D. Dormont, M. Ruberg and Y. Agid (1996). "Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France." *Neurology* **47**(3): 690-695.
- [135] Emile, C. (2019). *Marqueurs biologiques des maladies neurodégénératives. Option/Bio, 29(591-592), 26–28.*
- [136] P. Beaudry, K. Peoc'h N. Bizat J.-L. Laplanche *REVUE Maladies à prions humaines Apport des marqueurs du liquide céphalorachidien - Vol. 28 - trimestriel août 2008 - BIOTRIBUNE - Springer 2008*
- [137] **P. Brandel K. Grznarova A. Culeux E. Levavasseur L. Peckeu A. Welaratne J.L. Laplanche S. Haik**, Les marqueurs du liquide céphalorachidien pour le diagnostic des maladies à prions, *Pratique neurologique – FMC ,Volume 9, n° 3 , (septembre 2018), pages 186-191*

- [138] Lou Grangeon, Claire Paquet, Stéphanie Bombois, David Maltete, Hannequin Didier<sup>1</sup>, David Wallon , Démence et protéine Tau élevée : quels diagnostics craindre ? A09 , revue neurologique 1 7 2 S ( 2 0 1 6 ) A5–A53
- [139] Tobias Skillback, MD; Christoffer Rosen, MD; Fredrik Asztely, MD, PhD; Niklas Mattsson, MD, PhD; Kaj Blennow, MD, PhD; Henrik Zetterberg, MD, PhD , Diagnostic Performance of Cerebrospinal Fluid Total Tau and Phosphorylated Tau in Creutzfeldt-Jakob Disease Results From the Swedish Mortality Registry , JAMA Neurol. 2014;71(4):476-483 .
- [140] Castilla, J., P. Saa, R. Morales, K. Abid, K. Maundrell and C. Soto (2006). "Protein misfolding cyclic amplification for diagnosis and prion propagation studies." *Methods Enzymol* **412**: 3-21.
- [141] Bougard, D., J. P. Brandel, M. Belondrade, V. Beringue, C. Segarra, H. Fleury, J. L. Laplanche, C. Mayran, S. Nicot, A. Green, A. Welaratne, D. Narbey, C. Fournier-Wirth, R. Knight, R. Will, P. Tiberghien, S. Haik and J. Coste (2016). "Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease." *Sci Transl Med* **8**(370): 370ra182.
- [142] Moda, F., P. Gambetti, S. Notari, L. Concha-Marambio, M. Catania, K. W. Park, E. Maderna, S. Suardi, S. Haik, J. P. Brandel, J. Ironside, R. Knight, F. Tagliavini and C. Soto (2014). "Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease." *N Engl J Med* **371**(6): 530-539.

- [143] Wilham, J. M., C. D. Orru, R. A. Bessen, R. Atarashi, K. Sano, B. Race, K. D. Meade-White, L. M. Taubner, A. Timmes and B. Caughey (2010). "Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays." *PLoS Pathog* **6**(12): e1001217.
- [144] Atarashi, R., K. Satoh, K. Sano, T. Fuse, N. Yamaguchi, D. Ishibashi, T. Matsubara, T. Nakagaki, H. Yamanaka, S. Shirabe, M. Yamada, H. Mizusawa, T. Kitamoto, G. Klug, A. McGlade, S. J. Collins and N. Nishida (2011). "Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion." *Nat Med* **17**(2): 175-178.
- [145] McGuire, L. I., A. H. Peden, C. D. Orru, J. M. Wilham, N. E. Appleford, G. Mallinson, Andrews, M. W. Head, B. Caughey, R. G. Will, R. S. Knight and A. J. Green (2012). "Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." *Ann Neurol* **72**(2): 278-285.
- [146] Orru, C. D., M. Bongianni, G. Tonoli, S. Ferrari, A. G. Hughson, B. R. Groveman, M. Fiorini, M. Pocchiari, S. Monaco, B. Caughey and G. Zanusso (2014). "A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings." *N Engl J Med* **371**(6): 519-529.
- [147] HASSANI Rachid BENABDELJLIL Maria' AÏDI Sadia ,EL ALAOUI Faris Mustapha ,JIDDANE Mohammed , **IMAGERIE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT JACOB SPORADIQUE**, [ *AJNS* 2010 Vol. 29, No 1 ] ,
- [148] E. Auffray-Calvier \*, F. Toulgoat, B. Daumas-Duport, A.L. Gaultier, H. Desal , *Imagerie infectieuse et métabolique cérébrale* , *journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2012) 93, 964—987

