UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Double.

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 165.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Stéphanie SAAD

Le 30 Octobre 2003

LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

A PARTIR DE HUIT CAS DIAGNOSTIQUES
AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU DE NANCY
DE 1999 A 2002 DONT SEPT PROUVES ANATOMIQUEMENT

Examinateurs de la thèse

Monsieur G. BARROCHE	Professeur	Président
Monsieur H. VESPIGNANI	Professeur	Juge
Monsieur J.L. OLIVIER	Professeur	Juge
Monsieur Y GRIGNON	Maître de conférences	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 229102 4

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

SCD-UHP - BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Stéphanie SAAD

Le 30 Octobre 2003

LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

A PARTIR DE HUIT CAS DIAGNOSTIQUES
AU SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU DE NANCY
DE 1999 A 2002 DONT SEPT PROUVES ANATOMIQUEMENT

Examinateurs de la thèse

Monsieur G. BARROCHE	Professeur	Président
Monsieur H. VESPIGNANI	Professeur	Juge
Monsieur J.L. OLIVIER	Professeur	Juge
Monsieur Y GRIGNON	Maître de conférences	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

-

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur François ALLA

4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur BARROCHE

Professeur de Neurologie

Nous avons été particulièrement sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de cette thèse.
Nous vous remercions pour votre aide précieuse et vos conseils éclairés.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

M. le Professeur VESPIGNANI

Professeur de Neurologie

Vous avez accepté avec amabilité de juger cette thèse.
Nous vous remercions pour vos précieux conseils.
Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement.
Que ce travail soit l'expression de notre admiration et de notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

M. le Professeur OLIVIER

Professeur de Biochimie et de Biologie moléculaire

Vous nous avez accordé votre confiance en acceptant de juger ce travail.
Que cette thèse soit le reflet de notre reconnaissance et de notre admiration.

A NOTRE JUGE

Docteur Yves GRIGNON

Maître de Conférence des Universités

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour votre disponibilité et l'aide apportée dans le choix et l'interprétation des images anatomo-pathologiques.
Soyez assurés de notre respect et de notre reconnaissance.

Au Professeur J.J. Hauw

Chef de service du laboratoire de Neuropathologie de l'Hôpital de la Salpêtrière

Pour avoir assuré la prise en charge des cerveaux sur le plan neuropathologique avec notamment la réalisation de toutes les techniques immunohistochimiques.

Au Docteur S. Kremer, Neuroradiologue

Pour sa disponibilité et sa précieuse collaboration dans l'analyse et le choix des images d'IRM.

A mes parents, ma sœur et mon frère

Pour leur amour et leur aide tout au long de ces années. Vous m'avez toujours fait confiance tout au long de ma vie et votre amour me permet d'avancer à pas sûr vers l'avenir. A mon père, pour son soutien dans mes choix, pour ses conseils avisés dans tous les domaines de la vie et qui m'ont bien rendu service. A ma mère, pour ses attentions si touchantes qui rendent la vie si douce. A ma sœur, pour son dynamisme et sa joie de vivre. Enfin à mon frère, pour son humour et sa disponibilité.

A mes grand-parents, Clair et Jabar

Pour leur amour, leur confiance et pour être venus spécialement du Canada afin d'assister à la soutenance.

A mes tantes et oncles

En particulier mon oncle Salim et sa femme qui ont fait le déplacement du Canada pour cette occasion.

A tous mes amis

Pour leur amitié et leur sympathie.

A Stéphane

Pour son aide précieuse dans la mise en page de cette thèse. Pour son soutien et sa patience. Pour tous les moments de bonheur qu'il me fait vivre. Pour son amour qu'il me donne jour après jour avec autant de générosité.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des Matières

