



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



Année : 2023

Thèse N° : 112

## **MALADIE DE CREUTZFELDT JAKOB ENTRE LA TRANSMISSION ET LE DÉPISTAGE, À PROPOS D'UN CAS.**

*Thèse*

*Présentée et soutenue publiquement le:    /    / 2023*

PAR

**Madame AAMMI Maha**

*Née le 17 Janvier 1997 à Rabat*

*Médecin Interne au CHU Ibn Sina de Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Maladie de Creutzfeldt Jakob - Encéphalopathie subaigue spongiforme transmissible - prion - Dispositifs médicaux réutilisables

**Membres du Jury** :

**Monsieur Badre eddine LMIMOUNI**

Professeur de Parasitologie-mycologie

**Président**

**Monsieur Soufiane DERRAJI**

Professeur en Pharmacie clinique

**Rapporteur**

**Monsieur Ahmed BOURAZZA**

Professeur de Neurologie

**Juge**

**Madame Jihane BELAYACHI**

Professeur de Réanimation médicale

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ  
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ  
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ORGANISATION DÉCANALE :**

**Doyen**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA**

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

**Chef du Service des Affaires Administratives**

Mr. Abdellah KHALED

**Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

**Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**

Mr. Najib MOUNIR

**Chef du service des Finances**

Mr. Rachid BENNIS

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

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

Médecine interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

### Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

### FMPA

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

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

\*Enseignant militaire

### **Mars 1994**

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

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

### **Novembre 1997**

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

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

\*Enseignant militaire

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Ne Urologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <a href="#">Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</a>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <a href="#">Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</a>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <a href="#">Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</a>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <a href="#">V-D. Aff Acad.</a>
<b>Est.</b>	
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale

\*Enseignant militaire

Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

### **Meknès**

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

### **Janvier 2004**

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

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

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie

\*Enseignant militaire

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

#### **Marr.**

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

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

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique

\*Enseignant militaire

Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie Médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

\*Enseignant militaire

Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

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

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie

\*Enseignant militaire

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

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\* Toxicologie

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. FILALI Karim*	Anesthésie-Réanimation <b>Dir. ERSSM</b>
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génécologie-Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa*	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L

\*Enseignant militaire

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
-----------------	-------------------------------------

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie--Cytogénétique

#### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Génycologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noul*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. Khibri Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

\*Enseignant militaire

# **DEDICACES**



*À ma raison de vivre, ma chère maman, Essahli Zhour*


*Je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi au cours de ma vie. Tu as été ma source de soutien et de réconfort tout au long des années, et je ne saurais jamais assez te dire à quel point je suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés.*

*Ta force, ton courage et ta détermination m'ont inspirée et m'ont aidée à devenir la personne que je suis aujourd'hui. Tu as sacrifié tant de choses pour moi, pour que je puisse avoir une vie heureuse et épanouissante, et je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout cela.*

*Je me souviens des moments difficiles que nous avons traversés ensemble, et de la façon dont tu as toujours su trouver les mots justes pour me remonter le moral. Tu es une source d'amour et de bienveillance, et ta présence dans ma vie est une bénédiction.*

*Je suis fière d'être ta fille, et je suis honorée d'avoir la chance de te dédier ma réussite. Tout ce que j'ai accompli jusqu'à présent est le fruit de ton amour et de ton dévouement, et je ne saurais jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Je t'aime plus que tout au monde, maman, et je suis tellement reconnaissante de t'avoir dans ma vie.*






*A mon frere Zouhair (Zozo),*

*Alors que je m'assois pour écrire cette dédicace en ton honneur, je me rends compte que j'ai du mal à exprimer tout ce que tu représentes pour moi petit frère. Tu as été une source inébranlable de soutien tout au long de ma vie.*

*Tu m'as montré ce que signifie être un vrai ami, un frère aimant, et un être humain gentil et compatissant. Je suis tellement fière de t'avoir dans ma vie, et je veux que tu saches que je t'aime plus que les mots ne pourraient jamais exprimer.*

*Merci d'être le merveilleux frère que tu es, et pour toutes les façons dont tu as rendu ma vie meilleure.*





*A mon cher frère Oussama et sa femme Sara,*

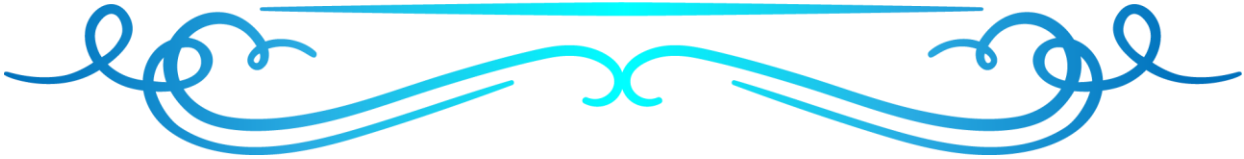
*Merci d'être présents dans ma vie et pour l'amour et le soutien que vous m'apportez. Votre amitié et votre soutien sont inestimables pour moi, et je suis reconnaissante de vous avoir dans ma vie. Je vous aime profondément.*

*A Dr. Arab et Dr. Elkaisoumi,*

*Je tiens à vous remercier du fond du cœur d'avoir été une source d'inspiration et d'encouragement tout au long de ma vie et de mes années d'études . Vos précieux conseils et orientations avisés dans tous les domaines de la vie m'ont énormément aider à surmonter les moments difficiles et de faire les bons choix*

*Je vous considère l'exemple parfait d' un médecin qui traite les patients avec humanité et conscience. Vous m'aviez inspirer des l'enfance , pour cela je vous dédie cette thèse avec beaucoup d'amour.*

*Je vous dois toute la gratitude pour votre grande générosité et votre guidance pour moi et ma famille et pour cela je serai éternellement reconnaissante.*





*A ma cousine Houda,*

*Merci pour ta présence et tes encouragements. Tu tiens une place privilégiée dans mon cœur. Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

*A mes tantes et oncles*

*Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre soutien et votre présence dans ma vie. Votre bienveillance et votre sagesse ont été une source de guidance pour moi tout au long de mon parcours.*

*Je vous remercie sincèrement pour tout ce que vous avez fait pour moi et je suis fière d'être votre nièce.*

*A ma douce Narjiss,*

*Tu es une amie précieuse, une personne sur qui je peux toujours compter, et je ne saurais jamais assez te remercier pour tout ce que tu fais pour moi.*

*Tu es une personne d'une grande générosité, qui donne sans compter, et je suis fière de te compter parmi mes amis. Je t'adore.*

*Sache que je serai toujours là pour toi, comme tu l'as été pour moi.*





*A ma tante Nadia,*

*Il n'y a pas assez de mots pour exprimer toute la gratitude que j'ai envers toi. Tu es bien plus qu'une tante pour moi - tu es ma deuxième maman, une source d'amour et de gentillesse qui a toujours été là pour me soutenir et me supporter.*

*Tu as été là pour moi dans les moments les plus difficiles, me prodiguant des conseils sages et réconfortants, et me donnant la force de continuer lorsque je me sentais dépassé.*

*Tu es une inspiration pour moi, tant par ta force de caractère que par ta générosité et ta bienveillance envers les autres.*


*Tu es une lumière brillante dans ce monde, et je suis fier d'être de ta famille. Je t'aime.*

*A Salim*

*Alors que je m'appête à soutenir ma thèse de doctorat en médecine, je tiens à te dédier cette réalisation avec une attention particulière sur la façon dont ta présence dans ma vie a été une source constante de joie, de bonne humeur et d'ondes positives.*

*Ta capacité à toujours voir le bon côté des choses m'a aidé à garder le cap et à rester motivée tout au long de ce parcours. Tu as été ma lumière dans l'obscurité, ma bouffée d'air frais dans les moments de stress, et je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Tes une âme exceptionnelle, Je t'aime.*






*A ma chère Nada,*

*Je voulais simplement prendre un moment pour te remercier du fond du cœur pour tout le soutien que tu m'as apporté au fil des ans. Tu as toujours été là pour moi, peu importe les hauts et les bas que j'ai traversés. Je suis si reconnaissante de t'avoir dans ma vie, ma confidente. Tu es une amie précieuse et je ne sais pas ce que je ferais sans toi. Je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes côtés.*

*Merci encore pour tout, ma chère amie.*





*A Siham ,*

*Ton dynamisme , ta spontanéité et ta joie de vivre font de toi une amie exceptionnelle . T'avoir connue est une véritable bénédiction. Je t'aime.*

*A mes petits cousins, Amine, Lina, Chada, Rayane et Alae,*

*Vous êtes la joie de notre famille. Je vous souhaite plein de succès .*

*A mon groupe des UMH : Chakir , Les 2 Hamza , Hajar, Hind,  
Khaoula , Fatima ezzahra et nassima*

*Je ne peux imaginer avoir parcouru ce chemin difficile sans vous.*

*Je tiens à vous remercier pour votre amitié, votre solidarité, votre soutien  
et votre compréhension mutuelle. Je suis fière d'avoir travaillé à vos  
côtés.*

*Je suis heureuse de partager avec vous pleins d'émotions et de souvenirs.*

*Je vous souhaite un succès extraordinaire.*



# **REMERCIEMENTS**



*A mon Maitre et président de la thèse*  
*Professeur Badre eddine LMIMOUNI,*  
*Professeur de parasitologie-mycologie à l'hôpital militaire*  
*Med V de Rabat.*

*Merci pour la confiance que vous m'aviez accordée en acceptant de*  
*présider cette thèse. Je vous remercie également pour votre*  
*disponibilité et je vous prie d'accepter l'expression de ma profonde*  
*gratitude.*





*A mon Maître et Rapporteur de thèse*

*Professeur Soufiane DERRAJI*

*Professeur en pharmacie clinique a l'hôpital militaire Med V  
de Rabat*

*Je tiens à exprimer ma reconnaissance pour la confiance que vous  
m'aviez accordée. Travailler à vos côtés a été un immense honneur  
pour moi, votre soutien infailible et vos conseils éclairés m'ont été  
d'une grande aide.*

*Je suis profondément reconnaissante pour votre patience, votre  
disponibilité permanente et votre bienveillance qui ont su me guider  
tout au long de ce travail. Je ne saurais trouver les mots pour  
exprimer toute ma gratitude et mon estime envers vous.*





*A mon Maître et juge de thèse*

*Professeur Ahmed BOURAZZA*

*Professeur de Neurologie a l'hôpital militaire Med V de Rabat*

*Je vous remercie infiniment de m'avoir fais l'honneur de juger cette thèse. J'ai toujours admiré votre compétence , votre gentillesse et votre attitude exemplaire depuis mon passage d'externat dans votre service.*

*Pour cela je vous pris, cher maitre, d'accepter ma sincère gratitude envers votre personne .*





*A mon professeur et Juge de thèse,*

*Madame Jihane BELAYACHI*

*Professeur de réanimation médicale au CHU Ibn Sina de  
Rabat*

*Je vous remercie énormément d'avoir accepté avec amabilité  
particulière de juger ce travail. J'ai eu la grande chance de bénéficier de  
votre enseignement au cours de mon passage d'internat dans votre  
service. Que cette thèse soit l'expression sincère de mon admiration et  
de ma reconnaissance .*





*A Monsieur le Professeur*  
*Monsieur RAFAI Mohammed Abdou,*  
*Chef de Service de neurologie, CHU IBN ROCHD.*  
*Casablanca.*

*Nous sommes reconnaissants envers vous d'avoir mis à notre disposition les deux cas cliniques illustrés dans notre travail. Votre professionnalisme et votre gentillesse sont admirables. Soyez assurés de notre grand respect.*



# LISTE DES ABREVIATIONS

**ATNC** : Agents transmissibles non conventionnels .

**CGR** : Concentrés de globules rouges.

**CJD** : Creutzfeldt Jakob disease.

**CSP** : Concentré standard de plaquette.

**DM** : Dispositif medical.

**EEG** : Electroencéphalogramme.

**EFS** : établissement français du sang.

**ESST** : Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles.

**ESB** : Encéphalopathie spongiforme bovine.

**InVS** : Institut de veille sanitaire en France .

**IFF** : Insomnie fatale familiale.

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique.

**LFB** : laboratoire français du fractionnement.

**LCR** : Liquide céphalorachidien.

**MCJ** : La maladie de Creutzfeldt-Jakob.

**MCJf** : Maladie de Creutzfeldt- Jakob forme familiale.

**MCJ sp** ou **MCJs** : Maladie de Creutzfeldt Jakob forme sporadique.

**Prion** : Particule protéique infectieuse.

**PrPC** : La protéine prion cellulaire .

**PrPres** : La protéine prion résistante a la Pyruvate kinase.

**PrPs** : La protéine prion sensible a la pyruvate kinase.

**P-Tau** : La protéine Tau phosphorylée.

**SNC** : Système nerveux central.

**SB** : Substance blanche .

**T-Tau** : La protéine Tau totale.

**vMCJ** : Nouveau variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob.

# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Stanley B. Prusiner, MD, directeur de l'Institut des maladies neurodégénératives de l'UCSF et professeur dans les départements de neurologie et de biochimie et biophysique. Image reproduite avec l'aimable autorisation de l'UCSF Institute for Neurodégénérative Diseases.....	5
Figure 2 : La protéine prion infectieuse favorisant la conversion de la configuration de la protéine prion cellulaire. ....	6
Figure 3 : Représentation schématique de la PrPC murine.....	7
Figure 4 : Représentation schématique de la structure 3D de la protéine prion cellulaire recombinante humaine . ....	8
Figure 5 : Représentation des trois clivages protéolytiques de la PrPC.....	10
Figure 6 : Trafic intracellulaire de la PrPc . ....	10
Figure 7 : Différents rôles attribués au protéine prion cellulaire. ....	12
Figure 8 : Conformation tridimensionnelle de la protéine prion.....	15
Figure 9 : Structure $\beta$ solénoïdes à quatre brins de la PrPres.....	16
Figure 10 : Mécanisme de conversion dans les EST infectieuses.....	18
Figure 11 : Mécanisme de conversion dans les EST sporadiques.....	19
Figure 12 : Deux modèles de conversion de la PrPC en son isoforme anormale. ....	20
Figure 13 : Représentation des différentes voies d'administration des Prions. ....	21
Figure 14 : Voies de la neuroinvasion des prions. ....	22
Figure 15 : IRM cérébral du patient en séquence diffusion.....	41
Figure 16 : TVP avec infarctus veineux des noyaux gris chez une patiente de 25 ans présentant des céphalées et des troubles cognitifs subaigus.....	42
Figure 17 : Coupe axiale en séquence pondérée FLAIR montrant l'atteinte pulvinarienne associée au nouveau variant. ....	43
Figure 18 : Coupes axiale en séquence pondérée en diffusion chez trois patients atteints de la MCJsp.....	44
Figure 19 : Comparaison entre l'IRM et le Petscan chez une patiente de 51 ans atteinte d'une MCJ , présentant des myoclonies et une démence rapidement progressive.....	45

Figure 20 : Enregistrement EEG d'une femme de 83 ans en phase terminale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.....	46
Figure 21 : Lésions histologiques du système nerveux chez des animaux ou des patients atteints de maladie à prions.....	48
Figure 22 : Dépôts amyloïdes de PrPres en plaques florides .....	49
Figure 23 : Représentation schématique des étapes diagnostiques de la MCJ.....	50
Figure 24 : Critères diagnostiques établis par l'European CJD Surveillance Network pour chaque forme de MCJ .....	52
Figure 25 : Réimplantation chez le chimpanzé d'électrode incriminé dans des cas de contamination iatrogène de MCJ.....	58
Figure 26 : Questionnaire français Pré-don établi par l'EFS. ....	78
Figure 27 : Principales mesures de sécurisation des dons de sang.....	80
Figure 28 : Principes de fonctionnement de la PMCA et de la Rt-QuIC.....	86
Figure 29 : Les applications de la PMCA dans de nombreux domaines.....	87
Figure 30 : Échantillons de tissus et de liquides organiques convenables pour la détection de la protéine prion chez les patients atteints de la MCJ. ....	91
Figure 31 : IRM cérébrale de la patiente en séquence diffusion .....	96
Figure 32 : EEG de la patiente. ....	97
Figure 33 : Démarche diagnostique de la maladie de Creutzfeldt jakob. ....	99

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des deux isoformes de la protéine prion .....	15
Tableau 2 : Différences physicochimiques des isoformes de la protéine prion .....	17
Tableau 3 : Les formes de MCJ et leurs caractéristiques.....	25
Tableau 4 : Fréquence des symptômes cliniques au début de la maladie et à un stade avancé de MCJ sporadique .....	28
Tableau 5 : Les mutations possibles connues dans les MCJ familiales et l'IFF .....	31
Tableau 6 : Les mutations possibles dans le GSS .....	34
Tableau 7 : Comparaison des génotypes au codon 129 dans la population normale et pour les différentes MCJ.....	54
Tableau 8 : Polymorphisme du codon 129 du gène prnp.....	56
Tableau 9 : Répartition du nombre de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob suite à des accidents iatrogènes en France et a l'échelle nationale.....	61
Tableau 10 : Les différents catégories de patients a risque de contamination par le prion.....	62
Tableau 11 : Classification des tissus selon le risque de transmission du prion .....	64
Tableau 12 : Critères de choix de la procedure de decontamination des DM réutilisables devant un risque de contact avec un ATNC.....	67
Tableau 13 : Procédures de décontamination des DM réutilisables devant un risque de contact avec un ATNC.....	68
Tableau 14 : Présentation des trois cas transfusionnels .....	75
Tableau 15 : Nombre de patients atteints de la MCJ ayant donné leur sang au Royaume-Uni avant l'aapparition des premiers signes cliniques .....	76
Tableau 16 : Présentation des deux porteurs asymptomatiques de la PrP anormale, secondaires à des actes transfusionnels.....	77
Tableau 17 : Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive et négative de la paraclinique dans la MCJsp selon différentes études.....	84
Tableau 18 : Sensibilité de la RT-QuIC du LCR dans différents sous-types de la MCJsp.....	89

# SOMMAIRE

<b>Introduction Générale.....</b>	<b>1</b>
<b>I. Historique de la découverte du prion .....</b>	<b>4</b>
<b>II. Physiopathologie .....</b>	<b>6</b>
1. La protéine prion physiologique ou cellulaire .....	7
1.1. Le gène de la PrP.....	7
1.2. Structure : .....	7
1.3. Biosynthèse, maturation et dégradation .....	9
1.4. Localisation .....	11
1.5. Fonctions .....	11
2. La protéine prion pathologique ou résistante (PrPres ou PrPsc).....	14
3. Propriétés biochimiques des 2 protéines.....	17
4. Mécanisme de conversion de la PrPc en PrP anormale .....	18
4.1. Hypothèse.....	18
4.2. Modèles de conversion.....	19
5. Propagation du prion au sein de l'organisme.....	20
5.1. Lymphoinvasion.....	21
5.2. Neuroinvasion .....	22
5.3. Dissémination périphérique.....	23
5.4. Neurodegenrescence.....	23
<b>III. Classification .....</b>	<b>24</b>
1. Formes sporadiques .....	24
2. Formes génétiques .....	24
3. Formes acquises ou transmises .....	24
<b>IV. Aspects cliniques .....</b>	<b>25</b>
1. Aspects cliniques communes .....	26
2. Aspects cliniques spécifiques .....	27
2.1. Forme sporadique : la plus fréquente .....	27

2.2. Forme génétique / familiale.....	30
2.3. Formes Acquisies / transmissible .....	34
2.3.1. Le kuru.....	34
2.3.2. Formes iatrogènes.....	36
2.3.3. Variante de la MCJ .....	37
<b>V. Aspects paracliniques .....</b>	<b>38</b>
1. Examen biologiques.....	38
1.1. Analyse génétique .....	38
1.2. Analyse du liquide cephalo rachidien .....	39
2. Examens radiologiques .....	39
2.1. Scanner cérébral .....	39
2.2. IRM cérébrale.....	39
2.3. Pet scan.....	45
3. Examens fonctionnels .....	46
4. Anatomopathologie :.....	47
<b>VI. Diagnostic .....</b>	<b>50</b>
<b>VII. Transmission .....</b>	<b>53</b>
1. Réservoir .....	53
2. Receptivite .....	53
3. Résistance .....	54
3.1. Résistance physique .....	54
3.2. Résistance chimique.....	54
3.3. Résistance biochimique.....	55
4. Mode de transmission .....	55
4.1. Transmission génétique.....	55
4.2. Contamination par voie alimentaire .....	56
4.3. Contamination par des dispositifs médicaux réutilisables. ....	58
4.4. Contamination par injection .....	59
4.5. Contamination par greffe tissulaire .....	60

5. Les risques de transmission accidentelle de la maladie du prion.....	61
5.1. Evaluation du risque.....	61
5.1.1. Définition des patients à risque .....	62
5.1.2. Infectiosité des tissus et liquides biologiques.....	62
5.1.3. Actes invasifs a risques.....	65
5.2. Procédures d'inactivation et de décontamination du prion .....	65
5.3. Choix des dispositifs médicaux et de la procédure .....	67
5.4. Recommandations pratiques .....	69
5.4.1. En milieu chirurgical .....	69
5.4.2. Hospitalisation d'un malade suspect ou confirmé.....	69
5.4.3. Accident professionnel .....	70
5.4.3.1 Risque infectieux. ....	70
5.4.3.2 Risque chimique.....	71
5.4.4. Au laboratoire .....	71
5.4.5. Salle d'autopsie.....	72
6. Le risque transfusionnel et mesures de prévention .....	72
6.1. Prionémie et charge infectieuse.....	73
6.2. Distribution cellulaire de la prionémie.....	73
6.3. Les 3 cas de transmission transfusionnelle de la vMCJ.....	74
6.4. Deux cas de porteurs asymptomatiques post-transfusionnels .....	76
6.5. Mesures générales de prévention et gestion du risque transfusionnel .....	77
6.5.1. Mise en place d'une traçabilité.....	78
6.5.2. Critères d'inclusion et d'exclusion des donneurs .....	78
6.5.3. La leucoréduction .....	79
6.5.4. Autres mesures .....	79
7. Nouveaux modes de transmission.....	81
<b>VIII. Dépistage de la maladie .....</b>	<b>82</b>
1. Place des biomarqueurs.....	82
1.1. Protéine 14-3-3.....	82
1.2. Protéine Tau .....	83

1.3. Protéine S100 beta.....	84
2. Modèles d'amplification acellulaires.....	85
2.1. Amplification cyclique de protéines mal repliées : La PMCA .....	85
2.2. Conversion provoquée par tremblement au point final: La QuIC.....	87
<b>Cas clinique.....</b>	<b>92</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>93</b>
<b>II. Présentation du cas .....</b>	<b>94</b>
1. Identité .....	94
2. Motif d'hospitalisation.....	94
3. Antécédents.....	94
4. Histoire de la maladie .....	94
5. L'examen clinique .....	95
6. Paraclinique.....	95
7. Prise en charge .....	97
8. Evolution.....	98
9. Autopsie non faite .....	98
<b>III. Discussion .....</b>	<b>99</b>
1. Par rapport a la littérature .....	99
2. Par rapport à d'autres cas cliniques : .....	100
2.1. Premier cas clinique .....	100
2.2. Deuxième cas clinique .....	103
3. Forces et limites de l'étude .....	105
<b>IV. Conclusion du cas clinique : .....</b>	<b>106</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>107</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>109</b>
<b>Références .....</b>	<b>113</b>

# **INTRODUCTION GENERALE**

« Rien dans la vie n'est à craindre ; tout doit être compris. C'est maintenant le moment de comprendre davantage, afin de craindre moins ». Cette citation de Marie Curie fait écho aux données scientifiques actuelles concernant les maladies à prions, source de peur et de confusion pendant des siècles. La maladie de Creutzfeldt Jakob étant la forme humaine de ces affections. Les encéphalopathies spongiformes humaines sont un groupe de maladies neurodégénératives rares, incurables et rapidement progressives qui provoquent une variété de symptômes neuropsychiatriques. Ces maladies ont été décrites il y a plus de 200 ans et l'on a fini par reconnaître que les animaux étaient porteurs de ces troubles. Toutefois, jusqu'à la fin des années 1990, ce problème va choquer l'Europe, car la maladie avait alors franchi la barrière des espèces et pouvait désormais affecter les humains. La controverse a été renforcée par l'attribution du trouble à une protéine à capacité infectieuse.

Le processus pathologique commun est caractérisé par la conversion de la protéine prion cellulaire normale (PrP<sup>C</sup>) en une forme anormale et pathologique (PrP<sup>Sc</sup>). Chez l'homme, elles ont été classées comme sporadique ou idiopathique, héréditaires et enfin acquises par exposition à du matériel exogène contenant des prions. La manifestation neurologique la plus importante des prionopathies est l'apparition d'une démence rapidement progressive associée à des myoclonies et à une ataxie cérébelleuse, ainsi qu'à des symptômes extrapyramidaux. Les symptômes psychiatriques apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie et leur présence, en plus de l'évaluation des facteurs de risque, peut contribuer au diagnostic précoce de ce syndrome.

Classiquement, les symptômes psychiatriques ont été regroupés en trois catégories : les symptômes affectifs, les troubles moteurs et les symptômes psychotiques. Le diagnostic définitif nécessite un examen post-mortem. La possibilité qu'un plus grand nombre de cas se produisent dans les années à venir ou que chez de nombreux patients le diagnostic n'ait pas été envisagé est une réalité. En effet, vu la variabilité des symptômes, plusieurs cas sont étiquetés sous le compte d'une autre maladie, neurologique et psychiatriques.

L'incidence est comparable dans tous les pays approximativement (vu le nombre de patient non diagnostiqués) entre 0,5 et 1,5 nouveaux cas / millions d'habitants / an .[1]

En France, la fréquence des différentes formes de la MCJ est la suivante :

- MCJ sporadique 80%
- Formes génétiques 10%
- MCJ iatrogènes 10%

- vMCJ <1%

Sur le plan national, le premier cas de MCJ sporadique a été confirmé en 2005 par autopsie en post-mortem [2]. L'absence de laboratoire spécialisé pour le diagnostic des ESST humaines est responsable d'une sous estimation de la fréquence de cette maladie au Maroc d'ou la nécessité de la mise en place de laboratoires et d'unités specialisés exclusivement pour le diagnostic des maladies a prion humaines.

# I. Historique de la découverte du prion

**En 1920** Lors de la 10e réunion annuelle de la Société des neurologues allemands, qui s'est tenue à Leipzig en, Alfons Maria Jakob (1884-1931) a décrit un trouble distinct affectant trois adultes sans lien de parenté, caractérisé par une spasticité et une démence progressive associée à une dégénérescence corticale, striatale et spinale qu'il nomma «pseudo-sclérose spastique». La même année, le neuropathologiste allemand Hans Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) a rapporté de manière indépendante une maladie similaire chez une femme de 22 ans. [3]

**En 1922**, Walter Spielmeyer proposa la dénomination de maladie de Creutzfeldt-Jakobs [4]

**En 1957**, Gadjusek et Zigas ont décrit la maladie de Kuru en Nouvelle Guinée ; « Kuru » signifiait « Trembler de peur » [5]

**En 1985**, les premiers cas de MCJ iatrogènes furent décrits, en particulier chez de jeunes sujets ayant reçu de l'hormone de croissance. [6]

**En 1997** Le prix Nobel de médecine attribué a Stanley B. Prusiner, un neurologue et biochimiste américain qui a proposé que toutes les encéphalopathies spongiformes transmissibles étaient causées par des molécules infectieuses protéiques dépourvues d'acide nucléique et leur nomma ainsi « **prions** » . Ces derniers résistent à l'inactivation par procédés détruisant les acides nucléiques et ils sont différentes de celles responsables des maladies virales. [7]

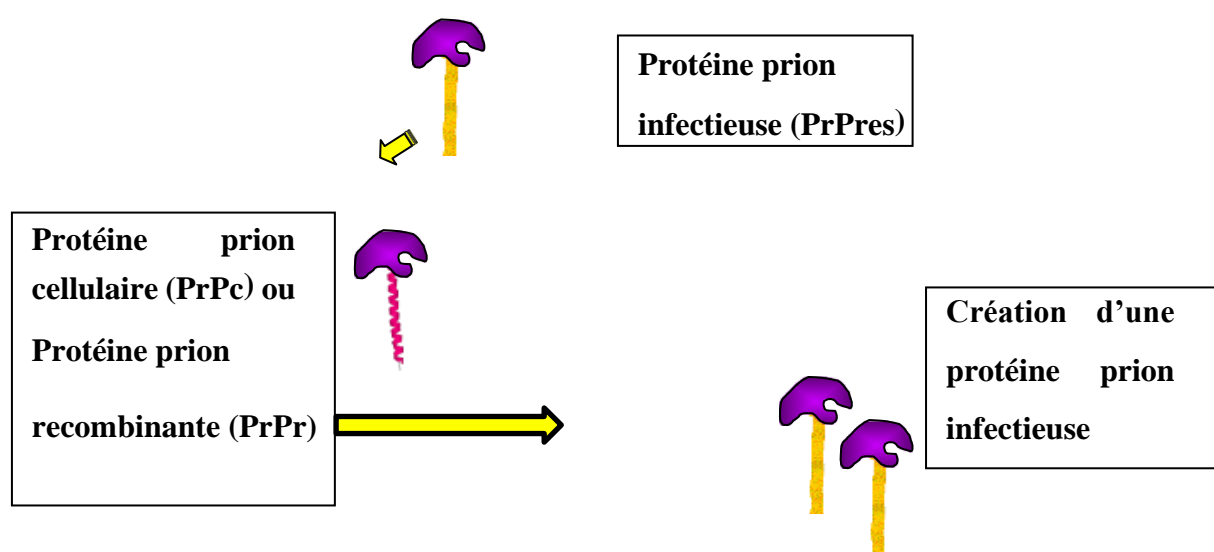
**En 2016** , Notion d'un nouveau test sanguin capable de détecter le prion [8]



**Figure 1 : Stanley B. Prusiner, MD, directeur de l'Institut des maladies neurodégénératives de l'UCSF et professeur dans les départements de neurologie et de biochimie et biophysique. Image reproduite avec l'aimable autorisation de l'UCSF Institute for Neurodégénérative Diseases.**

## II. Physiopathologie

Au niveau moléculaire, les maladies à prions se caractérisent par la conversion de la protéine prion exprimée normalement dans les cellules dite PrPc ou PrPs (sensible à l'action de la PK) vers une isoforme de la protéine anormalement repliée qui est associée à la maladie, PrPres(**Figure 2**). La forme infectieuse de la protéine prion interagit avec la forme cellulaire normale de la protéine prion et favorise donc la conversion de celle-ci en une forme infectieuse [9]. Ceci entraîne son accumulation sous forme d'agrégats protéiques dans le cerveau des patients atteints de la MCJ. [10]



**Figure 2 : La protéine prion infectieuse favorisant la conversion de la configuration de la protéine prion cellulaire.**

Lors de la RT-QuIC, la PrPres présente dans les tissus infectés va interagir avec la PrPr fabriquée en laboratoire et provoque ainsi la conversion de la configuration de cette dernière.

# 1. La protéine prion physiologique ou cellulaire

## 1.1. Le gène de la PrP

Le gène *prnp* est présent chez tous les mammifères, c'est un gène cellulaire simple, localisé et séquencé en 1985-86; appelé ainsi PRNP chez l'homme, prn-p chez les souris, et PrP-gène pour les autres espèces animales. [11]

Chez l'homme, ce gène est situé sur le bras court du chromosome 20.

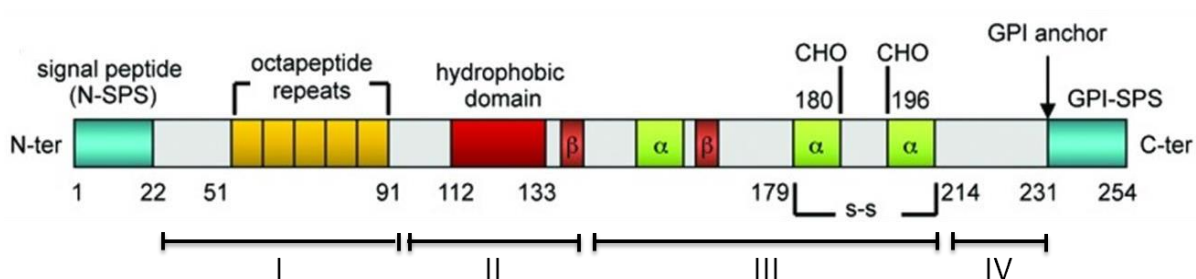
A noter que la totalité de la séquence codante se situe sur un seul exon, ce qui exclut donc toute possibilité d'épissage alternatif pouvant entraîner une modification de la structure primaire.[12]

L'ARNm résultant de la transcription du gène *Prnp* est de 2.5 kb dont le plus fort niveau d'expression est retrouvé dans le SNC, notamment dans les neurones et plus faiblement dans les cellules gliales. Elle est également présente à la surface des monocytes, lymphocytes, des et des cellules folliculaires dendritiques [13] [14]

## 1.2. Structure :

La protéine prion physiologique est une sialoglycoprotéine (c'est-à-dire une glycoprotéine contenant de l'acide sialique) de 33 à 35kDa de poids moléculaire. La forme native ou la pré protéine est initialement formée de plus de 250 acides aminés (aa), variable selon les espèces ; chez l'Homme, elle est formée de 253 AA. [15]

Comme décrit sur la figure 3, la PrPc est composée de plusieurs régions :[16]

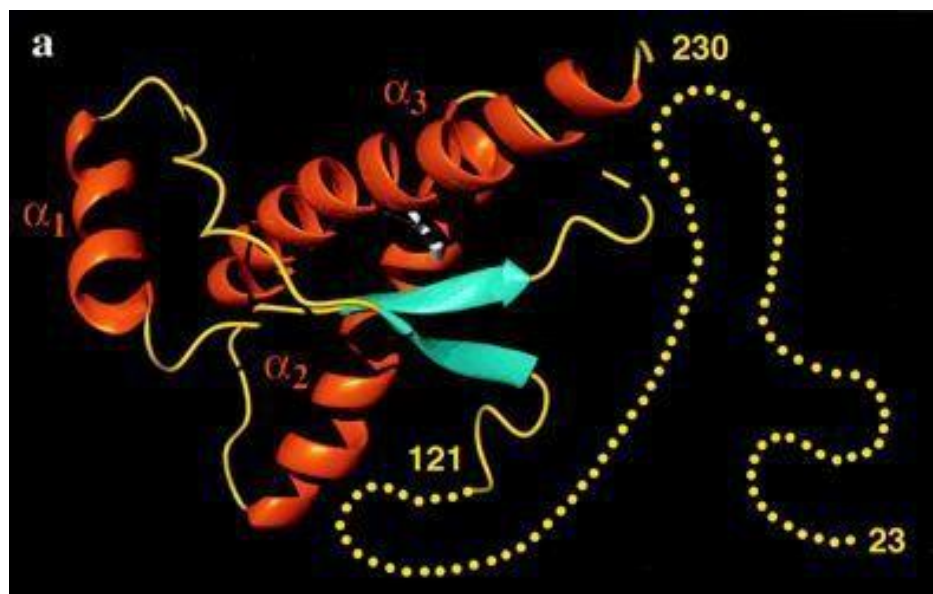


**Figure 3 : Représentation schématique de la PrPc murine (d'après Petit et al).**

- La partie N-terminale comprend un peptide signal de 22 acides aminés qui sera éliminé lors de la maturation de la protéine afin de permettre la translocation de la protéine prion dans le réticulum endoplasmique.
- La région I (résidus 23 à 91) est composée de répétitions d'octapeptides permettant la liaison avec des ions métalliques comme le cuivre, zinc et nickel.

- La région II (résidus 92 à 135) est composée surtout de la région hydrophobe de 110 à 135.
- La région III (résidus de 136 à 213) est composée d'alternance de parties hydrophobes et parties hydrophiles.
- La région IV (214 – 231) est composée de deux sites de N-glycosylation (CHO) en plus d'un pont disulfure qui se situe sur les deux cystéines en 179 et en 214
- La séquence C-terminale dite région signal est la zone hydrophobe qui sera remplacée par une ancre glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) à la serine sur le résidu 231

La structure tridimensionnelle de la protéine prion a été obtenue à partir de PrP recombinante de souris par résonance magnétique nucléaire (RMN) : elle est composée de trois hélices alpha et de deux feuillets bêta antiparallèle (Figure 4) [17]



**Figure 4 : Représentation schématique de la structure 3D de la protéine prion cellulaire recombinante humaine . [18]**

En rouge les hélices alpha

En turquoise les feuillets bêta

En jaune les régions du domaine C-terminale

En pointillé jaune les régions flexibles du domaine N- terminale

### 1.3. Biosynthèse, maturation et dégradation

La synthèse et la translocation de la protéine prion se fait selon le processus d'anabolisme classique pour les protéines solubles sécrétées, c'est à dire une synthèse dans le réticulum endoplasmique puis une maturation dans l'appareil de Golgi et enfin une migration à la surface cellulaire.

Les premières modifications post-traductionnelles vont se faire dans le Réticulum endoplasmique.

La pré- protéine initialement formée subit une maturation par clivage du peptide signal amino-terminal de 22 aa (permettant sa translocation dans le réticulum endoplasmique) et du peptide signal carboxy-terminal de 23 aa dans sa partie C-terminale remplacée ensuite par l'ancre glycosyl-phosphatidylinositol (GPI).

