

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

**ANNEE: 2012**

**THESE N°: 263**

**ACTUALITES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS  
ATTEINTS D'AGENTS TRANSMISSIBLES NON CONVENTIONNELS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : 14 Décembre 2012*

**PAR**

**Mr. Adnane HAMMANI**

*Né le 28 Juin 1986 à Tanger*

*De l'École Royale du Service de Santé Militaire – Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Prions– Maladie de crentz feldt-Jakob – Insomnie fatale familiale –  
Encéphalopathies – IRM cérébrale.

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. EL HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**Mr. A. BOURAZZA**

Professeur de Neurologie

**Mme. N. CHERKAOU**

Professeur de Pharmacie Galénique

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**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 AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ - HASSOUNI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
4. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie  
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

#### Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M' Barek *              | Immuno-Hématologie      |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

#### Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 20. | Pr. BENSALID Younes                   | Pathologie Chirurgicale                   |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |

#### Janvier, Février et Décembre 1987

- |     |                                       |                              |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali                         | Radiologie                   |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid                       | Pathologie Chirurgicale      |
| 26. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép. TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 27. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq   | Pneumo-phtisiologie          |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma                   | Cardiologie                  |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*             | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh                | Traumatologie Orthopédie     |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah          | Gastro-Entérologie           |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan                    | Médecine Interne             |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed                  | Neurologie                   |

#### Décembre 1988

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

#### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed               | Médecine Interne         |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  | Cardiologie              |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane               | Pathologie Chirurgicale  |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid               | Pathologie Chirurgicale  |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed*            | Médecine-Interne         |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha              | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima             | Anatomie-Pathologique    |
| 47. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |

48. Pr. SEDRATI Omar\* Dermatologie  
 49. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique  
 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation  
 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie  
 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie  
 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale  
 56. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique  
 57. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
 58. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique  
 59. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie  
 60. Pr. CHANA El Houssaine\* Ophtalmologie  
 61. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
 62. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\* Chirurgie Générale  
 64. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
 65. Pr. OUAALINE Mohammed\* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie  
 67. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale  
 69. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie  
 70. Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation  
 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie  
 72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie  
 73. Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique  
 74. Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie  
 75. Pr. DEHAYNI Mohamed\* Gynécologie Obstétrique  
 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation  
 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie  
 78. Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie  
 79. Pr. GHAFIR Driss\* Médecine Interne  
 80. Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie  
 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique  
 82. Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale  
 83. Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie  
 85. Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale

|   |   |
|---|---|
| 86. Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophtalmologie                           |
| 87. Pr. BENJAAFAR Noureddine            | Radiothérapie                           |
| 88. Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 89. Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 90. Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 93. Pr. EL AOUIAD Rajae                 | Immunologie                             |
| 94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 95. Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 97. Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 98. Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 99. Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 100. Pr. HADRI Larbi*                   | Médecine Interne                        |
| 101. Pr. HASSAM Badredine               | Dermatologie                            |
| 102. Pr. IFRINE Lahssan                 | Chirurgie Générale                      |
| 103. Pr. JELTHI Ahmed                   | Anatomie Pathologique                   |
| 104. Pr. MAHFOUD Mustapha               | Traumatologie – Orthopédie              |
| 105. Pr. MOUDENE Ahmed*                 | Traumatologie- Orthopédie               |
| 106. Pr. OULBACHA Said                  | Chirurgie Générale                      |
| 107. Pr. RHRAB Brahim                   | Gynécologie –Obstétrique                |
| 108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR   | Dermatologie                            |
| 109. Pr. SLAOUI Anas                    | Chirurgie Cardio-Vasculaire             |

#### Mars 1994

|                                |                            |
|--------------------------------|----------------------------|
| 110. Pr. ABBAR Mohamed*        | Urologie                   |
| 111. Pr. ABDELHAK M'barek      | Chirurgie – Pédiatrique    |
| 112. Pr. BELAIDI Halima        | Neurologie                 |
| 113. Pr. BRAHMI Rida Slimane   | Gynécologie Obstétrique    |
| 114. Pr. BENTAHILA Abdelali    | Pédiatrie                  |
| 115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique  |
| 116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 117. Pr. CHAMI Ilham           | Radiologie                 |
| 118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae | Ophtalmologie              |
| 119. Pr. EL ABBADI Najia       | Neurochirurgie             |
| 120. Pr. HANINE Ahmed*         | Radiologie                 |
| 121. Pr. JALIL Abdelouahed     | Chirurgie Générale         |
| 122. Pr. LAKHDAR Amina         | Gynécologie Obstétrique    |
| 123. Pr. MOUANE Nezha          | Pédiatrie                  |

#### Mars 1995

|                            |                      |
|----------------------------|----------------------|
| 124. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 125. Pr. AMRAOUI Mohamed   | Chirurgie Générale   |

|  |  |
|--|--|
| 126. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 127. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 128. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*              | Urologie                                       |
| 129. Pr. BENZAOUZ Mustapha               | Gastro-Entérologie                             |
| 130. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 131. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 133. Pr. EL MESNAOUI Abbes               | Chirurgie Générale                             |
| 134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 135. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 136. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 137. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 139. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophtalmologie                                  |
| 140. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia           | Ophtalmologie                                  |
| 142. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| 143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali              | Réanimation Médicale                           |

#### Décembre 1996

|  |                          |
|--|--------------------------|
| 144. Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie               |
| 145. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie      |
| 146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie            |
| 147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale       |
| 148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie            |
| 149. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                |
| 150. Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie               |
| 151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale       |
| 152. Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 153. Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie      |
| 154. Pr. OUADGHIRI Mohamed             | Traumatologie-Orthopédie |
| 155. Pr. OUZEDDOUN Naima               | Néphrologie              |
| 156. Pr. ZBIR EL Mehdi*                | Cardiologie              |

#### Novembre 1997

|                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  | Gynécologie-Obstétrique |
| 158. Pr. BEN AMAR Abdesselem   | Chirurgie Générale      |
| 159. Pr. BEN SLIMANE Lounis    | Urologie                |
| 160. Pr. BIROUK Nazha          | Neurologie              |
| 161. Pr. CHAOUIR Souad*        | Radiologie              |
| 162. Pr. DERRAZ Said           | Neurochirurgie          |
| 163. Pr. ERREIMI Naima         | Pédiatrie               |
| 164. Pr. FELLAT Nadia          | Cardiologie             |
| 165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie              |

|                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 166. Pr. HAIMEUR Charki*       | Anesthésie Réanimation  |
| 167. Pr. KADDOURI Nouredine    | Chirurgie Pédiatrique   |
| 168. Pr. KANOUNI NAWAL         | Physiologie             |
| 169. Pr. KOUTANI Abdellatif    | Urologie                |
| 170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale      |
| 171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ       | Pédiatrie               |
| 172. Pr. NAZI M'barek*         | Cardiologie             |
| 173. Pr. OUAHABI Hamid*        | Neurologie              |
| 174. Pr. TAOUFIQ Jallal        | Psychiatrie             |
| 175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia   | Gynécologie Obstétrique |

#### Novembre 1998

|                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 176. Pr. AFIFI RAJAA              | Gastro-Entérologie       |
| 177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie      |
| 178. Pr. ALOUANE Mohammed*        | Oto-Rhino-Laryngologie   |
| 179. Pr. BENOMAR ALI              | Neurologie               |
| 180. Pr. BOUGTAB Abdesslam        | Chirurgie Générale       |
| 181. Pr. ER RIHANI Hassan         | Oncologie Médicale       |
| 182. Pr. EZZAITOUNI Fatima        | Néphrologie              |
| 183. Pr. KABBAJ Najat             | Radiologie               |
| 184. Pr. LAZRAK Khalid (M)        | Traumatologie Orthopédie |

#### Novembre 1998

|                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| 185. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie           |
| 186. Pr. KHATOURI ALI*    | Cardiologie           |
| 187. Pr. LABRAIMI Ahmed*  | Anatomie Pathologique |

#### Janvier 2000

|   |                          |
|---|--------------------------|
| 188. Pr. ABID Ahmed*                    | Pneumophtisiologie       |
| 189. Pr. AIT OUMAR Hassan               | Pédiatrie                |
| 190. Pr. BENCHERIF My Zahid             | Ophtalmologie            |
| 191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie                |
| 192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine          | Pneumo-phtisiologie      |
| 193. Pr. CHAOUI Zineb                   | Ophtalmologie            |
| 194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale       |
| 195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub            | Chirurgie Générale       |
| 196. Pr. EL FTOUH Mustapha              | Pneumo-phtisiologie      |
| 197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*          | Neurochirurgie           |
| 198. Pr. EL OTMANY Azzedine             | Chirurgie Générale       |
| 199. Pr. GHANNAM Rachid                 | Cardiologie              |
| 200. Pr. HAMMANI Lahcen                 | Radiologie               |
| 201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim          | Anesthésie-Réanimation   |
| 202. Pr. ISMAILI Hassane*               | Traumatologie Orthopédie |
| 203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss         | Gastro-Entérologie       |

204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 205. Pr. TACHINANTE Rajae  
 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia  
 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
 209. Pr. AJANA Fatima Zohra  
 210. Pr. BENAMR Said  
 211. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
 212. Pr. CHERTI Mohammed  
 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 214. Pr. EL HASSANI Amine  
 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 216. Pr. EL KHADER Khalid  
 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 219. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 220. Pr. LACHKAR Azzouz  
 221. Pr. LAHLOU Abdou  
 222. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
 223. Pr. MAHASSINI Najat  
 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 225. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil  
 228. Pr. BALKHI Hicham\*  
 229. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 230. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 231. Pr. BENAMAR Loubna  
 232. Pr. BENAMOR Jouda  
 233. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 234. Pr. BENNANI Rajae  
 235. Pr. BENOUACHANE Thami  
 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 237. Pr. BERRADA Rachid  
 238. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 241. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 242. Pr. CHAT Latifa  
 243. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie

|                                     |                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 244. Pr. DAALI Mustapha*            | Chirurgie Générale                |
| 245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*        | Radiologie                        |
| 246. Pr. EL HIJRI Ahmed             | Anesthésie-Réanimation            |
| 247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid   | Neuro-Chirurgie                   |
| 248. Pr. EL MADHI Tarik             | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid          | Ophthalmologie                    |
| 250. Pr. EL OUNANI Mohamed          | Chirurgie Générale                |
| 251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil       | Radiologie                        |
| 252. Pr. ETTAIR Said                | Pédiatrie                         |
| 253. Pr. GAZZAZ Miloudi*            | Neuro-Chirurgie                   |
| 254. Pr. GOURINDA Hassan            | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 255. Pr. HRORA Abdelmalek           | Chirurgie Générale                |
| 256. Pr. KABBAJ Saad                | Anesthésie-Réanimation            |
| 257. Pr. KABIRI EL Hassane*         | Chirurgie Thoracique              |
| 258. Pr. LAMRANI Moulay Omar        | Traumatologie Orthopédie          |
| 259. Pr. LEKEHAL Brahim             | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 260. Pr. MAHASSIN Fattouma*         | Médecine Interne                  |
| 261. Pr. MEDARHRI Jalil             | Chirurgie Générale                |
| 262. Pr. MIKDAME Mohammed*          | Hématologie Clinique              |
| 263. Pr. MOHSINE Raouf              | Chirurgie Générale                |
| 264. Pr. NOUINI Yassine             | Urologie                          |
| 265. Pr. SABBAH Farid               | Chirurgie Générale                |
| 266. Pr. SEFIANI Yasser             | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie                         |

#### Décembre 2002

|   |   |
|---|---|
| 268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*         | Anatomie Pathologique                   |
| 269. Pr. AMEUR Ahmed *                    | Urologie                                |
| 270. Pr. AMRI Rachida                     | Cardiologie                             |
| 271. Pr. AOURARH Aziz*                    | Gastro-Entérologie                      |
| 272. Pr. BAMOU Youssef *                  | Biochimie-Chimie                        |
| 273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*             | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 274. Pr. BENZEKRI Laila                   | Dermatologie                            |
| 275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*               | Gastro-Entérologie                      |
| 276. Pr. BERNOUSSI Zakiya                 | Anatomie Pathologique                   |
| 277. Pr. BICHTA Mohamed Zakariya          | Psychiatrie                             |
| 278. Pr. CHOHO Abdelkrim *                | Chirurgie Générale                      |
| 279. Pr. CHKIRATE Bouchra                 | Pédiatrie                               |
| 280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 281. Pr. EL BARNOUSSI Leila               | Gynécologie Obstétrique                 |
| 282. Pr. EL HAOURI Mohamed *              | Dermatologie                            |
| 283. Pr. EL MANSARI Omar*                 | Chirurgie Générale                      |
| 284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid              | Chirurgie Générale                      |
| 285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai             | Gynécologie Obstétrique                 |

|  |                          |
|--|--------------------------|
| 286. Pr. HADDOUR Leila                 | Cardiologie              |
| 287. Pr. HAJJI Zakia                   | Ophtalmologie            |
| 288. Pr. IKEN Ali                      | Urologie                 |
| 289. Pr. ISMAEL Farid                  | Traumatologie Orthopédie |
| 290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*            | Traumatologie Orthopédie |
| 291. Pr. KRIOUILE Yamina               | Pédiatrie                |
| 292. Pr. LAGHMARI Mina                 | Ophtalmologie            |
| 293. Pr. MABROUK Hfid*                 | Traumatologie Orthopédie |
| 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*       | Gynécologie Obstétrique  |
| 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*       | Cardiologie              |
| 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*           | Médecine Interne         |
| 297. Pr. OUJILAL Abdelilah             | Oto-Rhino-Laryngologie   |
| 298. Pr. RACHID Khalid *               | Traumatologie Orthopédie |
| 299. Pr. RAISS Mohamed                 | Chirurgie Générale       |
| 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie       |
| 301. Pr. RHOU Hakima                   | Néphrologie              |
| 302. Pr. SIAH Samir *                  | Anesthésie Réanimation   |
| 303. Pr. THIMOU Amal                   | Pédiatrie                |
| 304. Pr. ZENTAR Aziz*                  | Chirurgie Générale       |

### **PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 305. Pr. ABDELLAH El Hassan      | Ophtalmologie                             |
| 306. Pr. AMRANI Mariam           | Anatomie Pathologique                     |
| 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*        | Gastro-Entérologie                        |
| 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*       | Chimie Analytique                         |
| 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*      | Anesthésie Réanimation                    |
| 311. Pr. BOULAADAS Malik         | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*         | Neurologie                                |
| 313. Pr. CHAGAR Belkacem*        | Traumatologie Orthopédie                  |
| 314. Pr. CHERRADI Nadia          | Anatomie Pathologique                     |
| 315. Pr. EL FENNI Jamal*         | Radiologie                                |
| 316. Pr. EL HANCHI ZAKI          | Gynécologie Obstétrique                   |
| 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed   | Pédiatrie                                 |
| 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie                               |
| 319. Pr. HACHI Hafid             | Chirurgie Générale                        |
| 320. Pr. JABOUIRIK Fatima        | Pédiatrie                                 |
| 321. Pr. KARMANE Abdelouahed     | Ophtalmologie                             |
| 322. Pr. KHABOUZE Samira         | Gynécologie Obstétrique                   |
| 323. Pr. KHARMAZ Mohamed         | Traumatologie Orthopédie                  |
| 324. Pr. LEZREK Mohammed*        | Urologie                                  |
| 325. Pr. MOUGHIL Said            | Chirurgie Cardio-Vasculaire               |

- |                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| 326. Pr. NAOUMI Asmae*    | Ophtalmologie      |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad     | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila    | Cardiologie        |

### **Janvier 2005**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah           | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*      | Chirurgie Générale                        |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid        | Microbiologie                             |
| 334. Pr. ALLALI Fadoua              | Rhumatologie                              |
| 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah          | Ophtalmologie                             |
| 336. Pr. AZIZ Noureddine*           | Radiologie                                |
| 337. Pr. BAHIRI Rachid              | Rhumatologie                              |
| 338. Pr. BARKAT Amina               | Pédiatrie                                 |
| 339. Pr. BENHALIMA Hanane           | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 340. Pr. BENHARBIT Mohamed          | Ophtalmologie                             |
| 341. Pr. BENYASS Aatif              | Cardiologie                               |
| 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani       | Ophtalmologie                             |
| 343. Pr. BOUKLATA Salwa             | Radiologie                                |
| 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie                             |
| 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*        | Biophysique                               |
| 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina         | Microbiologie                             |
| 347. Pr. HAJJI Leila                | Cardiologie                               |
| 348. Pr. HESSISSEN Leila            | Pédiatrie                                 |
| 349. Pr. JIDAL Mohamed*             | Radiologie                                |
| 350. Pr. KARIM Abdelouahed          | Ophtalmologie                             |
| 351. Pr. KENDOUCI Mohamed*          | Cardiologie                               |
| 352. Pr. LAAROUCI Mohamed           | Chirurgie Cardio-vasculaire               |
| 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed          | Parasitologie                             |
| 354. Pr. NIAMANE Radouane*          | Rhumatologie                              |
| 355. Pr. RAGALA Abdelhak            | Gynécologie Obstétrique                   |
| 356. Pr. SBIHI Souad                | Histo-Embryologie Cytogénétique           |
| 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  | Ophtalmologie                             |
| 358. Pr. ZERAIDI Najia              | Gynécologie Obstétrique                   |

### **AVRIL 2006**

- |                                   |                         |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*         | Rhumatologie            |
| 401. Pr. AKJOUJ Said*             | Radiologie              |
| 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra   | Dermatologie            |
| 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*     | Hématologie             |
| 404. Pr. BENCHEIKH Razika         | O.R.L                   |
| 405. Pr. BIYI Abdelhamid*         | Biophysique             |
| 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |

|                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*  | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes     | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique       |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal          | Cardiologie                   |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa         | Gastro-entérologie            |
| 436. Pr. FELLAT Ibtissam       | Cardiologie                   |
| 437. Pr. FAROUDY Mamoun        | Anesthésie Réanimation        |
| 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*   | Urologie                      |
| 439. Pr. HARMOUCHE Hicham      | Médecine Interne              |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*  | Anesthésie Réanimation        |
| 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine      | Microbiologie                 |
| 442. Pr. JROUNDI Laila         | Radiologie                    |
| 443. Pr. KARMOUNI Tariq        | Urologie                      |
| 444. Pr. KILI Amina            | Pédiatrie                     |
| 445. Pr. KISRA Hassan          | Psychiatrie                   |
| 446. Pr. KISRA Mounir          | Chirurgie – Pédiatrique       |
| 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*       | Médecine Interne              |
| 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*  | Pharmacie Galénique           |
| 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*  | Parasitologie                 |
| 450. Pr. MANSOURI Hamid*       | Radiothérapie                 |
| 451. Pr. NAZIH Naoual          | O.R.L                         |
| 452. Pr. OUANASS Abderrazzak   | Psychiatrie                   |
| 453. Pr. SAFI Soumaya*         | Endocrinologie                |
| 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra   | Psychiatrie                   |
| 431. Pr. SEFIANI Sana          | Anatomie Pathologique         |
| 432. Pr. SOUALHI Mouna         | Pneumo – Phtisiologie         |
| 434. Pr. TELLAL Saida*         | Biochimie                     |
| 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida      | Pneumo – Phtisiologie         |

### **Octobre 2007**

|                                   |                             |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| 436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid      | Anesthésie réanimation      |
| 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid     | Anesthésier réanimation     |
| 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *   | Anesthésie réanimation      |
| 439. Pr. BAITE Abdelouahed *      | Anesthésie réanimation      |
| 440. Pr. TOUATI Zakia             | Cardiologie                 |
| 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *         | Biochimie                   |
| 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *      | Biochimie                   |
| 443. Pr. SELKANE Chakir *         | Chirurgie cardio vasculaire |
| 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *     | Chirurgie cardio vasculaire |
| 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *       | Chirurgie cardio vasculaire |
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed          | Chirurgie générale          |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *   | Chirurgie générale          |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *      | Chirurgie générale          |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * | Chirurgie générale          |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| 450. Pr. GHARIB Nouredine     | Chirurgie plastique                           |
| 451. Pr. TABERKANET Mustafa * | Chirurgie vasculaire périphérique             |
| 452. Pr. ISMAILI Nadia        | Dermatologie                                  |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab       | Hématologie biologique                        |
| 477. Pr. RABHI Monsef *       | Médecine interne                              |
| 478. Pr. MRABET Mustapha *    | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *   | Microbiologie                                 |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame       | Microbiologie                                 |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain *    | Microbiologie                                 |
| 459. Pr. MRANI Saad *         | Virologie                                     |
| 460. Pr. GANA Rachid          | Neuro chirurgie                               |
| 461. Pr. ICHOU Mohamed *      | Oncologie médicale                            |
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira     | Ophtalmologie                                 |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  | Ophtalmologie                                 |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria       | Ophtalmologie                                 |
| 488. Pr. AMMAR Haddou *       | ORL   |
| 489. Pr. AOUI Sarra           | Parasitologie                                 |
| 490. Pr. TLIGUI Houssain      | Parasitologie                                 |
| 491. Pr. MOUTAJ Redouane *    | Parasitologie                                 |
| 470. Pr. ACHACHI Leila        | Pneumo ptisiologie                            |
| 471. Pr. MARC Karima          | Pneumo ptisiologie                            |
| 494. Pr. BENZIANE Hamid *     | Pharmacie clinique                            |
| 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *   | Pharmacie galénique                           |
| 496. Pr. EL OMARI Fatima      | Psychiatrie                                   |
| 497. Pr. MAHI Mohamed *       | Radiologie                                    |
| 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *  | Radiologie                                    |
| 499. Pr. KEBDANI Tayeb        | Radiothérapie                                 |
| 478. Pr. SIFAT Hassan *       | Radiothérapie                                 |
| 479. Pr. HADADI Khalid *      | Radiothérapie                                 |
| 480. Pr. ABIDI Khalid         | Réanimation médicale                          |
| 481. Pr. MADANI Naoufel       | Réanimation médicale                          |
| 482. Pr. TANANE Mansour *     | Traumatologie orthopédie                      |
| 483. Pr. AMHAJJI Larbi *      | Traumatologie orthopédie                      |