INTRODUCTION **17**

HISTORIQUE DE LA MCJ **20**

DOSSIERS CLINIQUES **25**

I. DOSSIER N°1 26
A. Antécédents et traitement *26*
B. Histoire de la maladie *26*
C. Examen anatomopathologique du cerveau autopsié *29*
1. Examen macroscopique 29
2. Examen microscopique 29
3. Conclusion 29
II. DOSSIER N° 2 30
A. Antécédents et traitement *30*
B. Histoire de la maladie *30*
C. Examen anatomopathologique du cerveau autopsie *31*
1. Examen macroscopique 31
2. Examen microscopique 32
3. Conclusion 32
III. DOSSIER N°3 32
A. Antécédents et traitement *32*
B. Histoire de la maladie *33*
C. Examen anatomopathologique du cerveau autopsié *35*
1. Examen macroscopique 35
2. Examen microscopique 35
3. Conclusion 36
IV. DOSSIER N°4 36
A. Antécédents et traitement *36*
B. Histoire de la maladie *36*
C. Examen anatomopathologique du cerveau autopsié *38*
1. Examen macroscopique 38
2. Examen microscopique 39
3. Conclusion 39
V. DOSSIER N° 5 39
A. Antécédents *39*
B. Histoire de la maladie *40*
C. Examen anatomopathologique du cerveau autopsie *41*
1. Examen macroscopique 41
2. Examen microscopique 41
3. Conclusion 42
VI. DOSSIER N° 6 42
A. Antécédents *42*
B. Histoire de la maladie *42*
C. Examen anatomopathologique du cerveau autopsié *44*
1. Examen macroscopique 44
2. Examen microscopique 44
3. Conclusion 45

VII. DOSSIER N°7 45
A. Antécédents et traitement *45*
B. Histoire de la maladie *46*
C. Examen anatomopathologique du cerveau autopsie *48*
1. Aspect macroscopique 48
2. Aspect microscopique 48
3. Conclusion 49
VIII. DOSSIER N°8 49
A. Antécédents *49*
B. Histoire de la maladie *49*

PARTICULARITES DE NOS OBSERVATIONS 52

PHYSIOPATHOLOGIE 55

I. HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DU PRION 56
A. Aspects génétiques *58*
B. Le gène de la PrP *59*
C. Les diverses anomalies du gène de la protéine du prion *59*
1. Les anomalies et leur génotype 60
2. Les phénotypes réalisés 61
3. Le rôle du polymorphisme du gène 63
4. Les facteurs génétiques extragéniques 65
II. STRUCTURE DE LA PROTEINE DU PRION 65
A. La protéine du prion normale ou cellulaire (PrPc) *65*
B. La protéine du prion pathologique (PrPres) *67*
III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEURODEGENERESCENCE 68
A. Rôle de la protéine du prion *68*
1. La PrP support de la barrière d'espèce 68
2. Rôle de la PrP dans la susceptibilité individuelle aux ATNC 69
3. Rôle de la PrP dans l'induction des lésions du système nerveux central 70
B. Passage de la PrPc à la PrPres: *71*
C. La neuro-invasion *74*
D. Corrélation entre la physiopathologie et la neuropathologie *74*
IV. LES ASPECTS BIOCHIMIQUES 75
V. LES DIFFERENTES SOUCHES DE PRIONS 77
VI. LES THEORIES DU PRION 79
A. Les théories virologiques classiques *80*
B. Les théories protéiques *80*
C. Les théories mixtes *81*

EPIDEMIOLOGIE 83

I. GENERALITES 84
II. EPIDEMIOLOGIE DE LA FORME SPORADIQUE 86
III. EPIDEMIOLOGIE DES FORMES FAMILIALES 87
IV. EPIDEMIOLOGIE DES FORMES IATROGENES 88
A. MCJ d'inoculation cérébrale directe et de proximité *89*
B. MCJ d'inoculation périphérique *90*
C. MCJ potentiellement professionnelles *93*
V. EPIDEMIOLOGIE DU NOUVEAU VARIANT 94
VI. LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE 97