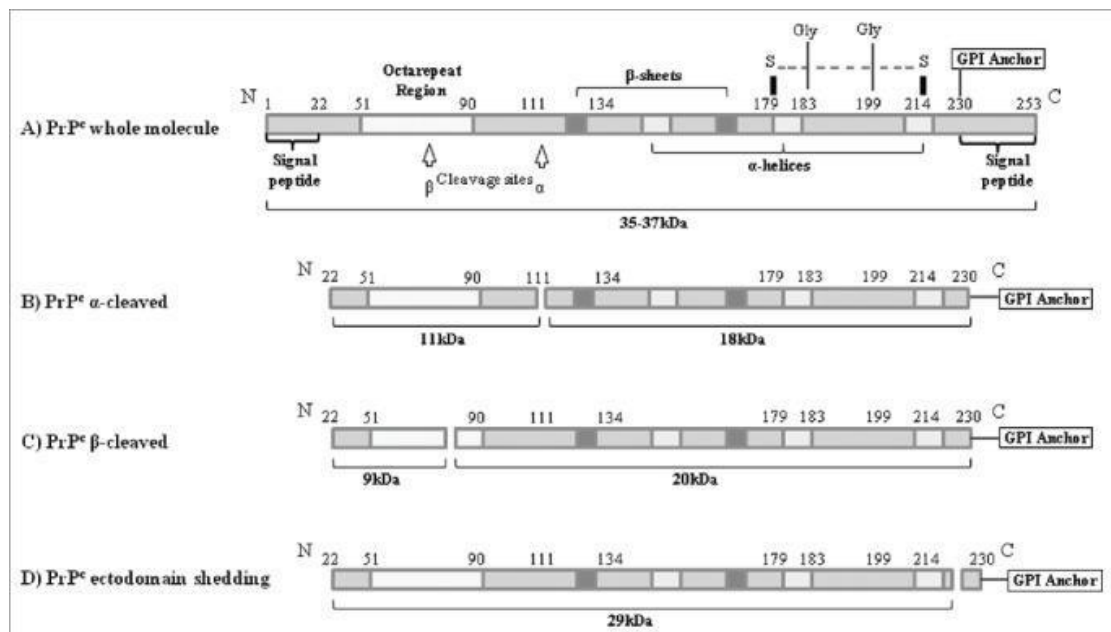
La PrP<sup>c</sup> mature sera composée donc de 208 aa chez l'Homme et la souris [19] [20], elle gagne ensuite l'appareil de Golgi ou elle va subir différents modifications avant de devenir complètement mature :

- Ajout d'un pont disulfure entre les cystéines 179 et 214 qui va permettre de stabiliser la structure en liant les hélices entre elles [21].
- Glycosylation de la protéine sur les asparagines Asn 180 et 196 d'où la présence de trois glycoformes : non glycosylé, mono et di-glycosylé ce qui explique la variabilité de son poids moléculaire. Cette glycosylation va modifier le transport et la durée de vie de la protéine

La PrP<sup>c</sup> se fixe ensuite à la surface de la membrane plasmique grâce à son ancre GPI.

La libération de la PrP<sup>c</sup> dans le milieu extracellulaire se fait selon trois clivages protéolytiques endogènes régules par la protéine kinase C .[22] + [23] : (Figure 5)

- Clivage alpha (position 110 – 111) : clivage du fragment N terminal, N1, alors que le fragment C terminal, C1, reste ancré à la membrane. C1 est retrouvé chez le sujet sain.
- Clivage bêta (position 90 – 91) : clivage du fragment N2, et C2 reste ancré à la membrane. Ceci est décrit lors de l'infection par la PrP<sup>Sc</sup>
- Libération de la PrP<sup>c</sup> entière : phénomène de shedding.[24]



**Figure 5 : Représentation des trois clivages protéolytiques de la PrPC [25]**

La PrP<sup>c</sup> subit ensuite une endocytose puis la majeure partie sera recyclée, le reste dégradée dans les lysosomes par les protéases. (figure 6)



**Figure 6 : Trafic intracellulaire de la PrPc .**

(Figure modifiée à partir de Manger A. et Lehmann S., 2003)

## 1.4. Localisation

La PrPc est quasiment ubiquitaire. Elle est exprimée essentiellement à la surface des neurones et préférentiellement au niveau du bouton synaptique, surtout dans le cortex, l'hippocampe et le thalamus mais aussi dans le système nerveux périphérique et les ganglions rachidiens par contre il y en a peu dans le cervelet.

Elle est également retrouvée dans d'autres cellules du SNC : astrocytes, cellules choroïdiennes et cellules gliales. [26]

On a pu aussi la mettre en évidence en dehors du système nerveux dans le système réticulo-endoplasmique, dans les plaquettes, les leucocytes mais pas dans les GR. La PrPc est présente dans d'autres organes périphériques comme la rate, le cœur le poumon, le tube digestif et les reins mais rarement retrouvée dans le pancréas et le foie. [27]

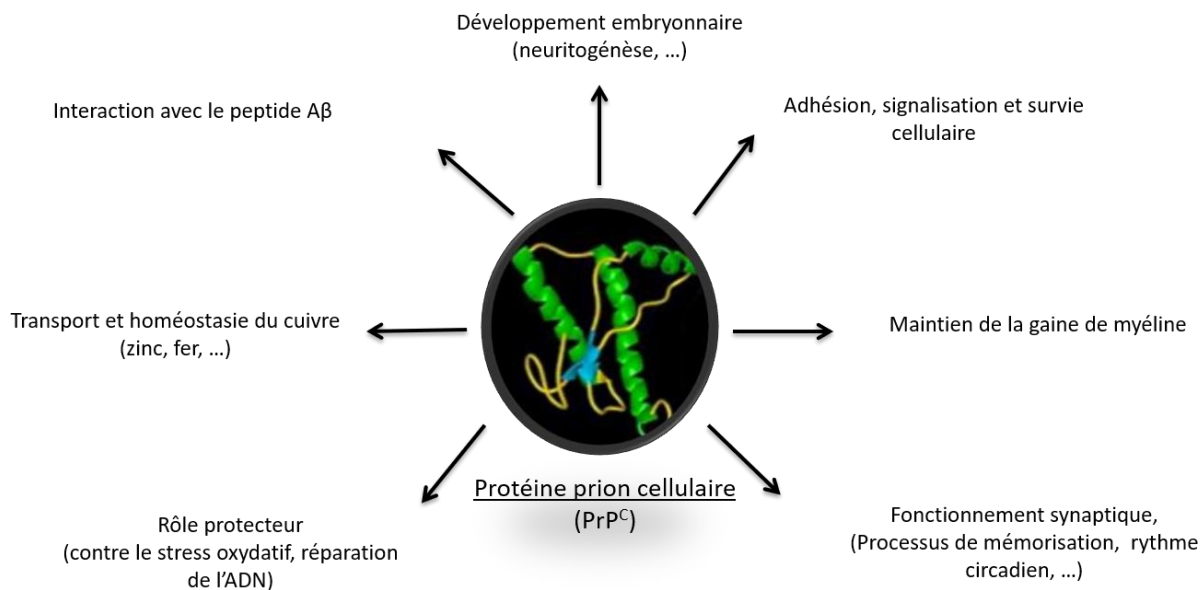
## 1.5. Fonctions

Bien que la PrPc soit étudiée depuis des décennies, notamment pour sa place dans les maladies à prions, son rôle physiologique reste mal connu et de nombreuses fonctions lui ont été attribuées (Figure 7) [28]

In vitro, la PrPc pourrait être nécessaire à une fonction synaptique normale. Elle pourrait aussi intervenir dans la régulation du sommeil [29], ce qui expliquerait les symptômes de l'insomnie fatale familiale.

D'autres fonctions furent postulées: transduction du signal cellulaire, développement embryonnaire, activation du système immunitaire, etc.

La création de souris transgéniques exemptes du gène prnp n'a pas contribué à éclaircir les choses. En effet, la synthèse de la protéine ne semble pas cruciale puisqu'une souris dépourvue du gène de la PrPc s'avère avoir un développement normal sans aucun phénotype particulier. Ce n'est seulement que chez la souris âgée (> 15 mois) qu'apparaissent des signes neurologiques d'ataxie. En effet, il semble exister chez ces souris une perte de l'inhibition synaptique GABAergique (GABA = acide gamma-aminobutyrique). D'où l'hypothèse que la présence de la PrPc pourrait contribuer à la stabilisation et à la transmission synaptique [30]



**Figure 7 : Différents rôles attribués à la protéine prion cellulaire.**

## **Activité anti-oxydative**

La PrP<sup>C</sup> protège contre le stress oxydatif grâce à sa capacité de liaison avec les ions métalliques, principalement au cuivre sous la forme d'ion cuivrique (Cu<sup>2+</sup>), avec une affinité moindre pour le zinc et le manganèse. La liaison s'effectue par la région N-terminale de la protéine.

Ainsi, elle évite l'accumulation de concentrations toxiques des ions métalliques dans le corps humain. À noter que dans d'autres maladies neurodégénératives où le stress oxydatif est impliqué dans la mort cellulaire comme la maladie d'Alzheimer ou les maladies de Parkinson, l'expression de la PrP<sup>C</sup> est augmentée. [31]

## **Modulation de l'apoptose**

Le rôle de la PrP<sup>C</sup>, pro- ou anti-apoptotique est aujourd'hui mal défini.

Elle participe à la régulation de la voie apoptotique dépendante de Bax/Bcl2 en empêchant la conformation de la protéine Bax indispensable à l'activation de l'apoptose. [32]

Elle aurait un rôle dans le renouvellement de cellules souches hématopoïétiques [33] neuronales [34] et musculaires [35]

## **Signalisation et survie cellulaire**

La PrPs est localisée dans la membrane plasmique, ancrée par un groupement glycosyl-phosphatidylinostol (GPI). La PrPs assure un rôle de récepteur en se couplant à diverses molécules. Actuellement, plus de douze partenaires de la PrPs ont été identifiés [36]

## **Neuritogénèse et transmission synaptique [37]**

La concentration si importante de la PrPc dans les synapses ne peut que suggérer son implication dans le fonctionnement synaptique. Il a été montré que la PrPc est capable d'interagir avec différents récepteurs du glutamate [38] et les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)[39]. Sa régulation va permettre de limiter la toxicité du glutamate lors de la transmission synaptique en empêchant son hyper activation.

## **Le maintien de la gaine de myéline**

En 2010, Bremer et ses collaborateurs découvrent qu'une absence d'expression de la PrPc au niveau des neurones et plus spécifiquement du fragment C1 chez une population de souris sera responsable d'une polyneuropathie démyélinisante chronique . La PrPc est donc impliquée dans l'intégrité des nerfs périphériques .[40]

## **Protéine jonctionnelle**

La PrPs est situé préférentiellement dans la barrière hémato-encéphalique (BHE), plus précisément au niveau de jonctions intercellulaires des cellules endothéliales cérébrales.

Cette localisation permet de la définir comme étant une protéine fonctionnelle [41]

## **Activation du système immunitaire**

La PrPs est présente dans les cellules du système immunitaire (lymphocytes, monocytes et cellules dendritiques) et particulièrement à proximité du récepteur à l'antigène des cellules T (TCR). Ainsi, en favorisant le contact entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigène , la PrPs semble permettre l'activation des lymphocytes T[42]

Il a été mis en évidence qu'une absence d'expression de la PrPc dans les lymphocytes T entrainera un dysfonctionnement de réponse immunitaire d'ou l'importance du rôle de la PrPC dans l'activation et la maturation des lymphocytes T.[43]

## Développement embryonnaire et pluripotence

La PrPs participe à la régulation de l'auto renouvellement et la différenciation des cellules souches embryonnaires humaines via une interaction avec la cadherine E [44]

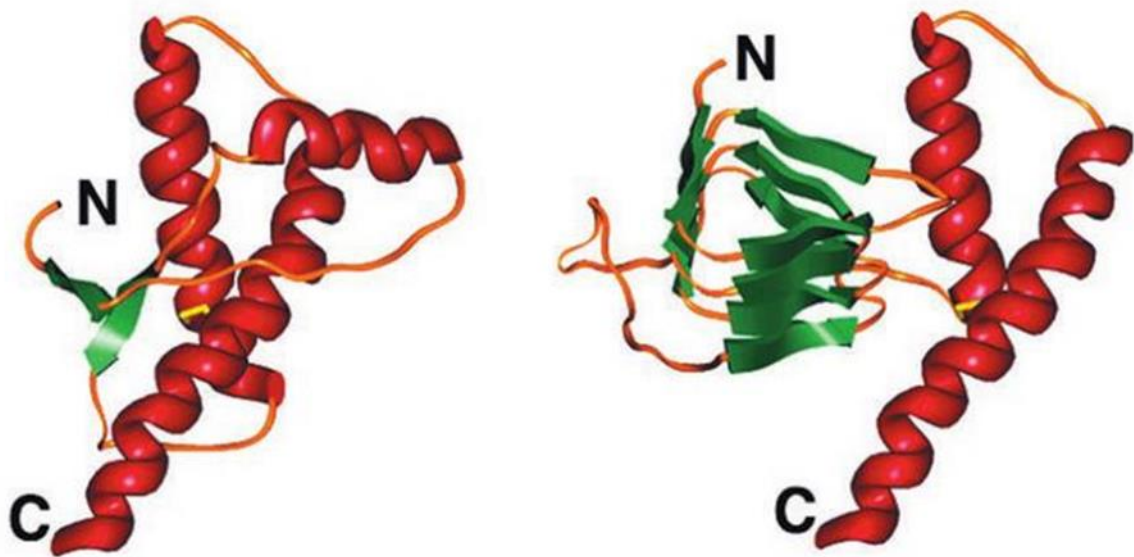
### 2. La protéine prion pathologique ou résistante (PrPres ou PrPsc)

- La protéine prion pathologique est responsable de la transmission des ESST humaines. Le terme PrPsc est historiquement associé à la « tremblante » ou « Scrapie » en anglais. Il fait référence à la capacité de résistance à la dégradation par la protéinase Kinase .
- Elle est retrouvée presque exclusivement dans les cellules du SNC contrairement à la protéine prion cellulaire qui est quasi ubiquitaire. Il existe aussi une très faible quantité dans le système réticuloendoplasmique, les amygdales et le tube digestif.
- La PrPres est un iso forme conformationnel de la PrPc; Elle possède une structure primaire identique à celle de la protéine prion cellulaire. Par contre ses structures secondaires et tertiaires sont différentes. Les proportions d'hélices alpha et de structures bêta diffèrent entre la protéine cellulaire et celle infectieuse ; La PrPs est riche en hélice  $\alpha$  et pauvre en feuillets  $\beta$  , tandis que la PrPres est moins riche en hélice  $\alpha$  qu'en feuillets  $\beta$  ( Tableau 1 ) . Ainsi, le repliement de la partie N-terminale de la protéine normale forme une hélice  $\beta$  dans laquelle la chaîne polypeptidique forme une hélice contenant trois feuillets  $\beta$  parallèles. Les deux hélices C-terminales de la protéine reliées par un pont disulfure conservent leur structure (Figure 8) .

Cette richesse en feuillets  $\beta$  facilitera donc son agrégation et accumulation dans le SNC. Elle pourra également expliquer la résistance partielle face à la PK et autres protéases qui n'auraient accès qu'aux acides aminés de la région N-terminale.[45] [46]

**Tableau 1 : Comparaison des deux isoformes de la protéine prion (PrP).**

Caractéristiques	Protéine prion cellulaire	Protéine prion anormale
Hélices alpha (%)	42%	30%
Feuillets bêta (%)	3%	43%
Profil électrophorétique	4 bandes	3 bandes
Statut	Monomère	Agrégée
Résistance PK	Sensible	Partiellement résistante
Solubilité dans les détergents	Soluble	Insoluble
Digestion PIPL (ancrage GPI)	Sensible	Résistante
Infectiosité	Non	Oui



**Figure 8 : Conformation tridimensionnelle de la protéine prion (D'après Donald V. et Judith G. 2016)**

**En rouge Hélices alpha**

**En vert Feuilletés bêta**

**En jaune le pont disulfure**

**En orange Chaîne linéaire d'acides aminés**

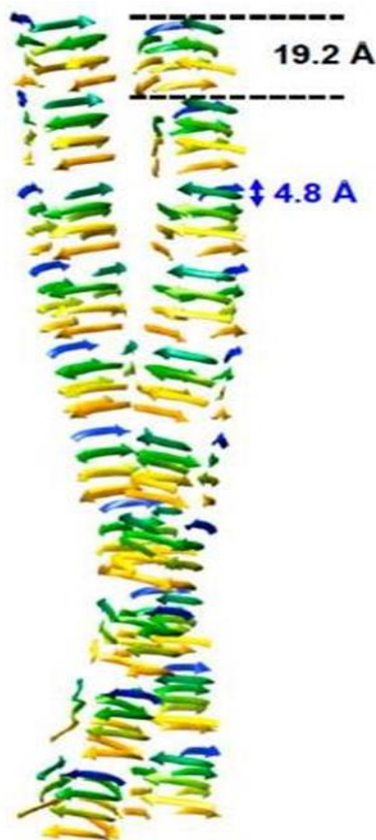
Récemment, grâce à la cryo-microscopie électronique associée aux techniques de reconstitutions trois dimensions , il s'est avère que le repliement de la PrPs adopte une structure dite de  **$\beta$ -solénoïde à quatre brins** (figure 9).

Elle correspond à quatre chaînes de séquences peptidiques répétées.

Ces répétitions sont courtes formant une structure en hélice  $\beta$ , formée elle-même de brins  $\beta$

Parallèles disposés de manière hélicoïdale à deux faces. Les brins  $\beta$  parallèles sont espacés de 4,8Å et chaque répétition de séquences peptidiques mesure 19,2 Å (=4

$\times 4.8$  Å). [47]



**Figure 9 : Structure  $\beta$  solénoïdes à quatre brins de la PrPres (D'après WilleH. et RequenaJR., 2018)**

### 3. Propriétés biochimiques des 2 protéines

Les deux isoformes de la protéine sont codés par le même gène et sont caractérisés en principe par leur pouvoir pathogène ou non. Mais elles sont également définies par des propriétés physicochimiques différents.

La PrP<sup>c</sup> est hydrolysée en totalité sous l'action de la PK. Tandis que la PrP<sup>sc</sup> y est résistante. Elle est très auto agréable, insoluble et forme des plaques amyloïdes.[48]

Les prions sont aussi résistants à la chaleur, aux radiations ionisantes , aux ultra-violets , aux ultrasons, au formol, à l'urée et aux agents chimiques et physiques qui dégradent les acides nucléiques [49]

Le tableau ci-contre résume les différentes caractéristiques des deux isoformes [50]

**Tableau 2 : Différences physicochimiques des isoformes de la protéine prion**

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

## 4. Mécanisme de conversion de la PrPc en PrP anormale

Le mécanisme de conversion de la PrPc correspond au changement de structure spatiale de la protéine prion normale en son iso forme pathologique.

### 4.1. Hypothèse

A ce jour, le site exact de conversion de la PrPc en PrPres est encore mal connu , mais différents lieux ont été proposés tels que la membrane cytoplasmique, le réticulum endoplasmique ou lors de l'endocytose[51]

En effet, on ignore également le mécanisme exacte de la conversion , seuls des modèles hypothétiques ont été élaborés afin d'expliquer ce phénomène de transconformation .[52]

Dans les formes infectieuses, c'est la PrPres qui va servir de modèle de conversion. La PrPc présente déjà chez l'hôte, copie le modèle exogène de la forme anormale. En effet, le métabolisme de la PrPc serait dérégulé par la présence de la PrPres et donc l'hôte synthétiserait lui-même un prion. Cette hypothèse peut expliquer l'absence d'une réaction immunitaire.

Ainsi, les PrPres nouvellement formes vont convertir a leur tours les autres PrPc par un phénomène d'amplification. [53] (Figure 10)

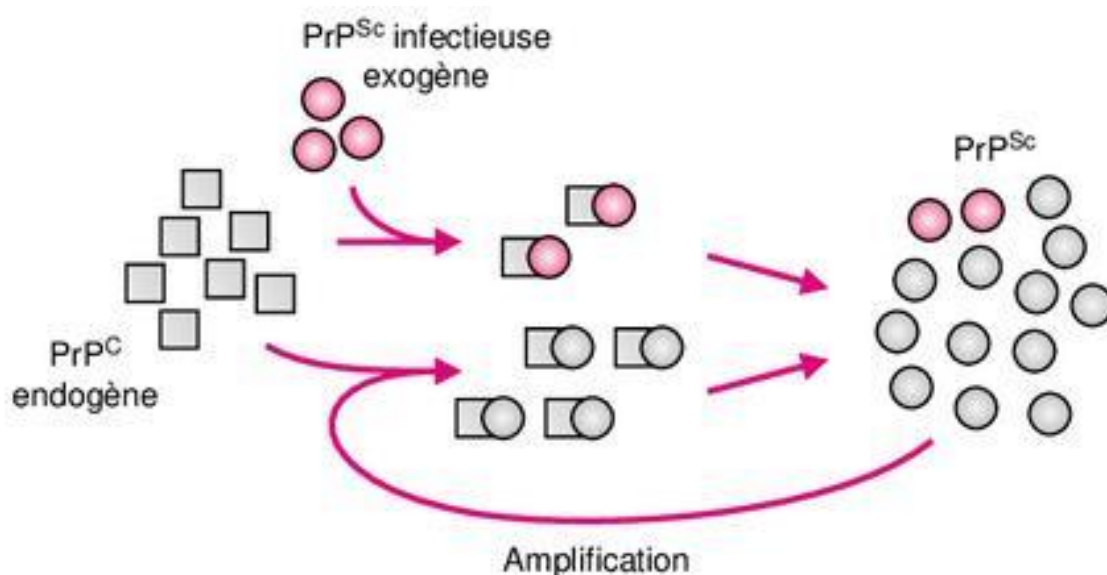
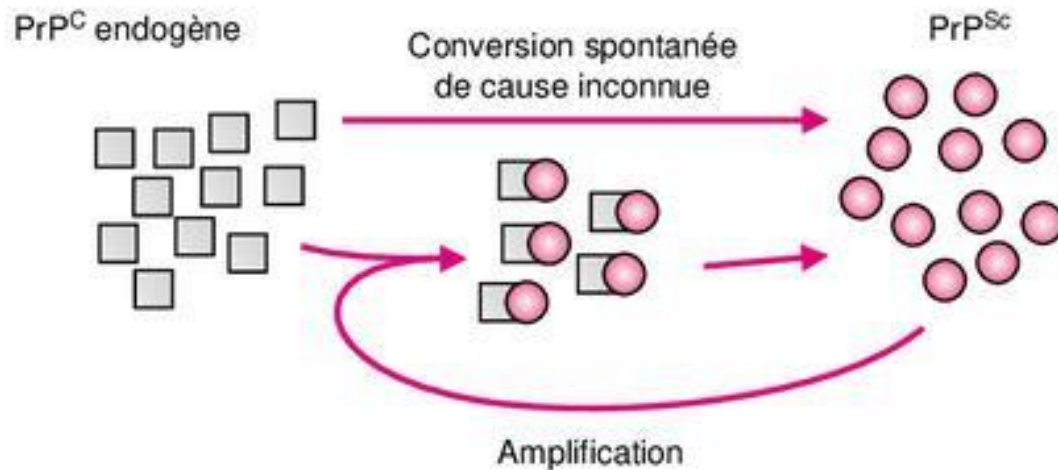


Figure 10 : Mécanisme de conversion dans les EST infectieuses (D'après Lehmann S. 1996)

Dans les formes sporadiques des EST, la conversion est accidentelle sous l'influence de mutations suivie ensuite d'une étape d'amplification des PrPres formés. (Figure 11)



**Figure 11 : Mécanisme de conversion dans les EST sporadiques (D'après Lehmann S. 1996)**

## 4.2. Modèles de conversion

### -Modèle de conversion assistée

Encore appelé modèle de repliement ou modèle de l'hétérodimère [54].

Il a été proposé par Prusiner [55]. Selon ce modèle, la simple fixation de la PrPc sur la protéine pathologique (hétérodimère PrPc-PrPres) va induire, de manière catalytique, son changement conformationnel. Cela, va déclencher une multiplication de l'agent de proche en proche et après accumulation de la PrPres dans la cellule, elle s'agrège en fibrilles amyloïdes.

Toutefois, la séparation du dimère formé pour donner par la suite 2 nouvelles PrPres est thermodynamiquement impossible [56]. Ainsi, plusieurs modèles alternatifs ont été proposés :

- Le modèle de répliation coopérative qui suggère que la protéine convertissant n'est pas un monomère de PrPres , mais plutôt un agrégat mixte de l'hétérodimère PrPres-PrPc (un dimère ou un trimère). [57]
- Ensuite, le modèle de dimérisation de Tompa propose qu'un dimère de la protéine cellulaire vient fixer un dimère de la PrPres , ce processus se fait à l'aide de la formation des ponts disulfures.[58]
- Enfin, le modèle de la protéine chaperonne qui fait intervenir une protéine "X" dont la structure est assez proche du prion et qui aura comme rôle d'assister les protéines à acquérir la conformation spatiale adéquate.

### -Modèle de nucléation-polymérisation [59]

Suggéré en 1993 par Lansbury. Considéré comme alternatif au modèle de conversion coopérative, ce modèle suggère que les deux formes de la protéine sont en état d'équilibre thermodynamique. La PrPres étant moins stable que la PrPc, l'équilibre est donc déplacé vers la forme saine. L'agrégation de la PrPres en multimères appelés noyaux, lui permet d'atteindre un niveau stable. L'équilibre se déplace ainsi vers la forme pathologique. Lorsqu'une masse critique d'agrégats de PrPres est atteinte, les polymères ainsi formés se dissocient en plusieurs fractions: les PrPres se multiplient et s'amplifient d'avantage. (Figure 12)

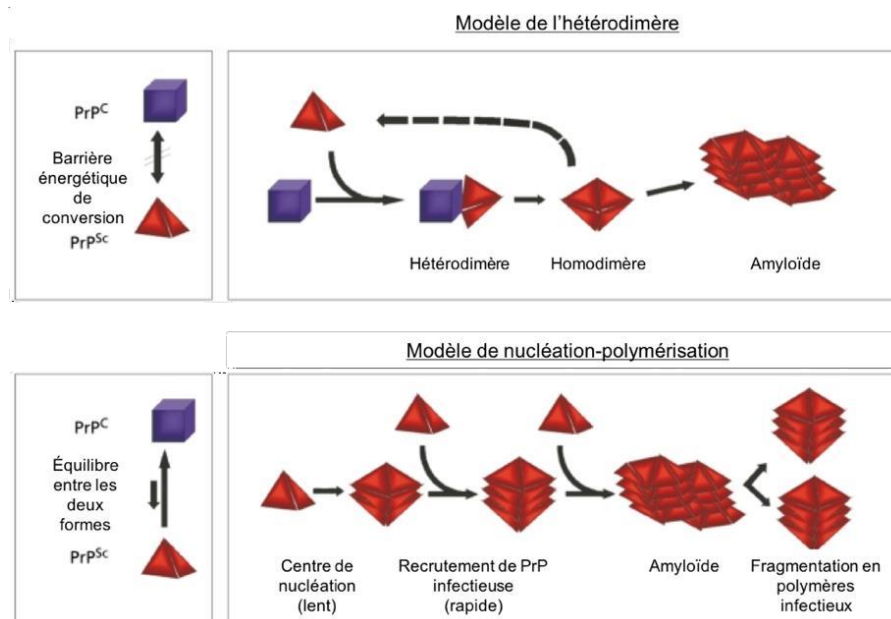


Figure 12 : Deux modèles de conversion de la PrPC en son isoforme anormale (d'après Agui, 2001).

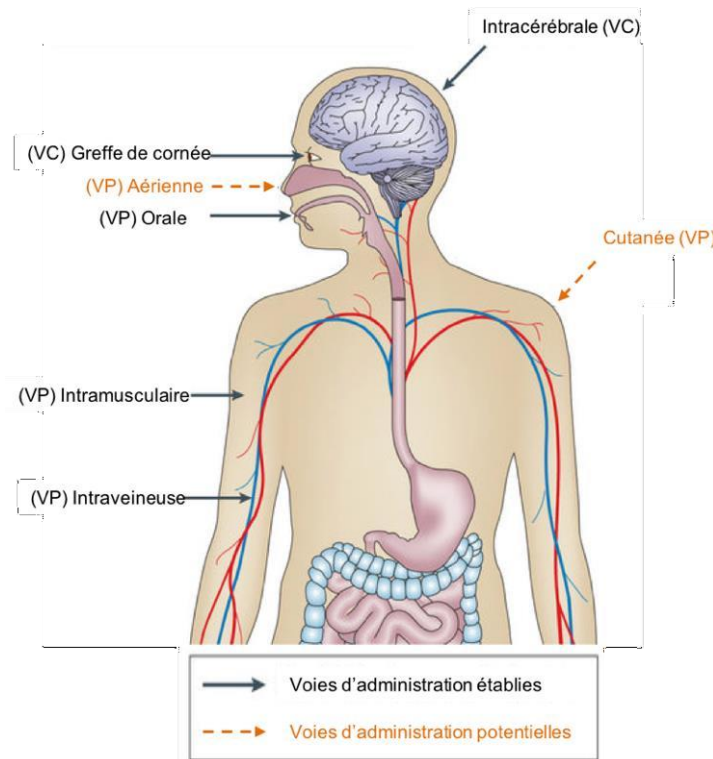
## 5. Propagation du prion au sein de l'organisme

Il existe 2 modes de contaminations soit par voie centrale soit par voie périphérique (Figure 13).

Théoriquement la voie centrale est la plus efficace mais la majorité des contaminations a été transmise par voie périphérique et principalement par voie orale (contamination orodigestive).

La dissémination du prion de la périphérie au système nerveux suit deux phases :

- Une phase précoce, silencieuse correspond à l'invasion du système lymphoréticulaire dite **lymphoinvasion**
- Une phase tardive lésionnelle correspond à la dissémination de l'agent du système nerveux périphérique vers le système nerveux central dite **neuroinvasion**.



**Figure 13 : Représentation des différentes voies d'administration des Prions (d'après Aguzzi et al., 2013).**

## 5.1. Lymphoinvasion

Les CPA (cellules présentatrices d'antigènes) sont les premiers à être en contact avec la PrPres ; Les macrophages détruisent la protéine par phagocytose, tandis que les cellules dendritiques vont assurer son transport vers les tissus lymphoïdes (plaques de Peyer) via les cellules folliculaires dendritiques. Ces derniers jouent un rôle majeur dans la neuroinvasion, leur absence ou leur état immature empêchent le passage du prion au système nerveux en bloquant sa réplication et son accumulation [60]. D'autre part, les lymphotoxines  $\alpha$  et  $\beta$  produites par les lymphocytes B sont des signaux de différenciation qui vont permettre la maturation des cellules folliculaires dendritiques.[61]

Quand les plaques de Peyer seront fortement envahies par les prions, une neuroinvasion est alors possible à travers le nerf pneumogastrique. Le mécanisme de transport vers les terminaisons nerveuses n'est toujours pas connu à ce jour[62] [63]

Par ailleurs, une réplication de l'agent infectieux est retrouvée dans la rate dès les stades précoces de l'infection. En effet, Kimberlin et Walker ont découvert en 1988 qu'avant même de détecter

la PrPres dans le cerveau, son accumulation est déjà retrouvée dans la rate suite à une inoculation intrapéritonéale . [64]

## 5.2. Neuroinvasion

Le passage des organes lymphoïdes au système nerveux périphérique n'est toujours pas clairement élucidé. Toutefois la propagation de la PrPres nécessite l'expression de la PrPc.[65]

La neuroinvasion peut se faire selon 2 voies

- Une voie dépendante de la moelle épinière grâce aux nerfs parasymphatiques [66] [67]
- Une autre indépendante en passant directement par les nerfs sympathiques comme le nerf vague [68] (Figure 14). Elle se fait grâce à la proximité anatomique entre les cellules dendritiques folliculaires et les terminaisons neuronales du système sympathique innervant la rate [69]. En effet, les organes lymphoïdes sont très innervés par des fibres sympathiques.

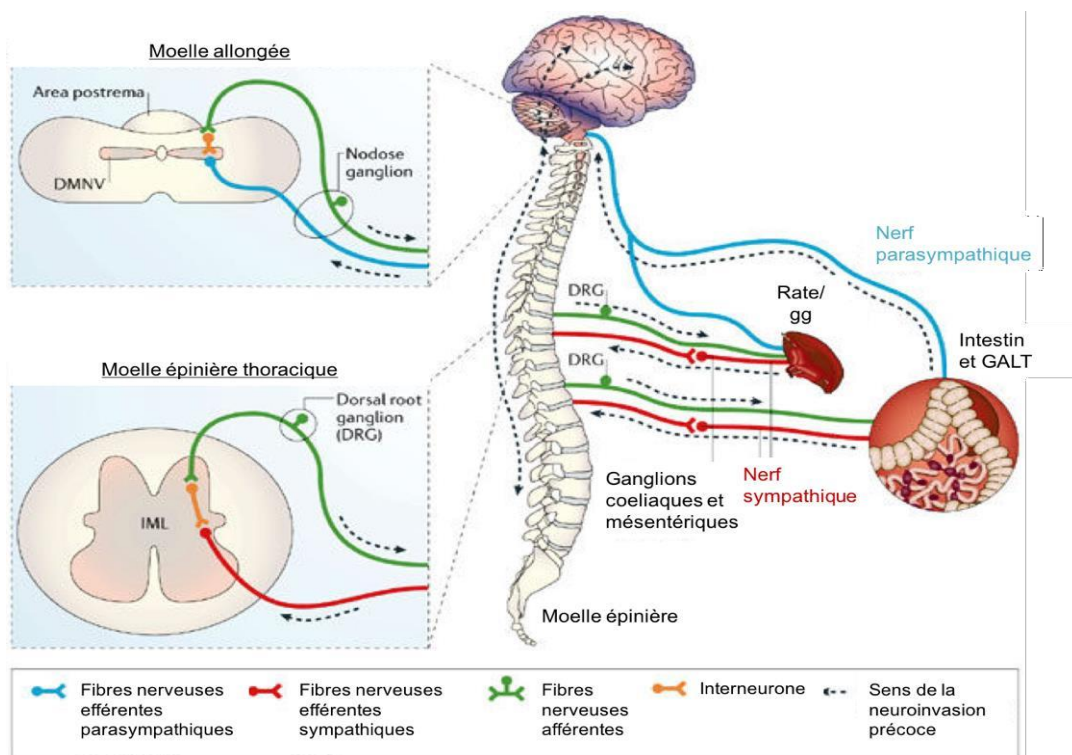


Figure 14 : Voies de la neuroinvasion des prions (d'après Mabbott et MacPherson, 2006).

### 5.3. Dissémination périphérique

Après la neuroinvasion, la PrPres se dissémine de façon centrifuge. En effet, elle a été retrouvée dans la langue et les muscles squelettiques de patients atteints de forme sporadique de MCJ [70], ainsi que chez les cerfs atteints de la maladie débilante chronique [71].

Le prion est également retrouvé dans les urines et les reins [72] mais aussi dans le foie ce qui justifie son importante élimination et que seule une petite partie est responsable de la réplication du PrPres.

### 5.4. Neurodégénérescence

L'atteinte du système nerveux induit une mort neuronale massive par différents mécanismes:

- La réaction inflammatoire locale due à l'infection libère plusieurs médiateurs d'inflammation (chimiokines, cytokines) qui induisent l'apoptose des neurones mêmes sains.
- L'inhibition ou l'activation permanente de la NADPH oxydase et donc une sur ou sous production de radicaux libres contrairement à la PrPc qui a un rôle anti-oxydant. [73]
- Certains peptides dérivés de la PrPres vont participer aussi à la destruction neuronale. Par exemple, le peptide 106-126 qui aura une activité neurotoxique par génération du stress du réticulum endoplasmique. [74]
- Inhibition de l'activité des protéasomes qui ont pour fonction la dégradation de la PrPc ainsi son accumulation toxique dans les neurones engendra la mort cellulaire. [75]
- Modification de l'homéostasie du cuivre [76].

A l'issue de ces mécanismes, deux grandes hypothèses ont été proposées pour expliquer cette neurotoxicité :

- **Gain de fonction** : Effets directement liés aux propriétés de la PrPres;
- **Perte de fonction** : La diminution de disponibilité de la PrPc car transformée en PrPres l'empêche de réaliser ses fonctions physiologiques.

# III. Classification

La classification des ESST humaines est basée sur leur mode de transmission.

## 1. Formes sporadiques

Apparition spontanée de la maladie sans aucun mode de transmission détectable avec absence de mutation génétique. En plus de la forme classique de cette forme, cinq autres présentations cliniques ont été décrites :

- Forme de Heidenhain ou dégénérescence sénile corticostriée
- Forme cerebelleuse de Brownell et Oppenheimer
- Forme thalamique de Garcin
- Forme stratonigrale
- Forme japonaise ou forme panencéphalique

## 2. Formes génétiques

Elles regroupent 3 formes cliniques :

- MCJ familiale .
- L'insomnie fatale familiale (IFF).
- Syndrome de Gerstmann-Sträussler- Scheinker (SGSS)

## 3. Formes acquises ou transmises

- Kuru
- Formes iatrogènes
- Nouveau variant

## IV. Aspects cliniques

Les encéphalopathies Spongiformes Transmissibles présentent de nombreuses caractéristiques cliniques communes, a savoir : [77]

- **Leur caractère transmissible**
- **Une longue phase d'incubation silencieuse**
- **Absence de diagnostic de certitude et de traitement**
- **Une évolution fatale**

Cependant il existe quelques caractéristiques spécifiques a chaque type regroupes dans le tabelau ci-dessous

**Tableau 3 : Les formes de MCJ et leurs caractéristiques.**

	MCJ sporadique	MCJ génétique	MCJ acquise		
			Kuru	Iatrogène	Nouvelle variante
Fréquence	80-85%	10-15%	0	10%	<1%
Transmission	Aléatoire	Génétique	Cannibalisme	Traitement	Alimentation
Date de la première description clinique	1921	1924	1957	1974	1996
Age au début de la maladie	65 ans	52 ans	Variable	30 ans	28 ans
Evolution de la maladie	6 mois	Jusqu'à 10 ans	14 mois	16 mois	18 mois

## 1. Aspects cliniques communes

Les ESST humaines sont des maladies chroniques à évolution subaiguë. En effet, le tableau clinique est divisé en deux phases ; une asymptomatique associée à une longue période d'incubation puis une autre symptomatique caractérisée par une dégradation rapide du patient.