### **Décembre 2008**

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| 484. Pr. TAHIRI My El Hassan* | Chirurgie Générale     |
| 485. Pr. ZOUBIR Mohamed*      | Anesthésie Réanimation |

### **Mars 2009**

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| 486. Pr. BJIJOU Younes      | Anatomie               |
| 487. Pr. AZENDOUR Hicham *  | Anesthésie Réanimation |
| 488. Pr. BELYAMANI Lahcen * | Anesthésie Réanimation |
| 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *   | Biochimie              |
| 490. Pr. OUKERRAJ Latifa    | Cardiologie            |

|                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 491. Pr. LAMSAOURI Jamal *            | Chimie Thérapeutique              |
| 492. Pr. MARMADE Lahcen               | Chirurgie Cardio-vasculaire       |
| 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *           | Chirurgie Cardio-vasculaire       |
| 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *       | Chirurgie Générale                |
| 495. Pr. BOUNAIM Ahmed *              | Chirurgie Générale                |
| 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar           | Chirurgie Générale                |
| 497. Pr. MSSROURI Rahal               | Chirurgie Générale                |
| 498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *       | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 499. Pr. BOUI Mohammed *              | Dermatologie                      |
| 500. Pr. KABBAJ Nawal                 | Gastro-entérologie                |
| 501. Pr. FATHI Khalid                 | Gynécologie obstétrique           |
| 502. Pr. MESSAOUDI Nezha *            | Hématologie biologique            |
| 503. Pr. CHAKOUR Mohammed *           | Hématologie biologique            |
| 504. Pr. DOGHMI Kamal *               | Hématologie clinique              |
| 505. Pr. ABOUZAHIR Ali *              | Médecine interne                  |
| 506. Pr. ENNIBI Khalid *              | Médecine interne                  |
| 507. Pr. EL OUENNASS Mostapha         | Microbiologie                     |
| 508. Pr. ZOUHAIR Said*                | Microbiologie                     |
| 509. Pr. L'kassimiHachemi*            | Microbiologie                     |
| 510. Pr. AKHADDAR Ali *               | Neuro-chirurgie                   |
| 511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia     | Neurologie                        |
| 512. Pr. AGADR Aomar *                | Pédiatrie                         |
| 513. Pr. KARBOUBI Lamya               | Pédiatrie                         |
| 514. Pr. MESKINI Toufik               | Pédiatrie                         |
| 515. Pr. KABIRI Meryem                | Pédiatrie                         |
| 516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * | Pneumo-phtisiologie               |
| 517. Pr. BASSOU Driss *               | Radiologie                        |
| 518. Pr. ALLALI Nazik                 | Radiologie                        |
| 519. Pr. NASSAR Ittimade              | Radiologie                        |
| 520. Pr. HASSIKOU Hasna *             | Rhumatologie                      |
| 521. Pr. AMINE Bouchra                | Rhumatologie                      |
| 522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *         | Traumatologie orthopédique        |
| 523. Pr. KADI Said *                  | Traumatologie orthopédique        |

### **Octobre 2010**

|                                  |                        |
|----------------------------------|------------------------|
| 524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*       | Médecine interne       |
| 525. Pr. ERRABIH Ikram           | Gastro entérologie     |
| 526. Pr. MOSADIK Ahlam           | Anesthésie Réanimation |
| 527. Pr. ALILOU Mustapha         | Anesthésie réanimation |
| 528. Pr. KANOUNI Lamya           | Radiothérapie          |
| 529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser* | Radiologie             |
| 530. Pr. DARBI Abdellatif*       | Radiologie             |
| 531. Pr. EL HAFIDI Naima         | Pédiatrie              |
| 532. Pr. MALIH Mohamed*          | Pédiatrie              |

|                                  |                                    |
|----------------------------------|------------------------------------|
| 533. Pr. BOUSSIF Mohamed*        | Médecine aérologique               |
| 534. Pr. EL MAZOUZ Samir         | Chirurgie plastique et réparatrice |
| 535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar | Chirurgie pédiatrique              |
| 536. Pr. EL SAYEGH Hachem        | Urologie                           |
| 537. Pr. MOUJAHID Mountassir*    | Chirurgie générale                 |
| 538. Pr. BOUAITY Brahim*         | ORL                                |
| 539. Pr. LEZREK Mounir           | Ophtalmologie                      |
| 540. Pr. NAZIH Mouna*            | Hématologie                        |
| 541. Pr. LAMALMI Najat           | Anatomie pathologique              |
| 542. Pr. ZOUAIDIA Fouad          | Anatomie pathologique              |
| 543. Pr. BELAGUID Abdelaziz      | Physiologie                        |
| 544. Pr. DAMI Abdellah*          | Biochimie chimie                   |
| 545. Pr. CHADLI Mariama*         | Microbiologie                      |

**\* Enseignants Militaires**

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

***PROFESSEURS***

|  |  |
|--|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia                         | Physiologie                            |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima                      | Biochimie                              |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM                            | Pharmacologie                          |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma              | Histologie-Embryologie                 |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed                          | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz                     | Applications Pharmaceutiques           |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed                         | Génétique Humaine                      |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed                      | Microbiologie                          |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia              | Biochimie                              |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq                          | Physiologie                            |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha                        | Chimie Analytique                      |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen                     | Pharmacognosie                         |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader                      | Zootéchnie                             |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes                 | Pharmacologie                          |
| 15. Pr. HMAMOUCI Mohamed                       | Chimie Organique                       |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine                      | Biotechnologie                         |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae                          | Biochimie                              |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine                   | Biologie                               |
| 19. Pr. REDHA Ahlam                            | Biochimie                              |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M <sup>ed</sup> | Chimie Organique                       |
| 21. Pr. TOUATI Driss                           | Pharmacognosie                         |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed                           | Pharmacologie                          |
| 23. Pr. ZELLOU Amina                           | Chimie Organique                       |



# *Dédicaces*



A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTE LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*  
*SA MAJESTE LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef suprême et chef d'état-major général*  
*des forces armées royales.*

*Que dieu le glorifie et préserve son royaume.*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER*

*MOULAYEL HASSAN*



*Que dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade  
ALI ABROUQ :*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de médecine interne.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*KHALID LAZRAK:*

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED JANATI IDRISSE:*

*Professeur de Chirurgie viscérale.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HDA ABDELHAMID:*

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and squares surrounds the text.

*A mon très cher père,*

*Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir. . .*



*A ma très chère mère*

*Merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience. . . .*

*A ma grande sœur Lamya et son mari*

*Je vous remercie pour votre soutien, encouragement, et amour que vous n'avez cessés de m'apporter tout au long de mon parcours*

*En témoignage de l'affection et du respect que je vous ai toujours réservé, je vous dédie ce travail et avec lui tous mes souhaits d'une vie pleine de bonheur de réussite .*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the entire page.

*Ma petite sœur Nissrine*

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.*

*Avec mon grand amour et toute ma tendresse.*

*A ma nièce Soundouss ,*

*Je te dédie ce travail avec tout l'amour que je te porte.  
Puisse DIEU te protège du mal et te procure une longue vie  
pleine de bonheur.*

*A Tonton Ali*

*Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.  
je te dédie cette thèse témoignage de mes sentiments  
sincères.*

*Que DIEU tout puissant te préserve, t'accorde santé,  
bonheur,*

*A Mohamed, Hasnae, Rachid et  
Soumaya*

*Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon  
existence..*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la  
gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez  
pour moi.*

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et  
chers que j'éprouve pour vous tous.*

*A ma grande famille Hammami et  
Hamaoui*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de  
l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de  
santé et de réussite.*

*A mon très cher frère Sellouti Mohamed*

*J'ai beaucoup de chance de t'avoir connu, j'ai non seulement eu un ami mais aussi un frère. Je te remercie pour le soutien que tu m'as apporté de ta disponibilité quand j'avais besoin de toi. Car tu as toujours été là pour moi. Je te souhaite une vie pleine de réussite, santé et de bonheur.*

*A la famille Sellouti*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de  
l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de  
santé et de réussite.*



## *À ma sœurette Aatidel*

*J'ai beaucoup de chance de t'avoir connu, j'ai non seulement eu une amie mais aussi une sœur . Je te remercie pour le soutien que tu m'as apporté de ta disponibilité quand j'avais besoin de toi.*

*En souvenirs des bons moments passés ensemble, trouvez dans ce travail l'expression de mon affection.*

*À la famille Hajjoubi*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de  
l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de  
santé et de réussite.*



*A mon très cher ami Nabil*

*Je tiens à travers cette modeste dédicace exprimer toute mon affection.*

*Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements en te dédiant cette thèse.*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the entire page.

*A Diaa et sa fille Lina*

*Je tiens à travers cette modeste dédicace à vous exprimer  
ma profonde affection et respect.*

*Que DIEU vous procure tout le bonheur que vous méritez*

*A mon très cher ami Khalid Korchi*

*Je tiens à travers cette modeste dédicace exprimer toute mon affection.*

*Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements en te dédiant cette thèse.*

*”y HALA BLANCOS !!!!!!!”*

*A mon Colonel Ahmed Hamxaoui*

*Je ne saurais quels mots employer pour vous remercier. Vous avez toujours été disponible pour moi. En plus d'être un chef vous êtes un parrain pour moi. Tout simplement merci.*

*Mes profonds respects*

*A mes amis : Mhammad Mutaa Tafari  
Omar Benhaxim, Driss Saoud, Mohamed  
Said Amakhlouf, Adnan el Yacoubi  
Moumni Mohamed*

*En témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

*A mes amies : Kenza.  
Rabab, Hajar, Safae, Dina, Sofia.*

*En témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*



*Remerciements*



*A notre maître et Président de thèse*

*MR. Zouhdi Mimoun*

*Professeur de Microbiologie*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame le professeur*

*El Hamzaoui Sakina*

*Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

*Veuillez accepter ici, chère professeur, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Mr A. BOUREZZA*

*Professeur en neurologie*

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.*

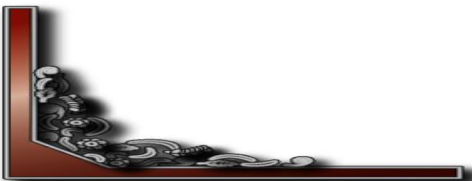
*A notre maître et juge de thèse  
Mme. Le professeur N. CHERKAOUI*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.*



*Sommaire*



|   |    |
|---|----|
| <b>Introduction</b> .....                                 | 1  |
| <b>Historique</b> .....                                   | 4  |
| <b>Épidémiologie</b> .....                                | 7  |
| I- Agent pathogène .....                                  | 8  |
| 1. Nature de l'agent infectieux et le concept prion ..... | 8  |
| 2. Prions ou protéines infectieuses.....                  | 8  |
| 2. 1. Structure .....                                     | 9  |
| 2. 2. Propriétés physicochimiques .....                   | 12 |
| 2-3 Pouvoir Pathogène .....                               | 13 |
| II. Réservoir .....                                       | 17 |
| II- 1. Tremblante du mouton et de la chèvre .....         | 17 |
| II- 2. Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).....      | 17 |
| III. Modes de Transmission.....                           | 19 |
| III- 1. Voie digestive .....                              | 19 |
| III. 2. Voie sanguine .....                               | 19 |
| III- 3. Voie iatrogène via les endoscopes .....           | 19 |
| IV. Réceptivité.....                                      | 21 |
| V. Facteurs de risque.....                                | 22 |
| V- 1. Exogènes .....                                      | 22 |
| V- 2. Endogène.....                                       | 23 |

|   |           |
|---|-----------|
| VI. Aspect épidémiologique .....                                | 24        |
| VI-1 Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique .....              | 24        |
| VI-2 Maladies à prions génétiques .....                         | 24        |
| VI-3 La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob .....       | 24        |
| VII. Répartition géographique .....                             | 25        |
| <b>Physiopathologie</b> .....                                   | <b>27</b> |
| I. Réplication périphérique (lympho-invasion) .....             | 28        |
| II. Neuro-invasion .....  | 29        |
| III. Neuropathogénèse .....                                     | 31        |
| <b>Diagnostic Positif</b> .....                                 | <b>33</b> |
| I- Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique .....                | 34        |
| I-1 clinique .....  | 34        |
| I-2-Formes cliniques .....                                      | 35        |
| I-3-Examens complémentaires .....                               | 36        |
| I-4 Diagnostic différentiel .....                               | 41        |
| II-Maladies à prions génétiques .....                           | 44        |
| 1-MCJ génétique .....   | 44        |
| 2-Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS) .....       | 44        |
| 3-Insomnie fatale familiale (IFF) .....                         | 45        |
| III-Encéphalopathies spongiformes transmissibles acquises ..... | 46        |
| 1-MCJ iatrogènes .....  | 46        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2-vMCJ .....                                  | 47        |
| 2-1 Clinique.....                             | 47        |
| 2-2 Paraclinique .....                        | 49        |
| <b>Traitement</b> .....                       | <b>52</b> |
| I-Prise en charge médico-psycho-sociale ..... | 53        |
| II-Perspectives thérapeutiques .....          | 54        |
| <b>Prévention</b> .....                       | <b>55</b> |
| I. Prophylaxie permanente .....               | 56        |
| I- 1. Stérilisation.....                      | 56        |
| I- 2. Surveillance vétérinaire .....          | 64        |
| II. Prophylaxie spécifique .....              | 72        |
| II-1. Situations concernant les patients..... | 72        |
| II- 2. Situations concernant les actes .....  | 73        |
| II. 3. Techniques et méthodes.....            | 74        |
| <b>Conclusion</b> .....                       | <b>77</b> |
| <b>Résumé</b> .....                           | <b>80</b> |
| <b>Références bibliographiques</b> .....      | <b>84</b> |

## Glossaire

- Gliose** :La prolifération des cellules gliales qui constituent le tissu de soutien du système nerveux central. Elle s'effectue par une occupation progressive d'une zone endommagée au niveau du système nerveux central dans le but de former une cicatrice astrocytaire.
- PrPC** :Protéine prion normale, obtenue à partir de cellules non infectées ou également à partir de cerveaux sains. Elle est dégradée par les protéases.
- PrPres** :Protéine prion résistante à la protéinase K. Elle peut être infectieuse comme PrPSc ou non infectieuse. Il s'agit encore d'une définition opérationnelle.
- PrPSc** :Protéine prion associée à la pathologie. Elle résiste à la digestion par la protéinase K. Elle est réputée infectieuse. Elle correspond à un concept.
- Pyrolyse** :La décomposition ou thermolyse d'un composé organique par la chaleur pour obtenir d'autres produits (gaz et matière) qu'il ne contenait pas.
- Souches** : La notion de souche pour l'agent infectieux "prion" ressemble fortement à celle définie pour les virus. Il s'agit d'isolats qui transmettent à leur descendance des caractéristiques qui, dans ce cas, sont le temps d'incubation et la répartition des lésions dans le cerveau. Les propriétés des souches se transmettent même après passage d'une espèce à l'autre. Par exemple, la souche de l'ESB (encéphalopathie spongiforme bovine) est la même que celle trouvée chez les personnes atteintes de vMCJ (nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob).
- Spongiose** : Mécanisme entraînant la dissociation des cellules et s'accompagnant d'une production de liquide qui forme des vésicules et qui s'écoule en dehors après rupture de celle-ci



# *Introduction*



Les maladies à prions ou encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) lèsent exclusivement le système nerveux central entraînant une destruction neuronale, une spongiose et une gliose.

Chez l'homme, on distingue la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique, les formes génétiques (MCJ génétiques, syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker [SGSS], insomnie fatale familiale [IFF]), les formes acquises (kuru, MCJ iatrogènes et variante de la MCJ [vMCJ], seule EST humaine liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine [ESB] ou « maladie de la vache folle »).

Ce sont les seules maladies humaines qui peuvent être à la fois sporadiques, génétiques et infectieuses. Il est démontré que toutes les formes d'EST sont transmissibles expérimentalement. L'agent causal n'est pas identifié avec certitude et l'on continue de parler d'agent transmissible non conventionnel ou prion. Cependant, dans tous les cas d'EST, une protéine normale de l'hôte, la protéine prion cellulaire (PrPc), s'accumule dans le système nerveux central sous une forme anormale, la protéine prion scrapie ou résistante (PrPsc ou PrPres).

L'agent transmissible possède une très grande résistance aux procédés habituels de décontamination. Cela explique l'émergence des formes iatrogènes dans les années 1980, de la vMCJ dans les années 1990 et, des cas transfusionnels à partir de la vMCJ au Royaume-Uni.

Ces maladies, à déclaration obligatoire, font l'objet d'une surveillance sanitaire et impliquent la mise en œuvre de mesures particulières de prévention. Il est donc important d'en faire le diagnostic, d'autant plus que des essais thérapeutiques ont débuté en France. Les EST font partie du groupe des encéphalopathies et s'expriment sur le plan symptomatique par des signes neurologiques touchant surtout les domaines de la cognition et de la motricité.

Les objectifs de notre étude sont:

- Analyser la chaîne épidémiologique de l'ATNC.
- Déterminer les conséquences médicales de l'ANTC.
- Diagnostiquer la maladie à prions, certes au stade d'encéphalopathie spongiforme avancée, mais si possible en amont, à la période d'incubation ou à défaut dès les premiers symptômes évocateurs ou non.

La difficulté diagnostique réside à ce que :

- La protéine prion résistante aux protéases PrPres est très proche d'une protéine cellulaire normale PrPc (comme cellulaire) présente dans les tissus nerveux (même séquence primaire en acides aminés mais conformation spatiale différente) et dont la synthèse est indispensable pour une transformation en protéine prion,
- La nature protéique de l'agent limite les possibilités de détection.
- La forte homologie PrPc/PrPres n'entraîne pas le développement d'une réponse immune détectable.



# *Historique*



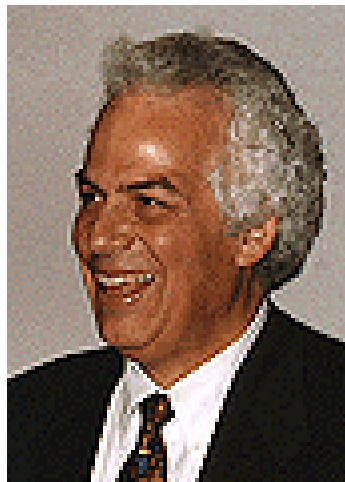
1732 : C'est en Angleterre, que la première maladie à prion a été diagnostiquée chez le mouton, on l'appelle tremblante du mouton ou scrapie (to scrape = se gratter) car les signes cliniques de la maladie étant le tremblement et le prurit intense. Elle affecte maintenant les cinq continents. [4]

1920-21 : Description de la première maladie à prion humaine ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), par deux auteurs allemands, Creutzfeldt en 1920, et Jakob en 1921 [2]. La MCJ est la plus connue des ESST humaines. [4]

1936 : Mise en évidence du caractère infectieux de la scarpie par deux vétérinaires français, Cuille et Chelle, de l'école de Toulouse par inoculation, au niveau de l'œil de deux moutons sains d'un broyat de cerveau d'un mouton malade. [5]

1957 : Description de kuru « trembler de peur » par Gajdusek et Zigas en Nouvelle-Guinée, chez des tribus primitives : les Fores. [2]

1982 : Description de prion par le neurologue Stanley Prusiner à San Francisco.



S.prusiner (prix noble physiologie)

1985 : Apparition des premiers cas de MCJ dus à des contaminations accidentelles de l'hormone de croissance humaine (HGH). Le clonage et le séquençage de gène du prion sont fait par Weismann à Zurich.

1986 : Première identification au Royaume-Uni (RU) de l'Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) appelée couramment "maladie de la vache folle".

1996 : Identification au RU de la nouvelle variante de la MCJ (vMCJ) liée à l'agent de l'ESB et embargo de la communauté européenne sur les bovins vivants et tout dérivé d'origine britannique. [2]

1997 : Prix Nobel de physiologie et de médecine attribué à S. Prusiner pour ses découvertes sur le prion. [6]

2000 : Seconde crise de l'ESB induisant des abattages en masse de troupeaux suspects et création du réseau national de surveillance de la MCJ et des maladies apparentées en France. [7, 8]

2008 : Jugement et poursuite pour tremperie et homicide involontaire de plusieurs personnalités du monde médical à Paris dont la responsabilité est engagée dans la mort de 110 jeunes qui ont succombé à la MCJ pour avoir été traités dans les années 80 à l'hormone de croissance. [9]

A cette époque, il a été montré que ces agents sont capables de franchir la barrière d'espèce, comme le montre l'émergence de la vMCJ induite par l'exposition de la population humaine à l'agent de l'ESB et ses conséquences ont été ressenties par le corps social comme une agression non mérité liée à une transgression des lois de la nature par le biais du progrès technologique. [10]



*Épidémiologie*



## **I- Agent pathogène :**

### **1. Nature de l'agent infectieux et le concept prion**

La nature exacte de l'agent responsable des ESST n'a jamais été mise en évidence. Ce n'est pas un agent conventionnel tel qu'une bactérie ou un virus, on l'appelle donc agent transmissible non conventionnel (ATNC) [11]. Ce terme est réservé aux agents étiologiques des ESST en raison de leurs propriétés physicochimiques particulières.

Deux catégories d'hypothèses sont actuellement envisagées par la communauté scientifique : les hypothèses pseudo virologiques où l'agent possède sa propre information génétique, et celles où il est constitué quasi exclusivement d'une protéine sous sa forme pathologique (prion). Il faut noter que l'avancement des connaissances s'accompagne d'une accumulation de résultats expérimentaux allant dans le sens des théories « protéiques ». [12]

### **2. Prions ou protéines infectieuses**

Les prions sont des agents infectieux composés d'une seule protéine qui s'accumule sous une forme anormale et provoque des lésions observées dans le système nerveux centrale (SNC) [4].