CLINIQUE 98

I. GENERALITES 99

II. DIAGNOSTIC DE LA FORME SPORADIQUE DE LA MCJ 99
A. Trois phases cliniques classiques successives *99*
1. Phase de début 99
2. Phase d'état 100
3. Phase de déclin 102
B. Examens biologiques *102*
1. Au niveau du LCR 102
2. Au niveau sanguin 103
3. Analyse génétique 104
C. L'électroencéphalogramme *104*
D. L'imagerie cérébrale *105*
1. Le scanner cérébral 105
2. L'IRM 105
E. Anatomopathologie *105*
1. Aspect macroscopique 106
2. Aspect microscopique 106
3. Immunohistochimie 108
4. Western blot 108
F. Critères diagnostiques *108*
G. Formes cliniques *109*
III. PARTICULARITES DES AUTRES FORMES DE LA MCJ 110
A. Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale *110*
B. Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène *111*
1. MCJ par inoculation cérébrale 111
2. MCJ par inoculation périphérique 111
C. Le nouveau variant *112*
1. Clinique 112
2. Examens complémentaires 113
3. Anatomopathologie 114
4. Critères diagnostiques 114

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS 116

I. LES AUTRES ESST HUMAINES 117
A. Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) *117*
B. L'insomnie fatale familiale (IFF) *117*
II. LES AUTRES DEMENCES 118
A. Démences infectieuses *118*
1. La syphilis 118
2. La maladie de Whipple 118
3. La démence associée au VIH 119
4. Autres infections cérébrales 119
B. Démences neurochirurgicales *120*
C. Démences dégénératives *120*
1. La démence d'Alzheimer 120
2. La démence à corps de Lewy diffus 120
3. Les démences fronto-temporales 120
4. La dégénérescence cortico-basale 121
5. La sclérose hippocampique pure 121
D. Les démences vasculaires *121*
E. Encéphalite limbique paranéoplasique *122*
F. Maladies dysmétaboliques *122*
1. Leucodystrophie métachromatique 122

2. Adrénoleucodystrophie 123

LES RISQUES DE TRANSMISSION ACCIDENTELLE DE LA MCJ 124

I. NATURE DU RISQUE 125
II. PROCEDES D'INACTIVATION ET DE DECONTAMINATION DU PRION 126
III. LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES 128
A. En milieu chirurgical 129
B. En salle d'autopsie 129
C. Au laboratoire 130
D. En cas d'hospitalisation d'un malade atteint d'une maladie à prion avérée ou suspectée 130
E. En cas de consultations spécialisées ou d'explorations fonctionnelles 132
F. En cas d'accident professionnel 132
G. La MCJ à domicile 132
H. En conclusion 132
IV. LE RISQUE TRANSFUSIONNEL 133
V. MESURES DE PREVENTION DE LA TRANSMISSION DE LA MCJ PAR LES PRODUITS SANGUINS 135
A. Les critères d'exclusion des donneurs de sang et de plasma 135
B. Mesures prises 135
C. Problème éthique : l'information des receveurs 136
VI. CONCLUSION 136

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES 138

I. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX 139
II. IMMUNOTHERAPIE 141
III. CONCLUSION 144

CONCLUSION 145

ANNEXES 147

BIBLIOGRAPHIE 155

ABREVIATIONS 169

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

INTRODUCTION

SCD-URP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

« *La peur se nourrit de l'ignorance. Elle peut aussi être engendrée par l'incertitude.* »
Cette citation de Brugère-Picoux résume bien ce qui se passe actuellement au sujet de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et en particulier de son nouveau variant.