- La phase asymptomatique est silencieuse et chez l'Homme, la période d'incubation peut aller de 5 ans à des décennies, citons le cas des patients n'ayant développé un Kuru qu'après 50 ans post contamination [78]. Cela explique que parfois la maladie ne peut être découverte qu'en post mortem, lors de l'autopsie du cerveau.
- La phase symptomatique qui est très rapide, contrairement à la phase précédente et peut durer de quelques mois à quelques années, la symptomatologie est exclusivement neurologique et démentielle sans aucune rémission, évoluant toujours vers le décès.[79]

Les patients présentent des troubles du comportement de raisonnement et de jugement avec atteinte de commande motrice centrale se présentant cliniquement par une atteinte pyramidale ou extrapyramidale ce qui va retentir sur l'autonomie du patient conduisant à une démence rapidement progressive.[80]

Des myoclonies (contractions musculaires rapides et involontaires) sont également observés et sont souvent diffuses et spontanées mais parfois provoquées par une stimulation sensorielle. Les troubles des mouvements peuvent aussi être de type athétosiques, choréiques ou gallopiques.

Le tableau clinique associe également une ataxie cérébelleuse (trouble de l'équilibre) mais généralement les manifestations cérébelleuses sont moins fréquentes chez les patients âgés de plus de 80 ans. [81]

Les troubles visuels sont assez polymorphes : ils peuvent aller de la simple gêne visuelle jusqu'à une véritable cécité corticale.

## **2. Aspects cliniques spécifiques**

### **2.1. Forme sporadique : la plus fréquente**

La forme sporadique (MCJsp ou MCJs) est caractérisée comme la forme « classique » de la maladie car elle représente à elle seule 85 % de la totalité des EST humaines.[82]

L'incidence annuelle de la MCJsp quel que soit le pays est très faible avec 1 à 2 cas par an et par million d'habitants. [83] [84]. Ce taux est souvent sous-estimé car associé à la qualité de la surveillance épidémiologique et donc plus élevé dans les pays européens. En 2016, selon l'InVS, 95 patients ont été recensés en France.

Elle touche les deux sexes sans distinction, avec un âge moyen de 64 ans et une augmentation franche de la fréquence des patients de plus de 80 ans depuis 1992.

Les cas juvéniles sont exceptionnels dans cette forme, en effet seulement 4 % des cas ont moins de 50 ans, le plus jeune patient rapporté dans la littérature avait 16 ans.[85]

L'étiologie de la maladie de Creutzfeld-Jacob sporadique n'est toujours pas élucidée. Malgré les nombreuses études réalisées, aucun facteur de risque n'a pu être identifié à l'exemple des autres formes qui incriminent des causes comme une contamination alimentaire ou une mutation génétique. Une des hypothèses posées en 1998 selon Prusiner était la génération spontanée de la PrPres dans le cerveau. [7]

Des prodromes non spécifiques psychiatriques peuvent précéder l'apparition des signes neurologiques conduisant à suspecter à tort un syndrome dépressif. Les plus fréquents sont l'insomnie, l'asthénie, un repli affectif, des changements rapides de l'humeur et une perte de poids. Rarement, le patient peut être hospitalisé pour tentative de suicide ou état dépressif sévère, quelques semaines avant le début des symptômes.

Dans la majorité des cas, cette phase prodromique est absente et l'entrée dans la phase d'état est alors brutale. Ces symptômes s'installent le plus souvent insidieusement mais dans 15% des cas où la MCJ aura une présentation pseudo-vasculaire, l'installation des prodromes se fait en quelques jours voire quelques heures [86].

La symptomatologie de la présentation pseudo vasculaire est proche de celle d'un AVC et se caractérise par l'installation d'une hémiparésie ou parfois la présence des céphalées inhabituelles ou d'une confusion mentale. On note aussi la présence d'autres symptômes tel qu'un trouble de la vision et de l'équilibre et une paresthésie des membres [87]

**Tableau 4 : Fréquence des symptômes cliniques au début de la maladie et à un stade avancé de MCJ sporadique .**

	<b>Au début</b>	<b>A un stade avancé</b>
Trouble neurocognitif majeur rapidement progressif	61%	97%
Symptômes cérébelleux	55%	87%
Symptômes visuels/oculomoteurs	38%	81%
Symptômes extrapyramidaux	15%	74%
Troubles de la sensibilité	13%	58%
Myoclonies	11%	55%
Symptômes pyramidaux	8%	37%
Crises d'épilepsie	3%	16%
Mutisme akinétique	0,1%	12%

Dans 85% des cas, la MCJs est à début subaigu [88]. Les signes neurologiques sont variés et vont progresser rapidement, mais les troubles mnésiques et praxiques constituent le maître symptôme dans cette forme de MCJ ( tableau 4 ) .

Ces troubles neurocognitifs vont conduire à une démence dans 98 % des cas. Ils associent de manière variable des troubles de la mémoire, du langage , du parole, de l'écriture, du jugement, des praxies, des gnosies et de l'orientation spatio-temporelle , ce qui rends difficiles les actes les plus élémentaires de la vie courante aggravant donc leur dépendance.

En effet, le patient n'arrive plus a se rappeler des des prénoms et des nouvelles adresses de ses proches avec des troubles majeurs de la concentration et de l'attention.

Dans 88 % des cas , on retrouve des myoclonies spontanée ou provoquées par un stimulus le plus souvent sensitif ,lumière vive par exemple, au début elles sont localises uniquement aux niveaux des membres supérieurs et de la face puis elles se généralisent et deviennent permanentes et persistant même pendant le sommeil .Les myoclonies sont très évocatrices si elles s'associent a un syndrome cérébelleux et a une démence.

Le syndrome cérébelleux vient en 2eme position, il se trouve dans 80 % des cas et se manifeste essentiellement par une ataxie cérébelleuse associée une incoordination des membres

prédominant surtout aux membres supérieurs avec un tremblement des extrémités, une imprécision des gestes et une dysarthrie dont l'évolution rapide et l'association à une démence sévère et constante doivent faire évoquer le diagnostic de MCJ

Les troubles visuels constituent 63 % des cas , ils sont variables : une simple gêne visuelle , une hémianopsie, une diplopie ou une dyschromatopsie , une métamorphopsie (distorsion des formes) voire même une cécité corticale complète.

Le syndrome extrapyramidal est présente chez 52% des malades de MCJsp et se manifeste par une hypertonie qui devient permanente et qui aboutit finalement à une rigidité de décérébration ou de décortication.

Le syndrome pyramidal est moins fréquent que le syndrome précédent -se trouve dans 40 % des cas et peut se traduire par une exagération des réflexes ostéotendineux, une hémiplégie avec signe de Babinski ou un signe de Hoffmann positif ( Flexion rapide de l'index et du pouce lors d'un relâchement brusque d'une flexion forcée du majeur )

Les crises d'épilepsies ou encore un état de mal épileptique sont moins fréquents et ne sont présentes que dans 20 % des cas

Outre ces signes majeurs de la maladie, des troubles végétatifs sont souvent associés : adipsie, épisodes d'hyperthermie et d'hypersudation, troubles de la déglutition, fluctuations de la pression artérielle, vertiges.

Plus rarement, autres signes neurologiques peuvent être observés

- Une atteinte de la corne antérieure de la moelle
- Une atteinte des paires crâniennes : VII, V et IX.
- Des illusions ou des hallucinations souvent effrayantes responsables des typiques faciès terrifiés des patients.

L'évolution de la maladie est très rapide et aboutit rapidement à un mutisme akinétique suivi d'un coma.

L'Espérance de vie ne dépasse pas 1 an dans 90 % des cas, le décès survient en 6 mois en moyenne.

Cette présentation clinique est la forme dite classique de la MCJsp , mais cinq autres tableaux cliniques polymorphes ont été définis . Une distribution des lésions histologiques particulière dans le cerveau en est associée :

- La forme amaurotique de Heidenhain dite dégénérescence sénile cortico-striée . Cette forme est caractérisée par une atteinte pariéto-occipitale ainsi on note une prédominance des symptômes visuels tels qu'une agnosie visuelle ou une cécité corticale. [89] [90]
- La forme cérébelleuse de Brownell et Oppenheimer ou forme ataxique. On note la présence d'une ataxie en premier lieu puis l'apparition progressive d'un nystagmus bilatéral et d'un signe de Romberg.[91]
- La forme thalamique de Garcin est caractérisée par une intensité notable de la démence et des troubles du mouvement. Les patients présentent également des myoclonies et une ataxie.
- La forme japonaise ou pan encéphalique est marquée par une longue durée d'évolution et des lésions graves de la SB . Cliniquement, elle est définie le plus souvent par une tétraplégie et un mutisme akinétique .[92] [93]
- La forme stratonigrale se traduit par une prédominance du syndrome extrapyramidal et des mouvements anormaux .[94]

Après relecture attentive des cas, une sixième forme dit forme amyotrophique a été exclue de cette classification. Elle a été considérée comme une atteinte particulière de la corne postérieure de la moelle épinière [95] mais rattachée plus tard aux maladies dégénératives du second motoneurone.

Une classification moléculaire a été attribuée à cette forme et dépend du polymorphisme du codon 129 (Méthionine, Valine) et du type de PrP retrouvé lors de l'électrophorèse par Western Blot sur des prélèvements de cerveau, les deux types de fragments obtenus après dégradation enzymatique par la protéinase K de l'homogénat de cerveau puis soumis à l'électrophorèse, mesurent respectivement 21kDa pour le type 1 et 19kDa pour le type 2. On obtient donc 6 formes : MM1, MM2, MV1, MV2, VV1, VV2.

La forme MM1 et MV1 sont les formes les plus fréquentes.

## **2.2. Forme génétique / familiale**

### **- MCJ familiale**

La forme génétique ne représente que 5 à 10% de toutes les formes de la MCJ recensées. En France, neuf cas ont été déclarés en 2016 selon l'InVS.

Ce sont des maladies autosomiques dominantes avec 40 mutations décrites sur le gène Prnp codant pour la PrP cellulaire normale [96], ainsi le tableau clinique va dépendre du type de la

mutation mais la symptomatologie peut toujours varier dans une même famille. ( tableau 5 )

L'âge moyen d'apparition de la maladie est précoce entre 34 et 54 ans, soit 5 à 10 plus précocement que la forme sporadique. Inversement, la phase clinique est généralement plus courte avec une durée d'évolution qui varie entre 1 à 13 mois [97]

**Tableau 5 : Les mutations possibles connues dans les MCJ familiales et l'IFF**

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

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

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

Les mutations ponctuelles faux-sens sont les plus fréquents, ainsi un acide aminé serait substitué par un autre dans la protéine PrP ce qui va engendrer sa malformation en PrPres. Les mutations les plus retrouvées sont au nombre de 4 et sont situées sur les codons 102, 178, 200 et 210. En France, la mutation 200 est la plus fréquente suivie par la mutation 178. A eux deux seulement, elle représentent 50% cas de cette forme.[98]

- -Mutation 200 : identifiée en 1989 dans une famille polonaise. Les signes cliniques sont identiques à ceux de la MCJsp , mais l'âge de survenue de la maladie est plus précoce. Cependant , les troubles de sommeil sont plus fréquents dans cette forme[99]avec la possibilité d'une neuropathie périphérique associée [100].
- -Mutation 178 Le codon 129 sera responsable de l'apparition d'une valine [101]. On note 3 différences avec la forme sporadique :[3]
- Age de début plus précoce ( 40 à 45 ans )
- Une durée d'évolution plus longue, varie entre 15 à 23 mois.
- Absences de signes électriques caractéristiques.

### **- Insomnie fatale familiale**

Décrite la première fois en 1985 , l'IFF est une maladie héréditaire rare de répartition ubiquitaire et de transmission autosomique dominante.[102]

La mutation faux sens sur le codon 178 est la mutation la plus fréquente ainsi une méthionine prendra place en position 129 du gène de la protéine prion [103] contrairement à la forme décrite précédemment ou une mutation sur le codon 178 serait responsable de l'apparition d'une valine en position 129. En effet, cette similitude génétique était source de confusion entre la MCJf et l'IFF pendant une longue période.

L'âge moyen de début des symptômes est de 51 ans, allant de 20 ans à 71 ans.

Cette forme est caractérisée par une atteinte thalamique majeure ce qui explique les différents symptômes de l'IFF.

Différentes présentations cliniques peuvent être observées au début de la maladie tel que :

- Une Insomnie et rêves
- Confusion mentale et agitation
- Ataxie et dysarthrie
- Troubles de la mémoire et de l'orientation temporo-spatiale

Puis rapidement s'installe une insomnie complète et rebelle aux hypnotiques (benzodiazépines et barbituriques). Elle est souvent associée d'un état de rêve et d'hallucinations.

En dehors des troubles du sommeil et de l'altération de la vigilance, on note l'atteinte de plusieurs systèmes

- Atteinte du système nerveux autonome qui se traduit par des troubles de la sudation associée à une tachycardie, des troubles tensionnels, une irrégularité respiratoire et parfois des troubles sphinctériens.
- Trouble du système endocrinien : Taux élevés de cortisol et de catécholamines ce qui explique la perturbation du rythme circadien.

Le reste des signes neurologiques classiques des MCJ ne surviennent qu'en fin d'évolution. Les myoclonies sont rares et la démence est tardive. Il s'agit de la seule forme de MCJ où les troubles mnésiques ne sont pas constants et l'intelligence du patient reste conservée.

Le décès survient 14 mois après l'apparition des symptômes.

### **- Syndrome de Gertsman-Sträussler-Scheinker**

Ce syndrome est décrit la première fois en 1928 dans une famille autrichienne et initialement nommé par Gertsman, une hérédodégénérescence spinocérébelleuse avec démence.[97]

C'est une maladie autosomique dominante rare avec une fréquence estimée de 2 à 5 cas / 100 millions / an.

La maladie se manifeste à un 40 ans en moyenne, pouvant aller de 19 à 74 ans. La durée d'évolution est très variable et nettement plus longue que celle des autres formes d'ESST humaines.. Elle peut aller de 3 mois à 10 ans [104]

Plusieurs mutations sont associées à cette forme de maladie (tableau 6), responsables ainsi de nombreux tableaux cliniques :

- Forme ataxique : était la première forme de la maladie décrite historiquement. La symptomatologie associe une ataxie, des troubles oculomoteurs, des troubles intellectuels et des signes pyramidaux. La mutation 102 leucine est la mutation la plus souvent retrouvée, entraînant ainsi la substitution de la proline par la leucine.
- Forme démentielle ou télencéphalique est rare. Elle est caractérisée par une démence importante de début précoce associant des troubles cognitifs, un syndrome pyramidal et un syndrome pseudo-bulbaire (troubles de la déglutition et de la phonation). La mutation responsable dans cette forme concerne la valine en position 117.[105]
- Forme pyramidale ou spastique : Décrite uniquement au Japon, elle se manifeste cliniquement par une parapésie spastique en premier puis tardivement une démence.

Cette forme est associée à la mutation 105 leucine. [106]

- Forme mixte de ceux précédemment décrits
- Une forme dont la clinique est très proche des symptômes de la maladie d'Alzheimer avec une durée d'évolution assez lente, pouvant aller jusqu'à 20 ans. Cette forme est associée à une mutation 145Stop.

**Tableau 6 : Les mutations possibles dans le GSS**

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

Mutation	Age of onset	Family history	Clinical phenotype	Regions where the mutation was reported
P102L	Mostly in the 60s of patient, but sometimes earlier	Familial and sporadic	DLB such as classical CJD-like symptoms or rapidly progressive dementia	Europe and Asia
P105L	In the 40s–50s	Familial or de novo	Mostly GSS, but it also appeared in spastic paraparesis and progressive dementia	Japan
A117V	Variable	Mostly familial	Progressive cortical dementia and cerebellar ataxia	Europe, such as France, Germany, UK
G131V	30s–40s	De novo	Tremor and apraxia Visuospatial and spatial orientation impairment parkinsonism	Europe
V176G	61 years	Unknown	Ataxia in the cerebellum, personality changes, and rapid progressive dementia	Australia
H187R	30s–50s	Familial	Classical GSS, cognitive decline, personality changes, ataxia, myoclonus, seizures, and dysarthria	USA, Europe
F198S	Can occur at young ages (under 30 years)	Familial	Cognitive decline, generalized cerebral dysfunction, and global dementia	USA (Indiana)
D202N	Variable, could happen in the 50s, but also in 70s	Familial and de novo	Atypical GSS, no spongiform changes (or mild spongiform changes), some patients were suspected to be AD PrP-positive amyloid and neurofibrillary tangles	USA, Canada, Europe
Q212P	Unknown	Unknown	GSS without spongiform changes	Italy
Q217R	40s–50s	Familial	GSS, possible pathological overlap with FTD	Canada, Sweden
M232T	Unknown	Unknown	PrP-immunopositive kuru, multicentric plaques, diffuse PrP depositions	Poland

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

## 2.3. Formes Acquisées / transmissibles

### 2.3.1. Le kuru

C'est une maladie éradiquée de nos jours, qui a été découverte en 1957 dans la tribu des Foré située en Nouvelle-Guinée par deux médecins, Vincent Zigas et Carleton Gajdusek. 10 ans plus tard, ce dernier recevra le prix Nobel de médecine pour ses découvertes concernant les nouveaux mécanismes pour l'origine et la dissémination des maladies infectieuses.[107]

Le kuru est la première encéphalopathie spongiforme interhumaine, elle est décrite exclusivement dans une tribu primitive de la population Fore. Cette pathologie était responsable d'une épidémie qui a entraîné le décès historique d'une grande partie des habitants estimée à 3 000 personnes sur une population d'environ 30 000 individus.

La transmission de cette forme de la maladie est liée à la pratique de l'endocannibalisme, c'est-à-dire le corps du défunt était consommé par les membres de sa famille qui pensaient recueillir les vertus de leur parents. La répartition des organes aux membres de la famille suivait des règles particulières, Les viscères ainsi que le cerveau, étaient réservés aux femmes et parfois aux enfants. En revanche, les hommes consommaient que les muscles, symbole de force. Cette pratique explique donc l'atteinte presque exclusive des femmes et des enfants par le kuru. [5]

L'incubation est très longue, pouvant aller jusqu'à 30ans. Plusieurs hypothèses ont été formulés afin d'expliquer la cause de la durée d'incubation de la maladie: [108]

- La présence de très faibles quantités de l'agent infectant.
- Le type de transmission du prion (pénétration cutanée ou digestif)
- Les facteurs génétiques

Le tableau clinique et l'évolution du Kuru sont très stéréotypé. En effet , on peut distinguer 3 phases d'évolution de la maladie :[109]

- -Phase ambulatoire de début insidieux ,marquée par une ataxie cérébelleuse qui est présente de manière constante associée a des tremblements fins du tronc et de la tête puis atteignent tardivement les extrémités. Ces symptômes sont à l'origine du nom de la maladie 'kuru' qui signifie en langage foré « trembler » de frayeur ou de froid.[110] Les tremblements s'aggravent lors des actes volontaires et en fin de journée , par contre ils diminuent au repos et disparaissent dans le sommeil.
- Phase sédentaire survient 2 a 3 mois d'évolutions, se caractérise par une aggravation de l'ataxie , le patient ne peut plus se tenir debout, associée a d'autres atteintes, témoins de lésions du système nerveux tel que : une dysarthrie , un strabisme , des myoclonies et des troubles extrapyramidaux .
- Une labilité émotionnelle est très souvent retrouvée et elle est traduite par une euphorie dite tranquille caractérisée par des rires inappropriés et incontrôlés .
- Phase terminale , caractérisée par un état grabataire et apathique, elle survient très rapidement , généralement moins d'un an.

### **2.3.2. Formes iatrogènes**

Cette forme représente moins de 5 % de la totalité des différentes formes de la MCJ .

On distingue 2 voies de pénétration du prion dans l'organisme constituant ainsi 2 formes distinctes :

- Formes iatrogènes centrale d'inoculation cérébrale directe ou de proximité.
- Formes iatrogènes périphériques, correspond à une transmission à distance du cerveau

#### **- MCJ iatrogène centrale**

La durée d'incubation après la contamination est longue ,elle est de 8 ans en moyenne, allant de 16 a 93 mois . L'âge moyen de début des symptômes est au alentours de 52 ans. Le tableau clinique peut être similaire a la MCJs mais le plus souvent il est marqué par une ataxie cérébelleuse inaugurale puis l'apparition des troubles cognitifs et ensuite le reste des signes neurologiques . Cependant, le syndrome extrapyramidal est rare et la démence n'est pas en premier plan contrairement a la forme sporadique.

Le décès survient rapidement en moyenne 7 mois après l'apparition des premiers symptômes.

#### **- MCJ iatrogène périphérique**

L'âge moyen de début des symptômes est précoce par rapport aux autres formes, il se situe vers 26 ans . Le tableau clinique est similaire a celui du Kuru.

Le tableau clinique est stéréotypé a la différence de la MCJsp et a la MCJ iatrogène centrale. En effet le début de la maladie est marqué surtout par une ataxie cérébelleuse, un nystagmus et des troubles de l'oculomotricité. À ces symptômes s'ajoutent une asthénie, une insomnie et des troubles du comportement a type d'euphorie ou d'une indifférence , on note aussi la présence de céphalées, un tremblement et une polyphagie. Les myoclonies sont inconstants.

En quelques mois, un syndrome pyramidal ou extrapyramidal apparait en premier plan par contre la démence serait plus tardive et moins marquée par rapport aux autres formes de la MCJ. Le décès survient 3 a 40 mois après.

### 2.3.3. Variante de la MCJ

C'est une nouvelle forme atypique de la MCJ découverte au Royaume-Uni et décrite pour la 1ere fois en 1996. L'agent responsable de cette forme est celui de l'encéphalopathie spongiforme bovine communément appelée « maladie de la vache folle ». [111]

La vMCJ est différente des autres ESST humaines, avec des caractéristiques très particulières permettant son identification [112]

- Elle touche surtout les sujets jeunes d'âge moyen de 27 ans, en effet 95% des patients ont moins de 28 ans.
- Une période d'incubation assez longue et varie de 15 mois à 30 ans, alors qu'elle dépasse pas les quatre mois dans les autres formes.
- Le début de la maladie est marquée par des signes psychiatriques très peu spécifiques et isolées dans 63 % des cas sans autres signes neurologiques occasionnant une période d'errance diagnostique . [113]

La dépression est le signe majeur . Elle s'installe rapidement avec comme particularité une résistance aux antidépresseurs ,les idées suicidaires sont exceptionnelles et les fonctions cognitives sont intactes. [114]

D'autres signes fonctionnels peuvent être associée aggravant ainsi le tableau: agressivité, agitation psychomotrice, troubles de la concentration, comportement de retrait, troubles névrotiques d'allure hystérique et même des troubles psychotiques tel qu'état délirant ,des illusions ou des hallucinations.

Simultanément ou peu après les symptômes psychiatriques, on note l'apparition de dysesthésies et des paresthésies très douloureuses résistantes aux antalgiques siégeant préférentiellement au tronc ou aux membres inférieurs . Ces signes sont très évocateurs du nouveau variant et permettent de le distinguer de la MCJsp dès le début de la maladie.

Les troubles neurologiques apparaissent quelque mois après. Ils sont dominés par l' ataxie cérébelleuse et le syndrome pyramidal. L'atteinte intellectuelle est tardive mais constante. Les myoclonies sont absentes ou discrètes. L'évolution se fait vers l'aggravation des symptômes avec apparition d'un mutisme akinétique.[115]

## V. Aspects paracliniques

### 1. Examen biologiques

Dans toutes les formes de MCJ , il n'existe aucun trouble typique, a type de syndrome inflammatoire, un trouble électrolytique ou un désordre immunitaire..

A l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueur sanguin spécifique commun à toutes les formes d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) humaines. Afin d'établir le diagnostic, les professionnels de la santé s'appuient sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques pour aboutir au diagnostic.

#### 1.1. Analyse génétique

L'étude du gène PrnP est le seul test sanguin spécifique pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), il est particulièrement utilisé chez les patients atteints de MCJ familiale et leurs proches.

Il est possible d'identifier la cause de la maladie et de classer la pathologie en détectant des mutations ou des insertions dans le gène codant pour la protéine prion. À ce jour, plus de 30 mutations ont été identifiées, on cite :[116]

- La mutation E200K qui la protéine 200 , c'est la mutation la plus fréquente dans les formes familiales
- Les mutations P102L et A117V caractéristiques du SGSS.
- La mutation D178N-129M présente dans l'IFF.

Dans toutes les formes, on observe qu'en cas de grand nombre d'insertions, le temps de latence sera plus prolongé et la progression de la maladie sera plus lente. [117]

L'étude du polymorphisme du codon 129 ne confirme pas une MCJf, mais indique plutôt la susceptibilité génétique d'un individu. L'homozygotie pour la méthionine au codon 129 est plus fréquente dans les formes non familiales et sporadiques de MCJ . (Tableau 8)

Ces analyses génétiques nécessitent le consentement éclairé du patient, mais dans les cas de MCJ, le patient est souvent incapable de donner son consentement. Dans ces cas, l'autorisation est donnée par une personne de confiance ou un membre de la famille. Cela soulève des préoccupations éthiques tant pour le patient que pour les proches concernés, car cela représente une perte d'autonomie et de pouvoir de décision pour le patient.

## **1.2. Analyse du liquide cephalo rachidien**

L'analyse biochimique du LCR peut mettre en évidence une hyperprotéinorachie modérée , aspécifique. La bactériologie et la cytologie et sont sans particularités. L'électrophorèse des protéines peut montrer des anomalies aspécifiques des EST humaines.

Depuis 1997, le dosage de la protéine 14-3-3 dans le LCR est devenu possible. C'est le seul marqueur biologique faisant partie des critères diagnostiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS ou WHO). Le consentement écrit du patient ou de ses proches est obligatoire pour sa réalisation.

Il possède une bonne sensibilité avec une moyenne à 88,4 % , et une spécificité moyenne de 93 %. Ainsi , ce marqueur est le test de détection le plus sensible dans les phases précoces de la MCJ par rapport a l'IRM et a l'EEG. Néanmoins, la protéine 14.3.3 n'est qu' un témoin de la dégradation neuronale et n'est donc pas spécifique de la MCJ, elle se positive en cas de souffrance cérébrale aigue : AVC, , crise d'épilepsie, encéphalite infectieuse ou métabolique ou métastases cérébrales.

La protéine 14-3-3 et d'autres seront détaillées ultérieurement dans le chapitre dépistage.

## **2. Examens radiologiques**

### **2.1. Scanner cérébral**

La TDM cérébrale ne révèle pas d'anomalie dans la phase initiale de la maladie. Dans des stades plus avancés le scanner peut révéler une atrophie corticale et sous-corticale.

L'intérêt principal est d'éliminer les autres diagnostics différentiels .[118]

### **2.2. IRM cérébrale**

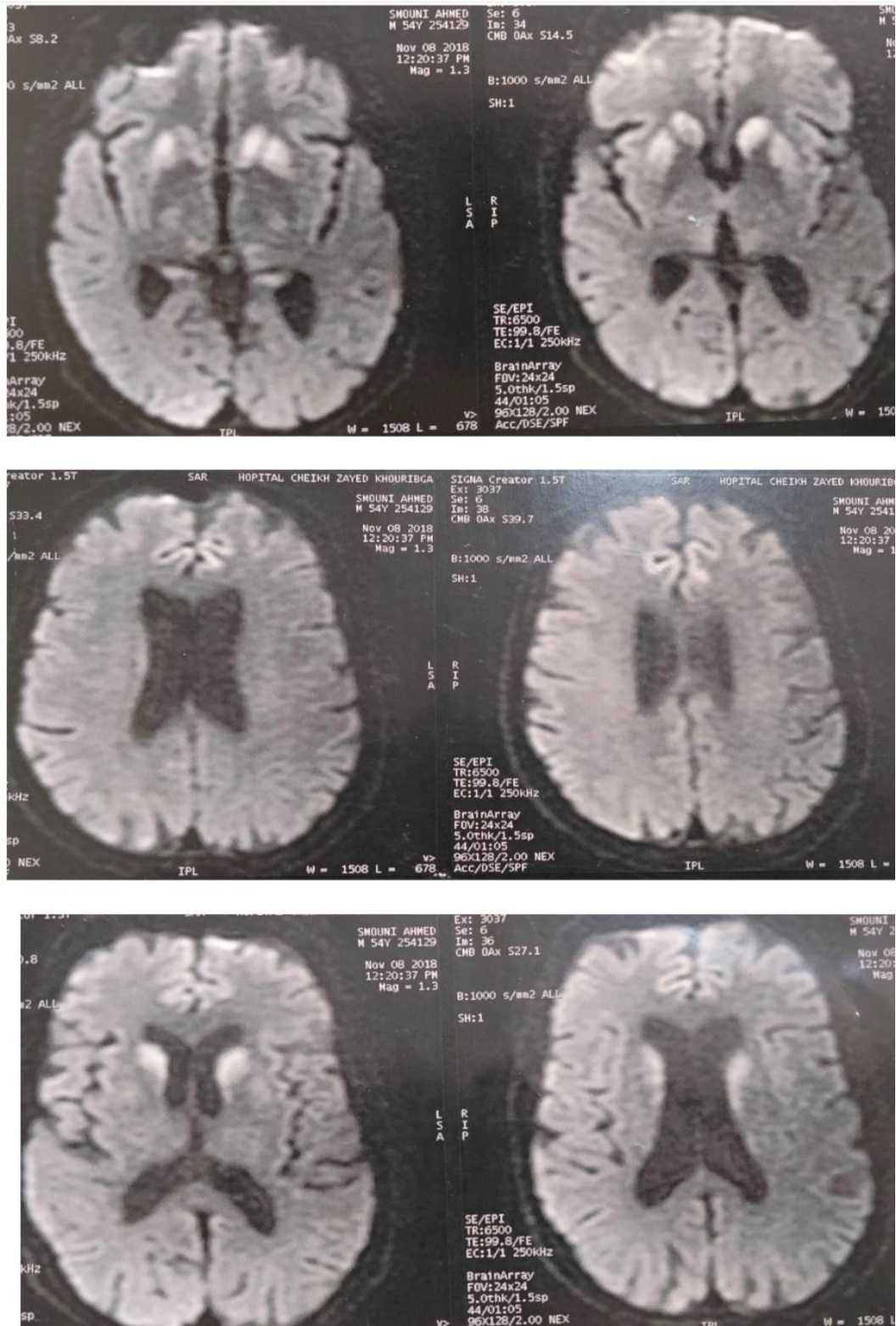
L'IRM est l'élément clé pour le diagnostic de la MCJ mais il peut revenir normal si réalisé précocement . Il peut donc être nécessaire de répéter l'examen lorsque les symptômes s'aggravent. Il est important de noter que l'environnement de l'examen peut causer une agitation chez le patient, ce qui peut affecter la qualité des images. Il est donc important de peser les risques et les bénéfices de l'examen et d'envisager une prémédication pour améliorer le confort du patient lors de l'examen d'imagerie.

Les principaux signes sont :

- En T2/FLAIR : Présence d'hypersignaux symétriques au niveau du cortex, des noyaux gris centraux et du thalamus.[119]
- En T1 , les lésions ne sont pas visibles et il n'y a pas de rehaussement après injection du Gadolinium, en effet un rehaussement élimine le diagnostic de la MCJ
- En diffusion , les séquences montrent des hypersignaux dans le cortex et dans les noyaux gris centraux avec une chute des valeurs du coefficient de diffusion apparent (ADC) suggérant ainsi une diffusion restreinte dans le cerveau.

La séquence de diffusion est considérée la séquence la plus sensible au début de la symptomatologie.

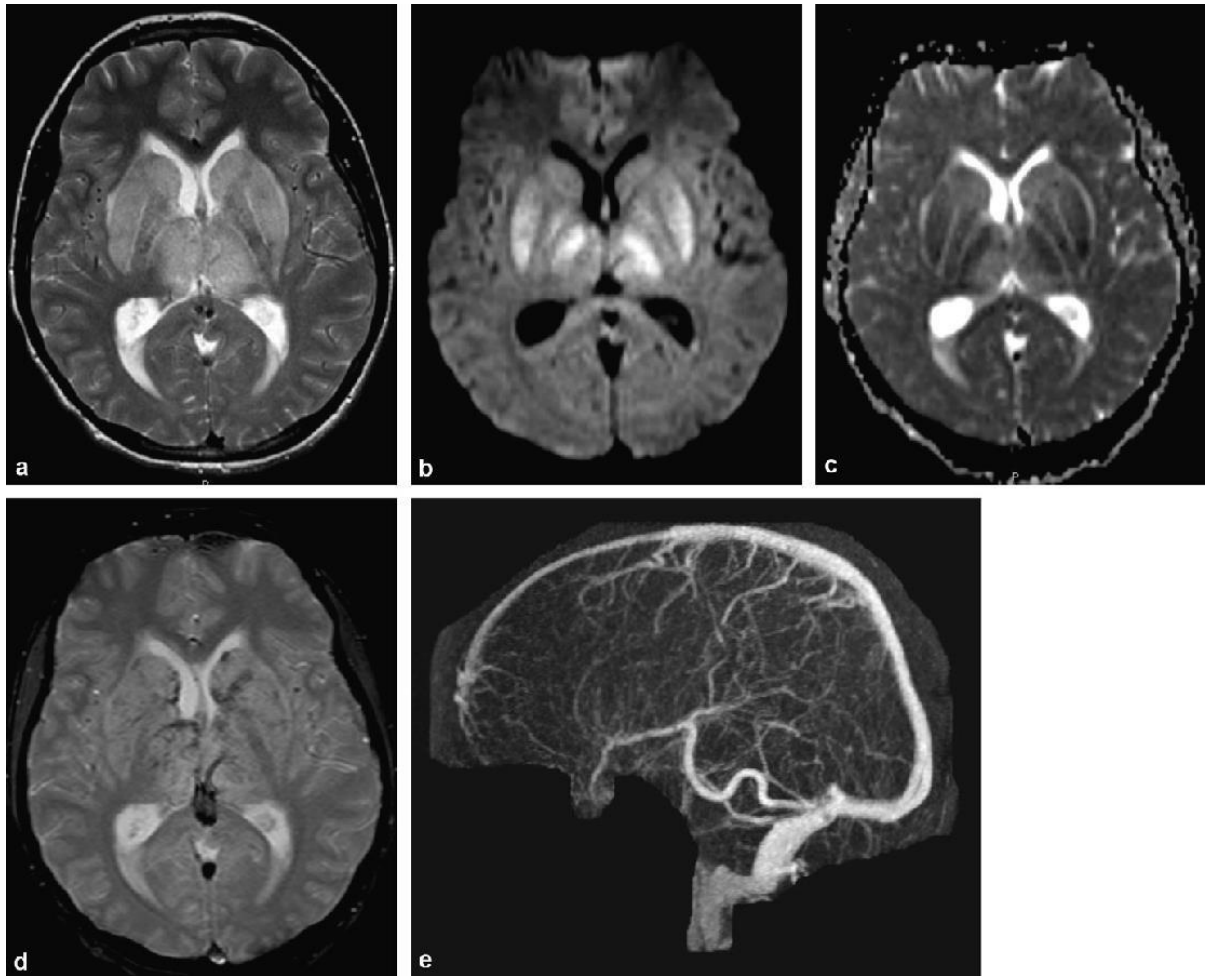
Cet aspect est illustré par la figure 16 qui montre l'IRM d'un patient de 54 ans , admis au service de neurologie de CHU de Casablanca pour trouble de la marche et de l'équilibre associée a des hallucinations visuelles et un délire de persécution, a l'examen le patient présentait un trouble de coordination, une dysarthrie cérébelleuse , un Froment bilatéral, et un tremblement d'attitude avec myoclonies des doigts . Le diagnostic de la MCJ a été retenu.



**Figure 15 : IRM cérébral du patient en séquence diffusion**

- Des hypersignaux lenticulo-caudés bilatéraux et symétriques, associées à un hypersignal du cortex frontal interne de manière bilatérale et symétrique
- Atrophie corticale et cérébelleuse associée.