Il existe une protéine " prion " normale cellulaire (PrPc) de poids moléculaire 33 à 35 KDa conservée dans les différentes espèces de mammifères où elle a été recherchée. Il s'agit d'une glycoprotéine de surface synthétisée par presque toutes les cellules, surtout par les neurones. Son rôle dans les processus de viabilité n'est pas clairement élucidé [12]. La PrPc devient pathogène par changement de conformation, cette nouvelle protéine modifiée est appelée prion ou PrPsc (en référence à la tremblante du mouton « scarpie » en anglais). Elle

est partiellement résistante au processus naturel de dégradation par les enzymes (c'est la raison pour laquelle on l'appelle aussi PrPres), elle s'accumule en fibrilles (polymères) et forme des plaques amyloïdes toxiques pour les neurones sans provoquer aucune réponse inflammatoire et/ou immunitaire. [3]

### **2. 1. Structure**

La PrP<sup>sc</sup> possède la même séquence primaire en acides aminés que la PrP<sup>c</sup>. Chez l'homme, elle est constituée de 253 acides aminés. La protéine prion (PrP) mature est composée de deux grands domaines: un domaine N-terminal, hautement flexible et un domaine C-terminal, globulaire et hydrophobe. **(Fig. 1)**

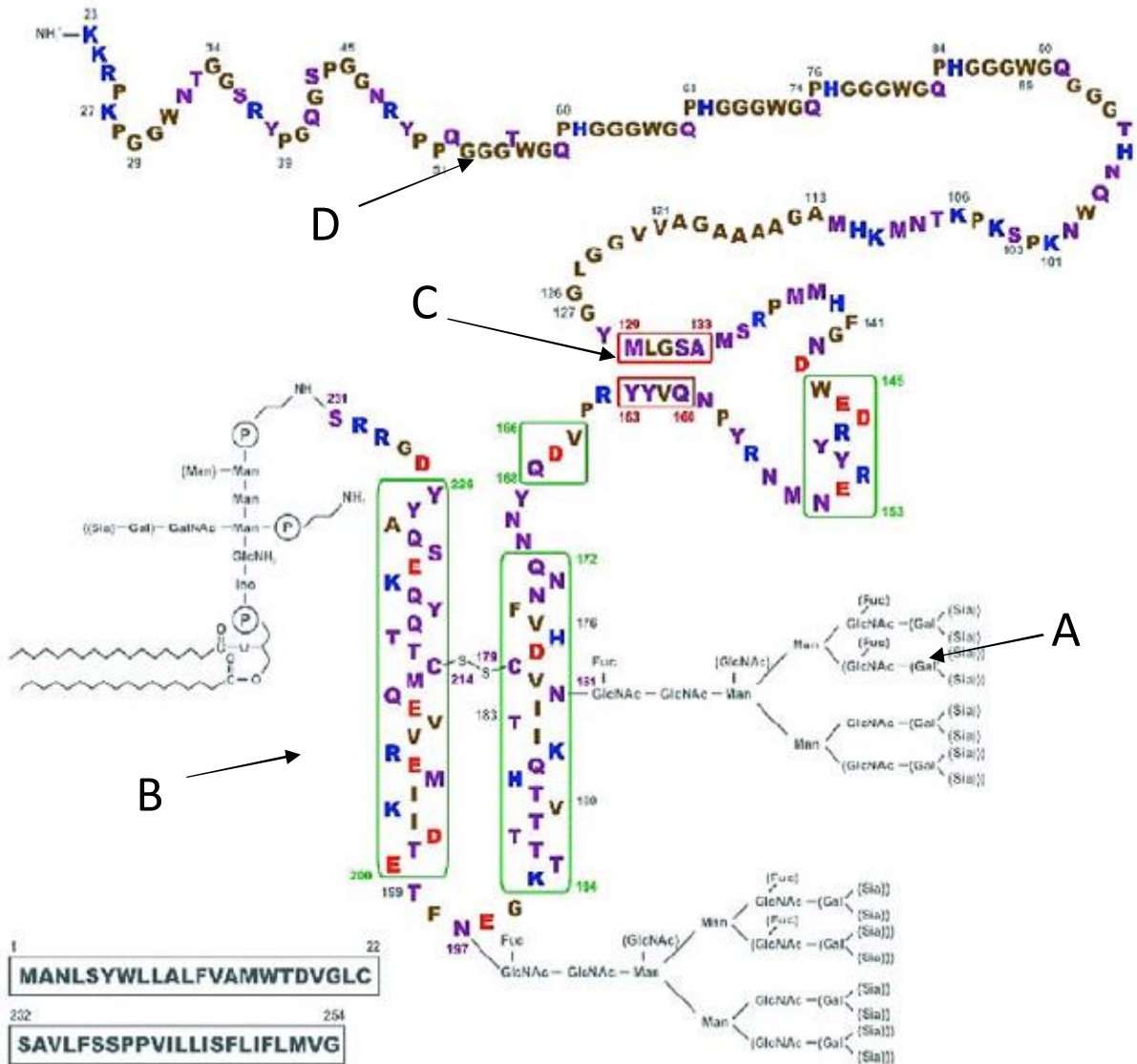


Fig. 1 : Séquence primaire de la PrP humaine.[13]

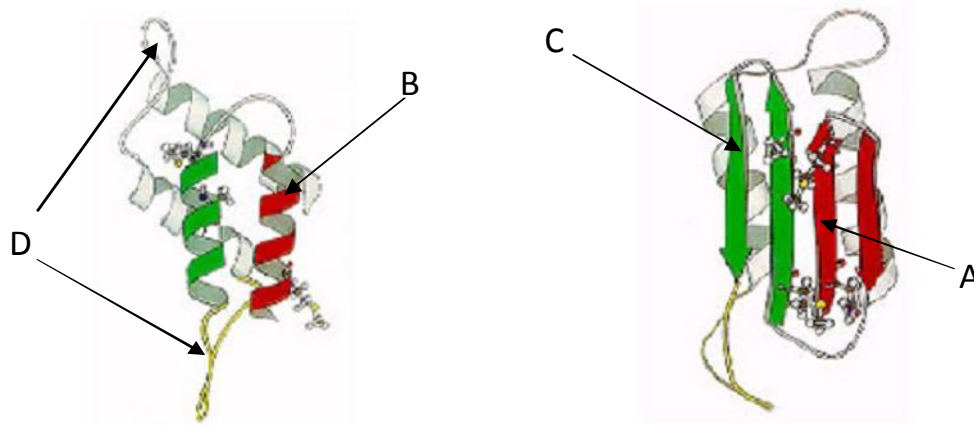
A: Ancre Glycosylphosphatidylinositol (GPI) et N-glycosylation

B: Hélices alpha

C: Feuilletés bêta

D: Chaîne linéaire d'acides aminés

La PrPc et la PrPsc diffèrent uniquement par leur conformation spatiale secondaire (**Fig. 2**), en effet des études structurales en dichroïsme circulaire, en spectroscopie infrarouge et en résonance magnétique ont démontré que la PrPc possède un contenu élevé de structures en hélices alpha (42 %) et très peu de structures en feuillets bêta plissés (3 %), alors que la PrPsc a un contenu de 30% d'hélices alpha et de 43 % de feuillets bêta plissés. [14, 15]



**Fig. 2: Structure secondaire de la protéine prion cellulaire (à gauche) et infectieuse (à droite). [12]**

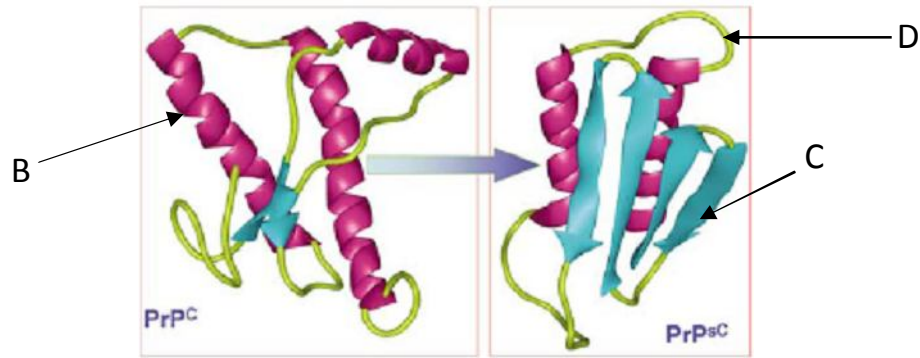
**A: Ancre Glycosylphosphatidylinositol (GPI) et N-glycosylation**

**B: Hélices alpha**

**C: Feuilletés bêta**

**D: Chaîne linéaire d'acides aminés**

La transconformation des hélices alpha en feuillets bêta (deux hélices alpha pour quatre feuillets bêta) entraîne un repliement anormal de la molécule dans l'espace et explique le passage de la PrPc à la PrPsc et l'acquisition de la pathogénicité (**Fig. 3**) [16]. Dans les formes génétiques, les mutations affectant la PrPc sont à l'origine de cette modification de la structure tridimensionnelle. [50]



**Fig. 3 : Modèle de transconformation de la PrPc en PrPsc. [12]**

**B: Hélices alpha**

**C: Feuilletés bêta**

**D: Chaîne linéaire d'acides aminés**

## 2. 2. Propriétés physicochimiques

La PrPsc est hydrophobe, insoluble dans les détergents, très agrégable et résistante d'une façon partielle à la protéolyse. Elle n'existe que dans le cerveau des sujets atteints d'ESST. La PrPc est la forme normale non infectante, elle s'exprime de façon constitutionnelle dans le cerveau sain comme dans le cerveau malade et elle se distingue de la PrPsc par sa sensibilité à la protéinase K (PK) et sa solubilité dans les détergents. La PK assure l'hydrolyse complète et la solubilisation de la PrPc, alors qu'elle n'enlève que les 67 acides aminés N-terminaux de la PrPsc, conduisant à la PrP27-30 sans perte de son infectiosité (**Tableau I**) [2]. Les prions sont aussi résistants à La chaleur, aux ultra-violets (UV), aux radiations ionisantes, aux ultrasons, au méthanol (formol), à L'urée et aux agents chimiques et physiques qui dégradent les acides nucléiques.[4]

**Tableau I: Propriétés physicochimiques des protéines prions cellulaires (PrPc) et pathologiques (PrPsc) [2]**

| <b>PrPc</b>   | <b>PrPsc</b>   |
|---|--|
| - Soluble   | - hydrophobe   |
| - Très peu agrégable  | - facilement autoagrégable   |
|   | Et polymérisable   |
| - Digestion complète par les protéases<br>et les phospholipases                               | - digestion partielle par<br>les protéases et les phospholipases     |
| - Soluble et détruite par les détergents  | - insoluble dans les détergents                                      |
| - Localisation cellulaire membranaire<br>Exclusive  | - localisation intracytoplasmique et<br>extracytoplasmique (plaques) |
| - Turnover intracellulaire rapide et demi vie<br>courte (quelques heures)                     | - synthèse lente et stable   |
| - Destruction facile  | - résistance remarquable aux agents<br>Physiques et chimiques        |
| - Conformation spatiale avec beaucoup<br>D'hélice alpha et très peu de feuillets bêta plissés | - conformation avec beaucoup de<br>feuillets bêta plissés            |

---

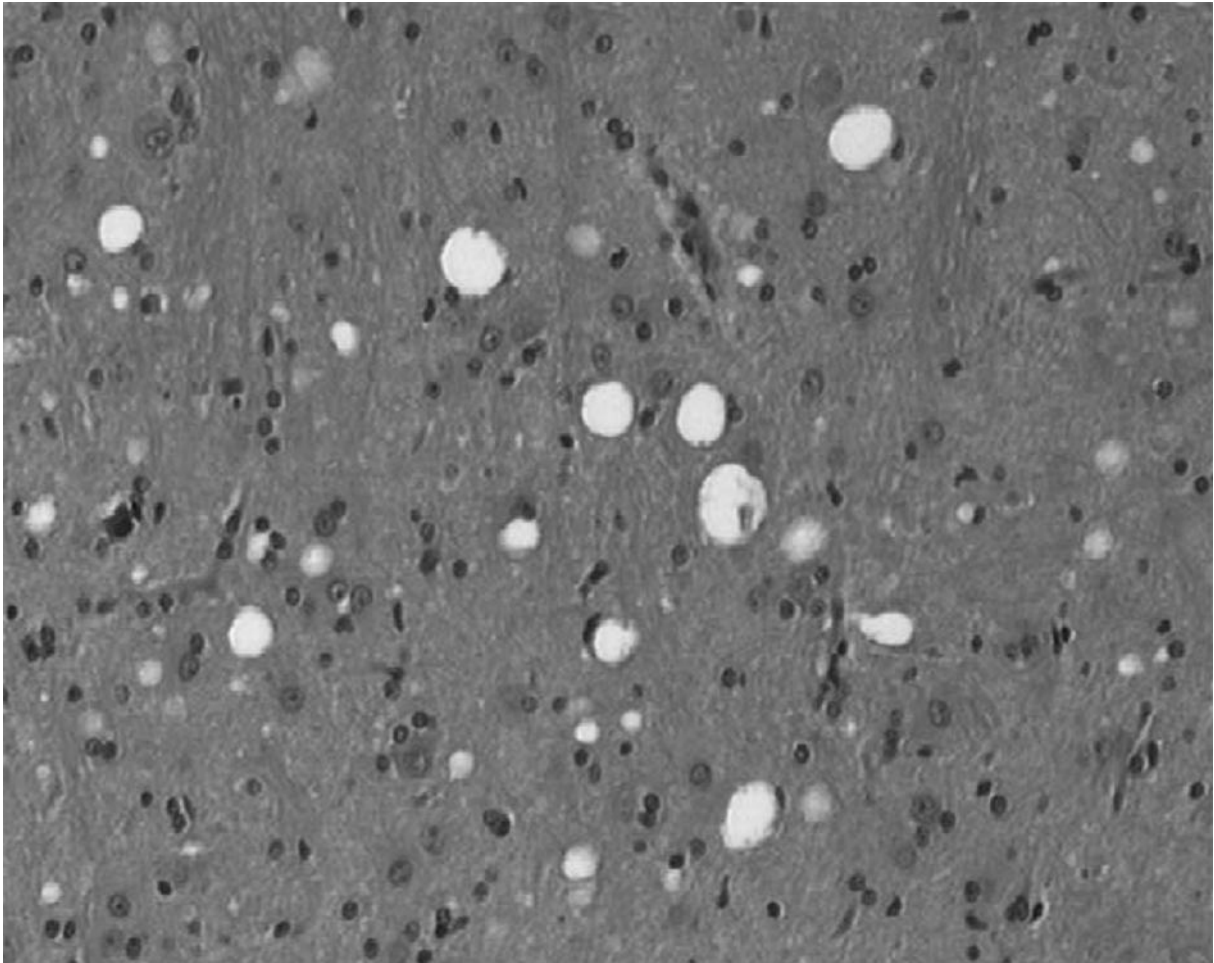
## **2-3 Pouvoir Pathogène**

Les prions sont capables d'induire un ensemble d'affections neurodégénératives toujours fatales touchant aussi bien l'homme que l'animal. Ces maladies sont regroupées sous la dénomination précise « encéphalopathies

subaiguës spongiformes transmissibles » (ESST) qui résume les points communs de ces maladies [4, 11] :

- ✓ Encéphalopathie : la cible principale est le cerveau, caractérisée par la dégénérescence du SNC ;
- ✓ Spongiforme : la dégénérescence s'accompagne de la mort des neurones se traduisant par des vides, le cerveau s'altère et prend l'aspect d'une éponge ;
- ✓ Subaiguë : l'évolution de la maladie est intermédiaire entre l'état aigu et l'état chronique, après une phase de latence plus au moins longue ;
- ✓ Transmissible d'un individu infecté à un individu sain.

Ces maladies se caractérisent sur le plan neuropathologique par une déperdition neuronale liée à la mort des neurones, une spongiose (**Fig. 4**) due à l'apparition de vacuoles dans le cytoplasme des neurones et les prolongements dendritiques, une gliose liée à la prolifération d'autres cellules (hyperastrocytose) et la présence inconstante de dépôts amyloïdes formant des « plaques » de formes variées [4].



**Fig. 4: Coupe histologique de spongieuse. Le cortex cérébral d'un patient atteint de MCJ présente un aspect spongieux : l'absence de coloration correspond à des vides [1]**

Différentes formes sont reconnues chez l'homme [17, 18] :

- **La forme sporadique** de la MCJ (sMCJ), se caractérise cliniquement par une démence, des troubles neurologiques et des myoclonies;
- **les formes génétiques** liées à une anomalie du gène codant pour la PrP (gène PRNP pour « Prion Protein ») :

- les MCJ génétiques ou familiales (fMCJ) n'ont pas de caractéristiques cliniques spécifiques qui les différencient des formes sporadiques;
- Syndrome de Gerstmann-Sträussler- Scheinker (SGSS), avec démence et troubles de phonation et de la déglutition.
- Insomnie fatale familiale (IFF), avec diminution du temps totale de sommeil et disparition des phases paradoxales.
- **les formes acquises** (transmises ou infectieuses), sont dominées par les éléments suivants : dépression, ataxie, démence, mutisme et état grabataire :
  - Les MCJ iatrogènes (iMCJ), sont liées à une contamination au cours d'un traitement;
  - Le nouveau variant (vMCJ) acquis après consommation de matériel bovin infecté;
  - Kuru acquis après ingestion des tissus infectieux lors de rites d'endocanibalisme.

## **II. Réservoir**

Dans les maladies à prions le terme « réservoir » désigne les tissus ou les organes dans lesquels s'accumulent et prolifèrent de façon préférentielle les prions [11]. Ce réservoir peut être humain ou animal.

Les ESST animales présentent un double déterminisme infectieux et génétique, cependant la majorité des atteintes sont dues essentiellement à une contamination alimentaire [19]. Les espèces infectées naturellement par les prions sont: le mouton, la chèvre, la vache, le chat, le vison, le cerf muet des rocheuses, le wapiti, l'oryx d'arabie, l'élan du cap, le gemsbok, le nyala, le mouflon, l'autruche, puma et le guépard. Des protéines de type prion sont identifiées chez la levure et les champignons [20, 21]. La vache et le mouton présentent le risque majeur pour l'homme. La transmissibilité de la tremblante à l'homme n'est pas démontrée mais l'agent de cette maladie a été incriminé dans l'apparition de l'épidémie d'ESB dont l'agent est capable de passer chez l'homme.

### **II- 1. Tremblante du mouton et de la chèvre**

La tremblante touche les animaux âgés de 2 à 5 ans, elle est d'allure endémique. La chèvre est moins touchée que le mouton [12]. La transmission se fait selon un mode à la fois horizontal et vertical [22]. L'incidence de la tremblante peut atteindre 30 % dans certains troupeaux. [12]

### **II- 2. Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)**

L'ESB a touché une grande partie du cheptel bovin en Europe. Le nombre de cas a évolué en Grande-Bretagne de 446 en 1987 à plus de 184000 officiels en 2005, ensuite ce nombre a diminué en 2007 (67 cas). Le taux d'incidence

annuelle de l'ESB est 23,139 cas autochtone par million de bovins âgés de plus de 24 mois. **[D'après l'Office International des Epizooties][23]**

Les études épidémiologiques menées par les chercheurs britanniques ont rapidement permis de mettre en relation l'épidémie d'ESB avec la consommation, en particulier par les veaux et les vaches laitières, de farines de viande et d'os (FVO) issus de déchets d'abattoirs et d'équarrissage. Ceux-ci furent incorporés comme suppléments protéiques et minéraux dans les rations distribuées aux animaux. **[23]**

### **II- 3. Où trouve-t- on des prions?**

Selon l'OMS, l'infectiosité se situe en priorité dans le cerveau, le nerf optique, la partie postérieure de l'œil, dans la moelle épinière et les organes lymphoïdes. **[11]**

### **III. Modes de Transmission**

#### **III- 1. Voie digestive**

L'infection par voie orale est le mode de contamination naturelle des ESST, tant chez l'animal que chez l'homme [24]. Chez l'homme, le Kuru constitue le premier exemple de transmission inter-humaine, dont le mode de contamination a été attribué aux pratiques d'un cannibalisme à l'occasion des rites mortuaires [25]. Plus récemment, l'apparition de la maladie bovine et de la vMCJ a rappelé la possibilité qu'ont les prions, de franchir les barrières interspécifiques même lorsque l'exposition a lieu par voie orale [26].

Beaucoup d'arguments indiquent que la consommation de bœuf contaminé peut transmettre la maladie à l'homme [27]. Le cerveau et la moelle épinière constituent le risque majeur de transmission. [26]

#### **III. 2. Voie sanguine**

Le risque de transmission par cette voie est avéré au Royaume Uni. Récemment, la Grande-Bretagne rend publique quatre cas de transmission par transfusion sanguine. Il s'agissait chaque fois de vMCJ, et non de sMCJ ou de fMCJ [28]. En France, des cas sont rapportés chez les donneurs de sang entre 1993 et 2003. [29]

#### **III- 3. Voie iatrogène via les endoscopes**

La transmission iatrogène des prions lors d'injection d'hormones de croissance extractives, de greffe de tissus contaminés (dure-mère, cornée), de l'utilisation d'instrument de neurochirurgie contaminé a été documentée [30].

Aucun cas humain de transmission du prion n'a jusqu'à ce jour été démontré par voie endoscopique, qu'il s'agisse d'endoscopie par voie naturelle ou par voie chirurgicale [31]. Dans la circulaire D.G.S/ D.H numéro 100 du 11 décembre 1995 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical, les endoscopies sont classées comme des interventions à faible risque ou à risque théorique puisque l'endoscope n'est pas en contact avec un tissu neurologique. Cependant, l'apparition récente de cas humains de vMCJ soulève à nouveau la question d'un risque de transmission du prion par les endoscopes digestifs.

En effet dans cette nouvelle forme, contrairement à la forme sporadique, des prions ont été retrouvés dans les tissus périphériques, en particulier les organes lymphoïdes. Cette constatation suggère un risque de transmission potentielle du prion par contact avec ces tissus. [32]

## **IV. Réceptivité**

Les prions ne confèrent aucune immunité, la réceptivité est totale. La susceptibilité génétique à la maladie a été démontrée, en effet, le gène de la PrP présente un polymorphisme au codon 129 permettant de coder soit une méthionine, soit une valine.