Les maladies à prions ou encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) représentent un des domaines de recherche les plus fascinants et ce d'autant plus que l'on progresse dans leur compréhension. Ce sont des maladies neurodégénératives qui touchent aussi bien l'homme que l'animal. Elles regroupent chez l'homme la MCJ, le Kuru, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), l'insomnie fatale familiale (IFF) et chez l'animal la tremblante naturelle du mouton et de la chèvre, la maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages, l'encéphalopathie du vison, l'encéphalopathie spongiforme du chat et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).
Ces maladies ont en commun un certain nombre de caractéristiques : une période d'incubation cliniquement asymptomatique de très longue durée, des signes cliniques quasi exclusivement liés à l'atteinte neurodégénérative centrale, des signes neuropathologiques constitués d'une triade évocatrice avec spongiose, raréfaction neuronale et gliose par hyperastrocytose d'activation, l'absence de traitement curatif actuellement disponible.
Ces maladies sont induites par des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) aux propriétés biologiques et physico-chimiques très atypiques. La nature exacte de ces agents n'est toujours pas connue. Toutefois, une protéine de l'hôte est présente dans les fractions infectieuses sous une forme anormale partiellement résistante à la digestion protéolytique. La structure tridimensionnelle de cette protéine constitue probablement le support de la pathogénicité.
Bien que considérées initialement comme extrêmement rares, ces affections progressives, inexorablement fatales, sont maintenant beaucoup plus facilement diagnostiquées. Les progrès récents en biologie moléculaire ont rendu leur diagnostic plus facile et ont permis une meilleure compréhension de leur étiopathogénie. Les encéphalopathies spongiformes humaines sont encore peu fréquentes mais leur intérêt est plus grand que ne le laisserait présumer leur faible incidence. Ceci tient à ce qu'elles ont complètement bouleversé les notions traditionnelles concernant les maladies infectieuses ; elles constituent également un défi dans la compréhension de ce qu'on appelait classiquement « les maladies dégénératives ».

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est une maladie dégénérative du système nerveux central dont on distingue classiquement plusieurs formes : la forme sporadique, les formes

familiales et les formes iatrogènes. Depuis 1996, un nouveau variant a été décrit en Grande-Bretagne puis en France ; cette forme est fortement liée à l'ESB.

Après un rappel sur l'historique de la MCJ, je me propose de décrire et d'analyser 8 cas cliniques diagnostiqués au CHU de Nancy entre 1999 et 2002, certains cas originaux révélant la diversité de la symptomatologie. Puis j'exposerai la physiopathologie, l'épidémiologie et la clinique de cette maladie et de ses différentes formes, y compris le nouveau variant. Enfin, j'évoquerai les diagnostics différentiels, les risques accidentels de transmission et les perspectives thérapeutiques.

HISTORIQUE DE LA MCJ

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est la plus importante des maladies à prions. Le premier cas fut décrit en 1920 par un neurologue allemand, Hans Gerhard Creutzfeldt. Il s'agissait d'une femme de 22 ans qui présentait depuis 15 mois, un tableau associant une ataxie, un syndrome pyramidal, des mouvements saccadés et des crises toniques "en arc de cercle" cédant spontanément. L'état clinique évolua rapidement vers des troubles des fonctions cognitives avec apparition d'un mutisme, d'une incontinence urinaire, d'un syndrome cérébelleux, d'une atteinte oculomotrice et de myoclonies diffuses. L'autopsie révéla une dégénérescence neuronale diffuse du cortex et des noyaux gris centraux avec prolifération gliale.

Ainsi, Creutzfeldt définissait l'affection de la manière suivante:

- « survenue à un jeune âge
- prédisposition familiale probable
- aggravation évolutive progressive, par poussées successives, séparées par des phases de rémissions
- symptomatologie corticale avec atteinte des centres moteurs et sensitifs
- manifestations psychiques de type démentiel avec prédominance des signes psychomoteurs
- dégénérescence en foyer non inflammatoire des cellules nerveuses centrales avec « neuronophagie », gliose réparatrice et prolifération vasculaire
- maladie cellulaire diffuse non inflammatoire avec perte cellulaire au niveau de la substance grise. »

L'année suivante, toujours en Allemagne, Alfons Jakob publia quatre cas sporadiques d'une affection singulière du système nerveux central qu'il nomma « pseudo-sclérose spastique ». Il s'agissait d'une dégénérescence parenchymateuse diffuse comportant des lésions focales de petite taille prédominant dans les couches profondes du cortex.

Walter Spielmeyer proposa en 1922 la dénomination de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

En 1924, Kirchbaum individualisa les formes dites « amyotrophiques » de la MCJ à partir de 30 cas dont l'évolution comporte une participation amyotrophique. Ces formes se caractérisent sur le plan clinique par des amyotrophies identiques à celle de la sclérose latérale amyotrophique, par une durée d'évolution plus longue et par un syndrome démentiel. Sur le plan anatomique, elles présentent une atteinte des faisceaux pyramidaux et des cornes antérieures de la moelle, en plus des lésions propres à la MCJ.