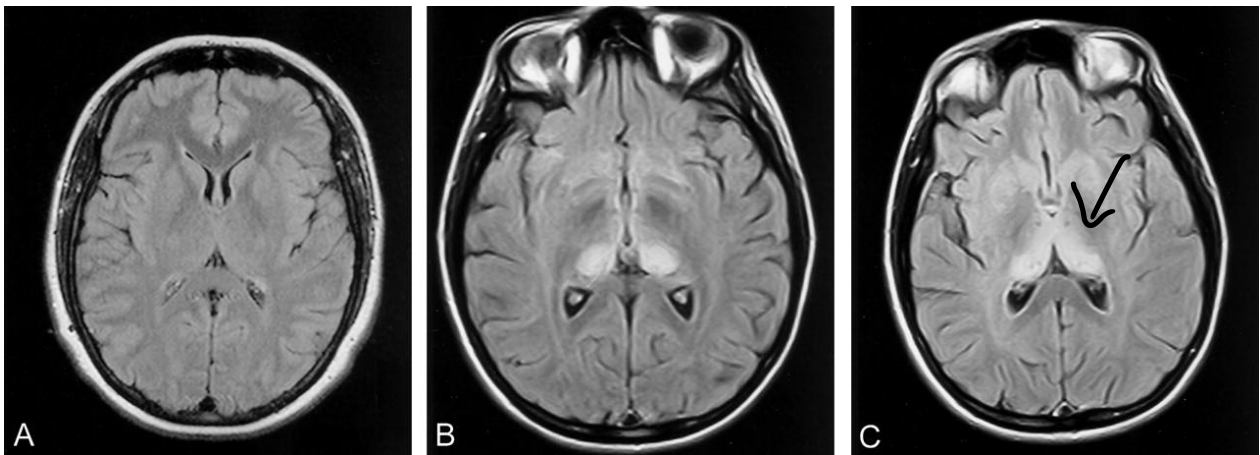
- La présence de remaniements hémorragiques en T2\* doit faire penser à une pathologie vasculaire, spécifiquement à la thrombose veineuse profonde qui doit être confirmée par la réalisation d'une phléboIRM. Figure 16



**Figure 16 : TVP avec infarctus veineux des noyaux gris chez une patiente de 25 ans présentant des céphalées et des troubles cognitifs subaigus**

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

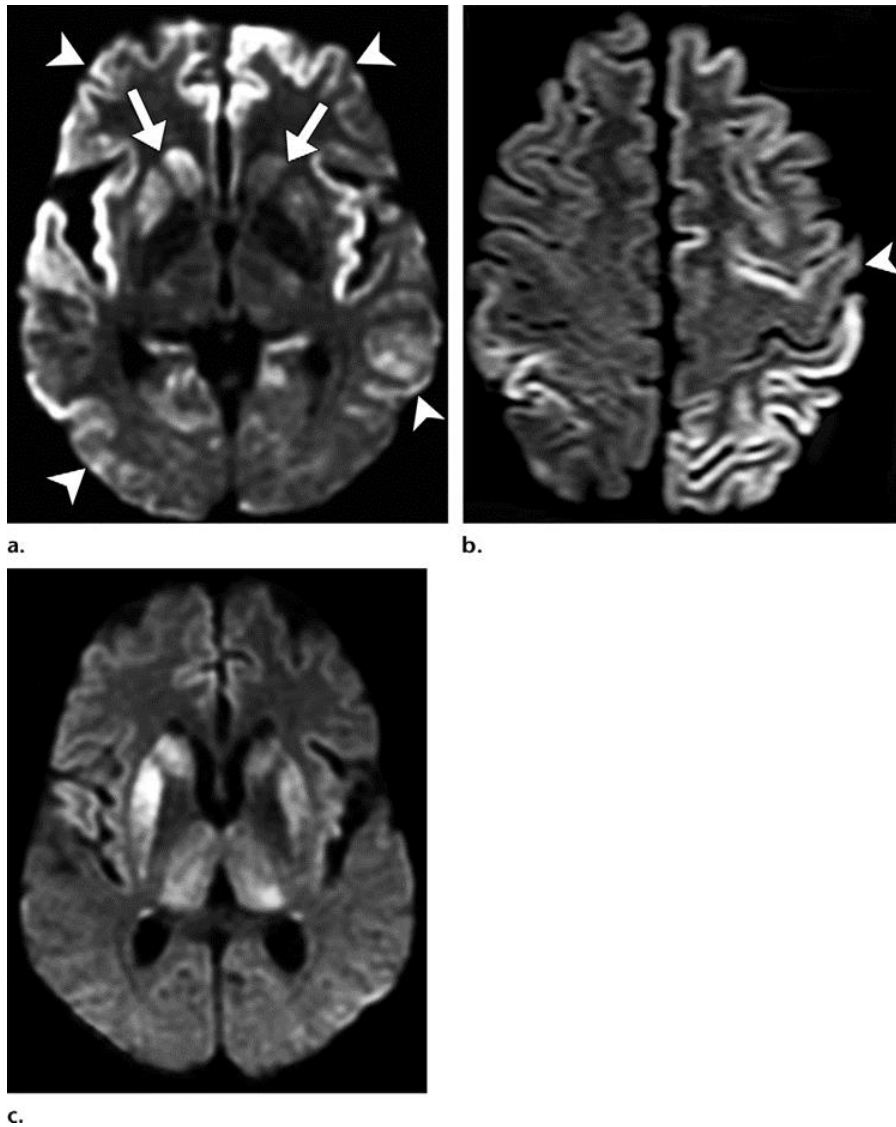
- Le nouveau variant de la MCJ est caractérisé par le « pulvinar sign » qui correspond à des hypersignaux bilatéraux et symétriques au niveau de la partie postérieure du thalamus. Quand ils sont situés dans le noyau dorso-médian, ces hypersignaux donnent l'aspect du bâton du hockey ou « hockeystick sign ». Ce signe radiologique aura une spécificité de 100 % et une sensibilité de 78 % pour le diagnostic du nouveau variant. Lorsque des hypersignaux coexistent dans le putamen ou le noyau caudé, leurs intensités sont toujours plus faibles que ceux situés au niveau thalamique. Figure 17 [120]



**Figure 17 : Coupe axiale en séquence pondérée FLAIR montrant l'atteinte pulvinarienne associée au nouveau variant.**

- Aspect normal du thalamus isointense ou légèrement hypointense par rapport au putamen. Cette apparence est décrite avec la plupart des séquences, en particulier la séquence FLAIR.
- Pulvinar sign de la vMCJ. Hypersignal symétrique des noyaux thalamiques pulvinaires (postérieurs). Dans ce cas, l'intensité du signal pulvinaire a été évaluée au grade 4
- Le Hockeystick sign ou signe du "bâton de hockey" de la vMCJ. Hypersignal nucléaire pulvinaire et thalamique dorsomédiale symétrique. Cette combinaison donne un aspect caractéristique de "bâton de hockey" et était présente dans 93% des cas avec l'imagerie FLAIR.

- Pour les formes sporadiques, dans 50% des cas, on trouve des hypersignaux dans les séquences T2, Flair ou de diffusion . Ces signaux se situe dans le striatum ou dans les cortex cérébraux ou cérébelleux. Parfois un hypersignal coexiste dans le noyau le plus postérieur du thalamus ou noyau pulvinar. Cela peut évoquer a tort le « pulvinar sign » caractéristique du nouveau variant mais l'intensité de l'hypersignal est toujours plus forte dans le striatum que dans le thalamus. Figure 18 [121]



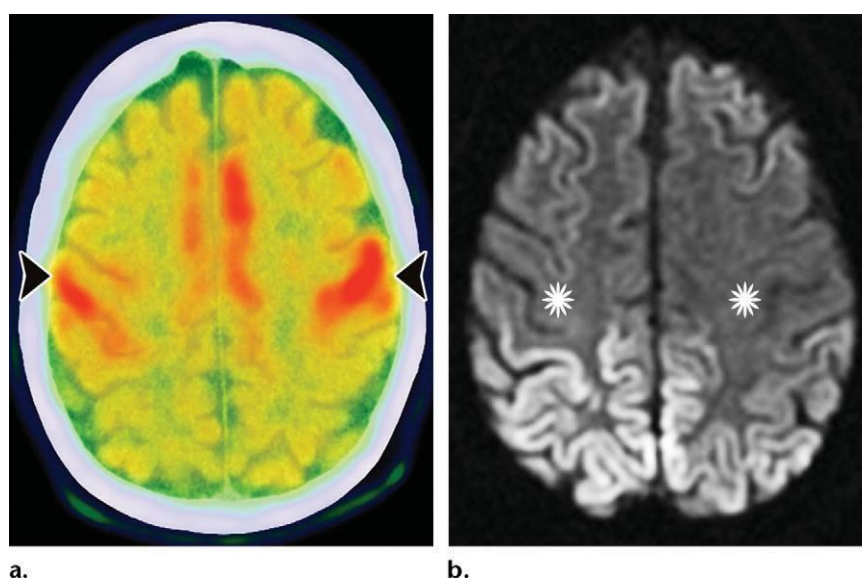
**Figure 18 : Coupes axiale en séquence pondérée en diffusion chez trois patients atteints de la MCJsp.**

- a - Hypersignal asymétrique des noyaux gris centraux (rangées de flèches) et du cortex (pointes de flèches). Il s'agit du cas le plus fréquemment rapporté.
- b- Hypersignal cortical asymétrique, dans l'hémisphère gauche dans ce cas, qui épargne les zones périrolandiques (tête de flèche).
- c- Hypersignal bilatérale des noyaux gris centraux et du thalamus. C'est le cas le moins fréquent

### 2.3. Pet scan

La tomographie par émission de positons utilisant le F-fluoro-2-désoxyd-glucose (FDG-PET) comme traceur est capable de détecter une diminution du métabolisme du glucose dans les régions corticales des patients atteints de la MCJ sporadique. Cependant, la valeur de la TEP-FDG dans le diagnostic différentiel est limitée par l'absence de profils spécifiques. La TEP-FDG a un potentiel comme marqueur précoce de la maladie de Creutzfeldt-Jakob avant l'apparition d'anomalies morphologiques à l'IRM [122] , elle a également montré une corrélation avec les symptômes cliniques. (Figure 19) [123] [124]

Dans l'insomnie fatale familiale, une réduction précoce du métabolisme du glucose dans le thalamus est une caractéristique distinctive.



**Figure 19 : Comparaison entre l'IRM et le Petscan chez une patiente de 51 ans atteinte d'une MCJ , présentant des myoclonies et une démence rapidement progressive.**

(a) Pet scan : coupe axiale du cerveau montrant un hypométabolisme fronto-pariétal particulier avec des zones motrices primaires préservées (pointes de flèches).

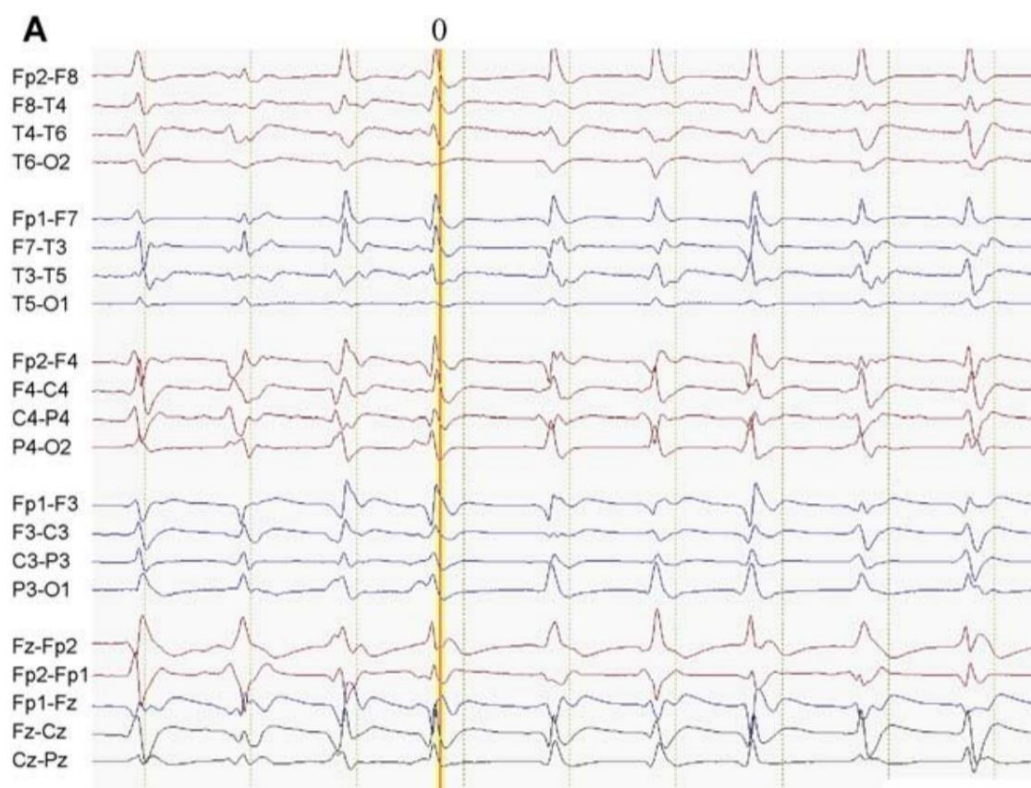
(b) Coupes axiale en séquence pondérée en diffusion montre un hypersignal corticale anormal épargnant les zones motrices (\*), compatible avec une maladie à prions.

### 3. Examens fonctionnels

Depuis 1998 , l'EEG standard devient l'un des critères diagnostiques pour les formes sporadiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob .[125]

En effet, 50 % des patients atteints d'une MCJ présentent un tracé électroencéphalographique caractéristique mais non pathognomonique.

L'activité périodique fortement évocatrice de la maladie se distingue par un grapho-élément bi-phasique ou tri-phasique, pointu et bref dite Periodic sharp-wave complexes (PSWCs) avec une fréquence typique de 1 Hz ( figure 20 ) . Il survient de manière synchrone sur tous les dérivations, concomittant des myoclonies mais persiste même après leur disparition [126] . Toutefois, cet aspect ne permet pas de différencier la maladie des autres démences qui présentent ces mêmes ondes en particulier la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy [127].



**Figure 20 : Enregistrement EEG d'une femme de 83 ans en phase terminale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique**

**deux semaines avant sa mort, montrant des complexes d'ondes périodiques triphasiques aiguës (Periodic sharp wave complexes PSWC) généralisés typiques se produisant à une vitesse d'environ 1/s. Les PSWC n'ont pas réagi à une stimulation acoustique. [126]**

Au début de la maladie, l'activité est asymétrique ou à prédominance locale, avant de se diffuser au cours de la maladie pour se généraliser en stade terminal. Parallèlement, on note une diminution de l'activité de fond. L'apparition d'une activité delta frontale intermittente est corrélée au mutisme akinétique.

Un tracé fortement évocateur d'une ESST est principalement retrouvé dans les formes sporadiques, alors que le nouveau variant et les formes liées aux hormones de croissance extractives présentent un EEG standard perturbé mais jamais d'activité périodique caractéristique.

L'EEG de sommeil est indiqué pour les cas d'IFF, l'enregistrement de veille étant perturbé mais non spécifique. Il met en évidence une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil et des complexes K. Certaines phases de sommeil paradoxal sont également anormales. [128]

Les anomalies électroencéphalographiques peuvent être intermittentes et évoluer en fonction de la progression de la pathologie, il est donc nécessaire de répéter l'examen à plusieurs reprises.

Il présente l'avantage d'être indolore, reproductible avec un court délai d'attente.

#### **4. Anatomopathologie :**

Les analyses neuropathologiques sont pratiqués sur les tissus cérébraux qui peuvent être obtenus par **biopsie cérébrale ou lors de l'autopsie**.

La MCJ est caractérisée par une triade lésionnelle histologique typique de la substance grise associant une spongiose extensive, une perte neuronale et une gliose astrocytaire .

- La mort neuronale est constante dans toutes les formes de maladies a prion. Elle est corrélée aux troubles cognitifs sévères [129] et conduit éventuellement a une atrophie cérébrale [130] . L'absence d'une réaction inflammatoire ou immunitaire autour de la lésion a permet de suggérer une mort par apoptose. En 1999, Gray a permet d'appuyer cette hypothèse en détectant des neurones apoptotiques en post mortem. L'intensité de ce processus varie selon la zone touchée et selon la forme clinique de la maladie. La perte est d'autant plus importante que la phase clinique de la maladie est prolongée. [131]
- La spongiose est un élément crucial qui oriente le diagnostic sans être pathognomonique de la MCJ. Il s'agit de cavités ou vacuoles, de taille variable entre 5 et 40 µm au niveau du tissu interstitiel de la substance grise. Ces vacuoles siège préférentiellement dans les des noyaux gris centraux et dans les couches profondes du cortex cérébral et du cortex

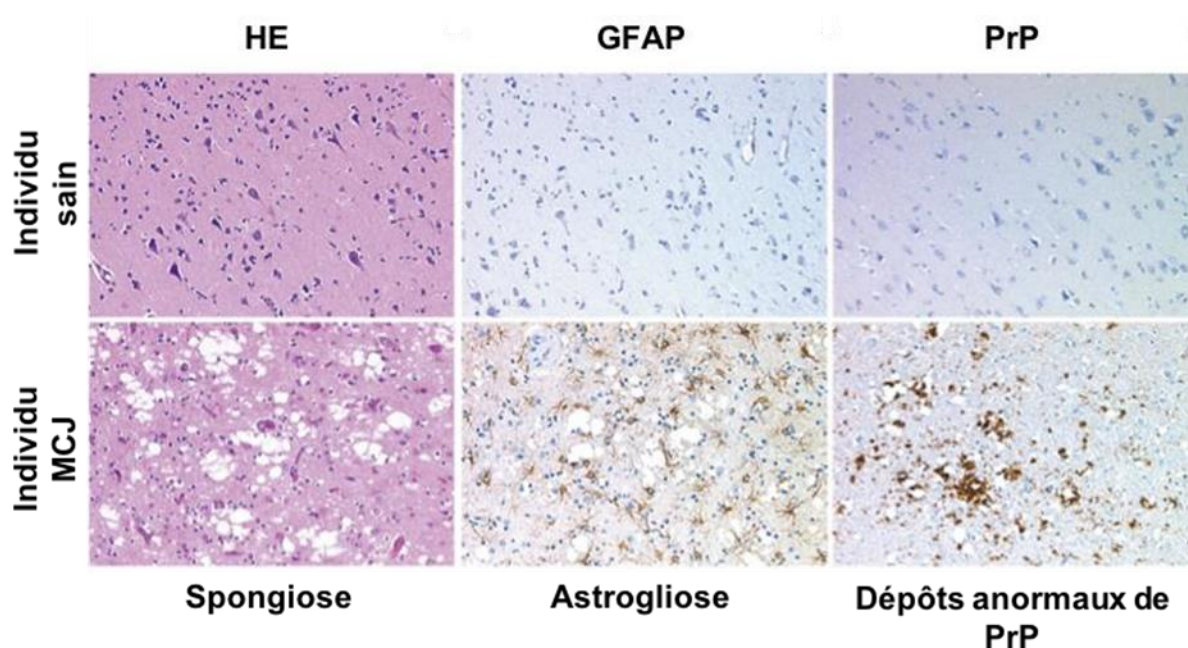
cérébelleux .Ce processus est dû a une dissociation des neurones par accumulation du prion, formant un œdème intercellulaire conférant au cerveau un aspect troué comme une éponge.

La vacuolisation est mise en évidence par une coloration au hématoxyline éosine (HE)[132]

- Les glioses astrocytaires et microgliales correspond a une hyperplasie astrocytaire associée a une activation microgliale. Ce processus est corrélée a l'intensité de la spongiose et de la perte neuronale. Elle est détectable par immunomarquage de la GFAP : protéine acide fibrillaire gliale.[133] [134]

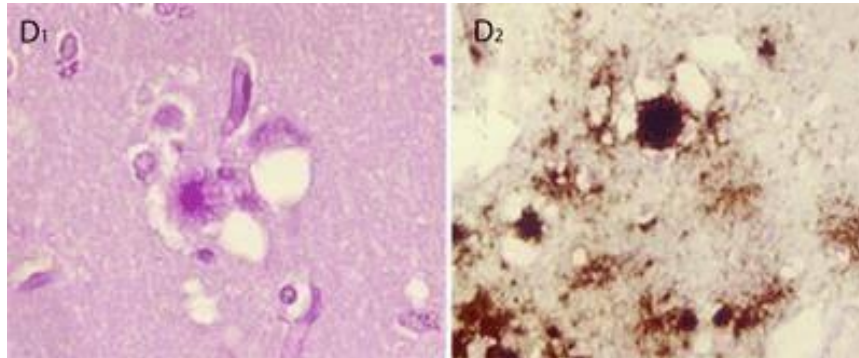
*Ces 3 critères anatomopathologiques isolés ne sont pas spécifiques, seule la triade complète est évocatrice d'une MCJ.*

Le seul critère neuropathologique permettant de caractériser les maladies à prions est l'accumulation de la protéine prion (PrP) anormale sous formes de dépôts amyloïdes mais uniquement détectable par des techniques immunohistochimiques et biochimiques. (Figure 21)



**Figure 21 : Lésions histologiques du système nerveux chez des animaux ou des patients atteints de maladie à prions.[135]**

Les plaques de dépôts amyloïdes sont inconstantes. Ils correspondent généralement à l'accumulation anormale de protéines fibrillaires insolubles qui sont normalement dégradées par l'organisme. Ces dépôts anormaux possèdent des propriétés tinctoriales permettant une mise en évidence par coloration au rouge Congo. Leur organisation morphologique permet de préciser le type de la maladie, dans le cas du nouveau variant, ces dépôts sont entourés de vacuoles de spongiose en forme de couronne appelées " plaque floride".[136] ( Figure 22 )



**Figure 22 : Dépôts amyloïdes de PrPres en plaques florides**

**D1 : coloration au PAS**

**D2 : immunomarquage de la PrP (3F4)**

A noter que la PrP anormale est également capable de s'accumuler dans les organes lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques). En effet, dans les cas du nouveau variant MCJ, une biopsie de l'amygdale palatine va permettre le diagnostic.

En pratique, l'OMS ne recommande pas la réalisation d'une biopsie amygdalienne. Elle peut être intéressante quand le tableau clinique est compatible avec le nouveau variant de la MCJ avec absence de « signe du pulvinar » sur l'IRM. Ce qui correspond à environ 1/3 des cas. [137]

## VI. Diagnostic

Le cheminement diagnostique de la MCJ est long, progressif et assez complexe. En 1998, l'OMS a proposé une harmonisation qui a été révisée en 2003 par l' Euro-CJD et la Neuro-CJD , des groupes chargés de la surveillance épidémiologique européenne des maladies à prions. Les données cliniques, biologiques ,chronologiques et d'imagerie sont prises en compte. Plusieurs niveaux diagnostiques sont ainsi déterminés. Chaque niveau correspond à un degré de certitude. Les diagnostics d'ESST humaines sont hiérarchisés en cas « certain », « probable » ou « possible » . ( Figure 23 ) [4]

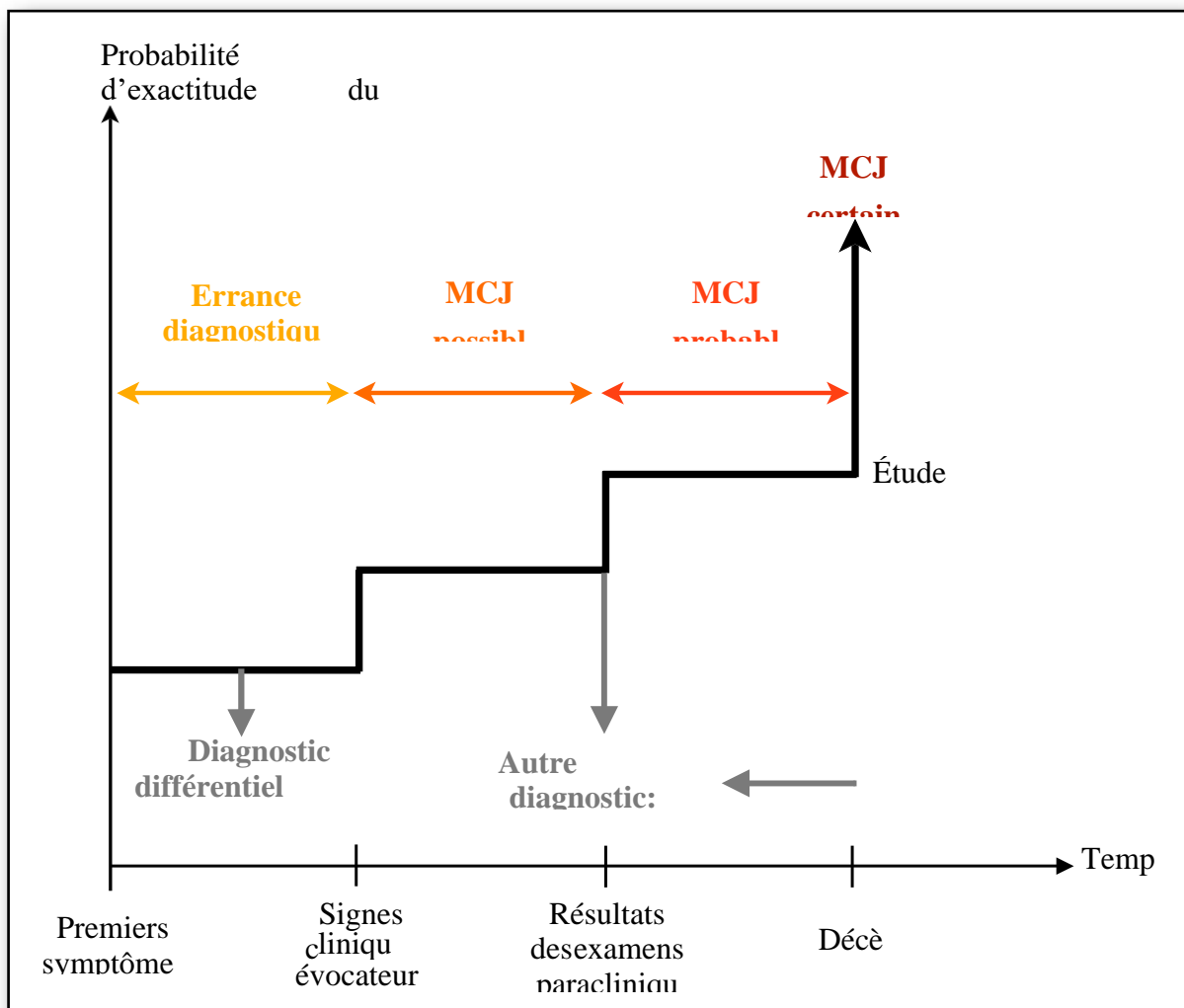


Figure 23 : Représentation schématique des étapes diagnostiques de la MCJ.

Des critères diagnostiques ont été établis par l'European CJD Surveillance Network pour chaque forme de MCJ (Figure 24). Ils vont permettre une harmonisation des diagnostics. L'application de ces critères dans les recherches scientifiques permet d'étudier les maladies à prions selon des normes identiques.

Le diagnostic de certitude se fait lors de l'autopsie en post mortem en mettant en évidence la triade histologique.

Formes sporadiques		
I	Démence rapidement progressive	
II	A	Myoclonies
	B	Anomalies visuelles ou cérébelleuses
	C	Syndrome pyramidal ou extrapyramidal
	D	Mutisme akinétique
III	EEG typique	
IV	Hypersignaux du noyau caudé ou du putamen à l'IRM cérébrale*	
- <b>Définies</b> Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique - <b>Probables</b> I + 2 des critères II + III ou I + 2 des critères de II + IV* ou MCJ possible + protéine 14-3-3 positive - <b>Possibles</b> I + 2 des critères de II + durée inférieure à 2 ans		

\* À partir du 1<sup>er</sup> janvier 2010.

Formes génétiques (MCJ génétiques, SGSS, IFF)	
- <b>Définies</b> ESST définie + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1 <sup>er</sup> degré ESST définie avec une mutation pathogène du gène PRNP - <b>Probables</b> Trouble neuropsychiatrique progressif + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1 <sup>er</sup> degré Trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène du gène PRNP	

Formes acquises iatrogènes	
- <b>Définies</b> ESST définie avec un facteur de risque* iatrogène reconnu - <b>Probables</b> Syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire ou ESST probable avec un facteur de risque* iatrogène reconnu	

\* La pertinence de l'exposition à un facteur de risque doit tenir compte du délai entre l'exposition et le début de la maladie :  
 - traitement par hormone de croissance hypophysaire humaine, hormone gonadotrope hypophysaire humaine ou greffe de dure-mère humaine ;  
 - greffe de cornée si le donneur de la cornée était atteint d'une maladie à prion définie ou probable ;  
 - exposition à des instruments de neurochirurgie utilisés au préalable chez un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable.  
 Note : cette liste est provisoire car une voie de transmission inconnue peut toujours apparaître.

vMCJ		
I	A	Trouble neuropsychiatrique progressif
	B	Durée de la maladie >6 mois
	C	Les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic
	D	Pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle
	E	Pas d'argument pour une forme familiale d'ESST
II	A	Symptômes psychiatriques précoces <sup>a</sup>
	B	Symptômes sensitifs douloureux persistants <sup>b</sup>
	C	Ataxie
	D	Myoclonies ou chorée ou dystonie
	E	Démence
III	A	Pas d'EEG typique de MCJ sporadique <sup>c</sup> (ou pas d'EEG disponible)
	B	« Signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM
IV	A	Biopsie d'amygdale positive <sup>d</sup>
- <b>Définie</b> IA et preuve neuropathologique de vMCJ <sup>e</sup> - <b>Probable</b> I +4 ou 5 critères II + IIIA + IIIB ou I+IVA - <b>Possible</b> I +4 ou 5 critères II + IIIA		

<sup>a</sup> Dépression, anxiété, apathie, retrait, illusions ; <sup>b</sup> incluant des douleurs franches ou des dysesthésies ; <sup>c</sup> complexes triphasiques périodiques généralisés à environ 1 cycle/seconde ; <sup>d</sup> 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 ; <sup>e</sup> spongieuse et dépôts de PrP étendus avec des plaques florides dans le cortex cérébral et le cervelet.

**Figure 24 : Critères diagnostiques établis par l'European CJD Surveillance Network pour chaque forme de MCJ**

## VII. Transmission

### 1. Réservoir

Dans les ESST, le terme « réservoir » désigne les tissus ou les organes dans lesquels s'accumulent et se multiplient les prions de façon préférentielle et à partir duquel s'effectue la contamination et la dispersion.[138] Ce réservoir peut être humain ou animal, directement ou par l'intermédiaire de l'environnement ( eau et sol ).

En effet, le prion est extrêmement résistant . Il est capable de garder pendant longtemps sa haute infectiosité dans l'environnement allant jusqu'à 16 ans [139]

La contamination s'effectue par l'ingestion de matières contaminées présentes sur les végétaux : salive , mucus, , urine et excréments [140] . Ceci est grâce a la forte affinité du prion pour plusieurs matières a savoir : le sol ; le sable de quartz et l'argile minérale.

En 2009, Nichols et ses collaborateurs mettront on évidence que l'eau est aussi responsable de la transmission des ESST. En effet, il a été démontré que c'était l'origine d'une endémie de la MDC. Cette accumulation pose l'éventualité d'une bioconcentration de certains organismes aquatiques filtreurs comme les moules et éponges d'eau douces [141]. A noter que le milieu environnemental n'est encore pas soumis , a ce jour, à des procédures strictes permettant la prévention de transmissions des ESST.

### 2. Receptivite

Les prions ne confèrent pas d'immunité, la réceptivité est donc totale. Toutefois, une susceptibilité génétique a été démontrée, le gène de la PrP présente un polymorphisme au codon 129 , qui va coder soit une méthionine soit une valine. En Europe ,la population générale est à 50 % homozygote : Met/Met ou Val/Val et à 50 % hétérozygote (Met/Val).

Dans le cas de la MCJ , 86 % des sujets sont homozygotes Met/Met (69%) ou val/val (17%) (Tableau 7). [142]

Au Maroc, on retrouve que l'homozygotie Met/Met est la plus fréquente a 57 % [143].

**Tableau 7 : Comparaison des géotypes au codon 129 dans la population normale et pour les différentes MCJ.[143]**

	<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%	-	-

### **3. Résistance**

Les prions sont par définition des Agents Transmissibles Non conventionnels (ATNC). Cette appellation découle de leurs particularités par rapport aux autres agents infectieux classiques : parasites, virus et bactéries.

Ils sont caractérisés par une capacité de résistance élevée aux procédés conventionnels de décontamination . Les protocoles d'inactivation recommandés pour les prions sont donc différents de ceux utilisés pour les agents infectieux classiques.

#### **3.1. Résistance physique**

Les prions présentent une forte résistance à plusieurs agents physiques comme les ultrasons, la dessiccation et les températures extrêmes jusqu'à 600 C [144]. En plus de leur spectaculaires insensibilité aux rayonnements ionisants et aux rayonnements ultraviolets. Il est nécessaire d'utiliser des doses de rayonnements ionisants allant jusqu'à 100 000 Gy pour une inactivation de 37%. [145]

#### **3.2. Résistance chimique**

Les prions par leur nature protéique sont sensible aux certains agents chimiques communément connus par leur destruction des protéines ; a citer :

- -Sodium dodecyl sulfate , le phénol , l'urée, les ions chaotropes et le thyocyanate de guanidium.

Par contre, ils sont résistants à d'autres agents comme le formol, permanganate de potassium et le chlorure de lithium .[49]

Il est important de citer qu'après un traitement au formol, le prion devient résistant aux méthodes de décontamination qui autrement auraient été efficaces.

### **3.3. Résistance biochimique**

Les prions sont résistants aux nucléases (RNases et DNases) , aux protéases et aux phospholipases. Ils sont également résistants à la protéinase K, enzyme permettant la dégradation des protéines d'où la dénomination de la PrPres.

Toutefois ,en 2008, Gambetti et ses collaborateurs identifient pour la première fois, 11 patients atteints par une nouvelle forme, initialement nommée Protease Sensitive Prionopathy ou Prionopathie Sensible à la Protéolyse qui est contrairement aux autres formes de la maladie, cette encéphalopathie spongiforme est caractérisée par une faible résistance à la protéinase K [146]. Deux ans plus tard, la même équipe rapporte la présence de 15 cas supplémentaires avec une plus faible résistance d'où le changement du nom de la maladie en VPSPr Variably Protease-Sensitive Prionopathy ou Prionopathie à Sensibilité Variable à la Protéolyse .[147]

## **4. Mode de transmission**

### **4.1. Transmission génétique**

La transmission génétique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale (MCJ) est autosomique dominante, cela signifie que seul un allèle muté sur les deux allèles présents sur un chromosome autosome suffit pour déclencher la maladie. Cependant, l'expression clinique de la maladie varie considérablement d'une personne à l'autre, cela est dû à l'effet de la pénétrance génétique qui est variable. Le gène responsable de la MCJ est localisé sur le bras court du chromosome 20, généralement sous forme de mutation ou insertion.

La forme la plus fréquente de MCJ génétique est liée à une mutation spécifique du codon 200 de ce gène (mutation E200K), qui se traduit cliniquement par une MCJ familiale.

La mutation prnp est également analysée en fonction du polymorphisme du codon 129, car il modèle l'expression phénotypique de la mutation. Cette analyse est également effectuée dans les cas de maladies à prions telles que la MCJsp (maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique), la vMCJ (nouveau variant de la MCJ) et le Kuru.

En outre, les implications psychologiques et émotionnelles de la transmission héréditaire de cette maladie peuvent également causer de la culpabilité et de l'inquiétude chez les proches des patients atteints. Les patients et leurs ascendants peuvent se poser des questions sur la responsabilité de la maladie dans la famille, et cela peut causer des sentiments de culpabilité. Il peut également y avoir une préoccupation quant au risque individuel que les proches encourent de développer la maladie. Ces sentiments irrationnels peuvent causer de la souffrance, mais il est important de noter que la réalité scientifique génétique de la maladie ne justifie pas ces sentiments.

**Tableau 8 : Polymorphisme du codon 129 du gène prnp**

<b>Génotypes</b>	<b>Méthionine / Méthionine</b>	<b>Méthionine / Valine</b>	<b>Valine / Valine</b>
Population caucasienne	38 %	50 %	12 %
Population de nv-MCJ	<b>100 %</b>	0 %	0 %
Population s-MCJ	<b>72 %</b>	11 %	17

#### **4.2. Contamination par voie alimentaire**

Ce mode de transmission est responsable de l'apparition du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob suite à l'apparition au royaume uni de l'encéphalopathie spongiforme bovine communément appelée crise de la vache folle.

En 1984, dans un village au sud de Londres, plusieurs vaches laitières commencent à présenter des signes cliniques communs : tremblement, agressivité, amaigrissement et chute. Après quelques mois, des centaines des cas apparaissent en France et en Suisse. [148]

En 1990, on a mis en évidence que la farine animale est à l'origine de la transmission de la maladie. Ces farines sont issues des déchets d'abattoirs qui sont infectés par des prions. Leur grande utilisation en Angleterre et moindre en Europe, explique que ce pays fut le premier et le plus touché. [149]

En 1996, la « crise de la vache folle » fait surface par la découverte de la transmission possible de cet agent à l'homme : la vMCJ, par la consommation de bovins contaminés.

L'agent pénètre dans le corps humain par le système digestif, puis se multiplie dans les tissus lymphoïdes associés, passe dans l'innervation sympathique via les ganglions cœliaques et mésentériques pour finalement atteindre le système nerveux central (SNC) en commençant par

la moelle épinière. Il peut également se loger dans les glandes salivaires, les ganglions cervicaux et les ganglions médiastinaux. La biopsie des glandes salivaires permet donc le diagnostic.

L'épizootie d'ESB a été largement médiatisée, les informations relatant la contamination de cheptel en France et au Royaume-Uni. Les images de charniers véhiculées par les médias ont suscité la peur chez les individus. La consommation de viande bovine est devenue à risque, les proches de patients atteints de MCJ peuvent donc s'interroger quant à leur risque d'exposition. Le soutien psychologique des familles s'inscrit donc dans une prise en charge globale des MCJ.

Le Kuru est également une forme d'EEST humaine transmise par voie orale. L'ensemble du corps du défunt était consommée respectant des règles particulières pour la répartition des organes par les membres de famille comme le rapporte Whitfield et ses collaborateurs [150] Ces rites funéraires ont pour objectif la conservation l'âme du au sein de la tribu. En 2007, Michael Alpers proposera d'appeler ce phénomène « transumption ». [151]

En effet, les femmes et les enfants étaient les plus touchés par la maladie vu que le cerveau qui est le siège du prion n'est réservé qu'aux femmes puis le prion serait transmis de la femme à l'enfant lors des soins maternels par les petites plaies présentes sur la peau, en particulier par l'intermédiaire des lésions de grattage causées par des piqûres d'insectes, la gale ou l'impétigo. Le nettoyage des yeux lors des atteintes conjonctivales pourrait aussi être à l'origine de la transmission. En outre, une expérimentation chez le singe écureuil démontre la possibilité de la propagation du prion a travers la sphère orodigestive favorisée par des lésions buccales[152]

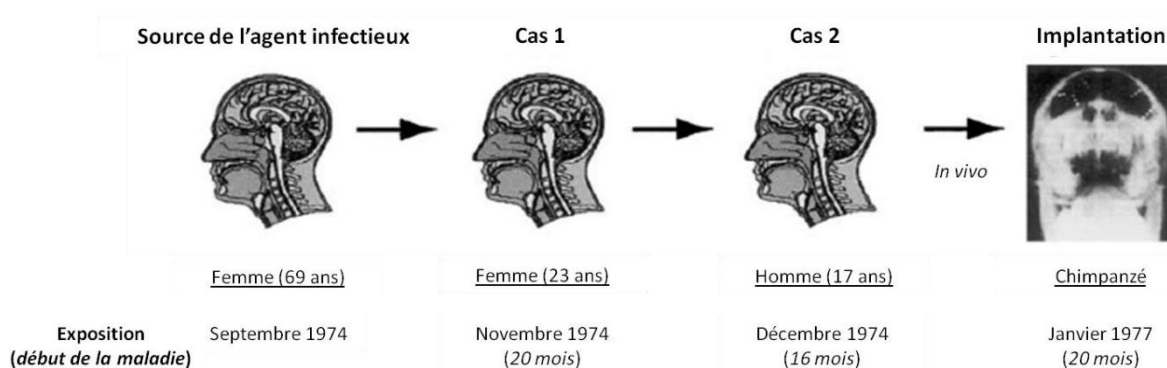
Fin des années 1950, la loi australienne interdit ces pratiques, ainsi le nombre de cas diminua significativement jusqu'à la disparition de la maladie de nos jours [153] Certains cas vont être décrits plus tard et sont attribués à des personnes ayant participé a ces pratiques funéraires au cours de leur enfance . A noter que la période d'incubation peut être extrêmement longue allant a plus de 50 ans pour certains.[107]

### 4.3. Contamination par des dispositifs médicaux réutilisables.

La transmission du prion pathogène peut s'effectuer par l'intermédiaire des dispositifs médicaux surtout ceux en contact avec le SNC et en particulier suite aux interventions neurochirurgicales.