En Europe la population générale est à 50 % homozygote pour ce codon (Met/Met ou Val/Val), et à 50 % hétérozygote (Met/Val). En revanche, 86 % des sujets présentant une MCJ sont homozygotes Met/Met (69%) ou val/val (17%) (**Tableau II**) [33]. Une étude réalisée sur les génotypes prédominant au Maroc retrouve que l'homozygotie Met/Met est fréquente (57 %). [38, 160]

**Tableau II : Comparaison des génotypes au codon 129 dans la population normale et pour les différentes MCJ [34]**

---

|   | <b>Met/Met</b> | <b>Met/Val</b> | <b>Val/Val</b> |
|---|----------------|----------------|----------------|
| <b>Population normale</b>                   | 39%            | 50%            | 11%            |
| <b>MCJ sporadique</b>                       | 68%            | 14%            | 18%            |
| <b>MCJ reliée à l'hormone de croissance</b> | 48%            | 20%            | 32%            |
| <b>Nouveau variant de la MCJ</b>            | 100%           | -              | -              |

---

## **V. Facteurs de risque**

### **V- 1. Exogènes**

Des études cas-témoin récentes confirment la difficulté d'identifier de possibles facteurs de risque environnementaux [25], d'autres études épidémiologiques rétrospectives françaises et anglaises n'ont pas trouvé de facteur de risque socio-économique [35]. Une étude européenne a montré une association significative entre la MCJ et l'exposition à certains dérivés d'animaux (fertilisants d'origine animale, cuirs et peaux) et la consommation de cervelle ou de viande crue. Dans l'échantillon français, la MCJ était significativement associée à la vie dans une ferme et à la profession d'éleveur [8]. La consommation de bœuf provenant de pays présentant une incidence relativement élevée de l'ESB peut augmenter le risque.

Les patients particulièrement à risque de développer une ESST classique sont ceux qui présentent les facteurs de risque individuels suivants :

- antécédents de traitement par hormone de croissance extractive ;
- antécédents d'intervention chirurgicale neurologique ou ophtalmologique.
- antécédents de transfusions sanguines ou d'utilisation de l'insuline provenant de produits de la vache après 1980 dans un pays présentant une incidence élevée de l'ESB tel que la Grande-Bretagne, le Portugal, l'Espagne, la France ou l'Allemagne. [29]

En ce qui concerne le risque de transmission iatrogène par l'intermédiaire de dispositifs médicaux (DM), les patients ayant un ou plusieurs des antécédents énumérés ci-dessus présentent un niveau de risque significativement supérieur à celui de la population générale. [36]

## **V- 2. Endogène**

Les antécédents, dans la famille, d'un cas d'ESST liée à une mutation du gène codant pour la PrPc favorisent le développement d'une ESST familiale [36].

Un autre facteur de risque endogène a été bien mis en évidence ; le polymorphisme du codon 129 du gène PRNP. L'homozygotie méthionine ou valine entraîne un risque 4 à 5 fois supérieur à l'hétérozygotie. Pour les homozygotes, le risque relatif est double pour les porteurs de méthionine comparés aux porteurs de valine. [25]

## **VI. Aspect épidémiologique**

### **VI-1 Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique :**

La forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est la plus fréquente et représente 80 % de l'ensemble des EST.

C'est néanmoins une maladie très rare avec une incidence comprise entre 1 et 1,5 cas par million d'habitants, dans tous les pays où existe une surveillance épidémiologique de la maladie.

La cause de la MCJ sporadique n'est pas connue. Les études épidémiologiques de type cas-témoin [51-52] n'ont pas permis d'identifier de facteur pouvant expliquer l'ensemble des cas.

### **VI-2 Maladies à prions génétiques**

De 5 % à 10 % des cas d'EST s'accompagnent de mutations ou d'insertion du gène PRNP. La notion d'antécédent familial manque dans plus de 50 % des cas, soulignant l'importance qu'il y a à effectuer l'étude du gène PRNP le plus souvent possible [53].

### **VI-3 La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob**

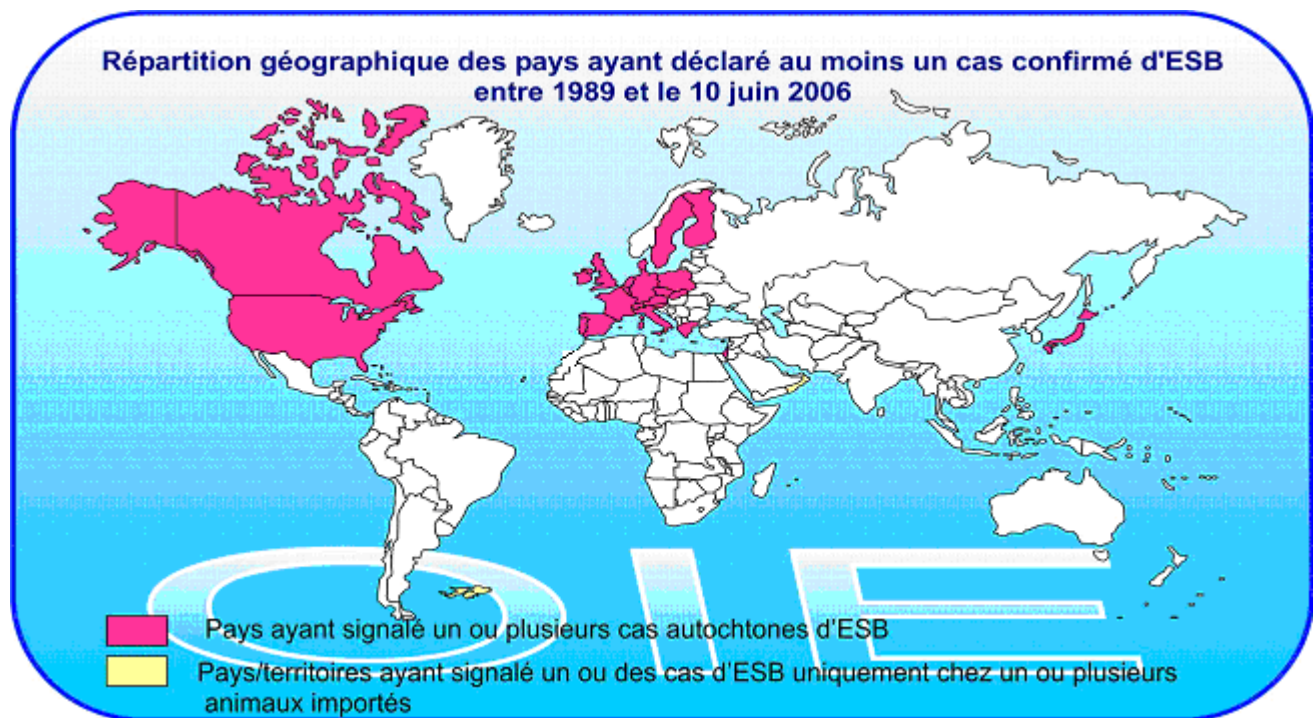
Le renforcement de la surveillance épidémiologique en Europe a permis aux Britanniques d'identifier, dès 1994, puis d'annoncer en 1996, l'émergence d'une forme nouvelle de MCJ : la vMCJ [54].

Des arguments d'ordres épidémiologique et expérimental ont permis d'établir un lien entre la vMCJ et l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) qui sévissait à l'époque au Royaume-Uni. Depuis l'annonce des premiers cas, plus de 150 cas ont été recensés au Royaume-Uni.

Parmi les autres pays touchés, c'est en France que l'on recense le plus de cas (plus d'une vingtaine). Les modélisations actuelles ne prévoient pas plus de 600 cas au Royaume-Uni [55-56].

## VII. Répartition géographique

Des cas d'ESB ont été signalés dans le monde hors Royaume-uni chez des bovins importés ou autochtones. (Fig. 5) [D'après l'Office International des Epizooties]



**Fig. 5: Répartition géographique des pays ayant déclaré au moins un cas confirmé d'ESB entre 1989 et le 10 juin 2006 [28]**

La répartition géographique des ESST humaines diffère de celle de l'ESB (tableau III). La majorité des cas signalés appartiennent aux pays européens. Des cas de MCJ sont demeurés exceptionnels dans les autres pays : Etats-Unis, Canada, Arabie Saoudite, Japon et Hong-Kong. La notion d'un séjour au RU, de durée très variable selon les observations, était signalée le plus souvent. Le séjour le plus bref était celui d'un patient d'Arabie saoudite : une seule journée, ce qui rend assez incertain, en l'occurrence, l'origine de la contamination [28]. Au Maroc on a recensé des rares cas probables de la MCJ sporadique et aucun cas de vMCJ n'a été répertorié. [38, 39]

**Tableau 3: Répartition géographique de la fMCJ, iMCJ et vMCJ**

[12, 40,41, 28]

| iMCJ*               | fMCJ**   | vMCJ***   |
|---------------------|--|---|
| RU<br>France        | Europe de l'est<br>parcoure méditerranéen<br>France      | RU<br>Irlande<br>Canada                                       |
| Allemagne           | Foyers****: Slovaquie, Israël<br>et département de l'Ain | Portugal<br>Espagne<br>payes Bas<br>Italie                    |
| Etats-Unis<br>Japon |  | Etats-Unis<br>Japon<br>Hong-Kong<br>Arabie Saoudite<br>France |

\* iMCJ : MCJ iatrogène

\*\* fMCJ : MCJ familiale

\*\*\*vMCJ : Nouveau variant de la MCJ

\*\*\*\* Foyers: régions au sein des quelles l'incidence est plus élevée (> 100 cas/10<sup>6</sup>/an)



# *Physiopathologie*



## **I. Réplication périphérique (lympho-invasion)**

Lors d'une infection par voie périphérique, la réplication initiale des prions se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions....) puis celle du SNC [43].

On ne connaît pas avec précision la nature de la cible primaire des prions. Le type cellulaire peut d'ailleurs varier en fonction de la voie d'inoculation [12]. Cependant, des données récentes indiquent que les cellules dendritiques (CD) pourraient prendre en charge l'agent infectieux et assurer son transport jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires [44]. Des expériences utilisant des souris génétiquement manipulés et présentant des déficits partiels de leurs fonctions immunes ont montré que, dans certaines modèles et pour certaines souches du prion les lymphocytes B ont un effet indirect dans l'invasion des organes lymphoïdes [45], en participant via la lymphotoxine dans la maturation correcte des FDC (facteurs de croissance) qui constituent probablement les cibles principales des prions [42].

Les macrophages pourraient, quant à eux, participer aux phases initiales de l'infection par voie périphérique. En effet, ce type cellulaire joue un rôle dans la dissémination de l'agent pathogène, et prend une part importante dans les phénomènes de clairance physiologique de la protéine pathologique. [45]

## **II. Neuro-invasion**

La neuro-invasion implique une interface entre le système immunitaire et le système nerveux: les fibres orthosympathiques du système nerveux périphérique (SNP), les macrophages et les FDC pourraient constituer une telle interface. [46]

En résumé, deux voies d'entrée dans le SNP peuvent être proposées lors d'une infection par voie périphérique (**Fig. 6**):

- ❖ la première voie implique une réplication initiale dans les organes lymphoïdes (plaques de Peyer après exposition par voie orale, ganglions lymphatiques, rate) et donc la présence d'une Interface neuro-immune pour permettre l'entrée dans le SNP ;
- ❖ la seconde consiste en une invasion directe du système nerveux périphérique ; dans ce cas, l'infection du système immunitaire ne participe pas aux mécanismes pathogéniques. [12]

Enfin, L'entrée dans le système nerveux central se fera à travers la racine postérieure de la moelle, et la propagation vers les étages les plus élevés utilisera probablement les cordons postérieurs. [47]

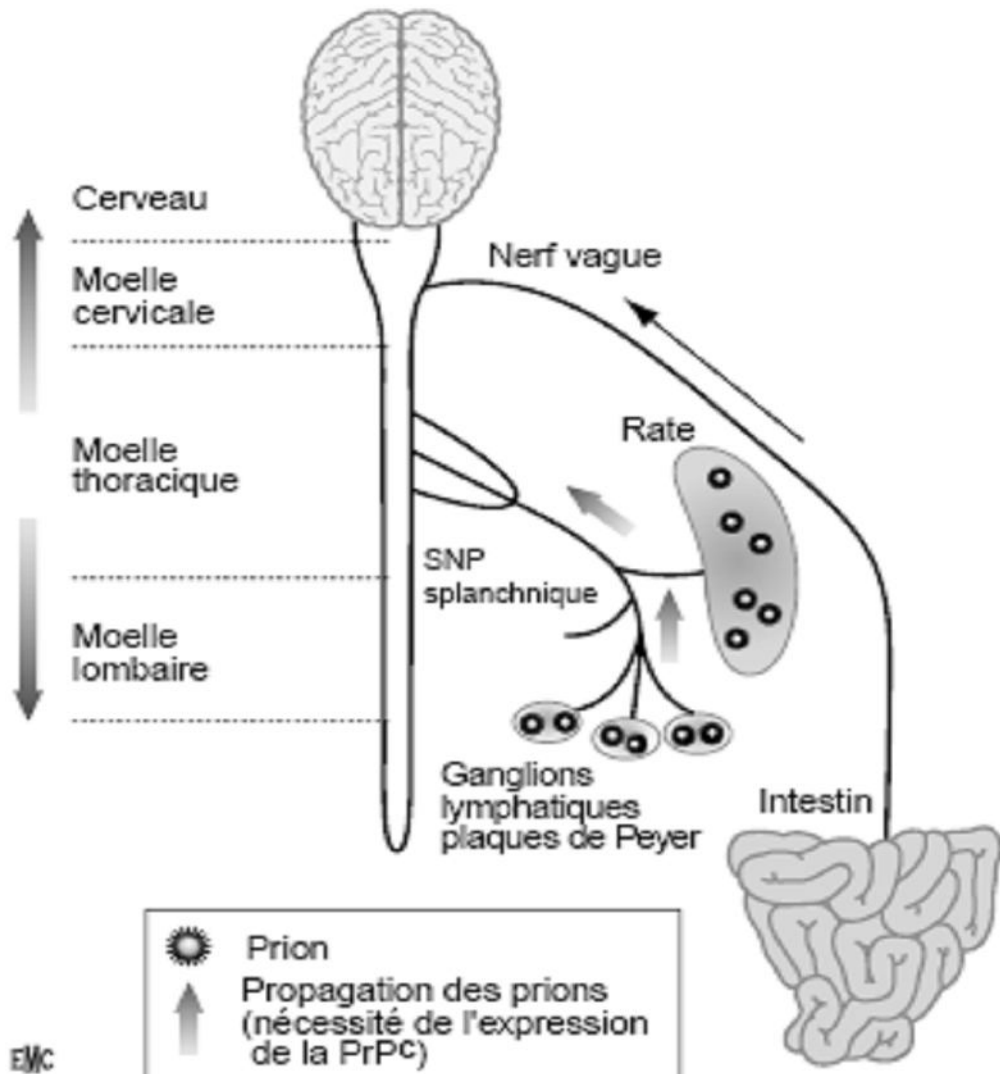


Figure 6: Mécanisme de neuro-invasion (SNP: système nerveux périphérique). [12]

### **III. Neuropathogènèse**

Dans les neurones, la réplication des prions se fait par conversion allostérique post-traductionnelle de la PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>sc</sup> dont le mécanisme exact n'est pas élucidé [12]. Cette multiplication a pour conséquence l'accumulation de la PrP sous forme de PrP<sup>sc</sup> : cette forme anormale dérive de la forme normale PrP<sup>c</sup> endocytée par la cellule pour son recyclage. La PrP<sup>sc</sup> n'est pas digérée par les protéases cellulaires et s'accumule dans des lysosomes. Son accumulation est toxique pour la cellule dans laquelle elle a lieu. L'absence de destruction de la protéine favorise les fusions entre les lysosomes générant ainsi de larges vacuoles conduisant à la spongiose optiquement visible, le neurone meurt et libère la PrP<sup>sc</sup> dans le microenvironnement cellulaire.

La PrP<sup>sc</sup> libérée se fixe aux neurones sains environnants au travers de l'exposition d'épitope comme ceux correspondant à la région 106-126, et à la région 118-135 de la PrP<sup>sc</sup>, ce qui induit leur apoptose, participant ainsi à la dépopulation neuronale en dehors de toute infection directe. Par ailleurs, la PrP<sup>sc</sup> libérée dans les espaces extracellulaires peut activer les astrocytes et les cellules microgliales, induisant ainsi la gliose, dont on sait qu'elles peuvent, indirectement par le biais du relargage de médiateurs chimiques comme les cytokines pro-inflammatoires ou les espèces radicalaires oxygénées, participer à la majoration des dommages neuronaux. **(Fig. 7) [12,48]**

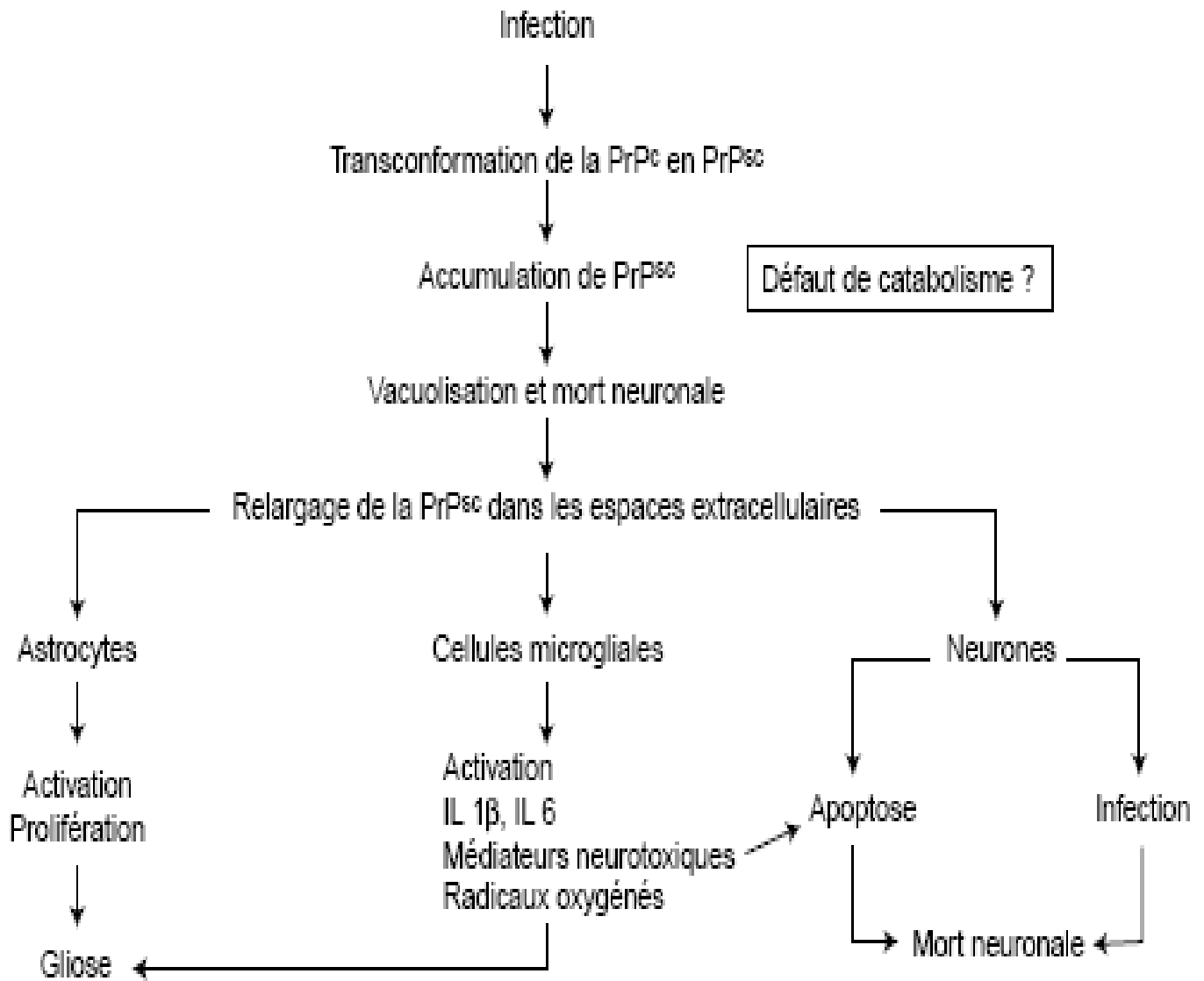


Fig. 7: Neuropathogénèse au cours des maladies à prions.

IL : interleukine. [12]



# *Diagnostic Positif*



## **I- Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique :**

### **I-1 clinique :**

La MCJ sporadique touche des patients âgés en moyenne de 65 ans.

La maladie peut débiter par une phase de prodromes marquée par des signes non spécifiques : asthénie, anxiété, insomnie, anorexie, dépression.

Les signes neurologiques apparaissent ensuite le plus souvent en quelques jours. Un début brutal, pseudovasculaire, est possible mais plus rare.

Les troubles intellectuels, qui évoluent rapidement vers la démence, sont les signes cardinaux de la maladie. Ils se caractérisent par des troubles de mémoire, de l'orientation temporelle ou spatiale, du langage, des gestes ou de la reconnaissance.

La maladie affecte le système nerveux central de façon diffuse, ce qui explique, en dehors de l'atteinte intellectuelle, l'existence de signes neurologiques variés. 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.

Les troubles visuels sont polymorphes : simple gêne visuelle, hémianopsie, diplopie, mauvaise perception des couleurs. Les illusions et les hallucinations 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, tremblement, mouvements choréiques, athétosiques ou balliques. 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 6,5 mois.

### **I-2-Formes cliniques**

L'association variable des signes a permis depuis longtemps de décrire différentes formes cliniques :

- la forme pariéto-occipitale ou amaurotique de Heidenhain avec prédominance des signes visuels (cécité corticale, agnosie visuelle) ;
- la forme cérébelleuse de Brownell et Oppenheimer dominée par l'ataxie ;
- la forme thalamique, individualisée par Garcin, particulière par l'intensité de la démence et des mouvements anormaux.

Le phénotype clinique varie en fonction du polymorphisme du codon 129 et du profil de migration de la PrPres en western blot [57].