- [149] Ziedler Martin, Gibbs Clarence J Jr, Meslin François. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. World Health Organization 1998 : 75
- [150] Wieser Heinz Georg, Schindler Kaspar and Zumsteg Dominik. EEG in Creutzfeldt–Jakob disease. *Clinical Neurophysiology* 2006 ; 117 : 935–951
- [151] Provini F, Cortelli P, Montagna P, Gambetti P and Lugaresi E. Fatal insomnia and agrypnia excitata: Sleep and the limbic system. *Revue Neurologique* 2008 ; 164 : 692-700
- [152] Kopp N, Chapuis F, Krolak-Salmon P, De Laguerie C, Réthy M-P, Chazot G, Herve C. Annoncer le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob: Particularités et aspects éthiques. *Ethique et Santé* 2004 ; 1 : 4-9
- [153] Snow, A. D., R. Kisilevsky, J. Willmer, S. B. Prusiner, and S. J. DeArmond. 1989. 'Sulfated glycosaminoglycans in amyloid plaques of prion diseases', *Acta Neuropathol*, 77: 337-42.
- [154] Larramendy-Gozaolo, C., A. Barret, E. Daudigeos, E. Mathieu, L. Antonangeli, C. Riffet, E. Petit, D. Papy-Garcia, D. Barritault, P. Brown, and J. P. Deslys. 2007. 'Comparison of CR36, a new heparan mimetic, and pentosan polysulfate in the treatment of prion diseases', *J Gen Virol*, 88: 1062-7.
- [155] Song, C. H., H. Furuoka, C. L. Kim, M. Ogino, A. Suzuki, R. Hasebe, and M. Horiuchi. 2008. 'Effect of intraventricular infusion of anti-prion protein monoclonal antibodies on disease progression in prion-infected mice', *J Gen Virol*, 89: 1533-44.

- [156] Cardinale, A., and S. Biocca. 2013. 'Gene-based antibody strategies for prion diseases', *Int J Cell Biol*, 2013: 710406.
- [157] Kaneko, K., H. Wille, I. Mehlhorn, H. Zhang, H. Ball, F. E. Cohen, M. A. Baldwin, and S. B. Prusiner. 1997. 'Molecular properties of complexes formed between the prion protein and synthetic peptides', *J Mol Biol*, 270: 574-86.
- [158] Chabry, J., B. Caughey, and B. Chesebro. 1998. 'Specific inhibition of in vitro formation of proteaseresistant prion protein by synthetic peptides', *J Biol Chem*, 273: 13203-07.
- [159] Soto, Claudio, Richard J. Kascsak, Gabriela P. Saborío, Pierre Aucouturier, Thomas Wisniewski, Frances Prelli, Regina Kascsak, Enrique Mendez, David A. Harris, James Ironside, Fabrizio Tagliavini, Richard I. Carp, and Blas Frangione. 2000. 'Reversion of prion protein conformational changes by synthetic b-sheet breaker peptides', *The Lancet*, 355: 192-97.
- [160] Tagliavini, F., G. Forloni, L. Colombo, G. Rossi, L. Girola, B. Canciani, N. Angeretti, L. Giampaolo, E. Peressini, T. Awan, L. De Giola, E. Ragg, O. Bugiani, and M. Salmona. 2000. 'Tetracycline affects abnormal properties of synthetic PrP peptides and PrP(Sc) in vitro', *J Mol Biol*, 300: 1309-22.
- [161] EU clinical trial register, Eudract 2010-022233-28 , disponible sur <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022233-28/IT>

- [162] Kamatari, Y. O., Y. Hayano, K. Yamaguchi, J. Hosokawa-Muto, and K. Kuwata. 2013. 'Characterizing antiprion compounds based on their binding properties to prion proteins: implications as medical chaperones', *Protein Sci*, 22: 22-34.
- [163] Mangé, A., O. Milhavel, H. E. McMahon, D. Casanova, and S. Lehmann. 2000. 'Effect of amphotericin B on wild-type and mutated prion proteins in cultured cells: putative mechanism of action in transmissible spongiform encephalopathies', *J Neurochem*, 74: 754-62.
- [164] Adjou, K. T., N. Privat, S. Demart, J. P. Deslys, M. Seman, J. J. Hauw, and D. Dormont. 2000. 'MS- 8209, an amphotericin B analogue, delays the appearance of spongiosis, astrogliosis and PrPres accumulation in the brain of scrapie-infected hamsters', *J Comp Pathol*, 122: 3-8.
- [165] Klingenstein, R., S. Lober, P. Kujala, S. Godsave, S. R. Leliveld, P. Gmeiner, P. J. Peters, and C. Korth. 2006. 'Tricyclic antidepressants, quinacrine and a novel, synthetic chimera thereof clear prions by destabilizing detergent-resistant membrane compartments', *J Neurochem*, 98: 748-59.
- [166] Pietri, M., C. Dakowski, S. Hannaoui, A. Alleaume-Butaux, J. Hernandez-Rapp, A. Ragagnin, S. Mouillet-Richard, S. Haïk, Y. Bailly, J. M. Peyrin, J. M. Launay, O. Kellermann, and B. Schneider. 2013. 'PDK1 decreases TACE-mediated alpha-secretase activity and promotes disease progression in prion and Alzheimer's diseases', *Nat Med*, 19: 1124-31.