En 1977, Bernoulli et son équipe incriminent des électrodes utilisées chez un patient asymptomatique dans le cadre d'électroencéphalogrammes corticaux puis réutilisées chez deux patients qui ont par la suite développé une MCJ ,16 et 20 mois après l'implantation. [154]

Gibbs et ses associés vont réimplanté ces électrodes, préalablement désinfectées selon les procédures classiquement utilisées : le formol 10% , l' éthanol 70% et le benzène, dans le cerveau d'un chimpanzé qui développera à son tour a EST après 18 mois [155].



**Figure 25 : Réimplantation chez le chimpanzé d'électrode incriminée dans des cas de contamination iatrogène de MCJ**

D'autres observations suggèrent de fortes hypothèses liées à la contamination neurochirurgicale. En effet, en 1980 , on a décrit une probable transmission de la maladie chez un homme opéré pour traumatisme crânien dans le même bloc opératoire et le même matériel utilisé pour une biopsie cérébrale chez une femme atteinte de MCJ

[156]

Un autre cas de probable transmission de la MCJ iatrogène a été décrit chez un patient ayant subi une corticotomie dans le même bloc opératoire , même jour ou a une lieu une ventriculographie chez un malade atteint de la MCJ [157].

La contamination par les dispositifs médicaux peut être aussi par inoculation périphérique lors d'une réalisation d'un acte endoscopique par exemple. Les amygdales, plaques de Peyer ,le caecum, et les autres formations lymphoïdes du gros intestin et du carrefour aéro-digestif peuvent être des potentiels vecteurs de la protéine prion pathogène comme a été décrit dans la

physiopathologie. Bien que ce risque est faible et que la littérature ne décrit pas de cas de contamination à prion par cette voie, mais les données expérimentales et l'absence d'études a propos de ce mode de transmission ,permettent de la considérer comme un réel risque . Ainsi a partir de 1995, la désinfection du matériel endoscopique est réglementée en France.

#### **4.4. Contamination par injection**

Dans les cas de MCJ iatrogènes , la transmission peut se faire par injection intraveineuse, intrapéritonéale ou intraoculaire . Le prion peut être véhiculé a travers le sang , les hormones hypophysaires d'origine humaine ou le LCR .[158] La PrPres va s'accumuler dans un premier temps dans les organes lymphoïdes puis il va se diffuser au système nerveux.

L'évènement le plus marquant ce mode de transmission est la drame historique de « l'hormone de croissance » . En effet , ce dernier est indiquée en substitution pour le traitement des déficits hypophysaires complets en cette hormone par voie intramusculaire ou sous-cutanés.

A l'époque, vu son prix très onéreux, l'hormone de croissance n'était utilisée que pour les cas extrêmes c'est-à-dire chez les enfants souffrant d' un déficit sécrétoire . Son prix élevé était a cause de son mode de fabrication. Elle était obtenue à partir d'extraction d'hypophyses des cadavres humains souvent âgés. [159]

En 1984, quelques lots du médicament ont été contaminés par le prion. Le premier cas de MCJ iatrogène incriminant un traitement par hormone de croissance d'origine humaine fait surface aux Etats-Unis .[160]

Cet incident s'explique par les procédures de décontamination classiques utilisés qui étaient inefficaces contre le prion.

Les Etats-Unis, l'Angleterre et la France ont été les pays les plus touchés vu leur progrès en médecine. Par conséquent, les états unis et l'Angleterre vont arrêté toute production concernant les hormones de croissance d'origine humaine, quant a la France , elle continua sa production avec modification des protocoles classiques de décontamination et cela par l'addition d'urée 8 molaire permettant l'inactivation du prion.

En 1988, seule l'hormone biosynthétique est approuvée et donc utilisée dans l'ensemble du monde.

En 1992, ce scandale était a l'origine d'une restriction a l'accès au don du sang. En effet les personnes ayant des antécédents familiaux de traitement par hormone de croissance ou de

maladie neurodégénérative , aussi bien de toute intervention neurochirurgicales ou qui ont bénéficié d'une greffe quelconque seront automatiquement exclus du don.

D'autres hormones hypophysaires étaient utilisées , qui avaient pour objectif une amélioration de la fertilité. Ainsi, 4 femmes présentant des symptômes de MCJ iatrogènes ont été recensés en Australie et qui ont été traitées par des injections d'hormones gonadotropes : FSH LH , ou avec des glucocérobrosidases placentaires.

#### **4.5. Contamination par greffe tissulaire**

Les cas iatrogènes liés à des greffes de cornées et de dure mère sont rares en France, mais fréquents surtout au Japon.

Le premier cas de transmission iatrogène a été décrit en 1974 et c'était le cas d'une patiente dans les cinquantaines qui a reçu une greffe de la cornée prélevée chez une patiente victime de la MCJ confirmée ultérieurement par autopsie. 18 mois plus tard, la patiente qui a reçu le greffon développa les symptômes cliniques typiques de la MCJ puis le décès survint 8 mois après.[161]

Plusieurs cas de MCJ liés à une greffe de cornée ont été rapportés par la suite. Cependant, les plus nombreux cas iatrogènes sont liés aux greffes de dure-mère surtout avec un risque maximum avant les années 80. [162]

La dure-mère était largement utilisée en neurochirurgie, en chirurgie ophtalmologique et en chirurgie oto-rhino-laryngologique . A l'époque, les techniques de décontamination ne permettaient pas une désinfection efficace contre les prions. En effet, la plupart des greffes impliquées dans la maladie provenaient de deux centres de production spécialisés en Allemagne

- Lyodura® manufacturée par Braun
- Tutoplast® manufacturée par Biodynamics.

Les dures mères contaminées ont été issues de donneurs décédés de la MCJ et ont subi un protocole classique de stérilisation, qui est inefficace contre les prions. Ce protocole implique une irradiation de 25kGy puis une inactivation par du peroxyde d'hydrogène et enfin une lyophilisation.

Ainsi devant l'inefficacité de ces méthodes, la France arrêta en 1994, l'utilisation de toute greffes de dure-mère humaines en les remplaçant par des autogreffes ou des greffons synthétiques. Quant aux greffes de cornées , ils sont toujours utilisés jusqu' à l'heure actuelle.

## 5. Les risques de transmission accidentelle de la maladie du prion

Les accidents iatrogènes de la MCJ ont eu lieu suite à l'exposition accidentelle d'extraits cérébraux contaminés par l'agent prion: soit directement lors de transplantation de greffon contaminé ou d'injection d'hormones d'origine hypophysaire soit indirectement par l'intermédiaire d'instruments réutilisables lors d'opérations spécialement neurochirurgicales comme une implantation d'électrodes ou l'utilisation d'aiguilles de repérage stéréotaxique.

Cependant, l'injection des hormones hypophysaires reste la principale cause.

**Tableau 9 : Répartition du nombre de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob suite à des accidents iatrogènes en France et à l'échelle nationale.**

	<b>En France</b>	<b>Total</b>
Greffe de tissus <sup>1</sup>	14	228
Hormones d'origine hypophysaire <sup>2</sup>	119	243
Instruments contaminés de neurochirurgie/ stéréotaxie	0	7
<sup>1</sup> Regroupant les greffes de cornées et de dure-mère <sup>2</sup> Comprenant les hormones de croissances extractives et gonadotropes		

### 5.1. Evaluation du risque

L'analyse des risques potentiels de transmission des ESST est cruciale. Dans le respect du principe de précaution, tous les produits provenant de sujets à risque seront considérés comme potentiellement contaminés. Ainsi, des niveaux de risque ont été établis pour les individus, les tissus et les actes invasifs, cette hiérarchisation est effectuée pour chaque patient qui nécessite un acte invasif avec un dispositif médical réutilisable.

La majorité des cas iatrogènes sont homozygotes MM au codon 129. Cependant quelques individus sont VV avec une durée de vie plus longue par rapport aux homozygotes MM.[163]

### 5.1.1. Définition des patients à risque

La transmission des maladies à prion est un sujet de préoccupation en matière de santé publique, on distingue 3 catégories présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 10 : Les différents catégories de patients a risque de contamination par le prion.**

CATÉGORIES DE PATIENTS À RISQUE :	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS :
<p align="center"><b><u>CATÉGORIE 1</u></b></p> <p>Risque individuel d'ESST : « standard »</p>	<p>Un risque de transmission d'ESST doit être pris en compte pour tout patient car il n'est pas possible de déterminer le risque d'exposition à l'ESB de manière individuelle</p>
<p align="center"><b><u>CATÉGORIE 2</u></b></p> <p>Risque individuel d'ESST : « classique »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patients traités par <b>hormone de croissance extractive</b> (d'origine humaine)</li> <li>■ Patient ayant dans leur famille génétique <b>un cas d'ESST avec mutation du gène codant pour la PrPc (<i>prnp</i>)</b></li> <li>■ Patient ayant subi une intervention chirurgicale avec ouverture de la dure-mère (<b>neurochirurgie ou stéréotaxie</b>) à l'exception des gestes réalisés en France à partir du 1er janvier 1995</li> </ul>
<p align="center"><b><u>CATÉGORIE 3</u></b></p> <p>Risque individuel d'ESST : « suspect ou probable »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Apparition récente et d'évolution progressive sans rémission, d'au moins un signe clinique neurologique</b> (myoclonies, trouble visuel, syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal, syndrome extra-pyramidal, ataxie, chorée, dystonie, symptôme sensitif douloureux persistant, épilepsie, mutisme akinétique)</li> <li>■ Associé à :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- des <b>troubles intellectuels</b> (ralentissement psychomoteur, démence)</li> <li>- <b>ou psychiatriques</b> (dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire)</li> </ul> </li> <li>■ <b>Après élimination des autres causes</b></li> </ul>

### 5.1.2. Infectiosité des tissus et liquides biologiques

En 2011, l'OMS a défini une nouvelle classification de chaque tissu et fluides biologiques en fonction de leur titre infectieux.

La classification prend en compte les différences entre la nouvelle variante de la MCJ et les autres formes car la répartition de l'agent infectieux est différente. Cependant, on ignore encore l'infectiosité de certains tissus.

4 niveaux de risque ont été déterminés:

- H : tissu à haute infectiosité, pour lequel un niveau élevé d'infectiosité est observé en phase terminale de l'ensemble des encéphalopathies humaines.

- B : tissu à niveau d'infectiosité moyen, à infectiosité démontrée pour au moins une encéphalopathie humaine
- S : tissu sans infectiosité détectable pour lequel les résultats des tests ont été constamment négatifs pour l'ensemble des EST humaines
- NT : tissu à infectiosité non étudiée ou non confirmée [164]

Le tableau présente le risque potentiel de chaque tissu et fluide biologique.[165]

**Tableau 11 : Classification des tissus selon le risque de transmission du prion (Données issues de WHO, 2010)**

Localisation anatomique des tissus	ESST humaines	
	vMCJ	Autres EST humaines
<b>SNC (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière</b>	H	H
<b>LCR</b>	S	B
<b>Œil</b>		
- rétine/nerf optique	H	H
- cornée	NT	B
<b>Ganglion spinal</b>	H	H
<b>Ganglion trijumeau</b>	H	H
<b>Dure mère</b>	H	H
<b>Muqueuse nasale olfactive</b>	NT	H
<b>Muqueuse nasale (hors muqueuse olfactive)</b>	NT	S
<b>Nerf périphérique</b>	B	B
<b>Formation lymphoïde organisée</b>		
- rate	B	B
- ganglion lymphatiques	B	B
- amygdale	B	S
- appendice	B	S
- thymus	B	NT
- jéjunum, iléon, colon, caecum, rectum	B	S
<b>Sang, leucocytes, plaquettes</b>	B	S
<b>Vaisseaux sanguins</b>	B	B
<b>Tissu musculo-squelettique</b>	B	B
<b>Rein</b>	+/-	B
<b>Poumon</b>	S	B

### **5.1.3. Actes invasifs a risques**

Le niveau de risque à prion des actes médicaux invasifs se base sur la classification de l'OMS citée plus en haut concernant les tissus et les liquides biologique a risque.

Il est considéré comme acte invasif à haut risque face les patients pour lesquels l'acte est réalisé dans une des spécialités suivantes :

- Neurochirurgie (rachis non compris)
- Ophtalmologie chirurgicale touchant spécifiquement la rétine ou le nerf optique ;
- Chirurgie ou endoscopie ORL avec atteinte de la muqueuse olfactive.

Il est possible d'ajouter certains actes invasifs chirurgicaux avec contact tel qu'une biopsie d'une formation lymphoïde ou curage d'un ganglion .

Les intubations, échographies aérodigestives et les rectoscopies, sont également considérés comme des actes invasifs à risque. En effet, le contact entre le DM probablement contaminé et les tissus ne nécessite pas un temps minimal de contact pour permettre une transmission de l'agent infectieux. Même un contact bref est suffisant pour permettre la transmission du prion [166]

### **5.2. Procédures d'inactivation et de décontamination du prion**

Le prion possède une grand pouvoir de conservation de son pouvoir infectieux. Les méthodes de décontamination classique de stérilisation et désinfection sont efficaces contre tous les bactéries, les champignons et les virus mais inefficaces contre les prions.

Par définition, l'inactivation des prions désigne une réduction de l'infectiosité sur le dispositif médical réutilisable traité. On parle d'inactivation « totale » lorsque l'infectiosité ne sera plus détectable par les analyses dictes par le Protocole Strand Prion (PSP) énoncé par l'ANSM.

De nombreuses méthodes ont été étudiées visant l'inactivation totale des prions mais seules les trois suivantes sont recommandés par l'OMS:

- Immersion dans l'eau de javel ( l'hypochlorite de sodium) pendant 1 heure à température ambiante avec une concentration d'au minimum 2 % de chlore actif correspondant à une quantité de 20,4 g/ L.
- La soude molaire en immersion, pendant 1h à température ambiante, idéalement a 20 degré. Cependant, cette méthode est chimiquement incompatible avec un certain

nombre de matériaux et plus particulièrement l'aluminium , et complètement inutilisable avec les produits biologiques à visée thérapeutique. A noter aussi que la soude est un produit extrêmement dangereux et nécessite une manipulation particulière afin d'éviter les accidents surtout les projections oculaires.

Ces 2 méthodes permettent une inactivation totale des prions ,[167] néanmoins, la majorité des DM ne résiste pas à ces procédures et l'utilisation de matériel à usage unique comme alternatif reste difficile à envisager en termes de coût et de bénéfice.[168]

- Passage à l'autoclave : stérilisation à la vapeur d'eau sous 3 bars de pression ,à 134°C pendant au moins 18 minutes. Cette méthode ne permet pas l'inactivation totale du prion et titre infectieux est toujours détectable.[169]

Le traitement des DM réutilisables qui ont un risque vis-à-vis des ATNC sont pour la plupart décrites dans le circulaire no 2001-138 du 14 mars 2001 .

La décontamination se fait selon une procédure particulière en plusieurs étapes.

- La pré-désinfection : Réalisée immédiatement après chaque utilisation s'il existe un risque élevé de transmission du prion, sinon elle peut se faire au moins toutes les 24 heures ,à l'exception des endoscopes. Cette première étape a pour objectif d'éviter le séchage du produit biologique infectée sur le DM. Elle consiste en un trempage du matériel dans un bain de détergent-désinfectant et ne doit pas contenir d'aldéhyde, car ce dernier a la capacité de fixer les protéines. Pour les patients suspects ou atteints d'une maladie à prion, les liquides et les bacs utilisés pour la pré-désinfection doivent subir eux même une élimination spécifique.
- -Le nettoyage des DM. Consiste en un lavage et un rinçage du matériel. Pour les patients suspects ou atteints d'EST , le nettoyage doit être exclusivement manuel.
- -L'inactivation des prions par la soude ou l'eau de javel précédemment décrits, réalisée seulement si le détergent utilisé lors du lavage ou lors de la stérilisation ne permet pas une inactivation efficace du prion.
- -La stérilisation par l'autoclave et la désinfection par immersion du DM dans un bain désinfectant.

### 5.3. Choix des dispositifs médicaux et de la procédure

Le choix du DM se fait en fonction de l'acte invasif qui sera réalisé, si l'acte est à risque vis-à-vis des ATNC, un DM à usage unique est à recommander.

À défaut, choisir un DM réutilisable qui supporte un processus d'inactivation totale et à la stérilisation à la vapeur.

En dernier recours, il sera possible d'utiliser un DM réutilisable thermosensible pouvant supporter un processus d'inactivation totale des ATNC. [164] [170]

- La procédure de décontamination des DM dépend de l'acte invasif avec risque à prion ou non et du niveau de risque du patient, le tableau 12 montre le choix de la procédure en prenant en compte ces critères. Le tableau 13 détaille chacune de ces procédures selon la thermosensibilité des DM.

**Tableau 12 : Critères de choix de la procédure de décontamination des DM réutilisables devant un risque de contact avec un ATNC**

NIVEAU DE RISQUE DES PATIENTS	NIVEAU DE RISQUE DE L'ACTE et des TISSUS			
	NON À RISQUE	À RISQUE		TISSUS À INFECTIOSITÉ FAIBLE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tissus autres que :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ SNC</li> <li>✗ Formations lymphoïdes</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Formations lymphoïdes si :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ contact &gt; 1h</li> <li>✗ effraction</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ SNC y compris :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ LCR</li> <li>✗ Dure-mère</li> <li>✗ Hypophyse</li> </ul> </li> <li>■ Oeil</li> <li>■ Nerf optique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Reins</li> <li>■ Foie</li> <li>■ Poumon</li> <li>■ Placenta</li> <li>■ Tissus neurovasculaires</li> <li>■ Tissus dentaires</li> </ul>
CATÉGORIE 1	Procédure Habituelle (Groupe I)	Procédure renforcée (Groupe II)		Procédure Habituelle (Groupe I)
CATÉGORIE 2		Procédure renforcée (Groupe II)	Procédure renforcée (Groupe III)	
CATÉGORIE 3		Procédure maximale (Groupe IV)		

**Tableau 13 : Procédures de décontamination des DM réutilisables devant un risque de contact avec un ATNC**

	<b>PROCÉDURE HABITUELLE (GROUPE I)</b>	<b>PROCÉDURE RENFORCÉE (GROUPE II)</b>	<b>PROCÉDURE RENFORCÉE (GROUPE III)</b>	<b>PROCÉDURE MAXIMALE (GROUPE IV)</b>
<b>MATÉRIEL THERMO-RÉSISTANT</b>	Nettoyage + Stérilisation vapeur : 134°C-18min ou 125°C-20min ou 121°C-20min	Nettoyage + Stérilisation vapeur : 134°C-18min	Nettoyage + Immersion pendant 1heure dans : Eau de Javel 6°cl ou Soude 1M + Stérilisation vapeur : 134°C-18min	2 nettoyages successifs + Séquestration (**) en attente du diagnostic  → Diagnostic Positif ou Inconnu : Destruction (***) du matériel par incinération
<b>MATÉRIEL THERMO-SENSIBLE</b>	<b>I</b> Nettoyage + Stérilisation basse température (OE, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , RI)	<b>I</b> Nettoyage + Immersion pendant 1heure dans: Eau de Javel 6°cl ou Soude 1M + Procédé de stérilisation ou de désinfection (au choix)	<b>I</b> Nettoyage + Immersion pendant 1heure dans Soude 2M + Stérilisation basse température ou désinfection	→ Diagnostic Négatif : Procédure de traitement des dispositifs utilisés dans un acte à risque pour tout patient sans caractéristique particulière
	<b>II</b> Désinfection par : Acide peracétique ou glutaraldéhyde (*)	<b>II</b> 2 nettoyages successifs + Désinfection par Acide peracétique	<b>II</b> Destruction (***) du matériel	
		<b>III</b> 2 nettoyages successifs + Stérilisation basse température (OE, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , RI)	<b>III</b> Matériel ophtalmologique en contact bref avec la cornée :  Double nettoyage + Désinfection par acide peracétique	
		<b>IV</b> Désinfection par : Acide peracétique ou glutaraldéhyde		
OE = Oxyde d'Éthylène				
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> = Peroxyde d'hydrogène (plasma)				
RI = Radiations Ionisantes				
Première intention : I → Deuxième intention : II → Troisième intention : III → Quatrième intention : IV				
(*) Remplacement du glutaraldéhyde par de l'acide péracétique lorsque cela est possible, après s'être assuré auprès du fabricant de la compatibilité du procédé avec la nature du dispositif.				
(**) SÉQUESTRATION : pour une courte durée, dans un lieu défini dans l'établissement, à la connaissance de l'équipe d'hygiène hospitalière				
(***) DESTRUCTION : Faire parvenir le matériel à la Fédération des maladies à prions, qui pourra procéder à la destruction ou à la réalisation d'études expérimentales				

## **5.4. Recommandations pratiques**

Pour éviter toute transmission accidentelle de prions lors d'une opération chirurgicale ou au laboratoire, il est crucial de prendre des mesures de précaution.

Ces mesures sont particulièrement importantes lorsqu'il existe une suspicion ou une certitude de maladie à prions.

Il est important de noter que ces précautions doivent s'adapter aux situations et aux actions qui peuvent être contaminantes, pour les patients, les soignants et les techniciens.

### **5.4.1. En milieu chirurgical**

En milieu chirurgical, il est important de prendre des précautions particulières lors de procédures impliquant le système nerveux et les yeux, telles que la neurochirurgie, la chirurgie ORL, ophtalmologique et stomatologique. Le personnel est protégé par des vêtements jetables tels que des gants, une casaque, des sur-chaussures, un masque et des lunettes de protection. Le matériel médical est limité au minimum et est autant que possible à usage unique. Les instruments réutilisables en inox sont décontaminés en fin de procédure par trempage dans un détergent non aldéhydique pendant 15 min suivie d'un nettoyage-rinçage, inactivation chimique par la soude puis une inactivation physique par autoclave à 134 degrés.

Les matériaux susceptibles de recevoir des projections sont soit décontaminés, soit remplacés par des matériaux incinérables après chaque procédure.

Les appareils et instruments ayant été en contact direct avec le patient, à titre d'exemple les sondes, canules, cathéters, aiguilles, bistouri, pinces, et électrodes, doivent être décontaminés ou incinérés après utilisation. Tous les déchets, linges et compresses sont hermétiquement emballés et incinérés.[171]

### **5.4.2. Hospitalisation d'un malade suspect ou confirmé**

Il est recommandé de placer le patient dans une chambre isolée pour minimiser le risque de transmission. Le personnel devra suivre des protocoles d'hygiène stricts, ils doivent se laver les mains régulièrement avec un savon antiseptique après chaque soin et porter des vêtements à usage unique. Des lunettes de protection sont indispensables afin d'éviter la projection de sang ou de LCR lors des gestes.

Le linge et la vaisselle du patient sont à usage unique et sera éliminé avec les déchets à risque qui seront incinérés. La literie doit être protégée par des housses hermétiques puis après la sortie du malade, elle sera nettoyée et désinfectée à l'eau de javel .

Le matériel de prélèvement et si possible le matériel d'examen doivent être à usage unique puis détruit et incinéré après usage. Conformément à la circulaire DGS/DPPR no 2000-992 du 29 mai 2000, la désinfection (banaliseurs) de ces déchets est interdite, même si les déchets désinfectés seront par la suite incinérés.

Le sol , les sanitaires et le mobilier doivent être nettoyés avec des détergents et désinfecté à l'eau de javel

Le transport des patients doit être évité au maximum et ne se fait que sur prescription médicale. Si le transfert vers un autre service est nécessaire, il doit être précédé d'une information précise afin de prendre les mesures nécessaires. Il est également crucial de prévenir les consultations et services médicotechniques.

Lors du décès du patient, la réalisation d'une autopsie pour confirmer ou infirmer le diagnostic de MCJ est fortement recommandée . On propose également l'incinération du corps du défunt mais le choix de la famille doit être toujours respecté.

### **5.4.3. Accident professionnel**

Les professionnels de santé qui manipulent les DM pour l'inactivation des ATNC, sont exposés à un risque infectieux par les prions et à un risque chimique par la manipulation de produits toxiques. Quelque soit la nature du risque, une déclaration d'accident de travail est obligatoire.

#### **5.4.3.1 Risque infectieux.**

Un DM utilisé et n'ayant pas encore subi les procédures de pré désinfection et d'inactivation est susceptible d'entraîner une contamination infectieuse. Cela peut se faire lors d'un contact du DM avec une peau lésée, une muqueuse ou lors d'une pique. La projection de gouttelettes lors de l'immersion dans les bacs de désinfection , présente aussi une source de contamination fréquente. [172]

Ainsi la prévention est nécessaire et se fait par le port de gants, d'un masque, et de lunettes. Ces accidents sont considérés comme accident d'exposition au sang et doivent être traités ainsi. [173]

Une plaie cutanée doit être immédiatement lavée au savon, bien rincée à l'eau et immergée pendant au moins cinq minutes exclusivement dans de l'eau de javel à une concentration de 2 % de chlore actif .

En cas de projection oculaire ou sur une muqueuse, laver abondamment avec du sérum physiologique ou, à défaut, à l'eau.

#### **5.4.3.2 Risque chimique**

Il est lié à l'utilisation de la soude qui est un produit corrosif et de l'hypochlorite de sodium qui est un produit irritant.

En effet, l'hypochlorite de sodium n'émet pas de chlore dans l'air en quantité dangereuse, sauf en cas de mélange avec un acide ou avec certains matériaux comme les fibres textiles ou fibres de bois.[164]

Les solutions de soude quant a eux , ils peuvent émettre des vapeurs d'hydroxyde de sodium qui est toxique avec une valeur limite moyenne d'exposition professionnelle, de 2 mg/m<sup>3</sup> en France.

Afin de minimiser ce risque, il est recommandé de

- Favoriser la centralisation de l'ensemble des activités d'inactivation des ATNC.
- Porter des équipements de protection individuelle afin d'éviter le maximum du contact. Assurer une ventilation particulière des locaux: ventilation générale mécanique et locaux classés comme locaux à pollution spécifique.[174]

#### **5.4.4. Au laboratoire**

Les laboratoires d'anatomopathologie et de neuropathologie sont les plus a risque de transmission du prion, les précautions doivent être très strictes. Les opérateurs doivent porter un tablier de protection à usage unique, une double paires de gants et des lunettes de protection bien couvrants.

Le matériel à usage unique doit être jeté dans des containers spéciaux puis incinéré. Les lames de prélèvements préparés et les organes fixés doivent être étiquetés et stockés dans des endroits bien fermées. Les fractions d'organes non fixées peuvent être congelées dans des congélateurs fermés à clé. Après fixation, les échantillons peuvent être décontaminés sans altérer la qualité de la lecture en les plaçant dans l'acide formique pur pendant 1h puis en les lavant 2h dans du formol à 4% avant de les inclure.

Les plans de travail et les lunettes sont nettoyés avec de l'eau de Javel à 12° avec un linge a usage unique puis rincés et nettoyés avec un détergent.

Enfin , tout déchet d'origine humaine doit être incinéré.

#### **5.4.5. Salle d'autopsie**

Lors de l'étude des cadavres, certaines précautions doivent être impérativement respectées pour minimiser la contamination .

L'opérateur doit porter une paire de gants voire même des gants métalliques afin de se protéger des coupures et des piqûres et doit se munir du même type de protections sus citées pour le personnel de la chirurgie.

Le matériel de protection , les tables et les plans de travail doivent être nettoyés à l'eau de javel à 12° dilué au demi. Les DM réutilisables doivent être décontaminés selon les procédés décrites précédemment .

Le cerveau doit être manipulé en dernier pour éviter de contaminer tous les autres organes. Les prélèvements à congeler seront placés dans des sac plastiques superposés puis dans une boîte en plastique étiquetée qui sera placée dans un congélateur à -80°C. Les autres prélèvements doivent être mis dans des récipients fermés et dont la surface externe sera décontaminée par de l'eau de javel à 12°.

Les prélèvements formolés, toujours infectieux, doivent être manipulés avec une grande précaution. [175]

### **6. Le risque transfusionnel et mesures de prévention**

Même si le risque de transmission du prion par voie orale semble maîtrisé, il persiste toujours un risque majeur de santé publique lié à la transmission iatrogène du nouveau variant de la MCJ par transfusion sanguine.

Le risque réside dans le portage asymptomatique du prion dans le sang au moment du don et qui échappe aux méthodes de détection. D'après l'OMS, 112,5 millions unités de sang sont collectées dans le monde par an, et 79% des transfusés sont âgés de plus de 60 ans (www.who.int). Cette même source recommande de restreindre autant que possible les actes de transfusion pour éviter les risques infectieux. À ce jour, les seuls cas post-transfusionnels diagnostiqués sont issus de la transmission du nouveau variant de la MCJ.

Quant à la forme sporadique, ce risque de transmission secondaire est considéré comme théorique (Rapport de l'Afssaps en 2007). En effet, aucune donnée n'a permis jusqu'à l'heure actuelle d'établir clairement un lien entre une forme sporadique de la maladie et un antécédent transfusionnel.

En effet, contrairement aux formes sporadiques, le nouveau variant de la MCJ est plus distribué dans les tissus périphériques et en particulier dans les organes et formations lymphoïdes .

### **6.1. Prionémie et charge infectieuse**

En 2003, Cervenakova et ses associés vont initialement inoculer des souris par voie intracérébrale avec deux souches humaines adaptées : vMCJ et GSS . Par la suite, le sang de ces souris va être prélevé en phase préclinique et symptomatique puis inoculé par voie intracérébrale et intraveineuse à d'autres souris saines qui développeront ainsi une EST. Cette étude confirme la présence d'infectiosité dans le sang en phase symptomatique et même en phase préclinique. Cette même étude permet également de poser l'hypothèse que la voie intraveineuse est aussi efficace voire même plus que la voie intracérébrale en terme de transmission de la maladie à prions. [176]

Chez les souris, la dose infectieuse (DI) varie entre 10 et 20 / ml de sang, et peut augmenter jusqu'à 110 DI par ml à un stade avancé de la maladie . [177]

Les titres infectieux varient entre 20 à 30 unités infectieuses intracérébrales /ml de sang total durant la phase préclinique de la maladie [175] .Ce qui prouve que la prionémie est moins importante que celle contenue dans le cerveau, mais assez suffisante pour transmettre la maladie. Chez l'homme , on résonne en termes de volume : une transfusion de 200 ml correspondra donc approximativement à 1000 DI/ ml. Une unité infectieuse se définit comme la quantité minimale de prionémie capable de transmettre la maladie pour une voie donnée.

### **6.2. Distribution cellulaire de la prionémie**

L'infectiosité est contenue dans tous les compartiments sanguins : GR, GB, plaquettes et plasma. Grâce à un fractionnement d'un pool de sang issu des hamsters en phase clinique d'une EST, Holada et ses collaborateurs ont pu mettre en évidence que la prionémie était majoritairement localisée dans les leucocytes, d'où l'intérêt de déleucocyter systématiquement les dons. [178]. Ainsi, une répartition de l'infectiosité dans les composants du sang a été proposée: 33% dans la fraction leucocytaire (globules blancs et plaquettes) et 50% dans le plasma [179]

En effet, la répartition de l'infectiosité dans le sang diffère la selon souche expérimentale utilisée , les modèles d'étude, et les techniques de fractionnement utilisées. L'une des explications serait la difficulté de détecter la prionémie dans le sang du a un masquage par d'autres composants sanguins [180] et aussi de l'interférence des immunoglobulines avec le prion [181].

### **6.3. Les 3 cas de transmission transfusionnelle de la vMCJ**

À ce jour, les cas de vMCJ iatrogènes post-transfusionnels ont été décrits uniquement au royaume unis. Ainsi, un projet collaboratif TMER « Transfusion Medicine Epidemiology Review » a été créé entre deux services visant a diminuer les cas de la MCJ post transfusionnels dans le pays , il s'agit de la NCJDSU National Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Unit , visant la surveillance épidémiologique et la United Kingdom Blood services, assurant la sécurisation des dons du sang.

Au total, seulement 3 cas qui ont été recensés (Tableau 14 ).

Ils ont tous été transfusés par des CGR non déleucocytés , avant l'application des mesures de sécurisation du don de sang. La période d'incubation est de 7 ans en moyenne.

- Le cas numéro 1 a été diagnostiqué vers la fin du 2003. Le tableau clinique est marques par une dépression et des troubles visuels . La protéine 14-3-3 était normale . L'autopsie a mis en évidence la présence de quelques plaques florides et de la PrPres de type 2B.[182]

- Le cas numéro 2 a été notifié en février 2006 . Les troubles de l'attention et l'atteinte motrice étaient en premier plan . L'analyse du LCR et l'IRM sont revenues normales. Le diagnostic post-mortem identifie la présence de PrP anormale de type 4, dans le cerveau et dans les organes lymphoïdes.[183]

- Le cas numéro 3 a été rapporté en 2007 , huit ans après la transfusion de CG déleucocyté provenant du même donneur que le cas précédant . A noter que les 3 patients sont homozygotes méthionine au codon 129.[184]

**Tableau 14 : Présentation des trois cas transfusionnels**

	Numéro des cas	1	2	3
<b>Informations sur les donneurs</b>	<b>Sexe/ âge</b>	Homme/ 62 ans	Homme/ 31 ans	
	<b>Période entre le don et l'apparition des signes cliniques de vMCJ</b>	42 mois	20 mois	17 mois
<b>Informations sur les receveurs</b>	<b>Date de l'acte transfusionnel</b> ( <i>concentré de globules rouges non déleucocyté</i> )	1996	1997	1997
	<b>Période entre l'acte transfusionnel et premiers signes cliniques</b>	6.5 ans	8 ans	8.4 ans
	<b>Date du décès</b> ( <i>âge au moment du décès</i> )	2003 (70 ans)	2005 (32 ans)	2007
	<b>Période entre l'acte transfusionnel et le décès</b>	7.5 ans	8.8 ans	9.5 ans
	<b>Génotype au codon 129</b>	M/M	M/M	M/M

## 6.4. Deux cas de porteurs asymptomatiques post-transfusionnels

Au RU, une enquête épidémiologique avaient mis en évidence que 18 patients atteints de la MCJ ont réalisés un don de sang avant de présenter les premiers symptômes cliniques. L'enquête a permis également de relier ces 18 dons avec 67 actes transfusionnels (Tableau 15). [185]

**Tableau 15 : Nombre de patients atteints de la MCJ ayant donné leur sang au Royaume-Uni avant l'apparition des premiers signes cliniques (www.cjd.ed.ac.uk).**

Donneur	Nombre de donneurs avérés(Après 1980)	Nombre de receveurs identifiés
vMCJ	18 <sup>1</sup>	67
MCJsp	29	211
MCJi	17	50

*<sup>1</sup>Au total, 24 patients vMCJ ont été identifiés comme donneurs de sang. Cependant, seuls 18 produits sanguins ont été réellement délivrés aux hôpitaux.*

- 33 sujets parmi ces receveurs sont décédés et selon une étude rétrospective , aucun d'entre eux ne présentait un signe clinique suggérant une MCJ. [186]
- 14 patients étaient toujours en vie en 2016 sans aucun symptôme suspect . [184]

Cependant, vu qu'aucun tissu lymphoïde ni cérébral n'était analysé, la possibilité que ces patients peuvent être des porteurs asymptomatiques ne peut pas être exclue.

- Seulement deux receveurs étaient porteurs de la protéine PrP pathologique dans les tissus périphériques . Ces patients sont des porteurs asymptomatiques qui n'ont jamais développés de signes cliniques.

Le tableau 16 regroupent les principales informations collectes sur ces deux patients :

- Le premier cas a été décrit en 2004 . Peden et ses collaborateurs ont mis en évidence le décès d'une patiente cinq ans après la transfusion par du sang infectieux . A noter que le décès était a cause d'une crise cardiaque et la patient n'a développé aucun symptôme neurologique au cours de sa vie.[187]

L'étude génétique rapporte qu'elle était hétérozygote méthionine-valine sur le codon 129 . L'analyse post-mortem décrit la présence de PrP anormale dans la rate mais pas dans le cerveau.[188]

En 2013, Bishop et son équipe rapportent que la rate de cette patiente était effectivement contaminé car après inoculation chez un souris d'un spécimen obtenu a partir de cet organe, il a développé par la suite une EST. Par contre , l'injection de l'homogénat de cerveau n'a rien induit. Ainsi, au vu du génotype, il est possible que ce dernier a influencé la durée de la période d'incubation, et que cet individu était toujours en phase d'incubation. [189]

- Le deuxième cas a été rapporté par les autorités britanniques en 2009 . Il s'agit d'un hémophile ayant reçu deux doses de facteur VIII préparés à partir de plasma d'un donneur qui n'avait développé une MCJ qu' après plusieurs mois suivant le don. En 2010, Peden et son équipe mettent en évidence la présence de PrP anormale dans la rate. Ce patient était aussi un hétérozygote (MV) . [190]

**Tableau 16 : Présentation des deux porteurs asymptomatiques de la PrP anormale, secondaires à des actes transfusionnels**

Numéro des cas	1	2
Date de l'acte transfusionnel	1999	1994 et 1996
Incriminé		(Deux doses de facteurs VIII)
Date du décès	2004	2009
Détection <i>post-mortem</i> de PrP anormale	Rate et ganglions lymphatiques	Rate
Présence d'infectiosité	Rate infectieuse	Aucune information
Codon 129	M/V	M/V

### 6.5. Mesures générales de prévention et gestion du risque transfusionnel

Un ensemble de mesures ont été mis en place afin de garantir la sécurisation des actes transfusionnels dans les pays développés tels que le RU et la France.