Les formes les plus fréquentes sont :

- forme mm1 ou MV1 (type Heidenhain) : caractérisée par une démence rapide, avec des myoclonies précoces, une atteinte visuelle, un EEG caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 4 mois ;

- forme VV2 (type Oppenheimer) : caractérisée par une ataxie cérébelleuse précoce, une démence tardive, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 6,5 mois ;
- forme MV2 : caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée à une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 17 mois.

Il est habituel de considérer le diagnostic de MCJ comme un diagnostic d'élimination. Il doit être cependant posé sans retard.

En effet, la prise en charge des patients, notamment l'exploration ou le traitement de pathologies intercurrentes, peut nécessiter des précautions particulières (décontamination particulière ou destruction de certains matériels).

### **I-3-Examens complémentaires :**

#### **Imagerie cérébrale :**

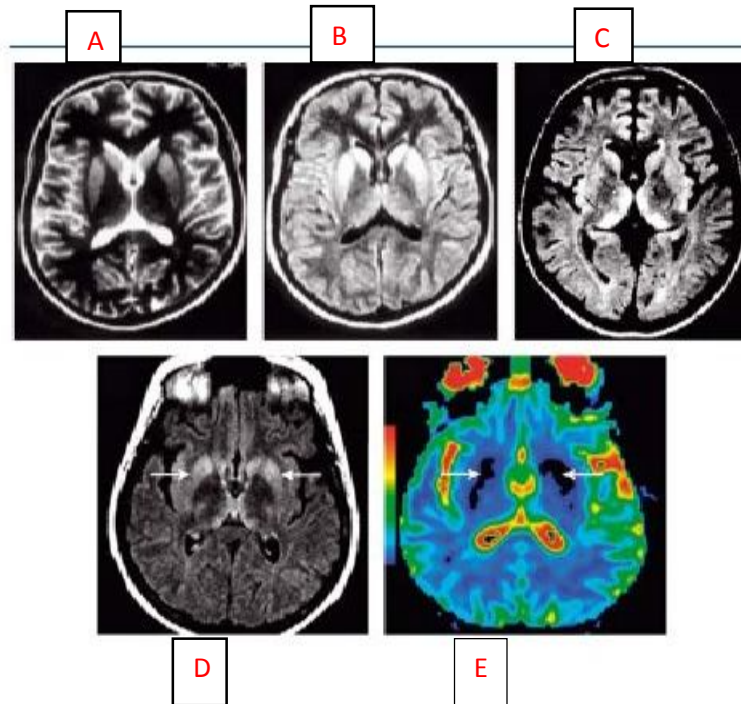
Le scanner cérébral n'est pas un examen contributif pour le diagnostic positif, il est normal ou révèle une atrophie non spécifique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), au contraire, tient une place de plus en plus importante pour le diagnostic.

Les hypersignaux striataux constituent l'anomalie la plus caractéristique et la plus fréquente (67 % des cas), ils sont en général bilatéraux et symétriques et peuvent coexister avec des hypersignaux des cortex cérébraux ou cérébelleux [58].

L'ensemble de ces anomalies de signal est visible sur les séquences T2 mais mieux encore sur les séquences FLAIR et surtout de diffusion, avec en général une diminution du coefficient de diffusion [59- 60].

Dans 33 % des cas, il n'y a aucune modification de signal [58]. L'atrophie est d'intensité variable.



**Figure : Aspects par imagerie par résonance magnétique au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). [58-59-60]**

**A, B** : MCJ sporadique. Les noyaux caudés et les putamens apparaissent en hypersignal sur les séquences T2 et FLAIR. Un discret hypersignal thalamique est noté.

**C** : Variante de la MCJ. Un hypersignal du pulvinar et du noyau dorsomédian du thalamus est noté (aspect en « crosse de hockey »).

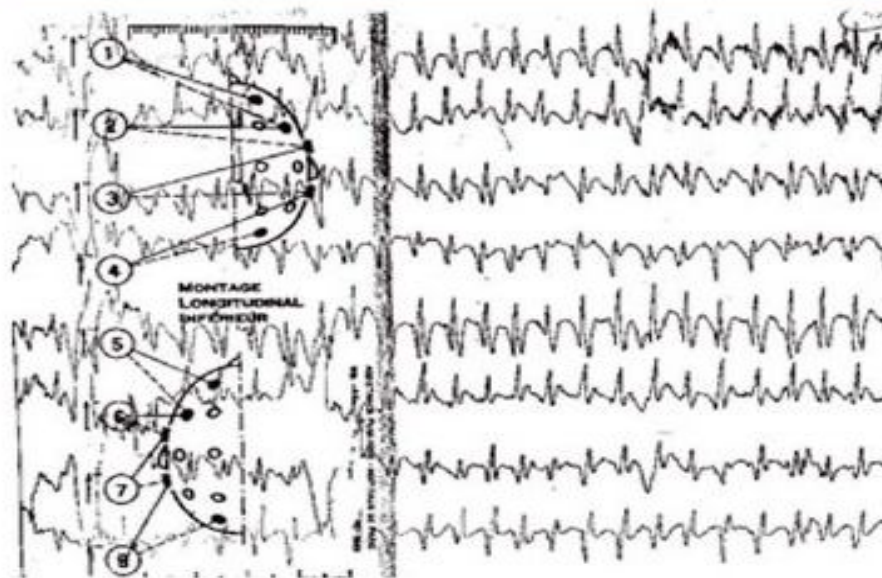
L'hypersignal relatif du pulvinar est plus intense que celui observé dans la tête du noyau caudé.

**D, E** : L'hypersignal FLAIR correspond en général à un hypersignal en IRM de diffusion avec une baisse du coefficient apparent de diffusion de l'eau.

**✚ L'Electroencéphalogramme (EEG) :**

L'EEG reste un outil diagnostique important, à condition que les tracés soient répétés, car les anomalies peuvent être transitoires.

Elles se traduisent par un ralentissement du rythme de base, des décharges d'ondes lentes delta et, dans environ 60 % des cas, des anomalies caractéristiques pseudopériodiques ou périodiques (de période brève à un cycle par seconde).



**Figure : Électroencéphalogramme au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.**

Présence dans toutes les dérivations de complexes bi- ou triphasiques d'aspect périodique à un cycle par seconde. [61]

 **Examens biologiques :**

• **Biologie usuelle :**

Les maladies à prions humaines ne s'accompagnent d'aucune réaction immunitaire ni inflammatoire, si bien que les examens biologiques usuels sont normaux.

Examen du liquide cébrospinal (LCS). Il est le plus souvent normal. La protéinorachie peut être modérément augmentée (en général inférieure à 1 g/l). Le LCS est paucicellulaire : moins de 10 cellules/mm<sup>3</sup>.

Plusieurs marqueurs de destruction neuronale (neuron-specific-enolase [NSE], protéine Tau et protéine 14-3-3) ont été recherchés dans le LCS de patients dans le cadre du diagnostic des maladies à prions humaines [62].

La protéine 14-3-3 est le seul marqueur du LCS qui a un réel intérêt diagnostique en raison de sa spécificité et de sa sensibilité satisfaisantes.

C'est une protéine ubiquitaire, particulièrement abondante dans les neurones. Sa présence dans le LCS est un indicateur de la souffrance neuronale.

Les isoformes de la protéine sont détectées dans le LCS par une technique de western blot ou immunoenzymatique [62, 63]. Le LCS est prélevé par ponction lombaire non traumatique (un LCS hémorragique ou prélevé lors d'une intervention neurochirurgicale ou post-mortem n'est pas contributif en raison du risque d'élévation non spécifique de la 14-3-3). La spécificité et la sensibilité pour le diagnostic de MCJ sporadique sont de 88 %.

La recherche de la protéine 14-3-3 dans le LCS n'est en aucun cas un test diagnostique à réaliser de manière systématique devant un patient présentant un tableau neurologique ou psychiatrique mal défini.

Les demandes faites de façon aveugle sont à proscrire car l'expérience montre que lorsque la protéine 14-3-3 s'avère positive pour une autre raison que la MCJ, la suspicion de MCJ qu'elle entraîne est à l'origine de situations difficiles à gérer, en particulier quand du matériel médical sensible a été utilisé.

Le cadre de recherche le plus favorable de la protéine 14-3-3 dans le LCS est donc celui d'une démence rapidement progressive, chez un patient présentant un LCS paucicellulaire avec une protéinorachie inférieure à 1 g/l, après avoir écarté un autre diagnostic à l'imagerie. Dans ce contexte, une détection positive est fortement évocatrice d'une MCJ.

Cependant, dans environ 10 % des MCJ sporadiques, la protéine 14-3-3 n'est pas détectée. La répétition de l'examen peut être utile.

**•Étude génétique :**

L'étude du gène PRNP, codant la PrP, permet d'éliminer l'existence d'une mutation ou d'une insertion. D'autre part, elle permet de déterminer de quel polymorphisme le patient est porteur au codon 129 : méthionine ou valine.

Dans la MCJ sporadique, 80 % des patients sont homozygotes avec une nette prédominance du génotype méthionine-méthionine (MM) par rapport aux génotypes valine-valine (VV) ou méthionine-valine (MV). Alors que dans la population générale, on observe 50 % d'homozygotes (MM ou VV) et 50 % d'hétérozygotes (MV). Le génotype MM est donc considéré comme un facteur de susceptibilité de MCJ sporadique [65].

### **Examens neuropathologiques et diagnostic biochimique :**

La certitude diagnostique n'est obtenue que par l'examen neuropathologique du tissu cérébral recueilli, le plus souvent, en post-mortem.

En effet, la biopsie cérébrale n'est pas conseillée car d'une part c'est un geste invasif sur des patients fragiles et d'autre part un résultat négatif ne permet pas d'éliminer totalement le diagnostic.

Un examen positif révèle l'association lésionnelle caractéristique (spongieuse du neuropile, gliose et perte neuronale).

La détection de PrPres, par western blot, sur un fragment de tissu cérébral congelé, est pathognomonique et complète l'étude neuropathologique. Deux profils de migration peuvent être observés : type 1 ou 2A [66].

### **I-4 Diagnostic différentiel :**

L'observation d'anomalies pseudopériodiques ou périodiques, sur l'EEG, est très en faveur du diagnostic de MCJ sporadique.

Cependant, d'une part, au début de l'évolution de la maladie ou dans certaines formes de MCJ sporadique, l'EEG peut ne montrer qu'un ralentissement diffus non spécifique et d'autre part des anomalies pseudopériodiques sont observées parfois dans d'autres maladies neurodégénératives comme la démence à corps de Lewy [67].

Un EEG périodique ou pseudopériodique peut être détecté en dehors des maladies à prions au cours des:

- maladies neurodégénératives (Alzheimer ou démence à corps de Lewy),

- encéphalopathies médicamenteuses (valproate de sodium et lithium notamment),
- encéphalopathies métaboliques (encéphalopathie hépatique, encéphalopathie à l'aluminium des dialysés),
- encéphalites infectieuses (encéphalite herpétique, leucoencéphalopathie multifocale progressive),
- démence vasculaire,
- exceptionnellement : méningoencéphalite auto-immune.

Les signes IRM en faveur de la MCJ sporadique sont les hypersignaux situés dans les noyaux gris centraux ou le cortex cérébral ou cérébelleux.

Cependant, l'IRM peut être normale ou ne montrer qu'une atrophie cérébrale non spécifique. Des hypersignaux corticaux peuvent être détectés, de manière transitoire, au cours des états de mal épileptiques ou dans les hypertensions artérielles (HTA) malignes, des hypersignaux des noyaux gris centraux sont observés dans les anoxies cérébrales, la maladie de Wilson ou le syndrome de Wernicke-Korsakoff.

La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS reste, dans le contexte d'une altération intellectuelle progressive, l'examen qui a la plus grande valeur diagnostique.

Cependant, la spécificité se situe autour de 90 %. Il existe donc des situations de fausse détection de la protéine 14-3-3 [68].

La protéine 14-3-3 peut être détectée dans le LCS, en dehors des maladies à prions, au cours de :

- accident vasculaire cérébral récent,
- hypoxie cérébrale,
- encéphalopathie métabolique ou médicamenteuse,
- encéphalite infectieuse,
- syndrome paranéoplasique,
- état de mal épileptique, crise d'épilepsie récente,
- encéphalopathie d'Hashimoto,
- exceptionnellement : maladie d'Alzheimer.

## **II-Maladies à prions génétiques :**

### **1-MCJ génétique :**

En France, la mutation du codon 200 (E200K), à l'origine d'une MCJ génétique, est la mutation la plus fréquente. Elle est également responsable de foyers de cas de MCJ en Slovaquie et en Israël.

Les signes cliniques, démence myoclonique d'évolution rapide, et neuropathologiques sont comparables à ceux de la forme sporadique, avec parfois un âge de début plus précoce, entre 50 et 60 ans [65].

### **2-Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS) :**

Ce syndrome est une forme familiale particulière d'EST, toujours liée à une anomalie du gène PRNP, avec des plaques de PrP particulières, multicentriques. C'est la mutation P102L qui est le plus souvent en cause.

La mutation A117V a été décrite dans des familles en Alsace [69]. La mutation P102L est responsable de la forme ataxique du SGSS. La maladie débute vers 40 ans.

Le syndrome cérébelleux est inaugural, associé ensuite à des troubles oculomoteurs, des signes pyramidaux et des troubles intellectuels. Les myoclonies sont rares. L'évolution est souvent très longue et le décès survient souvent après plusieurs années d'évolution. Cependant dans une même famille, le tableau clinique peut être très différent.

L'examen neuropathologique, outre les lésions caractéristiques, révèle l'existence de plaques amyloïdes de type multicentrique, surtout abondantes dans le cervelet.

### **3-Insomnie fatale familiale (IFF) :**

L'IFF est liée à une mutation ponctuelle du codon 178 (D178N) associée, sur le même allèle, à un codon 129 codant une méthionine [70]. Elle a été décrite d'abord en Italie. Plusieurs familles existent en France. L'âge de début moyen est de 50 ans.

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

L'EEG de veille est perturbé mais, dans la majorité des cas, non caractéristique [71]. L'EEG de sommeil note une diminution puis une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil, des complexes K [72]. Il existe des phases anormales de sommeil paradoxal. La durée globale de la maladie varie entre 6 et 32 mois.

Les constatations neuropathologiques sont tout à fait particulières : atteinte prédominante des noyaux dorsomédian et antérieur du thalamus (perte neuronale, gliose astrocytaire). Les lésions sont plus diffuses quand la durée d'évolution dépasse 1 an.

Pour l'ensemble des cas génétiques, la fréquence des anomalies caractéristiques sur l'EEG et de la détection de la protéine 14-3-3 est variable en fonction de la forme.

Un tracé EEG périodique et une protéine 14-3-3 positive sont fréquents en cas de mutation 200 mais rares en cas de SGSS ou d'IFF [71].

### **III-Encéphalopathies spongiformes transmissibles acquises :**

#### **1-MCJ iatrogènes :**

Ce sont les MCJ provoquées par une procédure thérapeutique.

L'inoculation de l'agent infectieux peut se faire selon deux voies : la voie cérébrale ou de proximité cérébrale et la voie périphérique, par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

##### **1-1 Inoculation cérébrale ou de proximité cérébrale :**

La majorité des cas iatrogènes de contamination cérébrale ou de proximité cérébrale est secondaire à des greffes de dure-mère prélevée sur les cadavres. L'incubation peut être de plus de 10 ans. En France, les greffes de dure-mère d'origine humaine ont été abandonnées en 1994 et remplacées par des greffons synthétiques. Les tableaux clinique et neuropathologique sont comparables à ceux d'une MCJ sporadique.

##### **1-2 Inoculation périphérique :**

Les premiers cas de MCJ liés à un traitement par hormone de croissance humaine (hGH) ont été identifiés en 1985 aux États-Unis puis au Royaume-Uni. Les premiers cas français furent publiés en 1991 [73]. En France, le risque de contamination se situe avant 1988 (généralisation de l'hormone recombinante), surtout dans la période située entre décembre 1983 et juillet 1985, date à laquelle la sécurité a été considérablement améliorée par l'introduction d'une étape de traitement par l'urée dans le procédé de fabrication.

En France, le polymorphisme du codon 129 du gène PRNP influence le risque de survenue d'une MCJ iatrogène [74] et la durée d'incubation de la maladie, plus courte chez les homozygotes (MM ou VV) que chez les hétérozygotes MV.

Le tableau clinique des formes iatrogènes par inoculation périphérique est stéréotypé et, au début de l'évolution, différent du tableau clinique observé dans les MCJ sporadiques. La maladie débute par une ataxie cérébelleuse, des troubles de l'oculomotricité et un nystagmus. Il existe rapidement des troubles du comportement (euphorie, indifférence), un tremblement irrégulier, des céphalées, une polyphagie avec souvent une prise de poids notable et des troubles du sommeil [75].

Après quelques mois d'évolution, la démence survient ainsi que les signes pyramidaux et les myoclonies qui sont toutefois inconstantes. Des troubles sensitifs et visuels peuvent également apparaître [75]. La phase terminale de la maladie est marquée par un état grabataire et un mutisme akinétique. La durée moyenne d'évolution est de 18 mois.

L'EEG est rarement périodique. La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS est observée le plus souvent après 3 à 6 mois d'évolution. Une détection négative en début d'évolution est donc habituelle. Il faut donc savoir répéter le prélèvement [76].

L'IRM encéphalique peut montrer des hypersignaux corticaux ou des noyaux gris centraux, mais parfois il n'existe qu'une atrophie corticale ou cérébelleuse.

## **2-vMCJ :**

### **2-1 Clinique**

Contrairement à la forme sporadique, et sans que l'on en connaisse la raison, la vMCJ touche actuellement surtout l'adulte jeune (autour de 30 ans). Les signes cliniques au début sont très peu spécifiques et rendent la suspicion diagnostique difficile.

Deux ordres de symptômes peuvent être observés : des symptômes psychiatriques ou des douleurs. 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 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.

Ces troubles apparaissent en général quelques mois avant les signes neurologiques. Il n'est donc pas rare que le patient soit d'abord adressé à un psychiatre ou même hospitalisé dans un service de psychiatrie. Les premiers signes neurologiques à apparaître sont le plus souvent l'ataxie cérébelleuse et le syndrome pyramidal qui se résume fréquemment à une hypertonie et des réflexes vifs.

D'autres anomalies apparaissent ensuite : syndrome extrapyramidal, mouvements involontaires variés (dystonie, chorée, etc.), anomalies oculomotrices.

L'atteinte intellectuelle n'est pas toujours au premier plan au début de l'évolution. Les myoclonies sont discrètes ou absentes. L'évolution va ressembler ensuite à celle des autres formes de maladies à prions. Le décès survient après une évolution de 18 mois environ.

## **2-2 Paraclinique :**

### **2-2-1 Imagerie cérébrale :**

L'IRM tient une place fondamentale dans le diagnostic de vMCJ. Des hypersignaux sur l'IRM, en séquences T2, FLAIR ou de diffusion, sont observés dans le thalamus [77]. Ils se situent dans le pulvinar (pulvinar sign) ou dans le pulvinar et le noyau dorsomédian (hockey stick sign).

L'observation de ces hypersignaux IRM permet, dans un contexte clinique évocateur, de porter le diagnostic de vMCJ probable. Des hypersignaux du pulvinar peuvent coexister avec des hypersignaux striataux. Ils n'ont alors de valeur diagnostique pour une vMCJ que si l'intensité dans les pulvinares est plus marquée que dans les striatum [78].

### **2-2-2 EEG :**

L'EEG est un examen peu contributif pour le diagnostic positif de vMCJ. Au moment de la suspicion diagnostique, les anomalies périodiques ne sont jamais enregistrées. Au cours de l'évolution elles sont en général absentes et n'ont été observées, à l'heure actuelle, que chez deux patients [78].

### **2-2-3 Examen du LCS :**

Il est le plus souvent normal. La protéinorachie est inférieure à 1 g/l et le nombre de cellules inférieur à 10 cellules/mm<sup>3</sup>. La détection de la protéine 14-3-3 est moins fréquente qu'en cas de MCJ sporadique avec une sensibilité égale à 50 % [79].

#### **2-2-4 Étude génétique :**

L'étude du gène PRNP, codant la PrP, permet d'éliminer l'existence d'une mutation ou d'une insertion de nucléotides.

Les patients sont tous, jusqu'à présent, homozygotes MM au codon 129.

#### **2-2-5 Biopsie d'amygdale pharyngée :**

La réalisation d'une biopsie d'une amygdale pharyngée est importante pour le diagnostic positif de la vMCJ. Ceci est dû au tropisme particulier de l'agent bovin pour les organes lymphoïdes périphériques dans l'espèce humaine : il n'y a, en effet, qu'en cas de vMCJ que l'on peut observer la protéine prion anormale dans cette structure. 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 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 PrPres est mise en évidence par immunohistochimie dans les centres germinatifs. L'analyse en western blot confirme le diagnostic en mettant en évidence une PrPres de type 2B.

#### **2-2-6 Examen neuropathologique :**

La lésion caractéristique de la vMCJ est la présence d'un grand nombre de plaques amyloïdes de type kuru dans l'isocortex, les noyaux gris centraux et le cervelet, dont certaines sont entourées d'une couronne de vacuole donnant un aspect en marguerite (florid plaques). Les lésions de gliose et de spongiose sont diffuses et prédominent notamment dans le cortex occipital, le striatum et le thalamus.

L'analyse biochimique retrouve, de manière très homogène et dans toutes les régions cérébrales examinées, l'accumulation d'une PrPres de type 2B.

Tableau 1.