Ce n'est qu'en 1929, avec les travaux de Heidenhain, puis ceux de Meyer, Leigh et Bagg, 25 ans plus tard, qu'on assista à un élargissement du concept « d'encéphalopathie subaiguë ». Heidenhain rapporta trois observations : les deux premiers cas furent des formes comportant une amaurose évoluant fatalement en quelques mois et présentant d'importantes lésions anatomopathologiques du cortex occipital avec perte neuronale, gliose et spongiose diffuse ; le troisième cas évolua en six mois et ne comporta pas de cécité. Heidenhain rapprocha ces trois cas de ceux de Jakob, en pensant qu'il s'agissait d'une variante de la pseudo-sclérose spastique ; il l'intitula « dégénérescence sénile corticostriée ».

Par la suite, plusieurs observations d'encéphalopathies subaiguës à prédominance occipitale ont été rapportées. Ce furent celles de :

- Hallervorden en 1930
- Meyer, Leigh et Bagg en 1954
- Alema et Bignami en 1959
- Névin et Jones en 1960
- Katzman, Kagan et Zimmermann en 1961
- Foncin et Coll à la même époque
- Siedler et Malamaud en 1963
- Christensen et Brun à la même époque
- Amyot et Gauthier en 1964
- Gruner et Kurtz en 1965
- Brion en 1966
- Castan et Titaga en 1966 qui décrivèrent une variété « cérébellovisuelle »
- Espinozza en 1968, ainsi que Lafon et Labauge.

En 1939, Stern rapporta deux observations comportant d'importantes lésions des deux thalamus. Mais ce fut Garcin qui individualisa les formes à prédominance thalamique en 1962.

Deux auteurs, Nevin et Mc Menemey, en publiant deux cas « d'encéphalopathie spongiforme » en 1958, différencièrent la MCJ classique de l'encéphalopathie spongiforme subaiguë.

La maladie connut un regain d'intérêt en 1957 avec la découverte et la description du Kuru par C. Gajdusek et V. Zigas. Cette maladie touchait le peuple de Fore et leurs voisins en Nouvelle-Guinée. Les indigènes la connaissaient bien et la désignaient sous le nom de

Kuru, ce qui signifie frisson. Ce qui laissait les scientifiques perplexes, c'était l'apparente sélection des victimes. En effet, seules certaines familles étaient atteintes et au sein de celles-ci, essentiellement les femmes et les enfants. L'explication repose en fait sur un cannibalisme rituel et familial des morts qui consistait à consommer le cadavre des morts en réservant les muscles aux hommes, tandis que les abats, dont le cerveau, étaient laissés aux femmes et aux enfants. L'arrêt de ces pratiques cannibales a permis progressivement de réduire l'incidence moyenne de la maladie puis d'obtenir sa quasi-éradication dans les années 1980. Mais la publication en 1959 de la description des lésions microscopiques observées dans le cerveau des sujets morts du Kuru représente l'une des étapes les plus importantes dans l'histoire des encéphalopathies humaines car elle permet le rapprochement de maladies considérées jusqu'alors comme autant d'entités bien distinctes.

En 1965, Brownel et Oppenheimer ont individualisé une forme « cérébelleuse » ou forme « ataxique » caractérisée, sur le plan clinique, par une ataxie, un nystagmus bilatéral, un signe de Romberg et un tremblement intentionnel, auxquels se rajoutent les autres signes classiques de la MCJ. Sur le plan anatomopathologique, on constate une atrophie du cortex cérébelleux prédominant au niveau du vermis, une perte neuronale élective au niveau des couches granulaires et moléculaires et une hypertrophie de la glie de Bergmann. Ces lésions s'opposent à la discrétion des lésions du cortex et des noyaux gris.