### 6.5.1. Mise en place d'une traçabilité

Depuis l'apparition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) engendrant un risque de contamination accidentelle de poches de sang, un renforcement des mesures a été instauré impliquant un système de traçabilité des dons. En France, l'EFS attribue un numéro à chaque don de sang. L'InVS assure une mise à jour des registres répertoriant les différentes informations sur le donneur comme l'âge, le type et le nombre de dons ainsi que le nombre de lots et de receveurs.

Ces données vont faciliter l'enquête épidémiologiques en cas d'incrimination d'un don pour établir un lien sur entre le donneur et les différents dons. En effet, entre 1992 et 1998, les lots qui ont été issus de donneurs ayant développé ultérieurement une MCJ ou ayant été traités par hormones de croissance ont été rappelés puis détruits .[191]

### 6.5.2. Critères d'inclusion et d'exclusion des donneurs

Pour garantir la sécurisation des receveurs, un questionnaire d'inclusion et d'exclusion est crucial. La figure 26 présente les questions spécifiques afin d'exclure automatiquement les sujets présentant des facteurs de risques liés aux maladies a prions humaines.

<b>21</b> Avez-vous séjourné (plus d'un an cumulé) au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas
<b>Au cours de votre vie</b>	
<b>33</b> Avez-vous déjà reçu une transfusion sanguine ou une greffe d'organe ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas
<b>34</b> Avez-vous eu une greffe de cornée ou de dure-mère ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas
<b>35</b> Avez-vous reçu un traitement par hormone de croissance avant 1989 ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas
<b>36</b> Un membre de votre famille a-t-il été atteint d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladie de Gertsman-Sträussler-Scheinker, insomnie fatale familiale ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Je ne sais pas

Figure 26 : Questionnaire français Pré-don établi par l'EFS  
([www.dondesang.efs.sante.fr](http://www.dondesang.efs.sante.fr)).

### **6.5.3. La leucoréduction**

La leucoréduction constitue à éliminer spécifiquement les globules blancs du total du sang à l'aide de filtres[192] . Ce processus a été initialement instauré à visée de réduire les risques transfusionnels viraux et prévenir l'allo-immunisation , notamment celle de l'anti-HLA. Dans le cadre des ESST, il a été mis en évidence que la leucoréduction diminuait de 42% la prionémie.

Certains auteurs suggèrent que ce processus n'est pas très efficace car l'infectiosité est toujours présente en quantité importante dans le plasma .

La leucoréduction est actuellement généralisée en Canada et dans l'ensemble des pays européens. En France, elle est même étendue aux médicaments dérivés du sang .

### **6.5.4. Autres mesures**

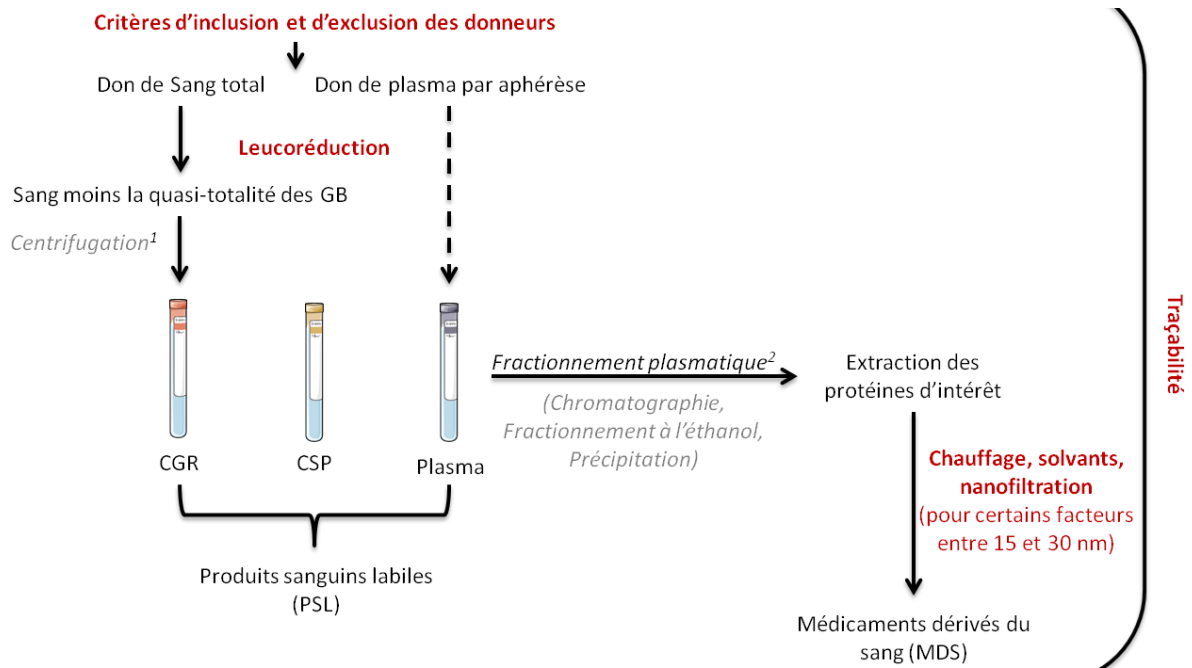
Plusieurs filtres anti-prion ont été évaluées expérimentalement afin de compenser l'absence de technique permettant de détecter la prionémie dans le sang. L'objectif est de préserver l'intégrité des composants du sang tout en retenant les prions. Ces techniques ont démontré leur efficacité in vivo mais non applicables en routine.[193]

Chez le macaque cynomolgus, l'utilisation de ces filtres a permis d'allonger la durée de vie des individus transfusés par rapport à ceux ayant reçu des CGR non filtrés [194]

Chez l'Homme, l'altération des concentrés de GR par certains filtres et leur coût très élevé rendent difficile leur application pratique . Une équipe irlandaise a estimé un budget d'environ 50 millions d'euros sur une période de cinq ans en cas d'ajout de ces filtres en routine [195] .

En France , depuis 2001, une étape de nanofiltration s'ajoute pour certains facteurs : VIII, IX et les immunoglobulines (Figure 27). Elle permet d'éliminer les prions et certains virus en fonction de la taille des pores utilisés [196] . Parallèlement, tout lot fabriqué à partir de plasma issu d'un don de patient atteint d'une EST ont été rappelés puis détruits.

L'apparition des facteurs recombinants a permis de diminuer les risques infectieux lors de la transfusion tout en maintenant l'effet thérapeutique. Cependant, certains hémophiles sont intolérants à ces traitements.



**Figure 27 : Principales mesures de sécurisation des dons de sang.**

Les principales étapes sont :

- Critères d'inclusion et d'exclusion des donneurs.
- Traçabilité tout au long du processus suivie d'une leucoréduction et procédés de fabrication des MDS.

En conclusion, l'évaluation du risque transfusionnel est crucial vu le caractère transmissible du prion. Les pays développés fortement exposés à l'ESB sont les pays les plus à risque de développer une MCJ secondaire à une transfusion. Les hémophiles en particulier sont la population la plus exposée à ce risque car ils sont susceptibles d'être transfusés à plusieurs reprises.

Actuellement, exclusivement au RU, seul 3 cas de transmission de la MCJ iatrogène par transfusion sanguine ont été décrits, auxquels se rajoutent deux cas de portage asymptomatique de la maladie. La limitation du risque repose surtout sur les critères d'exclusion et d'inclusion des donneurs de sang et sur la leucoréduction systématique des dons.

Ces mesures de prévention sont mises en place pour pallier à l'absence de technique d'élimination systématique du prion.

## **7. Nouveaux modes de transmission**

La transmission du prion s'effectue essentiellement par la contamination primaire ou alimentaire (ESB du bovin) et par la contamination iatrogène (DM).

Toutefois, de nouveaux modes de transmission ont été suggérés récemment.

Une étude concluante sur un groupe de souris immunodéficientes et immunocompétentes a prouvé la possibilité d'une transmission aérienne du prion. En effet, il a été démontré qu'un très court temps d'exposition à des prions aéroportés est suffisant pour déclencher la maladie chez tous les autres animaux étudiés. La même étude a suggéré que le déficit immunitaire n'est pas indispensable pour l'infection aérologène des prions [197] .

Par ailleurs, la transmission à travers les urines a été également étudié. Le caractère transmissible a été confirmé par le déclenchement d'une EST chez des hamster contaminés par de l'urine infectée. La présence de l'agent infectieux dans les reins et la vessie des animaux étudiés, affirme d'avantage cette étude [198]

Les végétaux et le sol ont récemment été découverts comme vecteurs des prions. Ces derniers sont captés lors de la décomposition des cadavres enterrés et infectés. La migration du prion se fait à partir du sol vers les plantes après avoir été absorbés par les racines .

La transmission cutanée a été également étudiée, la peau est dotée d'une capacité de stockage et de transmission des prions mais le simple contact cutané ne permet pas de déclencher la maladie. Ainsi, la peau pourrait par la suite constituer un nouveau mode de dépistage de l'EST [199]

## VIII. Dépistage de la maladie

A ce jour, aucune méthode de dépistage a montré sa fiabilité, des marqueurs indirects dans le LCR constituait dès la fin des années 90, un outil important pour orienter le diagnostic . Cependant, l'avènement des méthodes d'amplification acellulaire permettant de détecter directement la protéine pathogène, constitua un avancé indéniable dans le dépistage et diagnostic précoce de la MCJ.

### 1. Place des biomarqueurs

#### 1.1. Protéine 14-3-3

La Protéine 14-3-3 est abondamment exprimée dans le cerveau . Elle est impliquée dans diverses fonctions comme la signalisation cellulaire, la croissance et l'apoptose mais son rôle précis n'est encore pas bien élucidée.

C'est un des marqueurs de mort neuronale dans le LCR . Elle est la seule utilisée en pratique courante pour sa haute spécificité . Elle est détectée dans le LCR par une technique de western blot [200] ou immun enzymatique [201].

C'est un test de bonne valeur diagnostique avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 74%, une valeur prédictive positive de 83% et une valeur prédictive négative de 78% . Sa sensibilité est la plus élevée par rapport aux autres biomarqueurs du LCR et augmente le long de l'évolution. [202]

La recherche de la protéine 14-3-3 revient souvent positive dans la forme sporadique de la maladie , cependant une étude a mis en évidence que seulement 17 sur 32 patients pour lesquels le diagnostic post mortem confirma le diagnostic de la maladie , avaient une protéine 14-3-3 positive . Ce résultat peut être expliqué par la gravité d'extension des lésions cérébrales qui conditionne ainsi le relargage de la protéine dans le LCR. En effet, la durée d'évolution de la maladie et donc du niveau de la protéine 14-3-3 dans le LCR est influencé par le génotype du codon 129. Les génotypes Val/Val et Met/Val sont associée a une durée d'évolution prolongée donc la recherche de la protéine 14-3-3 doit être répétée plusieurs fois au cours de la maladie.[203]

Des faux positifs ne sont pas rares, les protéines 14-3-3 peuvent être élevés dans plusieurs pathologies atteignant le système nerveux central , a savoir les AVC, PL traumatique, un glioblastome , une encéphalopathie virale en particulier herpétique, la méningite carcinomateuse ou au cours de la maladie d'Alzheimer.[204]

La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR de notre patiente a permis d'appuyer le diagnostic d'une MCJ sporadique.

## **1.2. Protéine Tau**

La protéine Tau dans le LCR est un principal biomarqueur utilisé dans le diagnostic des maladies neurodégénératives notamment la maladie d'Alzheimer (MA) et aussi dans la MCJ . En effet, un seuil de Tau >1400 pg/ml suggère fortement une MCJ [205]. Une étude menée au CHU de Rouen suggère qu'un taux très élevé de la protéine Tau devrait alerter le médecin traitant et donc faire penser au diagnostic de MCJ surtout pour les patients présentant un déclin cognitif rapide.[206]

Le dosage de la protéine Tau présente une sensibilité de 81% et une spécificité de 84% dans la MCJ (Tableau 17 ) [202]. Néanmoins, le coût de ce marqueur est plus élevée que celui de la protéine 14-3-3 . Comme pour la protéine 14-3-3 , la concentration de la protéine Tau dans le LCR dépend aussi de la durée d'évolution de la maladie .

Cette protéine est plus spécifique par rapport a la protéine 14-3-3 mais moins sensible . En effet , elle presente une VPP de 90% et une VPN de 74%.

La protéine 14-3-3 presente une bonne sensibilité avec une bonne VPN, tandis que la protéine Tau se démarque par une meilleure spécificité et une bonne VPP (Tableau 17 )[207]

**Tableau 17 : Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive et négative de la paraclinique dans la MCJsp selon différentes études.**

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
EEG	64	91	95	49
LCR				
14-3-3 (si positif)	86	74	83	78
Tau, > 1260 pg/ml	81	84	90	74
IRM	91	96	NC	NC

- Le dosage de la protéine Tau ou Tau total est corrélé avec le taux d'une dégénérescence neuronale dans les maladies neurodégénératives ,tandis que p-Tau , la forme phosphorylée de la protéine Tau , est un marqueur plus spécifique de la dégénérescence neurofibrillaire qui est caractéristique de la MA et n'est habituellement pas retrouvée dans la MCJ.[208]

Afin d'améliorer la précision diagnostique entre la MA et la MCJ , le ratio P-Tau/Tau a été proposé . Le seuil de 0,075 pour ce ratio permettant de distinguer correctement la MCJ et la MA, principal diagnostic différentiel de la MCJ dans ce contexte. Si le ratio est au dessous de **0.075** ,le diagnostic probable de MCJ devrait être considéré . [209] [210]

### **1.3. Protéine S100 beta**

La protéine S100 $\beta$  est sécrétée suite à une souffrance neuronale. L'intérêt de la protéine S100 beta est lié à sa présence physiologique dans les fluides biologiques : LCR, sang, urines .

Une augmentation de sa concentration doit faire évoquer une atteinte lésionnelle aiguë du cerveau notamment d'origine vasculaire ou traumatique .

Le dosage dans les liquides biologiques se fait par des méthodes immuno-enzymatiques : test ELISA .

## **2. Modèles d'amplification acellulaires**

Ces méthodes ont l'avantage de détecter une concentration très minime de PrPres et de s'affranchir du seuil de détection des techniques biochimiques. Ces modèles reposent sur la capacité de la protéine à changer de conformation et à s'agréger (seeding) et sur les modèles in vitro et in vivo déjà discutés. Cela va mimer la physiopathologie des maladies à prions humaines, et de mettre en avant le caractère infectieux de la souche étudiée.

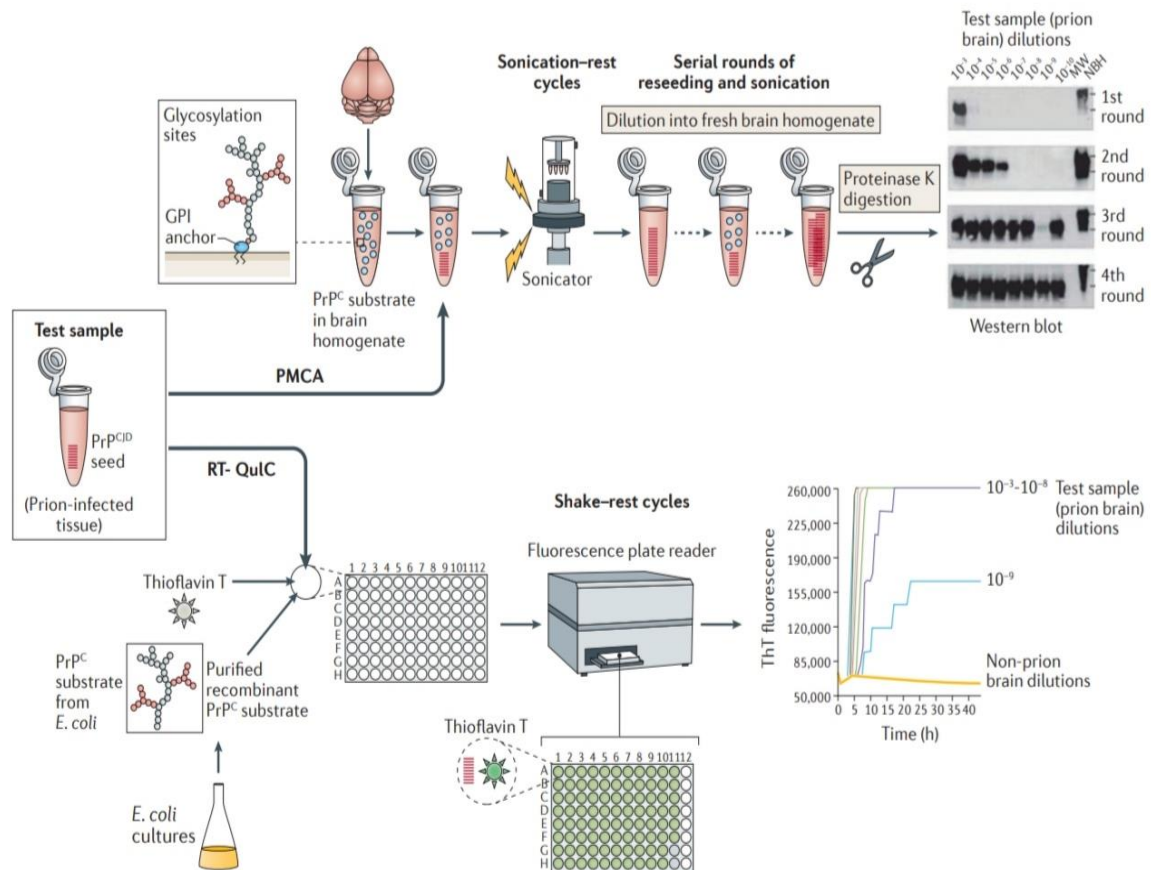
### **2.1. Amplification cyclique de protéines mal repliées : La PMCA**

Le premier rapport sur la procédure PMCA a été publié en 2001 à partir d'homogénats de cerveau provenant d'un hamster homozygote MET/MET affecté par la PrP humaine, dilués à un niveau tel que la PrPSc était à peine détectable par Western blot. Le simple fait de mélanger et d'incuber la PrPSc diluée avec l'homogénat de cerveau d'un hamster sain, qui contient une grande quantité de PrPc fraîche, a conduit à la détection d'une quantité accrue de PrPSc. Après des cycles d'incubation-sonication, la quantité de PrPSc a augmenté de façon spectaculaire, cela est suivi par une digestion par la protéinase K afin d'éliminer tout substrat de PrPc restant dans l'homogénat de cerveau non infecté puis le western blot va permettre de mettre en évidence l'agrégation des prions ainsi formés (Figure 28) .[211]

Il a également été démontré que les quantités de PrPSc amplifiées augmentent de façon exponentielle avec le nombre de cycles PMCA, et que la protéine pathologique peut être facilement détectée en seulement 10 cycles . Cela rappelle le même principe que la PCR, polymérase chain reaction. La PrPres néoformée conserve donc les mêmes propriétés biochimiques que celles contenues dans l'échantillon initialement ajouté dans la réaction ainsi que son caractère infectieux [212] . Si ce rapport original a établi le principe de la PMCA, des études ultérieures ont permis d'automatiser la réaction et d'améliorer considérablement l'efficacité de l'amplification des prions . La PMCA automatisée peut être réalisée en série et permet une amplification très efficace de quantités infimes de PrPSc. Il a été démontré que la PMCA optimisée était capable d'amplifier la PrPSc à partir d'homogénat de cerveau d'animaux malades dilué à 10-12 (p/v), ce qui contient théoriquement l'équivalent d'une seule particule de PrPSc . Un tel niveau de détection représente respectivement une sensibilité de détection 3

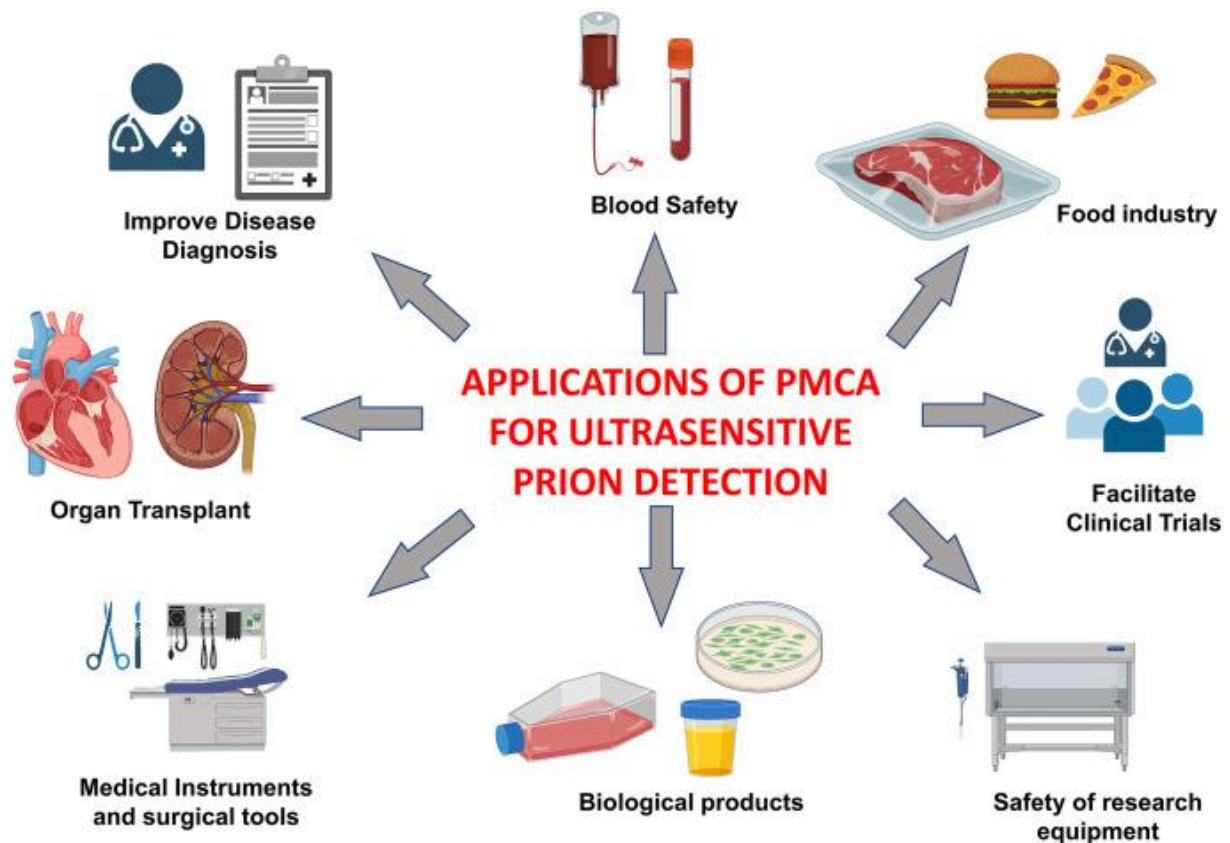
milliards de fois et 4000 fois supérieure à celle des techniques standard d'immunoblotting et des essais biologiques sur animaux. [213]

Il a également été démontré que la PMCA peut être utilisée pour amplifier tous les différents types de prions présents chez différentes espèces animales et chez l'homme, même à des stades présymptomatiques de la maladie[214] .



**Figure 28 : Principes de fonctionnement de la PMCA et de la Rt-QuIC [215].**

Depuis le développement de cette technique de détection ultrasensible des prions, multiples applications dans divers domaines ont vu le jour, notamment le diagnostic des maladies, la sécurité du sang, les essais cliniques, l'industrie alimentaire, les produits biologiques et la sécurité des équipements de recherche et médicaux (figure 29) [216].



**Figure 29 : Les applications de la PMCA dans de nombreux domaines.**

Les protocoles PMCA ont montré une excellente sensibilité pour la détection de la PrP<sup>Sc</sup> dans le LCR (100 %) [217], le plasma (100 %) [216] [218] et l'urine (93 %) [219] de patients atteints de la variante de Creutzfeldt-Jakob, cependant cela n'a pas pu être démontrée dans les formes sporadiques de la maladie ou dans d'autres maladies à prion observées dans la pratique clinique.

## **2.2. Conversion provoquée par tremblement au point final: La QuIC**

En 2008, Caughey et son équipe ont mis au point une technique dérivée de la PMCA : la QuIC : Quaking-Induced Conversion .

Le substrat utilisé cette fois n'est plus de la PrP<sup>c</sup> comme pour la technique précédente mais une PrP recombinant et l'étape de sonication sera aussi remplacée par différents cycles d'agitations à grande vitesse . Initialement, on met en contact l'échantillon contenant la PrP<sup>Res</sup> avec la PrP recombinante, un colorant fluorescent est ajouté : la thioflavine T qui se fixe spécifiquement

aux structures amyloïdes formes lors de l'agrégation de la PrP anormale. Le suivi de l'évolution du degré de la fluorescence au court du temps permet donc de suivre en temps réel la conversion de la PrPc. (Figure 28) [220]

La QuIC est plus simple à mettre en place dans les laboratoires car contrairement à la PMCA, aucune infectiosité ne se produit ni s'amplifie.

Malgré son nom, la RT-QuIC est en fait un long processus qui prend 90 heures pour être achevé. Il existe maintenant une adaptation de la RT-QuIC connue sous le nom de RT-QuIC améliorée (IQ) ou RT-QuIC de deuxième génération.[221] Cette méthode présente le même ordre de sensibilité (70 %-96 %) que la RT-QuIC traditionnelle mais un temps d'analyse beaucoup plus court d'environ 30 heures. Une étude comparative mondiale des techniques RT-QuIC de première et de deuxième génération est actuellement en cours.

La sensibilité actuelle de la RT-QuIC du LCR effectuée à l'unité nationale de recherche et de surveillance de la MCJ au Royaume-Uni est de 92 % avec une spécificité de 100 %. La même unité a rapporté que l'interprétation de RT-QuIC est possiblement affectée par la présence de numérations élevées de globules rouges et de globules blancs dans le LCR et de concentrations élevées de protéines totales. Il est recommandé que les échantillons de LCR destinés à l'analyse RT-QuIC soient clairs et incolores, avec un nombre de globules blancs  $<10 \times 10^6/L$  et une concentration de protéines totales  $<1 \text{ g/L}$ . [222]

Par ailleurs, plusieurs groupes de recherche ont mené des études dans lesquelles des échantillons de LCR prélevés chez des patients atteints de la MCJsp et des témoins ont été évalués à l'aide de tests RT-QuIC. Les sensibilités diagnostiques observées dans ces études varient de 77 à 97 % et les spécificités de 99 à 100 %. [9]

Ces données fournissent des preuves solides que l'analyse RT-QuIC du LCR peut servir de test de diagnostic ante-mortem très précis et pratique pour la MCJ.

Les valeurs de spécificité de  $<100\%$  qui ont été rapportées dans certaines des études susmentionnées sont attribuées à de rares patients qui étaient positifs mais qui dont le diagnostic clinique de maladie à prion n'a pas été établi.

On ne sait pas encore si ces cas peuvent représenter de vrais faux positifs provenant d'individus exempts de prions, ou de vrais positifs dont l'infection par le prion a été déguisée cliniquement par d'autres maladies concomitantes.

La validité diagnostique du test RT-QuIC semble solide dans tous les sous-types de la MCJsp et ne semble pas être affectée par le moment de l'examen.

Il est donc peu probable que les échantillons testés au début de la phase clinique de la MCJsp soient particulièrement susceptibles de donner des résultats faussement négatifs. [223]

Cependant, le génotype du codon 129 PRNP et le type du prion 1 ou 2 semblent influencer la performance du test. En effet, la plupart des cas de MCJsp sont MM1, MV1, MV2 ou VV2, les cas MM2 et VV1 sont les plus rares. La sensibilité de la RT-QuIC du LCR n'est pas influencée par le codon 129 du PRNP seul, mais la RT-QuIC du LCR semble avoir une sensibilité plus faible chez les patients ayant un génotype MM2 et VV1 (tableau 18). Nous ne connaissons pas la signification de ce phénomène pour l'instant car le nombre de cas concernés est faible, mais sa signification pourrait devenir plus claire avec un plus grand nombre de cas analysés.[224]

**Tableau 18 : Sensibilité de la RT-QuIC du LCR dans différents sous-types de la MCJsp**

<b>Sous type de la MCJsp</b>	<b>Sensibilité (%) RT-QuIC 2eme generation (Nombre totale des cas)</b>
<b>MM1/MV1</b>	96 (119)
<b>MV2</b>	89 (9)
<b>MM2</b>	78 (9)
<b>VV1</b>	75 (8)
<b>VV2</b>	100 (27)

On dispose de moins d'informations sur l'utilité de la RT-QuIC du LCR dans les formes génétiques de la maladie à prion. Cependant, de plus en plus de données suggèrent que cette technique possède un haut degré de sensibilité pour les mutations les plus courantes du gène PRNP telles que E200K (82%-100%) ou les mutations d'insertion (100%). Il y a moins de données pour les mutations plus rares. La RT-QuIC du LCR n'est pas positive dans la variante de la MCJ, bien la PMCA ait été capable de détecter la PrPSc dans le LCR dans la variante de la MCJ mais pas dans la MCJsp ; cela suggère qu'une combinaison de ces deux techniques pourrait potentiellement faire la distinction entre ces deux formes de MCJ . [225]

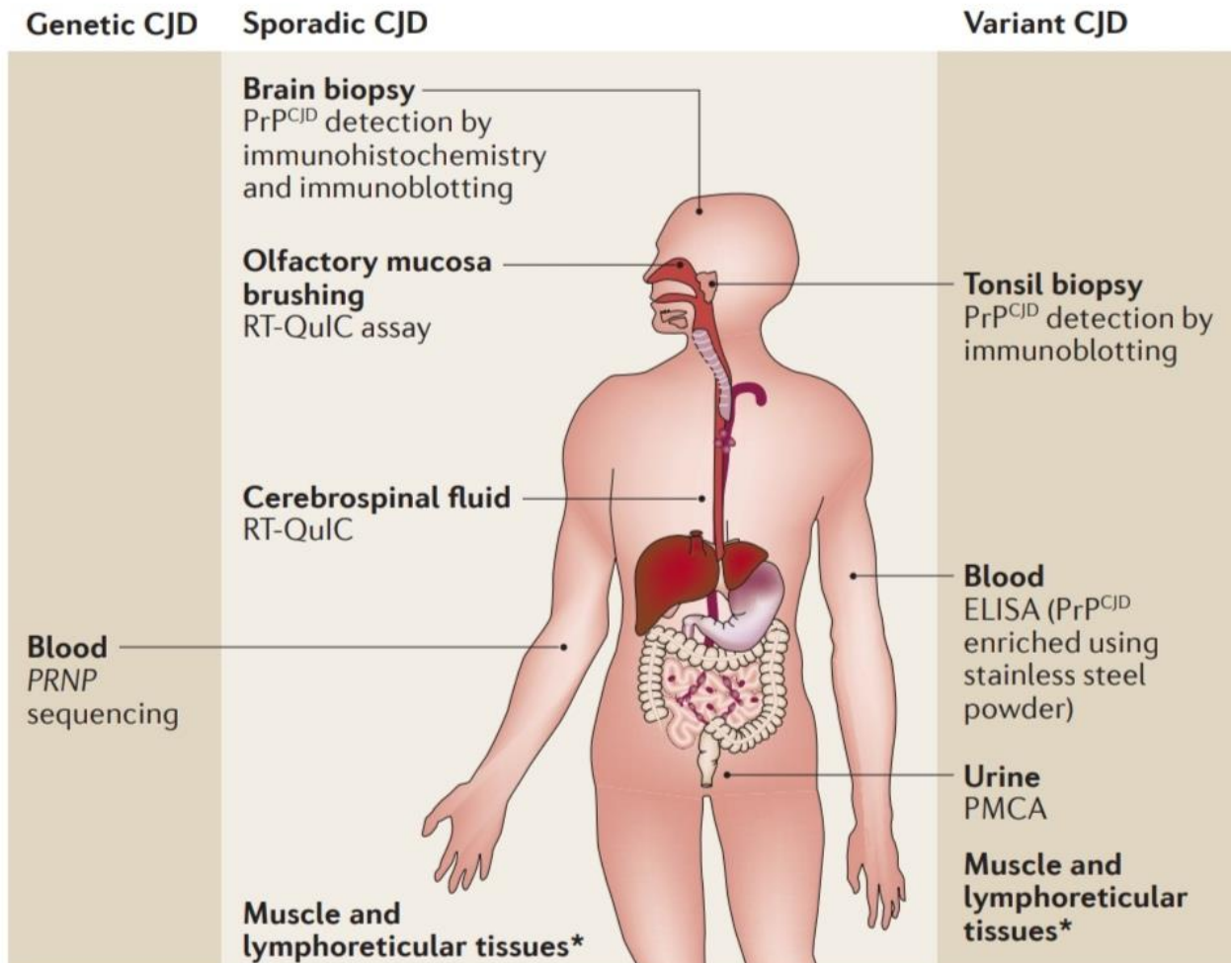
À ce jour, il n'existe pas de test RT-QuIC sanguin fiable pour les maladies à prions. Il a été démontré que l'analyse RT-QuIC des brossages nasaux du neuroépithélium olfactif avait une spécificité comparable et une meilleure sensibilité que l'analyse du LCR. [226] Cependant, la collecte de tels échantillons n'est pas systématique et la technique peut nécessiter l'expertise d'un spécialiste, ce qui limite son utilité dans un contexte clinique. Un rapport récent a montré que les échantillons de peau provenant de patients atteints de la MCJsp et de la variante de la MCJ sont positifs à l'analyse RT-QuIC, mais ce résultat n'a pas encore été reproduit. La préparation des échantillons de peau est complexe ce qui réduit son utilité en tant que test diagnostique de routine mais considéré comme découverte prometteuse afin d'établir un test de dépistage rapide.[226]

En conclusion ; Le diagnostic des différentes formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) requiert des échantillons provenant de différents tissus. Figure 30

- Dans la MCJ génétique, le séquençage de l'ADN des échantillons sanguins permet de détecter les mutations ou insertions du gène de la protéine prion (PRNP).
- Dans la MCJ sporadique, la protéine anormale détectée dans les échantillons de biopsie cérébrale fournit un diagnostic définitif de la maladie. L'analyse de la conversion induite par le tremblement en temps réel (RT-QuIC) du liquide céphalo-rachidien (LCR) et de la muqueuse olfactive peut démontrer la présence de la PrPres avec une sensibilité et une spécificité de près de 100 %.

Dans les tissus périphériques, le prion peut parfois être détecté en post-mortem dans les muscles, la rate et les ganglions lymphatiques par immunoblotting et/ou immunohistochimie.

- Dans la variante de la MCJ, la PrP anormale peut être détectée par biopsies d'amygdales par immunoblotting et/ou immunohistochimie, ainsi que dans le sang et l'urine par ELISA et amplification cyclique du mauvais pliage des protéines (PMCA).



**Figure 30 : Échantillons de tissus et de liquides organiques convenables pour la détection de la protéine prion chez les patients atteints de la MCJ.**

\* PrPsc détectée en post mortem

## **CAS CLINIQUE**

# I. Introduction

Nous présentons le cas clinique d'une femme orientée par un psychiatre en fin janvier 2018 vers le service de neurologie du CHU IBN ROCHD de Casablanca pour trouble de comportement, cas qui s'est avéré être une maladie de Creutzfeldt-Jakobs selon des critères basés sur les données cliniques ,biologiques , de l'EEG et de neuro imagerie.

Le maitre symptôme est fait de troubles de comportement avec délire de persécution ,une cause organique a été éliminée en premier puis une enquête a été réalisée notamment la notion d'ingestion de viande suspect ..

Un Alzheimer ne pouvait pas être exclu surtout que le diagnostic post mortem n'a jamais été réalisé et que les symptômes neurologiques développés par la patiente pouvait aussi être présents lors d'un Alzheimer . En effet, selon, une nouvelle étude de l'UC San Francisco deux protéines essentielles à la pathologie de la maladie d'Alzheimer agissent comme des prions, c'est-à-dire des protéines déformées qui se propagent dans les tissus comme une infection en forçant les protéines normales à adopter la même forme déformée. Grâce à de nouveaux tests de laboratoire, les chercheurs ont pu détecter et mesurer des formes prions spécifiques et auto propageantes des protéines amyloïde bêta (A $\beta$ ) et tau dans le tissu cérébral post-mortem de 75 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il est frappant de constater que des niveaux plus élevés de ces prions dans les échantillons de cerveau humain sont fortement associés à des formes précoces de la maladie et à un âge plus jeune au moment du décès. [227] [228]

La durée entre le début de la symptomatologie et le décès passant par un état bref de mutisme akinétique est de moins de 2 mois.