Critères diagnostiques des maladies à prions [77].

|  |   |
|--|---|
| Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique                |   |
| I  | Démence rapidement progressive  |
| II   | A : myoclonies<br>B : anomalies visuelles ou cérébelleuses<br>C : syndrome pyramidal ou extrapyramidal<br>D : mutisme akinétique  |
| III  | EEG typique   |
| Possible   | I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans  |
| Probable   | I + 2 de II + III<br>possible + protéine 14-3-3 positive  |
| Définie  | Confirmation anatomopathologique ou immunocytochimique  |
| Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène                 |   |
| Probable   | Syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire<br>Ou MCJ probable avec un facteur de risque iatrogène reconnu (greffe de dure-mère humaine, greffe de cornée provenant d'un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable, exposition à des instruments de neurochirurgie utilisés au préalable chez un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable) |
| Définie  | MCJ définie avec un facteur de risque iatrogène reconnu   |
| Maladies à prions génétiques                           |   |
| Probable   | Trouble neuropsychiatrique progressif + maladie à prions définie ou probable chez un apparenté du 1er degré<br>Trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène de PRNP   |
| Définie  | EST définie + EST définie ou probable chez un apparenté du 1er degré<br>EST définie avec une mutation pathogène de PRNP   |
| Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique |   |
| I  | A : trouble neuropsychiatrique progressif<br>B : durée de la maladie > 6 mois<br>C : les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic<br>D : pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle<br>E : pas d'argument pour une forme familiale d'EST   |
| II   | A : symptômes psychiatriques précoces(a)<br>B : symptômes sensitifs douloureux persistants(b)<br>C : ataxie<br>D : myoclonies ou chorée ou dystonie<br>E : démence  |
| III  | A : pas d'EEG typique de MCJ sporadique(c) (ou pas d'EEG enregistré)<br>B : « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM   |
| IV   | A : biopsie d'amygdale positive(d)  |
| Possible   | I et 4/5 de II et IIIA  |
| Probable   | I et 4/5 de II et IIIA et IIIB  |
| Définie  | IA et preuve neuropathologique de vMCJ(e)   |

(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 de MCJ sporadique 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.



## *Traitement*



## **I-Prise en charge médico-psycho-sociale :**

La circulaire 139 du 14 mars 2001 précise les informations nécessaires au diagnostic et à la prise en charge des patients ainsi qu'à l'accompagnement des familles.

Les grandes lignes peuvent en être ainsi résumées. Une information spécifique des professionnels de santé est délivrée par des brochures d'information, un site internet (<http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr>), et une cellule nationale de référence des EST qui a pour mission d'aider au diagnostic et à la prise en charge des patients et de leur famille. Cette cellule n'est en aucun cas un lieu de prise en charge directe des patients qui doit être faite près du lieu de domicile du patient et de sa famille.

## **II-Perspectives thérapeutiques :**

Il n'y a actuellement aucun traitement ayant prouvé son efficacité contre les EST. Il reste donc à l'heure actuelle largement symptomatique.

Des essais ponctuels, en majorité non contrôlés, sur un petit nombre de patients ont été jusqu'à présent effectués. Aucun résultat positif n'a été rapporté.

L'utilisation de la quinacrine (mépacrine) est autorisée en France depuis août 2001 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), à titre compassionnel. Les résultats obtenus avec ce traitement ne montrent pas d'effet sensible [36]. Une efficacité relative de l'administration intraventriculaire de pentosan polysulfate dans un modèle murin expérimental a été rapportée [37].

Une utilisation à titre compassionnel a été autorisée en Grande-Bretagne et un essai ouvert a été initié en France. Soulignons que la nécessité d'une intervention neurochirurgicale chez des patients à risque prion avéré restreint cette étude à certains patients pour qui l'évolution clinique est particulièrement lente et à un nombre très limité de centres hospitaliers.

Par ailleurs, sur la base de résultats montrant un effet des tétracyclines sur les propriétés de la PrP<sup>sc</sup> et sur la période d'incubation [38, 39], une étude pilote de l'efficacité de la doxycycline par voie orale conduite en Italie suggère un allongement de la survie chez les patients traités comparés à une cohorte historique. Une étude européenne en double aveugle versus placebo impliquant l'Italie, l'Allemagne et la France est en cours.



## *Prévention*



Les accidents de contamination rapportés en pathologie humaine et animale (utilisation des tissus contaminés, d'instruments de chirurgie insuffisamment décontaminés, administration de produits biologiques provenant des sujets infectés et ingestion d'aliments provenant de bovins infectés.) justifient la mise en place des mesures de prévention, concernant la mise à niveau de la stérilisation et des pratiques chirurgicales à l'hôpital et la gestion du risque d'exposition de l'homme à l'agent de l'ESB.

D'une façon générale, on peut considérer que, dans la problématique des maladies à prions, deux types de mesures peuvent être proposées :

- Les mesures de prévention permanentes qui permettent d'empêcher l'exposition alimentaire et iatrogène aux prions.
- Les mesures de précaution spécifiques qui doivent être appliquées en cas d'apparition de cas de MCJ.

## **I. Prophylaxie permanente**

### **I- 1. Stérilisation**

La résistance des ATNC aux méthodes de désinfection habituelle utilisées en microbiologie est responsable dans la plupart des cas de contamination iatrogène [12]. Tous matériel ou instrument ayant un contact avec les tissus contaminés des sujets atteints peut transmettre la maladie ce qui impose une réévaluation des risques résiduels liés aux procédures de stérilisation ou de désinfection en pratique médicale courante. L'utilisation des dispositifs médicaux à usage unique doit être largement privilégiée. Lorsque le recours à un matériel réutilisable est nécessaire, il est recommandé de le traiter par le procédé d'inactivation le plus efficace après une phase de nettoyage.

## **I-1. 1. Procédés physiques**

### **I- 1. 1. 1. Chaleur**

Les résultats de l'inactivation par autoclavage sont variables selon les études et traduisent les différences de résistance des ATNC selon les souches et pour une même souche, selon son état d'agrégation, son degré de purification et les conditions exactes d'expérimentation.

La stabilité des ATNC à la chaleur est remarquable en milieu sec. Alors qu'un traitement à 160°C pendant 1h00 est efficace contre les micro-organismes et les virus, il se révèle inefficace contre les ATNC [84]. Il en est de même pour un traitement en chaleur sèche à 360°C pendant 1h00. Une autre étude effectuée par l'équipe de Brown a montré que les ATNC étaient résistants à une chaleur sèche de 600°C [30]. Par ailleurs, l'efficacité du traitement thermique diminue si la préparation a subi une fixation préalable. Si l'on effectue un prétraitement au formol, l'autoclavage devient inefficace [85].

A l'heure actuelle, les normes anglaises recommandent un autoclavage en charge poreuse de 134 à 138°C pendant 18 min et les normes françaises au moins 18 min à au moins 134°C (**Fig. 26**). Pourtant, l'autoclavage présente un inconvénient principal, il est particulièrement agressif pour l'instrumentation médicale thermosensible (polymères, matériel rotatif, endoscopes, fibroscope...) [86]

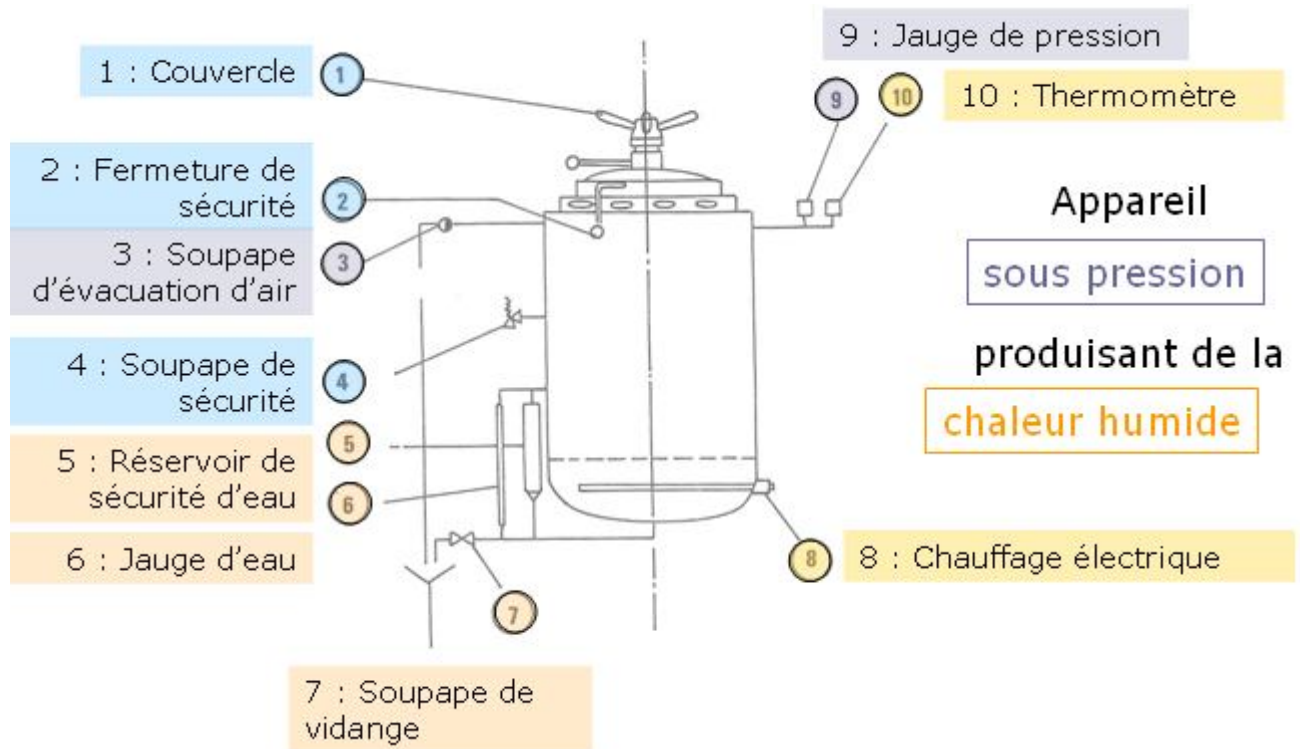


Fig. 26: Schéma de l'autoclave [119]

• **Principe de fonctionnement de l'autoclave** [119]

Le principe général de l'autoclave est de porter l'eau à ébullition grâce à des appareils qui permettent une augmentation de la pression. Dans ces conditions, l'action conjuguée de la vapeur d'eau et la température (température supérieure à 120°C) détruit les micro-organismes par dénaturation de leurs protéines. Le fonctionnement de l'autoclave est comme suit :

- 1) Le matériel est introduit dans la chambre de l'autoclave, la porte est fermée ;

- 2) L'air est évacué en réalisant un vide prolongé ou des vides successifs, essentiels pour une bonne diffusion de la vapeur ;
- 3) La vapeur est alors introduite à haute pression ;
- 4) Le temps nécessaire pour réaliser la stérilisation dépend de la température utilisée
- 5) Lorsque le processus de stérilisation est terminé, l'air filtré est introduit dans la chambre (élimination de la vapeur --> séchage --> retour à la pression atmosphérique).



**Autoclave à chargement vertical dans les laboratoires pour  
les activités de la classe 3 [119]**

### **I- 1. 1. 2. Rayonnements Ultra-Violets (UV)**

Les longueurs d'onde d'UV (entre 250 et 270 nm) utilisées classiquement contre les micro-organismes contenant des acides nucléiques sont inefficaces [84,87,88].

### **I-1. 1. 3. Radiations ionisantes**

Plusieurs études ont montré que les rayonnements ionisants classiquement utilisés en stérilisation (25 000 Grays (Gy)) étaient peu efficaces contre les ATNC [88,89].

### **I- 1. 1. 4. Plasmas**

Les plasmas utilisés pour une application à la stérilisation sont qualifiés de plasmas « froids »; ce sont des gazs ionisés, sources d'espèces qui n'existent pas à l'état naturel, ils contiennent des ions, des électrons, mais également des particules non chargées. La nature des espèces neutres produites par le plasma varie selon le mélange gazeux utilisé ; par exemple, l'utilisation d'un mélange gazeux N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub> permet la création d'oxygène, d'azote atomique et d'ozone [90,91].

L'efficacité de cette méthode sur les ATNC est en cours d'évaluation [92]. Ce procédé est particulièrement intéressant pour la stérilisation du matériel thermolabile non à usage unique. [93]

## **I- 1. 2. Procédés chimiques**

### **I- 1. 2. 1. Soude (NaOH)**

Seuls des pH fortement alcalins sont capables de diminuer efficacement le titre infectieux. Les bases minérales fortes comme la soude, appliquées pendant

une heure à température ambiante, détruisent efficacement les ATNC. Cependant, certaines souches de MCJ et de tremblante ont été décrites comme résistantes à ce traitement. [94]

#### **I- 1. 2. 2. Hypochlorite de sodium**

L'eau de Javel concentrée à 48 degrés chlorométriques (48° CHL) utilisée dans les laboratoires et les hôpitaux constitue le désinfectant le plus efficace contre les ATNC. Toutefois, l'eau de Javel à 48°CHL n'est pas stable, tandis que l'eau de Javel à 6-18°CHL est stable pendant un an. La procédure recommandée par l'OMS est un traitement pendant 1h00 à 20°C avec une solution d'eau de Javel titrant 6°CHL. [95]

#### **I- 1. 2. 3. Détergents**

Les détergents non ioniques sont inefficaces contre les ATNC, en dehors du dodécyl sulfate de sodium (SDS) qui, à chaud (90°C), réduit sensiblement l'infectiosité. [96]

#### **I- 1. 2. 4. Dérivés phénoliques**

Le phénol élimine l'infectiosité associée aux protéines présentes dans la phase aqueuse lors du protocole de purification des acides nucléiques [97]. Récemment, Fichet et al. ont montré que le dérivé phénolique LpH était efficace sur la décontamination des tiges métalliques contaminées par la souche 263K implantées dans le cerveau de hamster. Le LpH pourrait constituer un substitut intéressant à l'emploi de la soude et de l'eau de Javel pour la décontamination de surface. [98, 99]

### **I-1. 2. 5. Peroxyde d'hydrogène**

Le peroxyde d'hydrogène qui n'avait pas montré d'action majeure sur les ATNC a récemment montré une très bonne efficacité lorsqu'il était associé à un traitement enzymatique. En effet, lorsque des tiges métalliques contaminées par la souche 263K sont traitées avec un détergent alcalin (HAMO, STERIS) de 0,8% à 43°C pendant 5 min et avec du VPH (Vaporized Peroxyde Hydrogen) de 1,5 mg/L à 25°C pendant 3 h, puis implantées dans un cerveau de hamster, il n'y a aucune transmission de la maladie. [101, 102,103]

### **I- 1. 2. 6. Thiocyanate de guanidium**

L'équipe de Manuelidis a montré que le thiocyanate de guanidium avait une certaine efficacité sur la diminution du titre infectieux d'homogénats de cerveau. [104, 105]

**Selon leurs degrés d'efficacité, ces procédés d'inactivation sont différenciés en 5 groupes : [36]**

- **Groupe I (inefficace)** : Produits et procédés inefficaces, susceptibles de fixer fortement l'infectiosité résiduelle à savoir: Chaleur sèche, éthanol, formaldéhyde gazeux, glutaraldéhyde, formol, acide chlorhydrique ammoniacal,  $\beta$ -propiolactone, eau bouillante, oxyde d'éthylène, peroxyde d'hydrogène, rayonnement ionisant, UV ou électromagnétique ; sodium dodécyl sulfate à froid, soluté d'eau oxygénée.
- **Groupe II (efficacité partielle)** : acide péraétique, dioxyde de chlore, iodophores, métapériodate de sodium, urée à la concentration d'au moins 6 M pendant au moins 4 heures, solution à de sodium dodécyl sulfate à

ébullition pendant 3 min, eau de Javel pendant au moins 15 min, soude pendant 30 min et autoclavage 121°C pendant 30min.

▪ **Groupe III (efficacité importante)** : par ordre décroissant d'efficacité

1°) Immersion dans l'eau de Javel, 2%, pendant 1 heure;

2°) Immersion dans la soude 1M, pendant 1 heure;

3°) Autoclavage à 134°C, pendant 18 min (autoclave à charge poreuse).

▪ **Groupe IV (efficacité maximale)** : par ordre décroissant d'efficacité :  
(procédures combinées)

1°) Autoclavage à la soude 1M à 121°C, 30 min (autoclave à déplacement de gravité);

2°) Immersion dans la soude 1M ou eau de Javel 2%, pendant une heure *et* autoclavage à l'eau à 121°C, 1 heure (autoclave à déplacement de gravité);

3°) Immersion dans la soude 1M ou eau de Javel, 2%, 1 heure *et* autoclavage à 134°C, 1 heure (autoclave à charge poreuse);

4°) immersion dans l'eau de Javel 2%, pendant une heure *et* autoclavage à l'eau à 134°C, 18 min (autoclave à charge poreuse);

5°) immersion dans la soude 1M, 1 heure *et* autoclavage à l'eau à 134°C, 18 min (autoclave à charge poreuse);

▪ **Groupe V (destruction)** : incinération à plus de 800°C avec combustion ou pyrolyse pour les dispositifs contaminés par un tissu de haute infectiosité potentielle).

Dans la circulaire française datant de 2001, Le choix du procédé varie en fonction de sujets à risque et l'acte à risque. Au Maroc, une étude de l'Institut de Formation aux Carrières de Santé (IFCS) traitant les mesures de protection contre les ATNC dans cinq établissements hospitaliers de Rabat, à savoir l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, l'hôpital Ibn Sina, l'hôpital d'enfants, l'hôpital des spécialités et la maternité Souissi a montré que les procédés de la stérilisation de matériels à risque ne sont pas conformes à la circulaire n° 100 du 11 décembre 1995 portant sur la prévention contre les ATNC. Cette étude a abouti aussi aux résultats suivants: la déclaration des cas de la MCJ aux services de stérilisation est absente, le personnel n'est pas protégé contre les risques de contamination, les procédures et les protocoles de décontamination et de stérilisation spéciale pour la MCJ sont absents, les moyens de contrôle sont inexistantes et enfin, les services d'hygiène hospitalière ne sont pas sensibilisés, ce qui expose le Maroc en général et les formations hospitalières de Rabat en particulier aux dangers auxquels ils ne sont pas prêts à affronter. [106]

## **I- 2. Surveillance vétérinaire**

### **I- 2. 1. À l'échelle internationale**

Un nombre non négligeable de données indique clairement que l'agent de l'ESB est pathogène pour l'homme. Dans cette perspective, il convient :

- d'éviter la dissémination de l'agent d'origine bovine au sein de la population de bovins et dans d'autres espèces animales potentiellement susceptibles et entrant dans l'alimentation humaine ;
- d'éviter l'exposition de l'homme à l'agent d'origine bovine.

Selon les recommandations de l'office international des épizooties (OIE) et les dispositifs visant à renforcer la sécurité sanitaire de la chaîne alimentaire, les mesures de prévention mises en place sont [107] :

- 1) Dépistage systématique et rapide de l'ESB ;
- 2) Elimination des matériaux à risque spécifié (MRS) de la chaîne alimentaire humaine et animale;
- 3) Interdiction complète de l'utilisation de farines de viande et d'os (FVO) dans l'alimentation animale ;
- 4) interdiction d'exportation de la viande non désossé et de bovin âgés de 6 mois à d'autres pays;
- 5) Interdiction d'importation de bovins âgés de 6 mois de la viande et de ses produits dérivés des pays contaminés.

#### **I- 2. 1. 1 Dépistage de l'ESB**

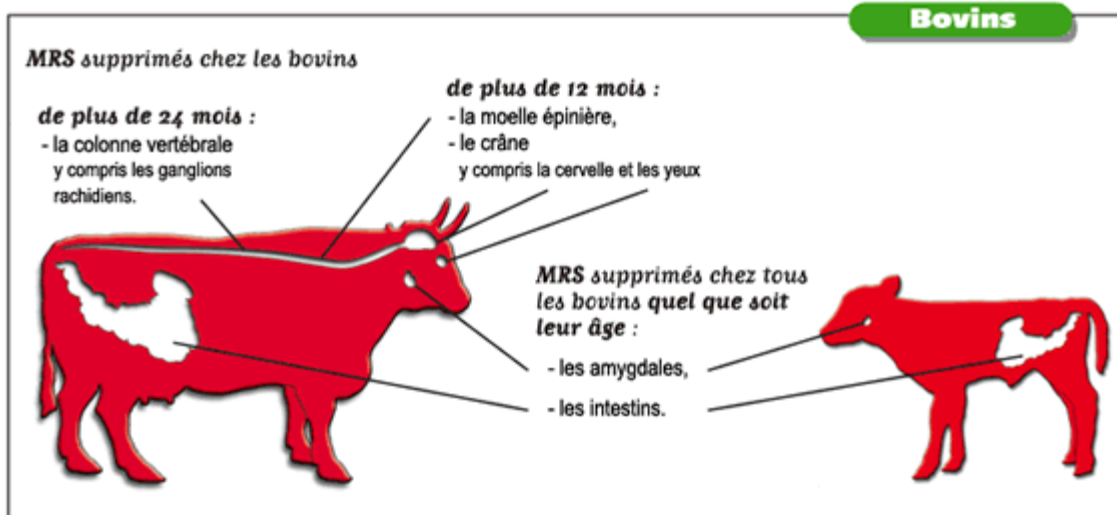
Le développement de tests de dépistage rapide de l'ESB constitue une avancée très importante pour la protection de l'homme. Ce test est utilisé systématiquement chez des bovins de plus de 30 mois (c'est-à-dire en âge de présenter des quantités détectables d'agent infectieux et de développer la maladie) avant l'entrée dans la chaîne alimentaire afin d'éliminer tous les bovins détectés positifs.