Par ailleurs, dès cette période, plusieurs auteurs évoquèrent la possibilité d'un agent infectieux dans le déclenchement de la maladie ; C. Gajdusek inocula du tissu cérébral de malades décédés du Kuru par voie intracérébrale à des chimpanzés et obtint en 1966 une encéphalopathie spongiforme, démontrant ainsi la transmissibilité de la maladie. Par ailleurs constatant que la MCJ ressemble au Kuru, il entreprit également de transmettre, avec succès, cette dernière au chimpanzé deux ans plus tard. Il reçut en prime le prix Nobel de Médecine en 1976.

En 1973, Gajdusek et Gibbs firent le rapprochement avec la tremblante naturelle du mouton et l'encéphalopathie du vison. Ils les regroupèrent dans un même cadre nosologique : celui des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Dès 1982, Stanley B. Prusiner, en reprenant des hypothèses évoquées en 1960 par Alpers et Griffith puis par Latarjet en 1970, créa le concept du prion, particule protéique infectante qui serait responsable de ces encéphalopathies spongiformes et de leur transmissibilité ; ce qui lui a valu, par la suite, le prix Nobel de médecine en 1997.

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

Entre février 1994 et janvier 1996, 10 cas décrits en Angleterre suggèrent l'apparition d'une nouvelle variante de la MCJ (nvMCJ) qui se différencie par:

- l'âge des sujets atteints (inférieur à 40 ans)
- sa clinique
- sa neuropathologie
- l'absence de facteurs de risque génétiques ou iatrogènes
- sa durée d'évolution (14 mois en moyenne)

C'est à partir de cette date que l'hypothèse d'une contamination humaine, d'origine alimentaire ou autre, par l'agent infectieux de l'encéphalopathie spongiforme bovine a été soulevée.

Toutes ces découvertes récentes ont eu pour effet de propulser la MCJ au premier plan de l'actualité médicale.

DOSSIERS CLINIQUES

I. DOSSIER N°1

Monsieur B., âgé de 31 ans est célibataire et vit chez sa mère.

A. ANTECEDENTS ET TRAITEMENT

Ses antécédents sont marqués par :

- une tétrasomie 22 partielle (syndrome de l'oeil du chat) : dans le cadre de cette maladie génétique, un hypopituitarisme a été mis en évidence d'où le traitement par hormone de croissance extractive et gonadotrophines hypophysaires extractives de 1974 à 1986
- un diabète insipide traité par 3 cp de Desmopressine
- un diabète sucré insulino-dépendant
- une absence d'interventions neurochirurgicales ou ophtalmologiques
- une hypertension artérielle et un diabète chez le père
- une absence d'antécédents familiaux de maladie à prions

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

En avril 1972, le professeur Pierson diagnostique une tétrasomie 22 partielle avec un net retard statural (nanisme harmonieux), des anomalies multiples du squelette (vertèbres dorsales surtout), des anomalies de l'appareil urinaire, une pyélonéphrite chronique avec reflux vésico-urétéral bilatéral, des anomalies ophtalmologiques bilatérales sous la forme de colabome de l'iris et de la rétine, accompagnées de photophobie, une cardiopathie, une atrésie du canal anal, une cryptorchidie et des appendices péri-auriculaires.

En mai 1972, il est hospitalisé pour insuffisance sécrétoire antéhypophysaire portant sur l'hormone somatotrope ou hormone de croissance (STH) et l'hormone thyréotrope (TSH).

En juin 1974, un traitement par hormone de croissance extractive (GH) est débuté : 52 doses de 2 mg de GH par trimestre soit 8,3 mg/kg/an ou 15 UI/kg/an (soit 4 injections de 2mg/ semaine). Le traitement a été interrompu de mai 1982 à septembre 1983 et de juillet à décembre 1985 par rupture de stock à la pharmacie centrale. Le traitement a été repris en 1986.

En juin 1998, les premiers signes apparaissent sous la forme d'une ***irritabilité*** inhabituelle d'aggravation progressive. On signale, par la suite, des ***troubles de l'équilibre***, des ***tremblements*** et une discrète inversion du rythme nycthéméral.