## **II. Présentation du cas [229]**

### **1. Identité**

Madame RR âgée de 55 ans, femme au foyer , habitante a Casablanca, mutualiste CNSS

### **2. Motif d'hospitalisation**

Trouble de comportement évoluant depuis 2 mois

### **3. Antécédents**

- Diabète type 2 sous Diamicron 30 mg par jour
- Suivie pour goitre sous levothyrox 125ug depuis 1996
- Cholécystectomie quelques mois avant l'hospitalisation
- Pas de cas similaire dans la famille
- Pas d'ATCD de suivi psychiatrique
- Pas d'habitudes toxiques

### **4. Histoire de la maladie**

Remonte à 2 mois de son hospitalisation qui a eu lieu en fin Janvier 2018 ,par l'installation de céphalées avec troubles de comportements et délire de persécution et d'empoisonnement, suivi d'une lourdeur de l'hémicorps gauche installée sur une semaine associée à une suspension de la parole, sans trouble de conscience .

Un mois plus tard, la patiente a présenté une lourdeur de l'hémicorps droit, avec trouble de déglutition à type de fausses routes aux liquides et crises myocloniques de l'hémiface seule ou de tout l'hémicorps à prédominance gauche qui dure 5 minutes environ à raison de 3 à 4 crises par jour et de façon quotidienne , le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération d'état général.

## 5. L'examen clinique

### - Examen général :

Lors de l'admission , l'examen clinique trouve une patiente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire , présentant un pli de déshydratation cutané, avec enfoncement des globes oculaires .

### - Examen neurologique :

- La Marche et la station debout : impossible
- Troubles sensitivomoteurs : la patiente ne mobilise pas les membres à la stimulation douloureuse
- Hypertonus des membres supérieurs
- Les reflexes ostéotendineux sont présents aux membres inférieurs, abolis aux membres supérieurs
- Les Fonctions supérieurs : patiente confuse, désorientée
- Reflexes photomoteurs symétriques et réactifs ,reflexe optico-palpebral ( ou reflexe a la menace ) présent.
- Myoclonie diffuses des membres supérieurs.

Le reste de l'examen est sans particularité.

Conclusion : patiente âgée de 55 ans , suivie pour diabète type 2 et pour goitre , ayant réalisé une cholécystectomie quelques mois avant son hospitalisation , admise pour troubles de comportement et délire chez qui l'examen clinique trouve une patiente désorientée et déshydratée présentant une hypertonie et myoclonies des MS avec abolition des ROT a ce niveau associés a des troubles sensitivo-moteurs.

## 6. Paraclinique

**-IRM cerebral** Montre un hypersignal diffusion du ruban cortical en postérieur et au niveau striatal gauche . Lésions en hypersignal Flair et T2 en postérieur non spécifiques.

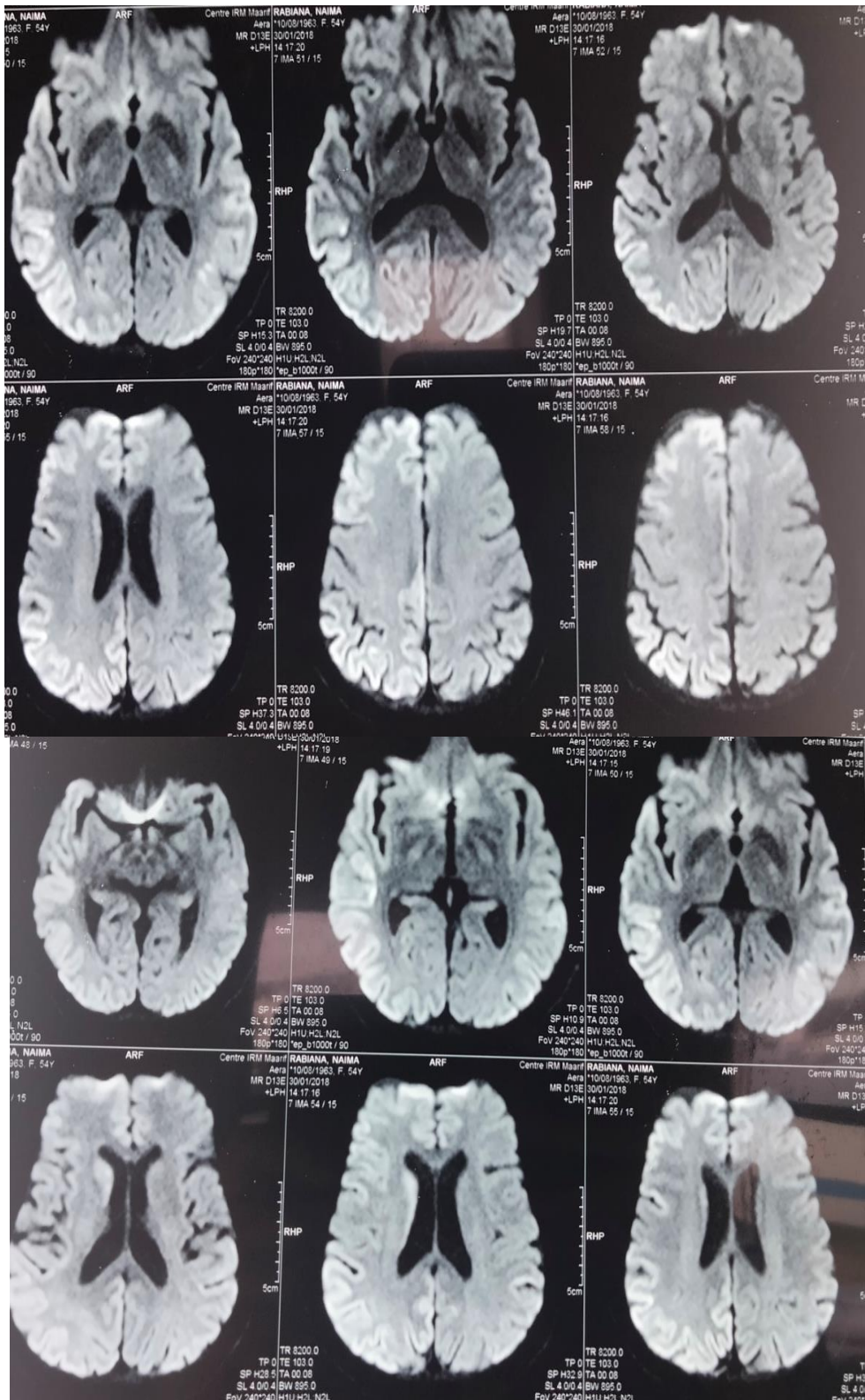
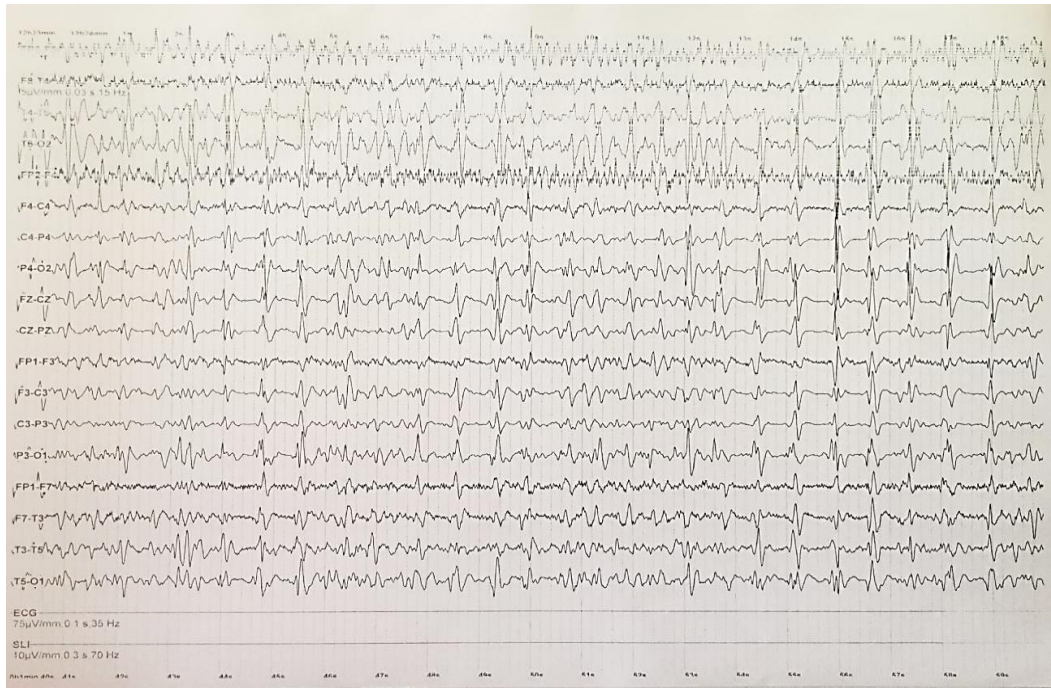


Figure 31 : IRM cérébrale de la patiente en séquence diffusion .

- **EEG** : Montre des éléments paroxystiques d'aspect triphasiques généralisées se répétant selon une périodicité courte d'environ une seconde .



**Figure 32 : EEG de la patiente.**

### **Bilan biologique :**

- PL faite revenu normale avec recherche de la protéine 14.3.3 ( non faite par la famille )
- NFS normale
- Bilan hydroélectrolytique normal

### **7. Prise en charge**

- Annonce diagnostique faite et déclaration
- Isolement
- Mise en condition : Réhydratation et alimentation par SNG
- Keppra 1000/jour
- Soins des escarres
- Soins de bouche
- Rééducation fonctionnelle et respiratoire

## **8. Evolution**

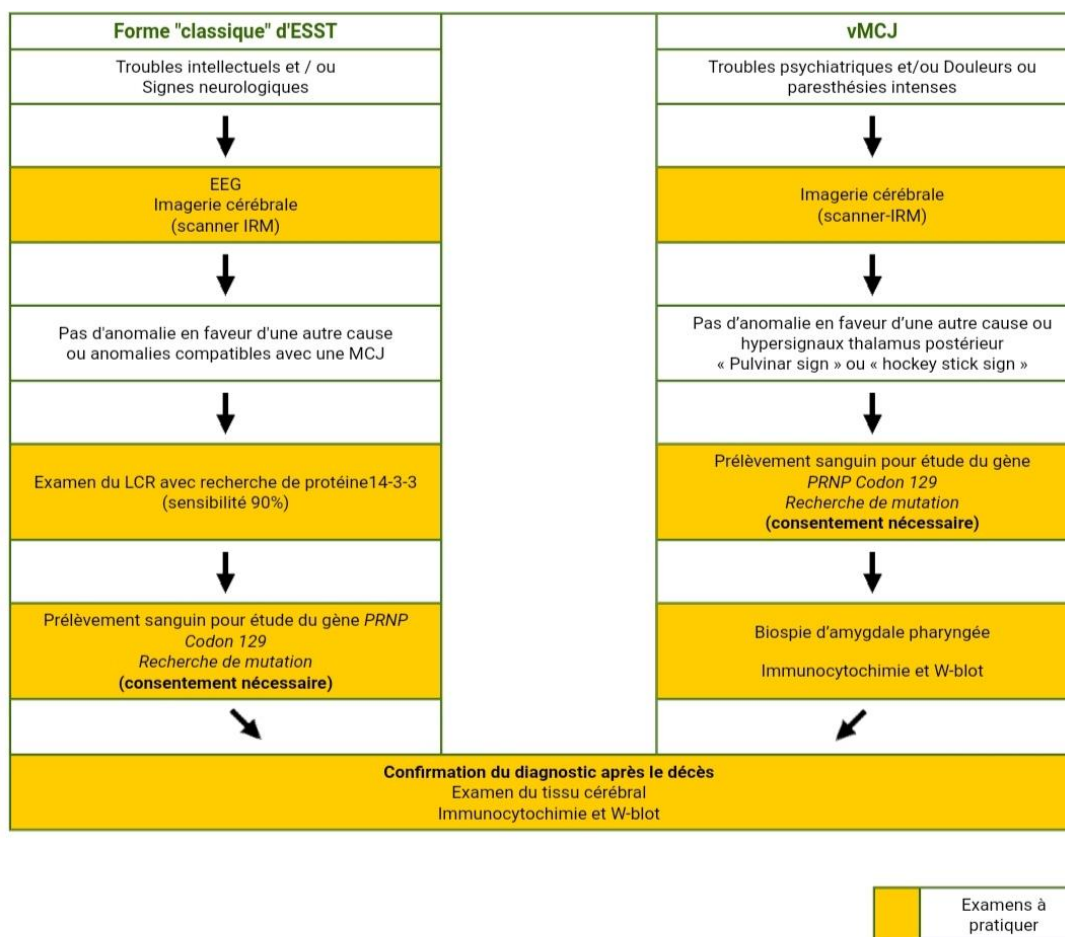
L'état général de la patiente se dégrade rapidement avec survenue de mutisme akinétique associé aux troubles de déglutition, le décès survient rapidement en Mars 2018.

## **9. Autopsie non faite**

### III. Discussion

#### 1. Par rapport a la littérature

Selon la cellule de référence de la MCJ, la démarche diagnostique est comme suit :



**Figure 33 : Démarche diagnostique de la maladie de Creutzfeldt jakob.**

L'hierchisation des différents examens paraclinique a été respecté dans notre cas, la patiente présentait des troubles intellectuelles rapidement progressifs ce qui nous a conduit a réaliser une IRM revenu en faveur d'un MCJ sporadique vu l'atteinte des noyaux gris centraux en séquence diffusion avec séquence T1 normal puis réalisation d'un EEG caractéristique aussi de

la même maladie avec absence de toute autre anomalie biologique et radiologique, ainsi, le diagnostic PROBABLE de la MCJ a été établi en se basant sur les critères dictés par l'European CJD Surveillance Network mentionne plus en haut :

I. Démence rapidement progressive

IIA Myoclonie des membres supérieurs

IID mutisme akinétique

III + IV aspect IRM et EEG typiques

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, le traitement n'existe toujours pas . De plus, notre patiente avait une évolution assez rapide ce qui a limité les possibilités thérapeutiques même symptomatique. La patiente a été mise sous antiépileptique pour prévenir les crises.

Cependant, l'accompagnement social du patient et son entourage n'a pas été réalisé, de même pour l'enquête épidémiologique qui aurait été assez cruciale dans ce cas, du fait que la patiente a réalisé une intervention chirurgicale 2 mois avant le début des symptômes psychiatriques. Cette enquête aurait du suivre l'origine d'une potentielle contamination par un DM réutilisé lors de l'opération ou lors d'une transfusion au cours ou en postop.

L'étude génétique et l'autopsie manquent aussi dans notre cas. Le diagnostic restera alors probable étant que la confirmation ne peut se faire que par anatomopathologie en post mortem.

## **2. Par rapport à d'autres cas cliniques :**

### **2.1. Premier cas clinique**

C'est le cas d'un patient de 59 ans, admis au service de neuro, CHU de Liège en Septembre 2011 pour trouble de comportements et amnésie, ayant comme antécédents personnels un diabète et une cardiopathie sous aspirine. Les antécédents familiaux sont marqués par une mère diagnostiquée par la maladie d'Alzheimer. A l'admission, le patient est apyrétique, l'examen neurologique note la présence d'une myoclonies des quatre membres et une diminution du ballant du MS droit lors de la marche sans autres signes neurologiques. Par ailleurs, le patient présente une démence d'évolution rapidement progressive avec troubles mnésiques et

désorientation spatio-temporelle.

Vu l'âge une origine infectieuse, toxique, néoplasique et immuno-inflammatoire est éliminé en premier. Toutes les sérologies disponibles ont été réalisés , revenus négatives. En revanche, le dosage de la protéine 14.3.3 dans le LCR est revenu positif. Le dosage des protéines Tau, P-tau et amyloïde beta sont négatifs.

L'EEG montre de longs trains de pointes pseudo rythmiques, centrées sur la région temporo-centrale gauche et parfois bilatérales.

L'IRM montre en T2 un hypersignal au niveau du noyau caudé, associée à un ruban hyperintense au niveau du cortex gauche. Plusieurs contrôles ont été réalisés par la suite montrant une stabilité lésionnelle, même après traitement immunomodulateur .

Un PET-scanner du corps entier a été également réalisé a la recherche d'une cause paranéoplasique.

Après élimination de toute origine infectieuse ou toxique, le diagnostic probable était soit une encéphalopathie auto-immune soit une pathologie dégénérative comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Ainsi, vu que l'origine auto immune sera partiellement curable, le patient bénéficia d'une corticothérapie associée à une plasmaphérèse malgré que le dosage des anticorps soit négatif.

Devant l'aggravation rapide des symptômes et l'apparition d'un mutisme akinétique, le diagnostic de MCJsp a été retenu. Devant l'absence de traitement, la famille a choisi de l'amener chez lui fin octobre, avec mise en place de soins palliatifs. Le patient est décédé quelques jours après.

L'autopsie a été refusé par la famille.[230]

=> La démarche diagnostique de ce cas clinique repose sur l'élimination vigoureuse de toute autre cause a l'aide de toute examen complémentaire possible et même d'un traitement probabiliste afin d'affirmer catégoriquement un diagnostic différentiel . Cela est réalisé malgré quand les critères répondait déjà au diagnostic probable de la MCJ :

I. Démence rapidement progressive

IIA Myoclonie des 4 membres

IID mutisme akinétique

III + IV aspect IRM et EEG typiques

Notre patiente n'a pas pu bénéficier de ces examens vu leur non disponibilité au Maroc ou de leur cout assez élevée, la démarche diagnostique a été donc différente de celle réalisée au CHU de Liège. En effet, la patiente a développé assez rapidement un mutisme akinétique ce qui a fait évoquer une MCJ d'où la réalisation d'un IRM cérébral et un EEG objectivant un aspect typique d'une encéphalite a prion , ainsi le diagnostic probable de la MCJ est posé en se référant aux critères de l'European CJD Surveillance Network.

Par ailleurs, en évaluant le rapport bénéfices/cout , aucun traitement probabiliste n'a été administré chez notre patiente .

A noter aussi que notre cas est 7 ans plus récent, ce qui peut expliquer la persistance de l'équipe du CHU de Liège a éliminer impérativement toute autre diagnostic différentiel en premier , même si les données cliniques et paraclinique sont plus en faveur de la MCJ. La fréquence de la maladie est stable mais c'est l'importance attribuée récemment aux ESST humaines qui a permis de le connaitre et de l'évoquer plus rapidement. Le Même principe est appliqué par rapport a l'élimination de la MA dans les 2 dossiers étudiés, en effet c'est que récemment qu'il a été démontré que la MA serait aussi une forme d'ESST et que son élimination devant une MCJ ne peut être faite qu'après autopsie ; non réalisée chez les 2 patients.

L'accompagnement socio-psychologique des patients et de leur famille n'a pas été assuré chez les 2 patients.

## 2.2. Deuxième cas clinique

Il s'agit d'une patiente de 42 ans, sans antécédents personnels ni familiaux,

admis à l'hôpital Río Hortega le 19 janvier 2014 pour trouble de la marche, une dysarthrie et une diplopie occasionnelle.

À l'examen, on a constaté une ataxie intermittente de la marche, une dysarthrie cérébelleuse et un tremblement bilatéral à une prédominance gauche avec aggravation très rapide de la symptomatologie évoluant vers une démence.

L'IRM cérébral réalisé chez la patiente en séquence T2 et flair objectivait un hypersignal au niveau cortical fronto-pariéto-temporal droit et au niveau de la partie antérieure des noyaux caudé et lenticulaire.

L'EEG a montré des ondes périodiques triphasiques aiguës distribuées de manière diffuse, répétées toutes les 0,5-1 secondes, caractéristique de la MCJsp.

Dans le LCR, la protéine 14-3-3 était positive.

Ainsi le diagnostic de la MCJ probable a été posé.

Une semaine après son hospitalisation, un mutisme akinétique survint associé à des myoclonies déclenchés par le bruit.

Le décès a eu lieu le 10 mars en raison d'un sepsis secondaire à une infection respiratoire.

L'autopsie a mis en évidence une spongiose faite de vacuoles de petit et moyen calibre, une perte neuronale et une astrocytose, d'intensité variable selon les différentes zones.

Ces anomalies sont observées dans la substance grise corticale (principalement dans les couches I et II), notamment dans le cortex orbitofrontal, et dans le cortex orbitofrontal (principalement dans les couches I et II) et l'aire visuelle primaire. On l'observe également dans les noyaux gris centraux.

Après immunomarquage, des dépôts synaptiques diffus de PrPSc ont été observés dans le cortex, les ganglions de la base et le cervelet. [231]

=> Le début de la symptomatologie chez cette patiente est marqué par les signes neurologiques et non psychiatriques contrairement à notre cas qui présentait un trouble de comportement en premier plan et c'est qu'au cours de l'évolution qu'elle a développée des signes neurologiques qui ont permis d'orienter le diagnostic. Dans les 2 cas, l'élément alarmant était l'évolution rapide de la symptomatologie contrastant avec un bilan biologique normale ( bilan infectieux et toxicologique).

En outre, on trouve une discordance entre l'âge des 2 patientes (55 ans et 42ans) et les critères définissant une MCJ sporadique probable. En effet, l'âge moyen de cette forme est de 64 ans, les cas avant 50 ans sont extrêmement rares. Un facteur génétique ou exogène semble être impliqués mais malheureusement aucune étude génétique n'a été réalisée dans les 2 cas. L'âge peut expliquer également la rapidité de l'aggravation des symptômes, la patiente décrite dans cette observation étant la plus jeune, a développé un mutisme akinétique plus rapidement que notre patiente.

Aucun traitement probabiliste n'a été administré chez les 2 patientes, seuls les soins palliatifs et la prévention des complications de décubitus sont réalisés.

Contrairement à notre cas chez qui le diagnostic n'était que probable vu la diversité des diagnostics différentiels, le diagnostic de la MCJ a été confirmé pour cette patiente par autopsie montrant la tirade histologique typique avec mise en évidence de la PrPres par western-blot.

### **3. Forces et limites de l'étude**

A l'aide d'une revue de littérature, l'étude va permettre de retracer les connaissances sur les maladies à prions et s'attarder sur les nouvelles découvertes permettant le diagnostic précoce.

La confrontation de ces données permettra d'aboutir à des axes de perfectionnement des mesures de précautions afin de prévenir la transmission des prions et de faire face à une éventuelle épidémie.

En effet, l'étude de ces cas va permettre de mettre en œuvre les différentes démarches diagnostiques adaptées par les différents services et donc permettre de les comparer et de définir une attitude commune afin de palier aux erreurs diagnostiques, source de confusion pour le clinicien menant à étiqueter la maladie sous le compte d'une autre affection neurodégénérative.

Cependant, en plus de la rareté de la maladie, l'accès aux dossiers des malades n'était pas possible au niveau du CHU du Rabat, certains par fautes d'archivage et d'autres par faute de diagnostic. Ce qui nous a motivé à chercher dans d'autres structures.

Au niveau de CHU de Casablanca, plus de 7 cas ont été diagnostiqués ces 5 dernières années mais leurs dossiers n'étaient pas informatisés, ce qui a présenté un véritable défi pour la collecte des données.

## **IV. Conclusion du cas clinique :**

C'est le cas d'une patiente âgée de 55 ans sans antécédents psychiatriques hospitalisée au sein du service de neurologie de Casablanca en fin Janvier 2018 et décédée en fin Mars 2018. Elle a été admise initialement pour troubles de comportement et délire et chez qui l'examen clinique trouve une patiente désorientée et deshydratée qui présente une hypertonie et des myoclonies des MS avec abolition des ROT a ce niveau et des troubles sensitivo-moteurs. La patiente a développé rapidement un mutisme akinétique, aucun traitement n'a montré son efficacité. Le diagnostic a été donc retenu selon les critères de diagnostic de l'Européen CJD Surveillance Network.

Lors de notre comparaison par rapport a la littérature, on a constaté que la démarche diagnostique recommandée a été bien suivie mais par rapport a d'autres cas au monde, on note que la patiente n'a pas pu bénéficié de tous les examens permettant d'éliminer rapidement les autres diagnostics différentiels par faute de moyen principalement, en plus ,l'autopsie n'a pas été réalisée , échappant ainsi au seul moyen de diagnostic de certitude.

## **CONCLUSION GENERALE**

La MCJ attire de plus en plus l'attention des cliniciens en raison de ses manifestations cliniques atypiques et de l'absence de méthode de diagnostic précoce et de traitement efficace.

Nous devons préciser le diagnostic probable par des critères mondiales à l'aide d'examen auxiliaires connexes, notamment la neuroimagerie, l'EEG et l'examen du liquide céphalorachidien avec recherche de protéine 14-3-3.

Le diagnostic de certitude reste anatomopathologique, en post mortem car la biopsie cérébrale n'est qu'exceptionnellement pratiquée dans ce cas.

Un diagnostic précoce peut permettre éventuellement un traitement et diminuer le risque de transmission.

Actuellement, l'immunothérapie et la thérapie génique sont l'espoir de développement d'un traitement réussi, ainsi une étude plus approfondie est nécessaire.

# **RESUMES**

## RESUME

**Titre :** Maladie de Creutzfeldt Jakobs entre la transmission et le dépistage à propos d'un cas.

**Auteur :** AAMMI Maha

**Rapporteur :** Professeur DERRAJI Soufiane

**Mots clés :** Maladie de Creutzfeldt Jakob - Encéphalopathie subaigues spongiforme transmissible - prion - Dispositifs médicaux réutilisables

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est une maladie neurodégénérative incurable causées par un mauvais repliement de la protéine prion de l'hôte (PrP<sup>sc</sup>) et son accumulation au niveau des neurones entraînant une triade lésionnelle histologique typique de la substance grise faite de : spongieuse, gliose astrocytaire et une perte neuronal. La maladie se présente sous 3 formes épidémiologiques : une forme sporadique, la plus fréquente, une forme familiale liée à une mutation dans le gène codant pour la protéine prion et des formes iatrogènes .

Notre étude rapporte un cas du maladie de Creutzfeldt Jakob chez une patient de 55 ans ayant réalisée un cholecystectomie quelques mois avant son hospitalisation, admis au service de neurologie du CHU IBN ROCHD de Casablanca, pour troubles de comportement évoluant rapidement vers un mutisme akinétique. L'IRM cérébrale réalisée a permis d'orienter le diagnostic vers une encéphalite à prion, l'EEG évoquait l'aspect typique d'une MCJsp . Sur le plan thérapeutique la patiente a bénéficié d'un traitement symptomatique ayant stabilisé partiellement son état avant détérioration et décès. Plusieurs recherches tendent à mettre en place des techniques de détection précoce du prion , cependant, elles ne sont pas encore appliquées en routine chez l'Homme.

## **ABSTRACT**

**Title:** Creutzfeldt-Jakobs disease between transmission and screening: a case report

**Author :** AAMMI Maha

**Reporter :** Professor DERRAJI Soufiane

**Keywords:** Creutzfeldt-Jakob disease - Transmissible spongiform encephalopathy - prion - Reusable medical devices.

Creutzfeldt-Jakob disease is an incurable neurodegenerative disease caused by a misfolding of the host prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) and its accumulation in neurons leading to a typical histological triad of lesions in the gray matter : spongiosis, astrocytic gliosis and neuronal loss. The disease presents in 3 epidemiological forms: a sporadic form, the most frequent, a familial form linked to a mutation in the gene coding for the prion protein and iatrogenic forms.

Our study reports a case of Creutzfeldt-Jakob disease of a 55-year-old patient who had undergone a cholecystectomy a few months before her hospitalization, admitted to the neurology department of the CHU IBN ROCHD of Casablanca, for behavioral disorders rapidly evolving towards akinetic mutism. The brain MRI performed allowed to orient the diagnosis towards a prion encephalitis, the EEG evoked the typical aspect of a CJD<sup>sp</sup>. Therapeutically, the patient benefited from a symptomatic treatment that partially stabilized her condition before deterioration and death. Several researches tend to set up techniques of early detection of the prion, however, they are not yet applied in routine .

## ملخص

**العنوان:** مرض كروتزفيلد جاكوبس بين انتقال المرض والكشف المبكر من خلال تقرير حالة

**تأليف:** مهى عمي

**المقرر:** الأستاذ الدراجي سفيان

**الكلمات الأساسية:** مرض كروتزفيلد جاكوب - اعتلال الدماغ الإسفنجي القابل للانتقال-بروتين بريون- الأجهزة الطبية القابلة لإعادة الاستخدام .

مرض كروتزفيلد جاكوب هو مرض تنكسي عصبي عضال ناتج عن خلل في بروتين البريون وتراكمه في الخلايا العصبية مما يؤدي إلى ضرر بالمادة الرمادية يترتب عنه : التكتل الإسفنجي ، التسمم النجمي و فقدان الخلايا العصبية. هناك 3 أشكال وبائية للمرض: شكل متقطع ، وهو الأكثر شيوعا و شكل عائلي مرتبط بطفرة في الترميز الجيني لبروتين البريون وشكل مكتسب. تشير دراستنا إلى حالة مرض كروتزفيلد جاكوب لدى مريضة تبلغ من العمر 55 عاما ، و قد قامت بعملية استئصال المرارة بضعة شهور قبل ظهور الأعراض ، تم قبولها في قسم الأعصاب في المركز الإستشفائي الجامعي ابن رشد بالدار البيضاء، بسبب مشاكل سلوكية تطورت إلى حالة من الخرس الحركي و قد وجهنا التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ إلى التهاب الدماغ البريوني. التخطيط الكهربائي للدماغ وضح أيضا اختلالات تشير إلى مرض كروتزفيلد جاكوب المتقطع. من الناحية العلاجية ، تلقت مريضتنا علاج الأعراض الذي ساعد جزئيا على استقرار حالتها قبل تدهورها ثم وفاة مريضة.

العديد من الدراسات مهمة بوضع تقنيات للكشف المبكر عن بروتين البريون لكن لم يتم لحد الان تطبيق أي منها بشكل روتيني على البشر.

## **REFERENCES**

- [1] Cellule de référence de la maladie de Creutzfeldt Jakob, Epidémiologie – Données disponible sur : [http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p\\_epidem\\_d](http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_epidem_d)
- [2] Hajjaj I, Kissani N, Premier cas présumé de la maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique à Marrakech (Maroc) , Service de neurologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc, Med Trop 2011 ; 71 : 289-291
- [3] Stephanie SAAD, la maladie de Creutzfeldt-Jakob: à partir de huit cas diagnostiques au service de neurologie du CHU de Nancy de 1999 à 2002 dont sept prouvés anatomiquement , soutenue le 30 octobre 2003
- [4] N.Kopp ,F.Chapuis, P.Krolak-Salmon, C.de Laguerie, M.P.Réthy, G.Chazot, C.Hervé , Annoncer le diagnostic de maladie de Creutzfeldt- Jakob Ethique & Santé ( janvier 2004)Pages 4-9.
- [5] GAJDUSEK DC, ZIGAS V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. N Engl J Med. 1957 Nov 14;257(20):974-8.
- [6] Fisman M. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. N Engl J Med. 1986 Apr 10;314(15):987-8.
- [7] Prusiner, S.B., Prions. Proc Natl Acad Sci U S A, (1998), 95(23), Pages 13363-83
- [8] Leitão MJ, Baldeiras I, Almeida MR, Ribeiro MH, Santos AC, Ribeiro M, Tomás J, Rocha S, Santana I, Oliveira CR. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic accuracy is improved by a new CSF ELISA 14-3-3 $\gamma$  assay. Neuroscience. 2016 May 13 .
- [9] Atarashi R, Moore RA, Sim VL, Hughson AG, Dorward DW, Onwubiko HA, Priola SA, Caughey B. Ultrasensitive detection of scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. Nat Methods. 2007 Aug.
- [10] Wilham JM, Orrú CD, Bessen RA, Atarashi R, Sano K, Race B, Meade-White KD, Taubner LM, Timmes A, Caughey B. Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays. PLoS Pathog. 2010 Dec 2.
- [11] Sparkes RS, Simon M, Cohn VH, Fournier RE, Lem J, Klisak I, Heinzmann C, Blatt C,

- Lucero M, Mohandas T, et al. Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Oct.
- [12] Kretzschmar HA, Stowring LE, Westaway D, Stubblebine WH, Prusiner SB, Dearmond SJ. Molecular cloning of a human prion protein cDNA. *DNA*. 1986 Aug
- [13] Kretzschmar HA, Prusiner SB, Stowring LE, DeArmond SJ. Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am J Pathol*. 1986 Jan
- [14] Follet J, Lemaire-Vieille C, Blanquet-Grossard F, Podevin-Dimster V, Lehmann S, Chauvin JP, Decavel JP, Varea R, Grassi J, Fontès M, Cesbron JY. PrP expression and replication by Schwann cells: implications in prion spreading. *J Virol*. 2002 Mar
- [15] LAPLANCHE IL., DELASNERIE-LAUPRETRE N., BRANDEL I.P., et al. Molecular genetics of prion diseases in France. *Neurology*, 1994,44, p2347-2351
- [16] Petit CS, Besnier L, Morel E, Rousset M, Thenet S. Roles of the cellular prion protein in the regulation of cell-cell junctions and barrier function. *Tissue Barriers*. 2013 Apr
- [17] Riek R, Hornemann S, Wider G, Billeter M, Glockshuber R, Wüthrich K. NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-231). *Nature*. 1996 Jul 11
- [18] Liu A, Riek R, Wider G, von Schroetter C, Zahn R, Wüthrich K. NMR experiments for resonance assignments of <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N doubly-labeled flexible polypeptides: application to the human prion protein hPrP(23-230). *J Biomol NMR*. 2000 Feb
- [19] Riek R, Hornemann S, Wider G, Glockshuber R, Wüthrich K. NMR characterization of the full-length recombinant murine prion protein, mPrP(23-231). 1997
- [20] Puig B, Altmeyen HC, Thurm D, Geissen M, Conrad C, Bräulke T, Glatzel M. N-glycans and glycosylphosphatidylinositol-anchor act on polarized sorting of mouse PrP(C) in Madin-Darby canine kidney cells. *PLoS One*. 2011
- [21] Turk E, Teplow DB, Hood LE, Prusiner SB. Purification and properties of the cellular and scrapie hamster prion proteins. *Eur J Biochem*. 1988 Sep 1
- [22] Mangé, Alain, et Sylvain Lehmann. 2002. « Nouveaux aspects de la biologie de la protéine prion ». *M/S : médecine sciences* 18 (12): 1267-75

- [23] Altmeppen HC, Prox J, Puig B, Dohler F, Falker C, Krasemann S, Glatzel M. Roles of endoproteolytic  $\alpha$ -cleavage and shedding of the prion protein in neurodegeneration. *FEBS J*. 2013 Sep
- [24] Borchelt DR, Rogers M, Stahl N, Telling G, Prusiner SB. Release of the cellular prion protein from cultured cells after loss of its glycoinositol phospholipid anchor. *Glycobiology*. 1993 Aug
- [25] Atkinson CJ, Zhang K, Munn AL, Wiegmans A, Wei MQ. Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein. *Prion*. 2016
- [26] Brown K, Mastrianni JA. The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Dec
- [27] Brown KL, Stewart K, Ritchie DL, Mabbott NA, Williams A, Fraser H, Morrison WI, Bruce ME. Scrapie replication in lymphoid tissues depends on prion protein-expressing follicular dendritic cells. *Nat Med*. 1999 Nov
- [28] Wulf MA, Senatore A, Aguzzi A. The biological function of the cellular prion protein: an update. *BMC Biol*. 2017 May 2
- [29] Tobler I, Deboer T, Fischer M. Sleep and sleep regulation in normal and prion protein-deficient mice. *J Neurosci*. 1997 Mar 1
- [30] Rangel A, Burgaya F, Gavín R, Soriano E, Aguzzi A, Del Río JA. Enhanced susceptibility of Prnp-deficient mice to kainate-induced seizures, neuronal apoptosis, and death: Role of AMPA/kainate receptors. *J Neurosci Res*. 2007 Sep
- [31] Jackson GS, Murray I, Hosszu LL, Gibbs N, Waltho JP, Clarke AR, Collinge J. Location and properties of metal-binding sites on the human prion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jul 17
- [32] Laroche-Pierre S, Jodoin J, LeBlanc AC. Helix 3 is necessary and sufficient for prion protein's anti-Bax function. *J Neurochem*. 2009 Feb
- [33] Zhang CC, Steele AD, Lindquist S, Lodish HF. Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 14

- [34] Kim BH, Lee HG, Choi JK, Kim JI, Choi EK, Carp RI, Kim YS. The cellular prion protein (PrPC) prevents apoptotic neuronal cell death and mitochondrial dysfunction induced by serum deprivation. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Apr 29
- [35] Stella R, Massimino ML, Sandri M, Sorgato MC, Bertoli A. Cellular prion protein promotes regeneration of adult muscle tissue. *Mol Cell Biol*. 2010 Oct;30
- [36] Hirsch TZ, Martin-Lannerée S, Mouillet-Richard S. Functions of the Prion Protein. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017
- [37] Watts JC, Bourkas MEC, Arshad H. The function of the cellular prion protein in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2018 Feb
- [38] Beraldo FH, Arantes CP, Santos TG, Machado CF, Roffe M, Hajj GN, Lee KS, Magalhães AC, Caetano FA, Mancini GL, Lopes MH, Américo TA, Magdesian MH, Ferguson SS, Linden R, Prado MA, Martins VR. Metabotropic glutamate receptors transduce signals for neurite outgrowth after binding of the prion protein to laminin  $\gamma 1$  chain. *FASEB J*. 2011 Jan
- [39] Khosravani H, Zhang Y, Tsutsui S, Hameed S, Altier C, Hamid J, Chen L, Villemaire M, Ali Z, Jirik FR, Zamponi GW. Prion protein attenuates excitotoxicity by inhibiting NMDA receptors. *J Gen Physiol*. 2008 Jun
- [40] Bremer J, Baumann F, Tiberi C, Wessig C, Fischer H, Schwarz P, Steele AD, Toyka KV, Nave KA, Weis J, Aguzzi A. Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance. *Nat Neurosci*. 2010 Mar.
- [41] Viegas P, Chaverot N, Enslin H, Perrière N, Couraud PO, Cazaubon S. Junctional expression of the prion protein PrPC by brain endothelial cells: a role in trans-endothelial migration of human monocytes. *J Cell Sci*. 2006 Nov 15
- [42] Zhang B, Shen P, Yin X, Dai Y, Ding M, Cui L. Expression and functions of cellular prion proteins in immunocytes. *Scand J Immunol*. 2020 Mar
- [43] Mabbott NA, Brown KL, Bruce ME. T lymphocyte activation and the cellular form of the prion protein, PrPc. *Biochem Soc Trans*. 1997 May