Trois tests ont été validés en 1999 par la commission européenne : ils reposent tous sur la détection de la PrPsc. Le test suisse (Prionics), fondé sur une technique de WB, a été le premier utilisé pour des études épidémiologiques en Suisse et en France et a permis de détecter des animaux non diagnostiqués au

préalable. Le test irlandais (Enfer) est fondé sur une technique ELISA, qui est plus adapté au dépistage à grande échelle. Le test français (CEA-Biorad), fondé sur une technique de purification de la PrPsc couplée à une détection ELISA, est le plus performant en termes de sensibilité. [1]

### **I- 2. 1. 2. Élimination des matériaux à risque spécifié MRS**

Les MRS correspondent aux tissus qui, chez les animaux infectés, contiennent l'agent pathogène de l'ESB. La liste des MRS est constituée de cerveau, crâne, moelle épinière, colonne vertébrale, ganglions rachidiens, racine dorsale, yeux des bovins de plus de 30 mois, amygdales et l'iléon distal de tous les bovins (**Fig.27**). Le MRS ne pourra plus entrer dans la composition des engrais [107,108]. Les systèmes de Permis mis en place par les autorités des pays concernées permettent de contrôler la séparation du MRS et son élimination ou son utilisation à des fins autorisées en précisant la et les conditions de leur destruction. [109, 110, 111]



**Fig. 27: les MRS supprimés chez les bovins [108]**

### **I- 2. 1. 3. Interdiction de l'utilisation de la FVO**

Les FVO sont fabriquées à partir de carcasses d'ovins et de bovins. Leur interdiction dans l'alimentation des ruminants est un élément essentiel pour arrêter la dissémination de l'agent de l'ESB au sein des diverses populations animales susceptibles. [12]

### **I- 2. 2 À l'échelle nationale**

Suite aux recommandations de l'OIE, une circulaire du ministère de l'agriculture datant de 1990 a suspendu toute autorisation d'importation de viande ou de denrée d'origine animale des pays contaminés. Devant l'aggravation de la situation épidémiologique de cette maladie en Europe, les autorités marocaines ont pris d'autres mesures afin de préserver le statut indemne de notre pays (**Fig. 28**) : [112, 113]

#### **I. 2. 2. 1. Contrôle du bétail importé au niveau des points d'entrée**

Une révision des normes sanitaires relatives à l'ESB est appliquée à partir du premier juillet 1996 de manière à disposer de toutes garanties nécessaires au moment de la certification par le pays exportateur. Aussi, un contrôle documentaire rigoureux est mené sur l'ensemble des animaux importés, notamment en ce qui concerne le pédigrée (généalogie de l'animal) et les boucles auriculaires d'identification des animaux importés, afin de s'assurer de leurs origines.

#### **I- 2. 2. 2. Surveillance des bovins importés sur l'ensemble du territoire national**

Cette mesure a pour objectif la surveillance intensive et systématique par les services vétérinaires et par les vétérinaires mandatés du secteur privé de toute

pathologie neurologique chez les bovins. Une telle démarche permettrait de détecter toute suspicion légitime assimilable à l'ESB et de déboucher sur l'application des mesures de police sanitaire préventives, destinées non seulement à protéger le cheptel national, mais surtout le consommateur. La surveillance des bovins présentant des troubles neurologiques s'exerce à deux niveaux de la filière de production bovine.

• **Au niveau de l'éleveur**

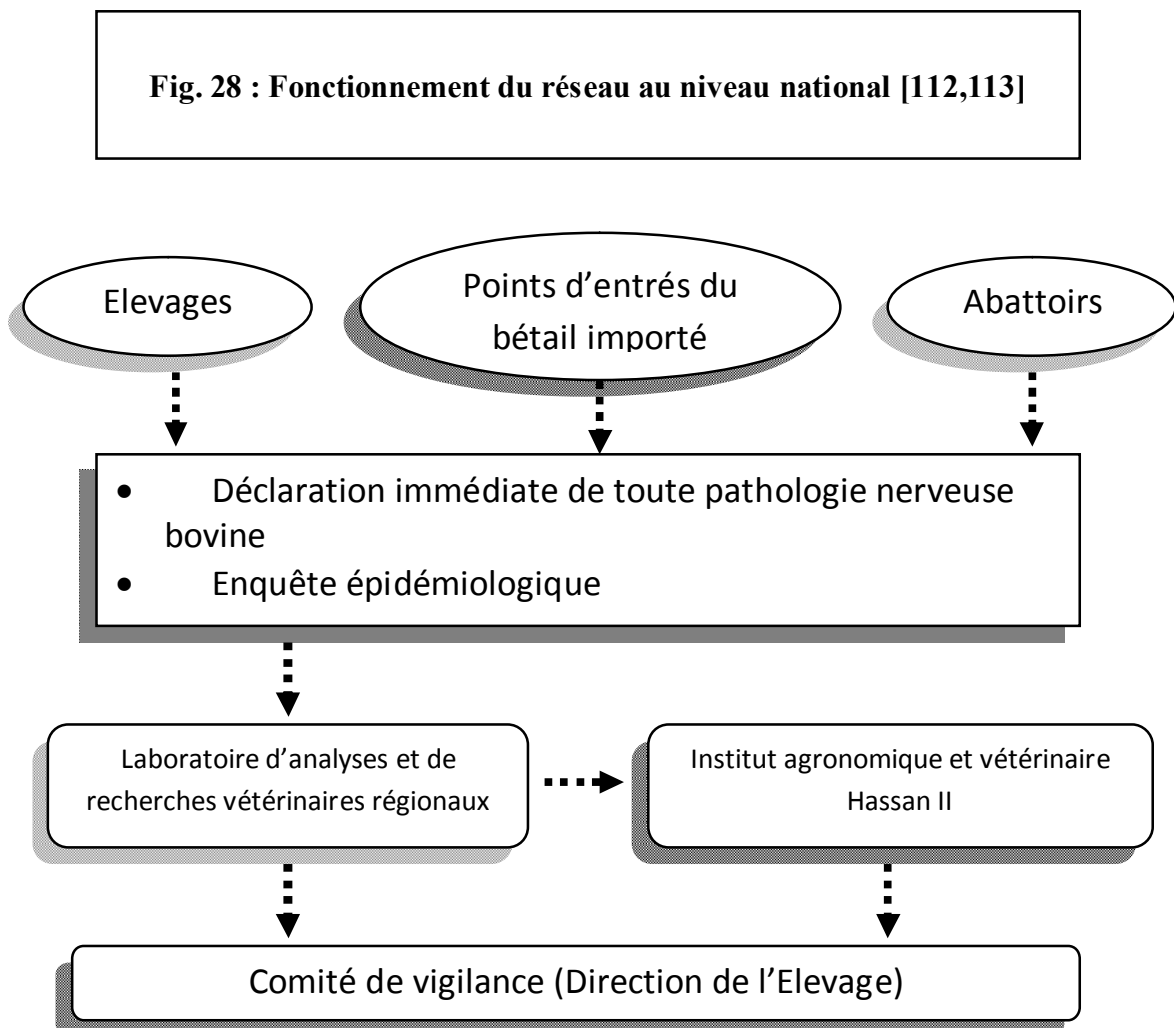
Toute pathologie nerveuse, pouvant rappeler les signes de l'ESB ou la rage sur un bovin, est immédiatement signalée au laboratoire d'analyse et de recherches vétérinaires coiffant la région, chargé de la coordination directe de ce système de surveillance, ainsi que d'une déclaration dans les formes légales aux services vétérinaires. Une fiche d'enquête épidémiologique est communiquée par les voies les plus expresse au dit laboratoire, elle comprend notamment les éléments suivants :

- Identification de l'animal légitimement suspecté ;
- La conduite d'élevage du troupeau ;
- Les effectifs bovins par âge, sexe et race;
- L'origine et l'historique clinique de l'animal.

En cas de mort, la tête du bovin est entièrement acheminée vers le laboratoire régional dans les meilleurs délais possibles, sous réfrigération (4°C) et accompagnée de la fiche épidémiologique. Le reste de prélèvement est utilisé par le laboratoire de référence de l'institut agronomique et vétérinaire Hassan II (département d'anatomie pathologique) pour le diagnostic anatomo-pathologique en cas de non confirmation d'une atteinte par la rage.

• **Au niveau des abattoirs**

Les vétérinaires inspecteurs sont tenus de signaler dans les mêmes formes toute symptomatologie nerveuse relevée à l'examen antémortem sur des bovins présentés à l'abattage. La même procédure de recueil d'informations, de transmission des données et d'envoi des prélèvements est de rigueur dans ce cas. Ainsi, en 2004 un total de 36 prélèvements de bovins ayant manifesté des symptômes nerveux ont fait l'objet d'une recherche de l'ESB, 120 prélèvements de cerveaux de bovins prélevés de façon aléatoire au niveau de certains grands abattoirs. Les investigations de laboratoire entreprises sur ces prélèvements (histopathologie) n'ont pas révélé l'existence d'aucune lésion spécifique attribuable à l'ESB.



### **I-2-2-3. Contrôle des viandes locales et importées**

Avant d'arriver dans l'assiette des consommateurs, la viande est soumise à des contrôles draconiens par les services vétérinaires en France et dans l'Union Européenne, en effet: [114, 115, 116,117]

- ✓ L'utilisation de viande provenant de troupeaux où a été recensé un cas d'ESST est interdite;
- ✓ Tout animal qui est introduit dans un abattoir n'en ressort pas sans avoir été l'objet d'une inspection approfondie par les services vétérinaires. A son arrivée, son identification est vérifiée par l'exploitant de l'abattoir sous le contrôle des services vétérinaires. Si pour une raison quelconque, il y a suspicion de la maladie, le vétérinaire inspecteur peut déjà saisir l'animal abattu;
- ✓ Les installations où sont abattus les animaux sont approuvées et sont inspectées par l'administration vétérinaire;
- ✓ La viande et les produits de viande ne doivent pas contenir : Des MRS; de viande séparée mécaniquement du crâne ou de la colonne vertébrale provenant d'animaux âgés de 30 mois ou plus;
- ✓ Un prélèvement post mortem est effectué sur le tronc cérébral de tous les bovins dont sont issus la viande ou les produits de viande par un agent de l'abattoir. L'identification de l'animal est vérifiée puis le prélèvement est acheminé dans la journée au laboratoire vétérinaire, agréé pour ce type d'analyses. Un cadenas placé sur les rails bloque alors les carcasses et abats dans l'attente des résultats, de 24 à 36 h plus tard. Le service vétérinaire de l'abattoir lève ou non la consigne et la viande peut être découpée, ensachée, étiquetée et envoyée aux clients;

- ✓ pour la viande importée, des mesures de contrôle vétérinaire ont par ailleurs été mises en place pour s'assurer que les importations répondent aux conditions sanitaires fixées par des prescriptions réglementaires internationales et nationales et que cette viande a été jugée propres à la consommation humaine dans les pays d'origine;
- ✓ un système de traçabilité et d'étiquetage de la viande bovine a été mis en place. Il permet le transfert ininterrompu de l'élevage à la distribution, d'informations de nature réglementaire ou volontaire à destination du consommateur, pour assurer sa sécurité alimentaire et l'informer. La procédure de traçabilité s'appuie sur le système d'identification, dotant les animaux d'une véritable carte d'identité individuelle sans laquelle ils ne peuvent pas circuler.

## **II. Prophylaxie spécifique**

Elle vise à réduire le risque de transmission en cas d'apparition, et lors de l'hospitalisation d'un patient suspect ou atteint d'ESST. L'identification des situations nécessitant la mise en place de mesures spécifiques tient compte du risque lié au patient et du risque lié à la nature des actes pratiqués. Ces situations ainsi que la conduite pratique à tenir sont susceptibles d'être modifiées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques. [118]

### **II-1. Situations concernant les patients [36, 118]**

#### **II- 1. 1. Patients atteints ou suspects**

Le diagnostic d'ESST doit être suspecté devant la présence d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission d'au moins un signe clinique neurologique associé à des troubles intellectuels ou psychiatriques et après élimination de toute autre cause.

#### **II-1. 2 Patients présentant un facteur de risque, tel que :**

- antécédents de traitement par hormone de croissance extractive
- antécédents, dans la famille génétique, d'un cas d'ESST liée à une mutation du gène codant pour la PrPc.
- antécédents d'intervention chirurgicale avec ouverture de la dure-mère, notamment intervention neurochirurgicale, ou d'exploration cérébrale invasive (examen stéréotaxique).

#### **II- 1. 3. Patient à risque considéré comme virtuel**

Tout sujet de la population générale sans antécédents particuliers ni symptômes évocateurs d'ESST.

## **II- 2. Situations concernant les actes [36]**

L'évaluation du niveau de risque doit tenir compte du potentiel infectieux des tissus concernés par l'acte pratiqué et de sa nature.

### **II- 2. 1. Niveaux d'infectiosité des tissus**

Les tissus considérés comme infectieux sont, par ordre décroissant d'infectiosité:

- le système nerveux central (y compris l'hypophyse, la dure-mère et le LCR),
- l'oeil et le nerf optique,
- les formations lymphoïdes organisées comportant des centres germinatifs: rate, ganglions lymphatiques, amygdales, appendice, plaques de Peyer (et formations équivalentes du gros intestin, du rectum et du carrefour aérodigestif).

### **II- 2. 2. Actes à risques**

Un acte doit être considéré comme à risque lorsque le ou les dispositifs médicaux utilisés pour cet acte entrent en contact avec des tissus considérés comme infectieux, soit par effraction (ou contact avec une ulcération), soit par contact prolongé (une durée supérieure à 1 heure).

### **II- 2. 3. Actes à risque virtuel**

Toutes les autres interventions et les actes non invasifs.

## **II. 3. Techniques et méthodes [118]**

Les mesures mises en place doivent se limiter à celles préconisées dans les textes réglementaires en vigueur. Elles seront adaptées à l'organisation interne de l'établissement.

### **II- 3. 1. Alerte**

Une procédure d'alerte, permettant une prise en charge adaptée et rapide du patient et de son environnement doit être disponible dans chaque établissement. Cette procédure décrit les modalités de diffusion de l'information et repose sur l'identification médicale des patients atteints ou suspects ou présentant un facteur de risque. Cette procédure peut également désigner un neurologue référent pour l'établissement à qui peut être présenté tout patient suspect. En cas de patient atteint ou suspect, une déclaration doit être effectuée auprès des départements sanitaires concernés.

### **II- 3. 2. Soins du patient**

La conduite à tenir lors des soins d'un patient atteint ou suspect d'ESST repose sur le respect des précautions « standard ». Les déchets d'activité de soins souillés par du LCR ainsi que les fragments de tissus ou les pièces anatomiques considérés comme infectieux seront éliminés par incinération à très haute température (>800°C) dans une filière d'élimination des déchets à risque infectieux.

### **II. 3. 3. Traitement du matériel**

Des recommandations et des procédures, conformément à la législation en vigueur, concernant le choix et le traitement du matériel doivent être établies par le pharmacien de l'établissement en collaboration avec l'équipe d'hygiène et le

CLIN (Comité de lutte contre les infections nosocomiales) (**Tableau VI**). Pour les actes comportant un contact avec les tissus considérés comme infectieux, les dispositifs médicaux à usage unique ou munis d'une protection à usage unique sont à privilégier. Ces déchets sont à éliminer selon la filière spécifique citée ci-dessus. Pour le matériel recyclable, le choix de la procédure de traitement sera adapté en fonction du patient et de la nature de l'acte. Dans le cadre de la traçabilité des actes invasifs, une attention toute particulière doit être portée aux actes subis par les patients suspects ou atteints.

**Tableau VI : Choix de la procédure d'inactivation des ATNC pour les dispositifs médicaux recyclables [118]**

| <p><b>CATEGORIE 1</b></p> <p>Patient « standard »<br/>(= <u>sans</u> facteur de risque)</p> <p>Matériel utilisé dans un acte à risque</p>  | <p><b>CATEGORIE 2</b></p> <p>Patient présentant un facteur de risque d'ESST « classique »<br/>(antécédents de traitement par hormone de croissance, antécédents génétiques, antécédents d'interventions neurochirurgicale à risque)</p> <p>Matériel utilisé dans un acte à risque</p> |  | <p><b>CATEGORIE 3</b></p> <p>Patient atteint ou suspect de maladie de Creutzfeldt-Jakob</p> <p>Matériel utilisé pour tout acte<br/>(y compris avec un tissu de faible infectiosité selon l'OMS)</p>                                 |
|--|---|--|---|
|  | <p>concernant<br/>le tissu lymphoïde</p>  | <p>concernant<br/>le système nerveux central, l'œil</p>  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procédé du groupe III</li> <li>- Si le matériel ne supporte aucun procédé du groupe III : double nettoyage + procédé du groupe II</li> <li>- <u>A défaut, et uniquement pour le matériel qui ne nécessite pas d'être stérile</u> : double nettoyage + procédé du groupe I (en évitant dès que possible les procédés qui fixent l'infectiosité)</li> </ul> | <p>Même traitement que pour la <b>catégorie 1</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procédé du groupe <b>IV</b></li> <li>- Si impossible (matériel thermosensible) : procédure renforcée d'inactivation par la soude <u>2 M</u></li> <li>- A défaut : <b>DESTRUCTION</b> sauf pour les dispositifs ophtalmologiques en contact <u>bref</u> avec la cornée qui peuvent être traités par un procédé du groupe III (ou du groupe II après double nettoyage)</li> </ul> | <p>SEQUESTRATION après deux nettoyages manuels successifs</p> <p>☞ Si diagnostic confirmé : <b>DESTRUCTION</b></p> <p>☞ Si diagnostic <u>NON</u> confirmé : Réutilisation selon la procédure décrite pour la <b>catégorie 1</b></p> |



## *Conclusion*



L'agent induisant les ESST constituent encore l'objet de nombreux débats et ses propriétés atypiques tant biologique que physico-chimiques obligent à reconsidérer en bloc des concepts régissant actuellement la microbiologie et notre appréhension de la propagation de l'information à l'échelon moléculaire.

L'individualisation de ces ESST, ou plus largement de ces maladies à prion, à aussi le mérite, indépendamment de l'intérêt scientifique majeur qu'elle suscite et que représente le concept de prion, de rappeler le danger potentiel de ces agents infectieux.

Les nouveaux outils de diagnostic biologique ayant pour objectif ultime de permettre un diagnostic peu invasif, anté-mortem et si possible préclinique de la maladie. L'apparition de perspective en matière de thérapeutique des maladies à prions implique que le diagnostic soit particulièrement sensible et spécifique et le plus précoce possible. Une voie d'avenir est bien sûr représentée par le développement de tests de détection direct dans les liquides biologiques. Par ailleurs, une meilleure connaissance de l'agent pourrait permettre de mieux connaître ces maladies et de mieux les diagnostiquer.

Pour l'avenir, en attendant la levée des incertitudes sur la nature de ces agents pathogène, l'application de mesures de prévention de bon sens semble capitale. Si les maladies à prions restent rares, leur évolution dramatique, la longueur de leur période d'incubation, l'inefficacité des traitements disponibles justifient les mesures prises, en France. Au Maroc, des mesures de prévention ont certes été prises en arrêtant l'importation des bovins et des viandes bovines des pays infectés, mais sont-elles réellement efficaces vu l'apparition de nouveau cas d'ESB dans des pays sensés être indemnes et compte tenu de

l'inétanchéité de nos frontières face aux produits alimentaires, ajouté à cela les mouvements de population entre le Maroc et les différents pays de l'Europe ?

De ce fait, nous nous proposons à travers ce travail de faire un inventaire général sur les risques de transmissions et les modalités de prévention mises en œuvre pour lutter contre ces pathologies, ainsi qu'une présentation du système de veille sanitaire actuellement adopté en Europe et la procédure nationale de vigilance sanitaire préconisée au Maroc.



## *Résumé*



## **RESUME**

**Titre** : Actualités dans la prise en charge des patients atteints d'agents transmissibles non conventionnels

**Auteur** : HAMMANI Adnane.

**Mots clés** : Prions, Maladie de Creutzfeldt-Jakob, Insomnie fatale familiale, Encéphalopathies, IRM cérébrale.

Les agents transmissibles non conventionnels, responsables des maladies à prions ou encéphalopathies spongiformes transmissibles, sont des maladies humaines et animales, connues de longue date et ayant la caractéristique particulière d'être transmissibles naturellement ou expérimentalement.

Elles se définissent aussi par leur rareté, leur longue durée d'incubation, leur évolution fatale sans rémission, sans aucune réaction inflammatoire ou immunitaire détectable et par des lésions cérébrales qui associent spongiose, raréfaction neuronale et gliose astrocytaire.

Chez l'homme, on distingue des formes sporadiques, génétiques et infectieuses, et s'expriment sur le plan symptomatique par des signes neurologiques touchant surtout les domaines de la cognition et de la motricité.

Leur diagnostic est parfois difficile. En plus de l'électroencéphalogramme(EEG) et de l'examen du liquide cébrospinal (LCS) avec détection de la protéine 14-3-3, l'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) permet souvent de fournir des éléments en faveur du diagnostic dont la certitude n'est cependant apportée que par l'examen anatomopathologique du cerveau.

Sur le plan pratique, leur diagnostic permet la mise en place de mesures de prévention visant à éviter une transmission secondaire, l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques et la mise en place d'un conseil génétique dans les formes familiales.

Il n'y a actuellement aucun traitement ayant prouvé son efficacité contre les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). Il reste donc à l'heure actuelle largement symptomatique et préventif.

## **SUMMARY**

**Title:** News in the management of patients with non-conventional transmissible agents.

**Author:** Adnane HAMMANI .

**Keywords :** Prions, Creutzfeldt-Jakob disease, fatal familial insomnia, encephalopathy, brain MRI.

The unconventional transmissible agents responsible for prion diseases or transmissible spongiform encephalopathy , are human and animal diseases, long known and having the particular characteristic of being transmitted naturally or experimentally.

They are also defined by their rarity, their long incubation period, their fatal without mercy, without any inflammatory or immune response detectable by brain lesions that involve spongiosis, neuronal rarefaction and astrocytic gliosis.

In humans, there are forms of sporadic, genetic and infectious diseases, and are expressed in terms of symptomatic neurological signs affecting mainly the areas of cognition and motor skills.

Their diagnosis is sometimes difficult. In addition to the electroencephalogram (EEG) and examination of cerebrospinal fluid (CSF) with detection of the 14-3-3 protein, the brain magnetic resonance imaging (MRI) can often provide evidence in favor of diagnosis with certainty, however, is made only by histological examination of the brain.

In practical terms, their diagnosis allows the implementation of preventive measures to prevent secondary transmission, inclusion in treatment protocols and the development of genetic counseling in familial forms.

There is currently no treatment with proven efficacy against transmissible spongiform encephalopathy (TSE). It remains at present largely symptomatic and preventive.

## ملخص

**العنوان:** الجديد في علاج المرضى الذين يعانون من عوامل معدية غير الاصطلاحية.

**الكاتب:** عدنان حماني.


**الكلمات الرئيسية:** البريونات، مرض كروتزفيلد-جاكوب، والأرق العائلي القاتل، وأمراض المخ، تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي

العناصر المعدية غير الاصطلاحية ، المسؤولة عن الاعتلال الاسفنجي أو أمراض بريون أمراض الإنسان والحيوان، ومن المعروف منذ فترة طويلة ووجود الخاصية المحددة لإرسالها بطبيعة الحال أو تجريبيا.