- [167] Tilly, G., J. Chapuis, D. Vilette, H. Laude, and J. L. Vilotte. 2003. 'Efficient and specific downregulation of prion protein expression by RNAi', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 305: 548-51.
- [168] Hong, L., H. C. Huang, and Z. F. Jiang. 2014. 'Relationship between amyloid-beta and the ubiquitinproteasome system in Alzheimer's disease', *Neurol Res*, 36: 276-82.
- [169] Cortes, C. J., K. Qin, J. Cook, A. Solanki, and J. A. Mastrianni. 2012. 'Rapamycin delays disease onset and prevents PrP plaque deposition in a mouse model of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease', *J Neurosci*, 32: 12396-405.
- [170] Wang, J., B. Y. Zhang, J. Zhang, K. Xiao, L. N. Chen, H. Wang, J. Sun, Q. Shi, and X. P. Dong. 2016. 'Treatment of SMB-S15 Cells with Resveratrol Efficiently Removes the PrP(Sc) Accumulation In Vitro and Prion Infectivity In Vivo', *Mol Neurobiol*, 53: 5367-76.
- [171] Karapetyan, Y. E., G. F. Sferazza, M. Zhou, G. Ottenberg, T. Spicer, P. Chase, M. Fallahi, P. Hodder, C. Weissmann, and C. Lasmezas. 2013. 'Unique drug screening approach for prion diseases identifies tacrolimus and astemizole as antiprion agents', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110: 7044-49.
- [172] Perovic, S., M. Böhm, E. Meesters, A. Meinhardt, G. Pergande, and W. E. Müller. 1998. 'Pharmacological intervention in age-associated brain disorders by Flupirtine: Alzheimer's and prion diseases', *Mech Ageing Dev*, 101: 1-19.

- [173] Otto, M., L. Cepek, P. Ratzka, S. Doehlinger, I. Boekhoff, J. Wiltfang, E. Irle, G. Pergande, B. Ellers- Lenz, O. Windl, H. Kretzschmar, S. Poser, and H. Prange. 2004. 'Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study', *Neurology*, 62: 714-18.
- [174] Hoozemans, J. J., E. S. van Haastert, D. A. Nijholt, A. J. Rozemuller, P. Eikelenboom, and W. Scheper. 2009. 'The unfolded protein response is activated in pretangle neurons in Alzheimer's disease hippocampus', *Am J Pathol*, 174: 1241-51.
- [175] Radford, H., J. A. Moreno, N. Verity, M. Halliday, and G. R. Mallucci. 2015. 'PERK inhibition prevents tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of frontotemporal dementia', *Acta Neuropathol*, 130: 633-42.
- [176] Cameron, H. A., and R. D. McKay. 2001. 'Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus', *J Comp Neurol*, 435: 406-17.
- [177] Neri, G., L. Figà-Talamanca, G. C. Di Battista, and F. Lo Russo. 1984. 'Amantadine in Creutzfeldt- Jakob disease. Review of the literature and case contribution', *Riv Neurobiol*, 30: 47-56.
- [178] Kunnumakkara, A. B., D. Bordoloi, G. Padmavathi, J. Monisha, N. K. Roy, S. Prasad, and B. B. Aggarwal. 2016. 'Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases', *Br J Pharmacol*.

- [179] Caughey, B., L. D. Raymond, G. J. Raymond, L. Maxson, J. Silveira, and G. S. Baron. 2003. 'Inhibition of Protease-Resistant Prion Protein Accumulation In Vitro by Curcumin', *Journal of Virology*, 77: 5499-502.
- [180] Alexianne Gougerot. Physiopathologie et thérapeutique des prions humains : une approche cellulaire. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français
- [181] **Appleby BS1, Yobs DR2** ,Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients, *Handb Clin Neurol.*( 2018)153:399-408.

## Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 347

سنة : 2020

# اعتلال الدماغ الإسفنجي الشكل القابل للانتقال نوع مرض كروتزفيلد جاكوب من خلال تقرير حالة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : ..... / ..... / .....

من طرف

السيدة هيفاء البرقي

المزادة في 13 يونيو 1993 بتونس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اعتلال الدماغ الإسفنجي القابل للانتقال؛ مرض كروتزفيلد جاكوب؛

هذيان؛ بروتين بريون؛ الأمراض الإنتكاسية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس  
مشرف  
مساعد مشرف  
عضو

السيد علي بنعمر  
أستاذ في طب الأعصاب  
السيد أحمد بورزة  
أستاذ في طب الأعصاب  
السيد محمد قادري  
أستاذ في الطب النفسي  
السيد عبد القادر بلمكي  
أستاذ في علم الدم البيولوجي