- [44] Passet B, Young R, Makhzami S, Vilotte M, Jaffrezic F, Halliez S, Bouet S, Marthey S, Khalifé M, Kanellopoulos-Langevin C, Béringue V, Le Provost F, Laude H, Vilotte JL. Prion protein and Shadoo are involved in overlapping embryonic pathways and trophoblastic development. PLoS One. 2012
- [45] Voet D., Voet JG. Biochimie. Boeck Supérieur, 2ème éd. 2016.
- [46] Pan, K.M., et al., Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993.
- [47] Wille H, Requena JR. The Structure of PrPSc Prions. Pathogens. 2018 Feb 7
- [48] Groveman BR, Dolan MA, Taubner LM, Kraus A, Wickner RB, Caughey B. Parallel in-register intermolecular  $\beta$ -sheet architectures for prion-seeded prion protein (PrP) amyloids. J Biol Chem. 2014 Aug 29
- [49] JC Lmahieu, A.D., Les Agents transmissibles non conventionnels.2001: p. 3-7.
- [50] Brown, P., et al., Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. Transfusion, 1999.
- [51] Veith, Nathalie M., Helmut Plattner, Claudia A. O. Stuermer, Walter J. Schulz-Schaeffer, et Alexander Bürkle. 2009. « Immunolocalisation of PrPSc in Scrapie-Infected N2a Mouse Neuroblastoma Cells by Light and Electron Microscopy ». European Journal of Cell Biology 88 (1):45-63.
- [52] Lehmann S. (1996) Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. MS : médecine/sciences 12 : 949-58.
- [53] Surewicz WK, Apostol MI. Prion protein and its conformational conversion: a structural perspective. Top Curr Chem. 2011
- [54] Eigen M. Prionics or the kinetic basis of prion diseases. Biophys Chem. 1996 Dec 10.
- [55] Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. Science. 1991 Jun 14 .
- [56] Huang, Ziwei, Stanley B. Prusiner, and Fred E. Cohen. 1996. "Scrapie prions: a three-

- dimensional model of an infectious fragment”, *Folding and Design*, 1: 13-19 .
- [57] Laurent M. Prion diseases and the “protein only” hypothesis: a theoretical dynamic study. *Biochem J*. 1996 Aug 15.
- [58] Tompa P, Tusnády GE, Friedrich P, Simon I. The role of dimerization in prion replication. *Biophys J*. 2002 Apr
- [59] Jarrett JT, Lansbury PT Jr. Seeding “one-dimensional crystallization” of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer’s disease and scrapie? *Cell*. 1993 Jun 18.
- [60] Mabbott, N. A., A. Williams, C. F. Farquhar, M. Pasparakis, G. Kollias, et M. E. Bruce. 2000. « Tumor Necrosis Factor Alpha-Deficient, but Not Interleukin-6-Deficient, Mice Resist Peripheral Infection with Scrapie ». *Journal of Virology* 74 (7):3338-44.
- [61] O’Connor T, Aguzzi A. Prions and lymphoid organs: solved and remaining mysteries. *Prion*. 2013 Mar-Apr.
- [62] Beekes M, McBride PA, Baldauf E. Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *J Gen Virol*. 1998 Mar
- [63] Prinz, Marco, Mathias Heikenwalder, Tobias Junt, Petra Schwarz, Markus Glatzel, Frank L. Heppner, Yang-Xin Fu, Martin Lipp, et Adriano Aguzzi. 2003. « Positioning of Follicular Dendritic Cells within the Spleen Controls Prion Neuroinvasion ». *Nature* 425 (6961):957-62
- [64] Kimberlin RH, Walker CA. Pathogenesis of experimental scrapie. *Ciba Found Symp*. 1988 n.d.
- [65] Mabbott, Neil A., et G. Gordon MacPherson. 2006. « Prions and Their Lethal Journey to the Brain ». *Nature Reviews. Microbiology* 4 (3):201-11.
- [66] Kimberlin, R. H., et C. A. Walker. 1980. « Pathogenesis of Mouse Scrapie: Evidence for Neural Spread of Infection to the CNS ». *The Journal of General Virology* 51 (1):183-87.
- [67] Beekes, M., E. Baldauf, et H. Diringer. 1996. « Sequential Appearance and Accumulation of Pathognomonic Markers in the Central Nervous System of Hamsters Orally Infected with Scrapie ». *The Journal of General Virology*. 77(8) : 1925-34

- [68] Beekes, M., P. A. McBride, et E. Baldauf. 1998. « Cerebral Targeting Indicates Vagal Spread of Infection in Hamsters Fed with Scrapie ». *The Journal of General Virology* 79 (3):601-7.
- [69] Koshy SM, Kincaid AE, Bartz JC. Transport of Prions in the Peripheral Nervous System: Pathways, Cell Types, and Mechanisms. *Viruses*. 2022 Mar 18 .
- [70] Glatzel, Markus, Eugenio Abela, Manuela Maissen, et Adriano Aguzzi. 2003. « Extraneural Pathologic Prion Protein in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease ». *The New England Journal of Medicine* 349 (19):1812-20
- [71] Angers, Rachel C., Shawn R. Browning, Tanya S. Seward, Christina J. Sigurdson, Michael W. Miller, Edward A. Hoover, et Glenn C. Telling. 2006. « Prions in Skeletal Muscles of Deer with Chronic Wasting Disease ». *Science (New York, N.Y.)* 311 (5764):1117.
- [72] Seeger, Harald, Mathias Heikenwalder, Nicolas Zeller, Jan Kranich, Petra Schwarz, Ariana Gaspert, Burkhardt Seifert, Gino Miele, et Adriano Aguzzi. 2005. « Coincident Scrapie Infection and Nephritis Lead to Urinary Prion Excretion ». *Science (New York, N.Y.)* 310 (5746):324-26.
- [73] Milhavel, Ollivier, et Sylvain Lehmann. 2002. « Oxidative Stress and the Prion Protein in Transmissible Spongiform Encephalopathies ». *Brain Research. Brain Research Reviews* 38 (3):328-39
- [74] Collinge, John, et Anthony R. Clarke. 2007. « A General Model of Prion Strains and Their Pathogenicity ». *Science (New York, N.Y.)* 318 (5852):930-36.
- [75] Singh N., Gu Y., Bose S., Kalepu S., Mishra RS., Verghese S. (2002) Prion peptide 106-126 as a model for prion replication and neurotoxicity. *Front Biosci.* 7:a60-71
- [76] Toni, Mattia, Maria L. Massimino, Agnese De Mario, Elisa Angiulli, et Enzo Spisni. 2017. « Metal Dyshomeostasis and Their Pathological Role in Prion and Prion-Like Diseases: The Basis for a Nutritional Approach ». *Frontiers in Neuroscience* 11: 3
- [77] Lampert PW, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Subacute spongiform virus encephalopathies. Scrapie, Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease: a review. *Am J Pathol.* 1972 Sep.

- [78] Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet*. 2006 Jun 24.
- [79] Thompson A, MacKay A, Rudge P, Lukic A, Porter MC, Lowe J, Collinge J, Mead S. Behavioral and psychiatric symptoms in prion disease. *Am J Psychiatry*. 2014 Mar
- [80] McLaughlin T, Feldman H, Fillit H, Sano M, Schmitt F, Aisen P, Leibman C, Mucha L, Ryan JM, Sullivan SD, Spackman DE, Neumann PJ, Cohen J, Stern Y. Dependence as a unifying construct in defining Alzheimer's disease severity. *Alzheimers Dement*. 2010 Nov
- [81] Brandel Jean-Philippe, Salomon Dominique, Hauw Jean-Jacques, Haïk Stéphanie, Alperovitch Annick. Maladie de Creutzfeldt-Jakob chez les patients âgés de moins ou de plus de 80 ans. *Psychologie et neuropsychologie du vieillissement* 2008.
- [82] Head MW. Human prion diseases: molecular, cellular and population biology. *Neuropathology*. 2013 Jun.
- [83] Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005 May 10
- [84] Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D'Giano C, Sevlever G, Somoza M, Taratuto AL. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina, 1997-2008. *Neuroepidemiology*. 2011 .
- [85] Britton TC, al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet*. 1995 Oct 28.
- [86] Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol*. 1994 May .

- [87] Blanc C., Brenière C., Giroud M., Casulli C., Abadie V., Minier D., et al. Présentations pseudo-vasculaires de maladie de Creutzfeldt-Jakob : à propos de cinq cas issus d'une cohorte bourguignonne. *Revue Neurologique*. 2016
- [88] Salehi P, Clark M, Pinzon J, Patil A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Emerg Med*. 2022 Feb
- [89] Fauquemberg M, Tilikete C, Perret-Liaudet A, Kopp N, Krolak-Salmon P, Vighetto A. Forme de Heidenhain de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2005.
- [90] Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, Riedemann C, Windl O, Steinhoff BJ, Zerr I, Kretschmar HA, Poser S. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan.
- [91] BROWNELL B, OPPENHEIMER DR. AN ATAXIC FORM OF SUBACUTE PRESENILE POLIOENCEPHALOPATHY (CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1965 Aug.
- [92] Mizutani T, Okumura A, Oda M, Shiraki H. Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: primary involvement of the cerebral white matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Feb;44(2):103-15.
- [93] Jansen C, Head MW, Rozemuller AJ, Ironside JW. Panencephalopathic Creutzfeldt-Jakob disease in the Netherlands and the UK: clinical and pathological characteristics of nine patients. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009 Jun;35(3):272-82.
- [94] Garcin R., Brion S., Knochneviss A. (1963) Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-striés du présenium. *Revue Neurologique*. 109 : 419-441.
- [95] Salazar AM, Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1983 Jul;14(1):17-26.
- [96] Kovács GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knight RS, Budka H. Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol*. 2002 Nov;249(11):1567-82.
- [97] Liberski PP. Historical overview of prion diseases: a view from afar. *Folia Neuropathol*.

2012;50(1):1-12.

- [98] Peoc'h K, Manivet P, Beaudry P, Attane F, Besson G, Hannequin D, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL. Identification of three novel mutations (E196K, V203I, E211Q) in the prion protein gene (PRNP) in inherited prion diseases with Creutzfeldt-Jakob disease phenotype. *Hum Mutat.* 2000 May;15(5):482.
- [99] Taratuto AL, Piccardo P, Reich EG, Chen SG, Sevlever G, Schultz M, Luzzi AA, Rugiero M, Abecasis G, Endelman M, Garcia AM, Capellari S, Xie Z, Lugaresi E, Gambetti P, Dlouhy SR, Ghetti B. Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 2002 Feb 12;58(3):362-7.
- [100] Meiner Z, Gabizon R, Prusiner SB. Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan Jews. *Medicine (Baltimore).* 1997 Jul;76(4):227-37.
- [101] Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, Brown P, LeBlanc AC, Montagna P, Cortelli P, Julien J, Vital C, Pendelbury WW, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science.* 1992 Oct 30;258(5083):806-8.
- [102] Gambetti P, Petersen R, Monari L, Tabaton M, Autilio-Gambetti L, Cortelli P, Montagna P, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and the widening spectrum of prion diseases. *Br Med Bull.* 1993 Oct;49(4):980-94.
- [103] Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol.* 2003 Mar;2(3):167-76.
- [104] Barbanti P, Fabbrini G, Salvatore M, Petraroli R, Cardone F, Maras B, Equestre M, Macchi G, Lenzi GL, Pocchiari M. Polymorphism at codon 129 or codon 219 of PRNP and clinical heterogeneity in a previously unreported family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP-P102L mutation). *Neurology.* 1996 Sep;47(3):734-41.
- [105] Tranchant C, Doh-Ura K, Steinmetz G, Chevalier Y, Kitamoto T, Tateishi J, Warter JM. Mutation du codon 117 du gène du prion dans une maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker [Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease]. *Rev Neurol (Paris).* 1991;147(4):274-8. French.

- [106] Yamada M, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, Kamata T, Okeda R, Kayano T, Suematsu N, Kitamoto T, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):181-8.
- [107] Collinge, J., et al., Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *The Lancet*, 2006. 367(9528): p. 2068-2074.
- [108] Huillard d’Aignaux JN, Cousens SN, Maccario J, Costagliola D, Alpers MP, Smith PG, Alperovitch A. The incubation period of kuru. *Epidemiology*. 2002 Jul;13(4):402-8.
- [109] GAJDUSEK DC, ZIGAS V. Kuru; clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am J Med*. 1959 Mar;26(3):442-69.
- [110] Hornabrook RW. Kuru. *Contemp Neurol Ser*. 1975;12:71-90;294.
- [111] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996 Apr 6;347(9006):921-5.
- [112] Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, Stewart GE, Zeidler M, MacKenzie JM, Ironside JW, Summers DM, Knight RS, Will RG. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2010 Jun;67(6):761-70.
- [113] WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt-Jakob disease. World Health Organization. *Communicable Disease Surveillance and Response* 2003
- [114] Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, Goldbeck R, Higgo R, Johnson-Sabine EC, Lodge GJ, McGarry P, Mitchell S, Tarlo L, Turner M, Ryley P, Will RG. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet*. 1997 Sep 27;350(9082):908-10.
- [115] Mackenzie, K. Estibeiro, A. J. Green and R. S. Knight (2000). “Diagnosis of new

- variant Creutzfeldt-Jakob disease.” *Ann Neurol* 47(5): 575-582.
- [116] Bagyinszky E, Giau VV, Youn YC, An SSA, Kim S. Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Aug 14;14:2067-2085.
- [117] du Plessis DG. Prion protein disease and neuropathology of prion disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Feb;18(1):163-82.
- [118] Saddiki FZ, Hassani R, Benabdeljlil M, Aidi S, Moussaoui A, Maazouzi W, Jiddane M, El Alaoui Faris M. Imagerie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique. *Revue Neurologique*. Avril 2007; 163(SUP4): 74 .
- [119] E. Auffray-Calvier , F. Toulgoat, B. Daumas-Duport, A.L. Gaultier, H. Desal , Imagerie infectieuse et métabolique cérébrale , journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2012) 93, 964—987
- [120] Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, Knight R, Will RG. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Sep;24(8):1560-9.
- [121] Fragoso DC, Gonçalves Filho AL, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH, Maia Júnior AC, da Rocha AJ. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2017 Jan-Feb;37(1):234-257.
- [122] Xing XW, Zhang JT, Zhu F, Ma L, Yin DY, Jia WQ, Huang XS, Pu CQ, Lang SY, Yu SY. Comparison of diffusion-weighted MRI with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT and electroencephalography in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci*. 2012 Oct;19(10):1354-7.
- [123] Wada R, Kucharczyk W. Prion infections of the brain. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Feb;18(1):183-91; ix.
- [124] Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic

- review of the literature. *J Neuroimaging*. 2015 Jan-Feb;25(1):2-13.
- [125] Ziedler Martin, Gibbs Clarence J Jr, Meslin François. WHO manual por strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. World Health Organization 1998 : 75
- [126] Wieser Heinz Georg, Schindler Kaspar and Zumsteg Dominik. EEG in Creutzfeldt–Jakob disease. *Clinical Neurophysiology* 2006 ; 117 : 935–951
- [127] Steinhoff BJ., Zerr I., Glatting M., Schulz-Schaeffer W., Poser S., Kretzschmar HA. (2004) Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*.56(5): 702-708.
- [128] Provini F, Cortelli P, Montagna P, Gambetti P, Lugaresi E. Fatal insomnia and agrypnia excitata: sleep and the limbic system. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Aug-Sep;164(8-9):692-700.
- [129] Mallucci G, Dickinson A, Linehan J, Klöhn PC, Brandner S, Collinge J. Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science*. 2003 Oct 31;302(5646):871-4.
- [130] Fraser H, Dickinson AG. Scrapie in mice. Agent-strain differences in the distribution and intensity of grey matter vacuolation. *J Comp Pathol*. 1973 Jan;83(1):29-40.
- [131] Gray F, Adle-Biassette H, Chrétien F, Ereau T, Delisle MB and Vital C. Neuronal apoptosis in human prion diseases. *Bull Acad Natl Med* 1999 ; 183(2) : 305-320
- [132] Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Gullotta F, Haltia M, Hauw JJ, Ironside JW, Jellinger K, et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol*. 1995 Oct;5(4):459-66.
- [133] Diedrich JF, Bendheim PE, Kim YS, Carp RI, Haase AT. Scrapie-associated prion protein accumulates in astrocytes during scrapie infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jan 15;88(2):375-9.
- [134] Aguzzi A, Zhu C. Microglia in prion diseases. *J Clin Invest*. 2017 Sep 1;127(9):3230-

3239.

- [135] Aguzzi A. Recent developments in the pathogenesis, diagnosis, and therapy of prion diseases. *Dialogues Clin Neurosci*. 2001 Mar;3(1):25-36.
- [136] Sikorska B, Liberski PP, Sobów T, Budka H, Ironside JW. Ultrastructural study of florid plaques in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison with amyloid plaques in kuru, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009 Feb;35(1):46-59.
- [137] WHO/CDS/CSR/EPH/2001.5 The Revision of the Surveillance Case Definition for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). Report of a World Health Organization consultation Edinburgh, United Kingdom 17 May 2001. Department of Communicable Disease, Surveillance and Response.
- [138] C. Le Bacle, I.B., G. Dornier), Les prions d'origine animale en milieu de travail. Publication INRS, ED 5017. 2002. 4: p. 1-4.
- [139] Georgsson G, Sigurdarson S, Brown P. Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years. *J Gen Virol*. 2006 Dec;87(Pt 12):3737-3740.
- [140] Bartelt-Hunt SL, Bartz JC. Behavior of prions in the environment: implications for prion biology. *PLoS Pathog*. 2013 Feb;9(2):e1003113.
- [141] Nichols TA, Pulford B, Wyckoff AC, Meyerett C, Michel B, Gertig K, Hoover EA, Jewell JE, Telling GC, Zabel MD. Detection of protease-resistant cervid prion protein in water from a CWD-endemic area. *Prion*. 2009 Jul-Sep;3(3):171-83.
- [142] Will, R.G., Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull*, 2003. 66: p. 255-65.
- [143] AABBAS, A., Les prions : Diagnostic biologique et principes de prevention, in *Sciences Précliniques 2008, UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-*: FMPR. p. 172.
- [144] HUNTER GD, MILLSON GC. STUDIES ON THE HEAT STABILITY AND CHROMATOGRAPHIC BEHAVIOUR OF THE SCRAPIE AGENT. *J Gen Microbiol*.

1964 Nov;37:251-8.

- [145] Alper T, Haig DA, Clarke MC. The scrapie agent: evidence against its dependence for replication on intrinsic nucleic acid. *J Gen Virol.* 1978 Dec;41(3):503-16.
- [146] Gambetti P, Dong Z, Yuan J, Xiao X, Zheng M, Alsheklee A, Castellani R, Cohen M, Barria MA, Gonzalez-Romero D, Belay ED, Schonberger LB, Marder K, Harris C, Burke JR, Montine T, Wisniewski T, Dickson DW, Soto C, Hulette CM, Mastrianni JA, Kong Q, Zou WQ. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol.* 2008 Jun;63(6):697-708.
- [147] Zou WQ, Puoti G, Xiao X, Yuan J, Qing L, Cali I, Shimoji M, Langeveld JP, Castellani R, Notari S, Crain B, Schmidt RE, Geschwind M, Dearmond SJ, Cairns NJ, Dickson D, Honig L, Torres JM, Mastrianni J, Capellari S, Giaccone G, Belay ED, Schonberger LB, Cohen M, Perry G, Kong Q, Parchi P, Tagliavini F, Gambetti P. Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol.* 2010 Aug;68(2):162-72.
- [148] Wells GA, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec.* 1987 Oct 31;121(18):419-20.
- [149] Wilesmith JW, Ryan JB, Atkinson MJ. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *Vet Rec.* 1991 Mar 2;128(9):199-203.
- [150] Whitfield JT, Pako WH, Collinge J, Alpers MP. Mortuary rites of the South Fore and kuru. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008 Nov 27;363(1510):3721-4.
- [151] Alpers MP. A history of kuru. *P N G Med J.* 2007 Mar-Jun;50(1-2):10-9.
- [152] Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Bacote A, Masters CL, Gajdusek DC. Oral transmission of kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, and scrapie to nonhuman primates. *J Infect Dis.* 1980 Aug;142(2):205-8.
- [153] Gajdusek DC. Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease. Experimental models of noninflammatory degenerative slow virus disease of the central nervous system. *Ann Clin*

Res. 1973 Oct;5(5):254-61.

- [154] Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*. 1977 Feb 26;1(8009):478-9.
- [155] Gibbs CJ Jr, Asher DM, Koblina A, Amyx HL, Sulima MP, Gajdusek DC. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jun;57(6):757-8.
- [156] Foncin JF., Gaches J., Cathala F., El Sherif E., Le Beau, J. (1980) Transmission iatrogène interhumaine possible de maladie de Creutzfeldt-Jakob avec atteinte des grains du cervelet. *Revue Neurologique*. 136: 280
- [157] Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Mar;45(3):235-8.
- [158] Tagliavini Fabrizio, Prelli Frances, Porro Monica, Salmona Mario, Bugiani Orso and Frangione Blas. A soluble form of prion protein in human cerebrospinal fluid: Implications for prion-related encephalopathies. *Biochemical and biophysical research communications* 1992 ; 184 (3) : 1398-1404
- [159] Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Jones ME, Preece MA. Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):783-91.
- [160] Gibbs CJ Jr, Asher DM, Brown PW, Fradkin JE, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease infectivity of growth hormone derived from human pituitary glands. *N Engl J Med*. 1993 Feb 4;328(5):358-9.
- [161] Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Letter: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 1974 Mar 21;290(12):692-3.
- [162] Lang CJ, Heckmann JG, Neundörfer B. Creutzfeldt-Jakob disease via dural and corneal transplants. *J Neurol Sci*. 1998 Oct 8;160(2):128-39.

- [163] Huillard d'Aignaux J, Costagliola D, Maccario J, Billette de Villemeur T, Brandel JP, Deslys JP, Hauw JJ, Chaussain JL, Agid Y, Dormont D, Alperovitch A. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology*. 1999 Oct 12;53(6):1197-201.
- [164] MINISTÈRE DU TRAVAIL, D.L.E.E.D.L.S.M.D.S.E.D.L.C.S., Instruction DGS/R13 no 2011-449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs, e.d.l. santé, Editor. 2012.
- [165] WHO World health organization. (2010) « Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies ». <https://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>
- [166] Weissmann C, Enari M, Klöhn PC, Rossi D, Flechsig E. Transmission of prions. *J Infect Dis*. 2002 Dec 1;186 Suppl 2:S157-65
- [167] Fichet G, Comoy E, Duval C, Antloga K, Dehen C, Charbonnier A, McDonnell G, Brown P, Lasmézas CI, Deslys JP. Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet*. 2004 Aug 7-13;364(9433):521-6.
- [168] Jackson GS, McKintosh E, Flechsig E, Prodromidou K, Hirsch P, Linehan J, Brandner S, Clarke AR, Weissmann C, Collinge J. An enzyme-detergent method for effective prion decontamination of surgical steel. *J Gen Virol*. 2005 Mar;86(Pt 3):869-878.
- [169] Yan ZX, Stitz L, Heeg P, Pfaff E, Roth K. Infectivity of prion protein bound to stainless steel wires: a model for testing decontamination procedures for transmissible spongiform encephalopathies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Apr;25(4):280-3.
- [170] France, m.d.l.s., Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. 2001.
- [171] Lehmann S, Pastore M, Rogez-Kreuz C, Richard M, Belondrade M, Rauwel G, Durand F, Yousfi R, Criquelion J, Clayette P, Perret-Liaudet A. New hospital disinfection processes for both conventional and prion infectious agents compatible with thermosensitive medical equipment. *J Hosp Infect*. 2009 Aug;72(4):342-50.

- [172] Tarantola (A.), A.D., Rachline (A.), « Infection Risks Following Accidental Exposure to Blood or Body Fluids in Healthcare Workers : A Review of Pathogens Transmitted in Published Cases », *Am J Infect Control*, 2006: p. 34:367-75.
- [173] santé, m.d.l., Circulaire DGS/DH/DRT no 99/680 du 8 décembre 1999 relative aux recommandations à mettre en oeuvre devant un risque de transmission du VHB et du VHC par le sang et les liquides biologiques et circulaire DGS/DHOS/DRT/DSS no 2003/165 du 2 avril 2003 relative aux recommandations de mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH. Disponibles sur <http://circulaires.gouv.fr>. 1999.
- [174] FRANCE, m.d.t., Décret no 2008-244 du 7 mars 2008 relatif au code du travail (partie réglementaire), articles R. 4222-4 à R. 4222-17.2008.
- [175] Rutala WA, Weber DJ; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guideline for disinfection and sterilization of prion-contaminated medical instruments. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Feb;31(2):107-17.
- [176] Cervenakova L, Akimov S, Vasilyeva I, Yakovleva O, McKenzie C, Cervenak J, Piccardo P, Asher DM. Fukuoka-1 strain of transmissible spongiform encephalopathy agent infects murine bone marrow-derived cells with features of mesenchymal stem cells. *Transfusion*. 2011 Aug;51(8):1755-68. n.d.
- [177] Brown P. Pathogenesis and transfusion risk of transmissible spongiform encephalopathies. *Dev Biol (Basel)*. 2005;120:27-33.
- [178] Holada K, Simak J, Risitano AM, Maciejewski J, Young NS, Vostal JG. Activated platelets of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria express cellular prion protein. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):341-3.
- [179] Gregori L, Gurgel PV, Lathrop JT, Edwardson P, Lambert BC, Carbonell RG, Burton SJ, Hammond DJ, Rohwer RG. Reduction in infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins. *Lancet*. 2006 Dec 23;368(9554):2226-30.
- [180] Abdel-Haq H. Detection of water-soluble disease-associated PrP species in blood and

- brain of scrapie-infected hamster. *Arch Virol.* 2015 Sep;160(9):2219-29.
- [181] Properzi F, Logozzi M, Abdel-Haq H, Federici C, Lugini L, Azzarito T, Cristofaro I, di Sevo D, Ferroni E, Cardone F, Venditti M, Colone M, Comoy E, Durand V, Fais S, Pocchiari M. Detection of exosomal prions in blood by immunochemistry techniques. *J Gen Virol.* 2015 Jul;96(Pt 7):1969-74.
- [182] Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004 Feb 7;363(9407):417-21.
- [183] Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JD, Hewitt P, Collinge J. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet.* 2006 Dec 9;368(9552):2061-7.
- [184] [www.hpa.org.uk](http://www.hpa.org.uk)
- [185] Urwin PJ, Mackenzie JM, Llewelyn CA, Will RG, Hewitt PE. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study. *Vox Sang.* 2016 May;110(4):310-6.
- [186] Gillies M, Chohan G, Llewelyn CA, MacKenzie J, Ward HJ, Hewitt PE, Will RG. A retrospective case note review of deceased recipients of vCJD-implicated blood transfusions. *Vox Sang.* 2009 Oct;97(3):211-8.
- [187] Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet.* 2004 Aug 7-13;364(9433):527-9.
- [188] Wadsworth JD, Dalmau-Mena I, Joiner S, Linehan JM, O'Malley C, Powell C, Brandner S, Asante EA, Ironside JW, Hilton DA, Collinge J. Effect of fixation on brain and lymphoreticular vCJD prions and bioassay of key positive specimens from a retrospective vCJD prevalence study. *J Pathol.* 2011 Mar;223(4):511-8.
- [189] Bishop MT, Diack AB, Ritchie DL, Ironside JW, Will RG, Manson JC. Prion infectivity

- in the spleen of a PRNP heterozygous individual with subclinical variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2013 Apr;136(Pt 4):1139-45.
- [190] Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJ, Cousens SN, Keeling DM, Millar CM, Hill FG, Ironside JW. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia*. 2010 Mar;16(2):296-304.
- [191] Lefrère JJ. Le risque de contamination par le prion lors de la transfusion de produits sanguins labiles [The risk of prion contamination through the transfusion of cellular products]. *Transfus Clin Biol*. 2007 May;14(1):25-34. French.
- [192] Prowse CV, Hornsey VS, Drummond O, MacGregor IR, Pepper DS, Barclay GR, Bethel H, Walker B, Barnard G, Kirby L, Hope J. Preliminary assessment of whole-blood, red-cell and platelet-leucodepleting filters for possible induction of prion release by leucocyte fragmentation during room temperature processing. *Br J Haematol*. 1999 Jul;106(1):240-7.
- [193] Lescoutra-EtcheGARAY N, Sumian C, Culeux A, Durand V, Gurgel PV, Deslys JP, Comoy EE. Removal of exogenous prion infectivity in leukoreduced red blood cells unit by a specific filter designed for human transfusion. *Transfusion*. 2014 Apr;54(4):1037-45.
- [194] Lescoutra-EtcheGARAY N, Jaffré N, Sumian C, Durand V, Correia E, Mikol J, Luccantoni-Freire S, Culeux A, Deslys JP, Comoy EE. Evaluation of the protection of primates transfused with variant Creutzfeldt-Jakob disease-infected blood products filtered with prion removal devices: a 5-year update. *Transfusion*. 2015 Jun;55(6):1231-41.
- [195] Teljeur C, Flattery M, Harrington P, O'Neill M, Moran PS, Murphy L, Ryan M. Cost-effectiveness of prion filtration of red blood cells to reduce the risk of transfusion-transmitted variant Creutzfeldt-Jakob disease in the Republic of Ireland. *Transfusion*. 2012 Nov;52(11):2285-93.
- [196] Cardone F, Simoneau S, Arzel A, Puopolo M, Berardi VA, Abdel-Haq H, Galeno R, De Pascalis A, Sbriccoli M, Graziano S, Valanzano A, Porte P, Diringer H, Brown P, Flan B, Pocchiari M. Comparison of nanofiltration efficacy in reducing infectivity of centrifuged

versus ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in “spiked” albumin solutions. *Transfusion*. 2012 May;52(5):953-62.

- [197] Haybaeck J, Heikenwalder M, Klevenz B, Schwarz P, Margalith I, Bridel C, Mertz K, Zirdum E, Petsch B, Fuchs TJ, Stitz L, Aguzzi A. Aerosols transmit prions to immunocompetent and immunodeficient mice. *PLoS Pathog*. 2011 Jan 13;7(1):e1001257.
- [198] Gregori L, Lambert BC, Gurgel PV, Gheorghiu L, Edwardson P, Lathrop JT, Macauley C, Carbonell RG, Burton SJ, Hammond D, Rohwer RG. Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from human red blood cells with prion protein affinity ligands. *Transfusion*. 2006 Jul;46(7):1152-61.
- [199] Orrú CD, Yuan J, Appleby BS, Li B, Li Y, Winner D, Wang Z, Zhan YA, Rodgers M, Rarick J, Wyza RE, Joshi T, Wang GX, Cohen ML, Zhang S, Groveman BR, Petersen RB, Ironside JW, Quiñones-Mateu ME, Safar JG, Kong Q, Caughey B, Zou WQ. Prion seeding activity and infectivity in skin samples from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med*. 2017 Nov 22;9(417):eaam7785.
- [200] Hsich, G., Kenney, K., Gibbs, C., Lee, K., & Harrington, M. (1996). The 14-3-3 Brain Protein in Cerebrospinal Fluid as a Marker for Transmissible Spongiform Encephalopathies. *The New England journal of medicine*, 335, 924-930.
- [201] Peoc'h K, Schröder HC, Laplanche J, Ramljak S, Müller WE. Determination of 14-3-3 protein levels in cerebrospinal fluid from Creutzfeldt-Jakob patients by a highly sensitive capture assay. *Neurosci Lett*. 2001 Apr 6;301(3):167-70.
- [202] Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, Knight RS, Green AJ. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov;81(11):1243-8.
- [203] Geschwind MD, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D, Kramer JH, Barbaro NM, Miller BL. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2003 Jun;60(6):813-6.

- [204] Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 1998 Jan;43(1):32-40.
- [205] Blennow K, Johansson A, Zetterberg H. Diagnostic value of 14-3-3beta immunoblot and T-tau/P-tau ratio in clinically suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Mol Med.* 2005 Dec;16(6):1147-9.
- [206] Grangeon L, Paquet C, Bombois S, Quillard-Muraine M, Martinaud O, Bourre B, Lefaucheur R, Nicolas G, Dumurgier J, Gerardin E, Jan M, Laplanche JL, Peoc'h K, Hugon J, Pasquier F, Maltête D, Hannequin D, Wallon D; collaborators of the ePLM.fr group. Differential Diagnosis of Dementia with High Levels of Cerebrospinal Fluid Tau Protein. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(3):905-13.
- [207] Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Sep;74(9):1210-4.
- [208] Hampel H, Goernitz A, Buerger K. Advances in the development of biomarkers for Alzheimer's disease: from CSF total tau and Aβ(1-42) proteins to phosphorylated tau protein. *Brain Res Bull.* 2003 Aug 15;61(3):243-53.
- [209] Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretzschmar H, Vanmechelen E, Förstl H, Kurz A. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry.* 2003 Mar;8(3):343-7.
- [210] Llorens F, Karch A, Golanska E, Schmitz M, Lange P, Sikorska B, Liberski PP, Zerr I. Cerebrospinal Fluid Biomarker-Based Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Validation Study for Previously Established Cutoffs. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;43(1-2):71-80.
- [211] Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature.* 2001 Jun 14;411(6839):810-3.
- [212] Castilla J, Saá P, Hetz C, Soto C. In vitro generation of infectious scrapie prions. *Cell.*

2005 Apr 22;121(2):195-206.

- [213] Saá P, Castilla J, Soto C. Ultra-efficient replication of infectious prions by automated protein misfolding cyclic amplification. *J Biol Chem*. 2006;281:35245–35252.
- [214] Soto C, Anderes L, Suardi S, Cardone F, Castilla J, Frossard MJ, Peano S, Saa P, Limido L, Carbonatto M, Ironside J, Torres JM, Pocchiari M, Tagliavini F. Pre-symptomatic detection of prions by cyclic amplification of protein misfolding. *FEBS Lett*. 2005;579:638–642.
- [215] Zanusso G, Monaco S, Pocchiari M, Caughey B. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol*. 2016 Jun;12(6):325-33.
- [216] Bougard D, Brandel JP, Bélondrade M, Béringue V, Segarra C, Fleury H, Laplanche JL, Mayran C, Nicot S, Green A, Welaratne A, Narbey D, Fournier-Wirth C, Knight R, Will R, Tiberghien P, Haïk S, Coste J. Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med*. 2016 Dec 21;8(370):370ra182.
- [217] Barria MA, Lee A, Green AJ, Knight R, Head MW. Rapid amplification of prions from variant Creutzfeldt-Jakob disease cerebrospinal fluid. *J Pathol Clin Res* 2018; 4: 86–92.
- [218] Concha-Marambio L, Pritzkow S, Moda F, et al. Detection of prions in blood from patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* 2016; 8: 370ra183.
- [219] Moda F, Gambetti P, Notari S, et al. Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 530–39.
- [220] Atarashi R, Wilham JM, Christensen L, Hughson AG, Moore RA, Johnson LM, Onwubiko HA, Priola SA, Caughey B. Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. *Nat Methods*. 2008 Mar;5(3):211-2.
- [221] Franceschini A, Baiardi S, Hughson AG, McKenzie N, Moda F, Rossi M, Capellari S, Green A, Giaccone G, Caughey B, Parchi P. High diagnostic value of second generation CSF RT-QuIC across the wide spectrum of CJD prions. *Sci Rep*. 2017 Sep 6;7(1):10655.
- [222] Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R,

- Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Heinemann U, Hess K, Slivarichová D, Saiz A, Calero M, Mellina V, Knight R, van Duijn CM, Zerr I. CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurol*. 2007 Feb;14(2):121-4.
- [223] McGuire LI, Peden AH, Orrú CD, Wilham JM, Appleford NE, Mallinson G, Andrews M, Head MW, Caughey B, Will RG, Knight RS, Green AJ. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2012 Aug;72(2):278-85.
- [224] Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999 Aug;46(2):224-33.
- [225] Green AJ. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol*. 2019 Feb;19(1):49-55.
- [226] Orrú CD, Bongiani M, Tonoli G, Ferrari S, Hughson AG, Groveman BR, Fiorini M, Pocchiari M, Monaco S, Caughey B, Zanusso G. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):519-29.
- [227] Kellett KA, Hooper NM. Prion protein and Alzheimer disease. *Prion*. 2009 Oct-Dec;3(4):190-4. n.d.
- [228] Condello, Carlo, William F. DeGrado, and Stanley B. Prusiner. "Prion biology: implications for Alzheimer's disease therapeutics." *The Lancet. Neurology* 19.10 (2020): 802-803.
- [229] Service de neurologie, CHU IBN ROCHD. Casablanca. Chef de service, Professeur RAFAI Mohammed abdou. 2018.
- [230] DEPIERREUX, Frédérique. "Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique: à propos d'un cas." (2012). n.d.

[231] Casquete Sánchez, Daniel. “Revisión del espectro clínico de encefalopatías espongiiformes a propósito de tres casos clínicos.” (2017).

## *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 بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 112

**مرض كروتزفيلد جاكوبس بين انتقال المرض والكشف المبكر من خلال تقرير حالة**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023 / /

من طرفه

**السيدة مهى عمي**

المزودة في : 17 يناير 1997 بالرباط

**طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط**

**لنيل شهادة**

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية: مرض كروتزفيلد جاكوب - اعتلال الدماغ الإسفنجي القابل للانتقال-بروتين بريون- الأجهزة الطبية القابلة لإعادة الاستخدام  
أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد بدر الدين الميموني

أستاذ في علم الطفيليات والفطريات

مشرف

السيد سفيان الدراجي

أستاذ في علم الصيدلة السريرية

عضو

السيد أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

عضو

السيدة جيهان بلعياشي

أستاذ في الإنعاش الطبي