وتعرف أيضا من قبل ندرتها ، فترة حضانة طويلة، ما تهدد الحياة دون رجعة، ودون لا التهابي استجابة أو المناعة التتمية القابلة للاكتشاف وتلف الدماغ التي تجمع بين سبونجوسيس وفقدان الخلايا العصبية والدباق أستروسيستيك في البشر، وتميز أشكال متفرقة والوراثية والمعدية، والكلام على مستوى الأعراض بعلامات عصبية خاصة مجالات الإدراك والحركية.

من الصعب في بعض الأحيان التشخيص. بالإضافة إلى التخطيط الدماغي (EEG) وفحص للسائل النخاعي (LCS) مع الكشف عن البروتين 14-3-3، التصوير بالرنين المغناطيسي (التصوير بالرنين المغناطيسي) للدماغ يمكن غالباً تقديم الأدلة للتشخيص مع اليقين هو مع ذلك بأمراض المخ. على الصعيد العملي، يسمح بالتشخيص لتنفيذ التدابير الوقائية لمنع انتقال العدوى الثانوية، وإدراجها في البروتوكولات العلاجية والمشورة الوراثية في أشكال الأسرة.

لا يوجد حالياً أي علاج أثبت فعاليته ضد الاعتلال الاسفنجي (الاسفنجي). يبقى ذلك حالياً إلى حد كبير عرضي ووقائي.



*Références  
bibliographiques*



- [1] **P. Deslys.** Prions et risque pour la transfusion sanguine le point en 2003. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). *Transfusion clinique et biologique*, (2003), 10, 113-125
- [2] **P. Beauvais, T. Billette de Villemeur.** Maladies à prions ou encéphalopathies spongiformes transmissibles. *Encycl. Méd. Chir.* (Elsevier, Paris), *Neurologie*, (1999), 17-056-A-40, p. 16
- [3] **P. Davous.** Maladies à prions. *Encycl. Méd. Chir.* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, (2003), 5-0910., p7)
- [4] **JC Lmahieu, A. Decoster.** Les Agents transmissibles non conventionnels, (2001), p: 3-7).
- [5] **J. Cuillé, PL. Chelle.** Pathologie animale : la maladie dite de la tremblante du mouton est-elle inoculable? *C. R. Acad. Sci*, (1936), 203:1552-1554
- [6] **S. Prusiner. Proc. Nath. Acad Sci USA**, (1998), 95: 13363-13383)
- [7] **AC. Ghani, NM. Ferguson, CA. Donnelly, RM. Anderson.** Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature*, (2000), 406:583-4.
- [8] **A. Alperovitch, N. Delasnerie-Laupâtre, JP. Brandel, D. Salomon.** La maladie de Creutzfeldt-Jacob en France (1999-2002), (2002), P. 6

- [9] site Internet de l'Agence France-Presse (AFP):  
[www.afp.com/francais/home](http://www.afp.com/francais/home)
- [10] **D. Dorment.** Les risques alimentaire liés aux agents transmissibles non" conventionnels (ATNC). Dossier scientifique, Revue française des laboratoires. (Elsevier, Paris), (2002), N°348, p: 45
- [11] **C. Le Bacle, I. Balty, G. Dornier.** Les prions d'origine animale en milieu de travail. Publication INRS, ED 5017, (2002), p: 1-4)
- [12] **D. Dorment.** Encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ou maladies à prions. Encycl. Méd. Chir. ((Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). Maladies infectieuses, (2004), 1: 99-127)
- [13] **D. Riesner, K. Kellings, K. Post, H. Wille, H. Serban, D. Groth, MA. Baldwin, S. Prusiner.** Disruption of prion rods generates 10-nm spherical particles having high alpha-helical content and lacking scrapie infectivity, J Virol, (1996), 70: 1714-1722.
- [14] **S. Prusiner.** Prion biology and diseases. In: Court L, Dodet B eds. TSSE: prion diseases. Paris : Elsevier, (1996), p: 209-228)
- [15] **K. Pan, M. Baldwin, J. Nguyen et al.** Conversion of á-helices into â-sheets features in the formation of the scrapie prion protein. Proc Natl Acad Sci USA, (1993), 90 : 10962-10966)
- [16] **R. Riek, S. Hornemann, G. Wider et al.** NMR structure of the mouse prion protein domain PrP 121-231. Nature, (1996), 382: 180-182)

- [17] **JP. Brandel.** Les maladies a prions. Cahier de formation, Biologie médicale. N°12 novembre, (1998), p: 41
- [18] **J. Chabry.** Introduction aux encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, (2004), p: 5
- [19] **JB. Picoux.** Les maladies à prions. Cahier de formation, Biologie médicale. N°12 novembre, (1998), p: 20
- [20] **Wickner et al. Current Biol, (2000), 10: 335-7)**
- [21] **Tuite, Cell, (2000), 100: 289-92)**
- [22] **P.Sarradin, P. Berthon, F. Lantier.** Le point sur l'épidémiologie et la physiopathologie des encéphalopathies spongiformes des ruminants. INRA Prod. Anim, (1997), 10 (2):123-132)
- [23] **RM. Anderson, CA. Donnelly, NM. Ferguson, ME. Woolhouse, JC. Watt, HJ. Udy, S. MaWhinney, SP. Dunstan, TR. Southwood, JW. Wilesmith, JB. Ryan, LJ. Hoinville, JE. Hillerton, AR. Austin, GA. Wells G.** Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. Nature, (1996), 382:779-788.
- [24] **JY. Cesbron, C. Lemaire, J. Gagnon.** Comment se propage l'infection. Biofutur hors série. Avril, (2001), p.37-40).

- [25] **ND. Lauprêtre, D. Salamon.** Maladie de Creutzfeldt-Jacob et maladies apparentées: données épidémio-clinique. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). Journal de pédiatrie et de puériculture, (2002) ,15: 326-32
- [26] **D. Dorment.** Les agents transmissibles non conventionnels, ou prions: risque pour la santé publique. Tribune (les infections liées aux soins médicaux). adsp N° 38 mars, (2002), p.66
- [27] **R. Zemmama.** La transmission des prions. Les cahiers de médecin, tomeII N°14, octobre, (1998), p.19
- [28] **J.P. Brandela, D. Salomonb, A. Alperovitchb.** Epidémiologie de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jacob en France. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). Transfusion Clinique et Biologique, (2006), 13: 304–306)
- [29] **JJ. Lefrère.** Le risque de contamination par le prion lors de la transfusion de produits sanguins labiles. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés).Transfusion Clinique et Biologique, (2007), 28 14: 25–34)
- [30] **P.Brown, M. Preece, JP. Brandel, L. Mc Shane, I. Zerr, A Fletcher and al.** Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millemium. Neurology, (2000), 55:1075-1081)
- [31] **C. Chapuis.**Prévention du risque infectieux en endoscopie digestif. Hépatogastro, (2006), 13(4): 267-74).

- [32] **A. Michèle et collaborateurs.** Endoscopie chirurgicale, guide de bonnes pratiques. Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (C.CLIN) de l'interrégion Paris-Nord, (2000), p10
- [33] **RG. Will, JW. Ironside, M Zeidler, SN. Cousens, K. Estibeiro, A. Alperovitch, et al.** A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, (1996), 347: 921-5.
- [34] **RG. Will. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. Br Med Bull, (2003), 66:255-65)**
- [35] **RH. Jones, R. Knigh, RG. Will, S. Cousens, PG. Smith, WB. Matthews.** Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a casecontrol study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (1988), 51: 1113-1119)
- [36] Circulaire DGS/5 C/DHOS/E 2 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 p: 7- 8
- [37] **A. Tber, K. Laghzaoui.** Connaissances actuelles sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles animales. Les cahiers des médecins tome II-N° 14- octobre, (1998), p: 7

- [38] **N.Midafi, B.Moutawakil, M.Bourezgui, H.Fadel, Z.Sekkat, MA.Rafai, M.Karkouri, H.Dehti, M.Chafiq, S.Mouwafaq, S.Nadifi, I.Slassi.** Maladie de Creutzfeldt-Jakob : risque et veille sanitaire. RESUMES DES COMMUNICATIONS ORALES- Partie 2, (2004), p: 5
- [39] <http://www.panapress.com/paysindexlat.asp?codepays=fr034&page=10>,
- [40] **J. Chatelain, N. Delasnerie-Laupretre, MH. Lemaire.** Cluster of Creutzfeldt-Jakob disease in France associated with the codon 200 mutation in the prion protein gene. Eur J Neurol, (1998), 5: 375-9.),
- [41] **S. Matsui, T. Sadaike, C. Hamada, M. Fukushima.** Creutzfeldt-Jakob disease and cadaveric dura mater grafts in Japan : an updated analysis of incubation time. Neuroepidemiology, (2005), 24 (1-2): 22-5.)
- [42] **JY. Cesbron, C. Lemaire, J. Gagnon** comment se propage l'infection, Biofutur hors série avril,(2001), p:37-40)
- [43] **C. Eklund et al. J. Infect. Dis,** (1967), 117(1), p: 15-22)
- [44] **P. Aucouturier, F. Geissmann, D. Damotte, GP. Saborio, HC. Meeker, R. Kacsak et al.** Infected dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie. J Clin Invest, (2001), 108:703–708.

- [45] **NA. Mabbott, F. Mackay, F. Minns, ME. Bruce.** Temporary inactivation of follicular dendritic cells delays neuroinvasion of scrapie. *Nat Med*, (2000), 6(7):719-20. (Réf: JY. Cesbron, C. Lemaire, J. Gagnon comment se propage l'infection, *Biofutur* hors série avril, (2001), p: 37-40)
- [46] **T. Blättler, S. Brandner, A. Raeber, MA. Klein, T. Volgtländer, C. Weissmann et al.** PrP-expressing tissue required for transfert of scrapie infectivity from spleen to brain. *Nature*,(1997), 389:69–73
- [47] **J. Follet, C. Lemaire-Vieille, F. Blanquet-Grossard, V. Podevin-Dimster, S. Lehmann, JP. Chauvin et al.** PrP expression and replication by Schwann cells: implication in prion spreading. *J Virol*, (2002), 76:2434–2439.
- [48] **SJ. Collins, VA. Lawson, CL. Masters.** Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet*, (2004), 363(9402):51-61.
- [49] **K. Peoc'h, M. Hebert, S. Chasseigneaux, S. Léandre, M. Lenne, P. Beaudry, J.-M. Launay, J.-L. Laplanche.** Diagnostic des maladies a prions humaines: quel rôle pour le biologiste. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson SAS, Paris, tous droits réservés). *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, (2006), 21: 369–374.
- [50] **JL. Laplanche.** Maladie a prions. Cahier de formation. *Biologie médicale* N° 12 novembre, (1998), p.: 53-67

- [51] **Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, et al.** Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* **1996**;46:1287-91.
- [52] **Linsell L, Cousens SN, Smith PG, Knight RS, Zeidler M, Stewart G, et al.** A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of clustering. *Neurology* **2004**;63:2077-83.
- [53] **Laplanche JL, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Chatelain J, Beaudry P, Alpérovitch A, et al.** Molecular genetics of prion diseases in France. *Neurology* **1994**;44:2347-51.
- [54] **Will RG.** A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* **1996**;347:921-5.
- [55] **Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY.** Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* **2001**;294:1726-8.
- [56] **Cooper JD, Bird SM.** Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from UK dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and post-1969 birth cohorts. *Int J Epidemiol* **2003**;32:784-91.
- [57] **Parchi P.** Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* **1999**; 46:224-33.

- [58] **Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S.** Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* **2000**;57:1751-7.
- [59] **Shiga Y.** Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* **2004**;63:443-9.
- [60] **Kallenberg K.** Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* **2006**;27:1459-62.
- [61] **Court L, Bert J.** Electrophysiological approach of transmissible encephalopathies or prion diseases. *Pathol Biol* **1995**;43:25-42.
- [62] **Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Richard S, Launay JM, et al.** 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **1999**;10:40-6.
- [63] **Hsich G, Kinney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG.** The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* **1996**;335:924-30.
- [64] **Peoc'h K, Schroder HC, Laplanche JL, Ramljak S, Muller WE.** Determination of 14-3-3 protein levels in cerebrospinal fluid from Creutzfeldt-Jakob patients by a highly sensitive capture assay. *Neurosci Lett* **2001**;301:167-70.

- [65] **Laplanche JL, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Chatelain J, Beaudry P, Alpérovitch A, et al.** Molecular genetics of prion diseases in France. *Neurology* **1994**;44:2347-51.
- [66] **Parchi P.** Molecular basis of phenotypic variability in sporadic **Creutzfeldt-Jakob disease**. *Ann Neurol* **1996**;39:767-78.
- [67] **Haïk S, Brandel JP, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Peoc'h K, Laplanche JL, et al.** Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* **2000**;55: 1401-4.
- [68] **Peoc'h K, Beaudry P, Laupretre N, Laplanche JL.** CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* **2002**; 58:509-10.
- [69] **Tranchant C, Warter JM.** **Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome**. *Rev Neurol* **1998**;154:152-7.
- [70] **Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E.** **Familial and sporadic fatal insomnia**. *Lancet Neurol* **2003**;2:167-76.
- [71] **Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al.** Genetic prion disease: the EUROCCJD experience. *Hum Genet* **2005**;118:166-74.
- [72] **Sforza E.** Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia. Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalogr Clin Neurol* **1995**;94:398-405.

- [73] **Billette de Villemeur T, Beauvais P, Gourmelen M, Richardet JM.** Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone. *Lancet* **1991**;337:864-5.
- [74] **Brandel JP.** Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet* **2003**;362:128-30.
- [75] **Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A, Soubrié C, Alpérovitch A, Tardieu M, et al.** Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. *Neurology* **1996**;47:690-5.
- [76] **Brandel JP, Peoc'h K, Beaudry P, Welaratne A, Bottos C, Agid Y, et al.** 14-3-3 protein cerebrospinal fluid detection in human growth hormone-treated Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann Neurol* **2001**;49: 257-60.
- [77] **Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, Macleod MA, et al.** The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* **2000**;355:1412-8.
- [78] **Haïk S, Brandel JP, Oppenheim C, Sazdovitch V, Dormont D, Hauw JJ, et al.** Sporadic CJD clinically mimicking variant CJD with bilateral increased signal in the pulvinar. *Neurology* **2002**;58:148-9.

- [79] **Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, et al.** Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2001**;70:744-8.
- [80] **Haïk S, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al.** Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. *Neurology* **2004**;63:2413-5.
- [81] **Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, et al.** Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* **2004**;78:4999- 5006.
- [82] **Forloni G, Iussich S, Awan T, Colombo L, Angeretti N, Girola L, et al.** Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* **2002**;99:10849-54.
- [83] **De Luigi A.** The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS ONE* **2008**;3:e1888.
- [84] **EM. Sigurdsson, Sy MS, Li R, H. Scholtzova, RJ. Kascsak, R. Kascsak, R. Carp, HC. Meeker, B. Frangion, T Wisniewski.** Anti-prion antibodies for prophylaxis following prion exposure in mice. *Neurosci Lett*, **(2003)** 336: 185-7]

- [85] **AR. White, SH. Hawke.** Immunotherapy as a therapeutic treatment for neurodegenerative disorders. *J Neurochem*, (2003), 87:801-808.).
- [86] **M, Enari, E. Flechsig, C.Weissmann.** Scrapie prion protein accumulation by scrapie-infected neuroblastoma cells abrogated by exposure to a prion protein antibody. *Proc Natl Acad Sci USA*, (2001), 98:9295-9299
- [87] **FL. Heppner, C. Musahl, I. Arrighi, MA. Klein, T. Rulicke, B. Oesch, RM. Zinkernage,** U Kalinke, A. Aguzzi, Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science*,( 2001), 294:178-182).
- [88] **KL. Brown, J. Brown, DL. Ritchie, J. Sales, JR. Fraser.** Fetal cell grafts provide long-term protection against scrapie induced neuronal loss. *Neuroreport*, (2001), 12:77-82)
- [89] **C. Crozet, Y. Lin, C. Mettling, P. Corbeau, S. Lehmann, V. Perrier.** Inhibition of PrPSc replication by lentiviral gene transfer of dominant negative PrP variante.*J.CellScience*,(2004),117:5591-5597.
- [90] **AG. Dickinson, DM. Taylor.** Resistance of scrapie agent to decontamination. *N Engl J Med*, (1978), 299: 1413-4
- [91] **P. Brown et al.** Conservation of infectivity in purified fibrillary extracts of scrapie-infected hamster brain after sequential enzymatic digestion or polyacrylamide gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA*, (1990), 87: 7240-4.

- [92] **F. Taguchi et al.** Proposal for a procedure for complete inactivation of the Creutzfeldt- Jakob disease agent. *Arch Virol*, (1991), 119: 297-301
- [93] **C. Bellinger-Kawahara et al.** Purified scrapie prions resist inactivation by UV irradiation. *J Virol*, (1991) 61: 159-66
- [94] **CJ. Gibbs et al.** Unusual resistance to ionizing radiation of the viruses of kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and scrapie. *Proc Natl Acad Sci USA*, (1978), 75: 6268-70
- [95] **B. Spire et all.** Inactivation of lymphadenopathy-associated virus by heat, gamma rays, and ultraviolet light. *Lancet*, (1985), 1: 188-9
- [96] **A. Richard, M. Sixou, P. Sabatier.** Apport des technologies plasma dans la stérilisation médicale. *La revue trimestrielle du reseau ecrin – n°55*, (2005), p20-21
- [97] Stérilisation en phase plasma. Guide technique d'hygiène hospitalière, (2004), C. CLIN Sud-Est. Fiche n° 4.06. P: 1 /4
- [98] <http://www.sterrad.com>
- [99] **DM. Taylor, H. Fraser, I. McConnell, DA. Brown, KL. Brown, KA. Lamza, GR. Smith.** Decontamination studies with the agents of bovine spongiform encephalopathy and scrapie. *Arch Virol*, (1994), 139: 313-26

- [100] **RH. Kimberlin, CA. Walker, GC. Millson, DM. Taylor, PA. Robertson, AH. Tomlinson AH, AG. Dickinson.** Disinfection studies with two strains of mouse-passaged scrapie agent. Guidelines for Creutzfeldt-Jakob and related agents. *J Neurol Sci*,( **1983**), 59: 355-69
- [101] **SB. Prusiner, DF. Groth, SP. Cochran, FR. Masiarz, MP. McKinley, HM. Martinez.** Molecular properties, partial purification, and assay by incubation period measurements of the hamster scrapie agent. *Biochemistry*,(1980), 19: 4883-91
- [102] **DR. Ernst, RE. Race.** Comparative analysis of scrapie agent inactivation methods. *J Virol Methods*,( **1993**), 41: 193-201
- [103] **G. Fichet, E. Comoy, C. Duval, K. Antloga, C. Dehen, A. Charbonnier, G. McDonnell, P. Brown, CI. Lasmezas, JP. Deslys.** Novel methods for disinfection of prioncontaminated medical devices. *Lancet*, (2004), 364: 521-6
- [104] **G. Fichet, E. Comoy, C. Duval, K. Antloga, C. Dehen, A. Charbonnier, G. McDonnell, P. Brown, CI. Lasmezas, JP. Deslys.** Novel methods for disinfection of prioncontaminated medical devices. *Lancet*, (2004), 364: 521-6
- [105] **L. Manuelidis.** Decontamination of Creutzfeldt-Jakob disease and other transmissible agents. *J Neurovirol*, (1997), 3: 62-5

- [106] **A. Sampil, H. Ouaabou, H. Aliouate.** Prevention strategy against NCTA (non-conventional transmissible agents) or PRION in the hospitals of Rabat. Rabat, Morocco, Institut de Formation aux Carrieres de Santé, (2001), [10] , 26, [17] p.
- [107] Encéphalopathie spongiforme bovine: Annonce d'un plan global en 7 points (France). Les cahiers du médecin. Tome IV-N° 37janvier, (2001), p. 25
- [108] Recommandation de l'OIE. Les cahiers de médecin. Tome II- N° 14.octobre, (1998), p.24
- [109] **GA. Wells, SA. Hawkins, RB. Green, AR. Austin, I. Dexter, YI. Spencer et al.** Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. Vet Rec, (1998), 142: 103-106
- [110] Sites Internet de l'AFSSAPS : [http : //www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)
- [111] Site Internet de la DG SANCO de l'Union européenne : [http : //europa.eu.int/comm/dgs/health\\_consumer/index\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/index_en.htm)). Le retrait systématique et obligatoire du système nerveux central des bovins de plus de 12 mois de la chaîne alimentaire.
- [112] **El Mehdi Haddou.** Protection accrue de la santé des animaux contre l'ESB. Réseau d'alerte et d'information. Revu d'épidémiosurveillance animale du RAISO.bilan, (2006), P.27
- [113] Santé animale mondiale. Maladies de la liste A. (2004), p: 3

- [114] **A. Taber, K. Laghzaoui.** Epidémiologie de l'ESB au Maroc. Les cahiers de médecine. Tome II- N°14- octobre, (1998), p. 22
- [115] [http:// www.inspection.gc.ca](http://www.inspection.gc.ca)
- [116] [http://www.laterredecheznous.com/news/archivestory.php/aid/91/La viande suivie %E0 la trace.html](http://www.laterredecheznous.com/news/archivestory.php/aid/91/La_viande_suivie_%E0_la_trace.html)
- [117] <http://www.agriculture.gouve.fr>
- [118] <http://www.civ-viand>
- [119] conduite à tenir devant un risque de transmission de la MCJ. Guide technique d'Hygiène Hospitalière, (2004), CLIN Sud-Est . Fiche n° 9.06. p : 1-2

## *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 الرحمن 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 بوانح 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## المستجدات في علاج المرضى الذين يعانون من عوامل معدية غير اصطلاحية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 14 دجنبر 2012

من طرفه

**السيد: عدنان حماني**

المزاد في: 28 يونيو 1986 بطنجة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** البريونات - مرض كروتزفيلد - جاكوب الأرق العائلي القاتل -  
أمراض المخ - تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرفة

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد بورزة

أعضاء

أستاذ في أمراض الجهاز العصبي

السيدة: نوال شرقاوي

أستاذة في الصيدلة الغالينكية