Monsieur B. est hospitalisé en neurologie à Nancy du 28 octobre au 2 novembre 1998 pour irritabilité majeure inhabituelle, instabilité à la marche, tremblements et secousses brutales des deux membres supérieurs (probables myoclonies).
L'examen clinique montre une ***marche cérébelleuse avec élargissement du polygone de sustentation***. Le patient semble talonner souvent en marchant mais l'examen neurologique au lit est normal hormis une dysmétrie des membres inférieurs plus accentuée à droite. Le MMS est de 27/30.
Le bilan biologique est normal.
La ponction lombaire montre seulement une discrète hyperalbuminorachie à 0,57g/l.
Les deux EEG sont normaux.
L'IRM cérébrale du 16 novembre 1998 objective de multiples anomalies de signal ponctiformes de la substance blanche sous-corticale à prédominance frontale bilatérale non spécifiques.

En janvier 1999, on note une accentuation des troubles de la marche avec des difficultés de concentration sans troubles mnésiques ni troubles du langage. Il apparaît des troubles génito-sphinctériens comportant une incontinence urinaire ponctuelle et une impuissance.
La ponction lombaire est normale.
La recherche de la ***protéine 14-3-3*** par Western blot est ***négative***.
Le dosage de la NSE (neuron specific enolase) est modérément élevé à 30 nanogrammes/ml traduisant une probable souffrance cérébrale.
L'analyse génétique révèle une mutation au niveau du codon 202 du gène de la PrP. Cette anomalie n'engendre pas de modification de la structure protéinique et n'a donc aucune incidence sur la MCJ.

En février 1999, le patient présente une aggravation neurologique associant des ***troubles de la marche*** en rapport avec un ***syndrome cérébelleux*** statique, la station debout et la marche étant devenues quasi impossibles ; une majoration de l'incontinence urinaire ; un syndrome polyuro-polydipsique responsable d'une prise de poids de 15 Kg.
L'examen neurologique ne retrouve pas de mouvements anormaux ni de dégradation cognitive bien qu'il existe des épisodes confusionnels selon la mère.
La biologie montre une glycémie élevée à 4g/l, une hypertriglycéridémie à 3,18g/l, une

cytolyse hépatique avec des ALAT à 5 fois la normale et des ASAT à 1,5 fois la normale, une discrète hyponatrémie et une légère augmentation de la prolactinémie à 17,7 nanogrammes/l (valeur normale inférieure à 17).
L'EEG ne montre pas de signe en faveur d'une encéphalopathie spongiforme. Mais en raison de l'agitation, le malade est mis sous NOZINAN 25 mg 3 fois/jour et ATHYMIL 30 mg 1 cp le soir.

Un mois plus tard, le patient est hospitalisé en neurologie à Nancy pour une pyélonéphrite aiguë. La température est à 39°. Il n'y a pas de nausées, de vomissement ou de troubles du transit. L'abdomen est distendu, peu souple mais dépressible. Il n'existe pas de défense ni de contracture mais les fosses iliaques sont sensibles. Les orifices herniaires sont libres.
Sur le plan biologique, l'examen cyto-bactériologique des urines retrouve un entérocoque faecalis à 10^7 UFC/ml, sensible à l'ampicilline. Les hémocultures sont positives et retrouvent le même germe.
L'échographie abdominale montre une dilatation de l'ensemble des cavités urinaires y compris la vessie sans obstacle visible ce qui fait suspecter une obstruction de la sonde urinaire dont le changement et l'antibiothérapie par Amoxicilline permettent une amélioration clinique.

Le 12 avril 1999, M. B. est de nouveau hospitalisé pour un complément d'investigation. L'examen neurologique retrouve un patient conscient, bien orienté avec de ***discrets troubles phasiques***, une ***paraparésie*** prédominant à droite, un déficit mineur des membres supérieurs, des clonies au membre inférieur gauche.
Le scanner cérébral est normal.
La recherche de la ***protéine 14-3-3*** dans le L.C.R. est ***négative***.
L'EEG montre un tracé caractérisé par la présence d'une ***activité lente thêta et delta*** moyennement voltée, largement répartie, symétrique, réagissant partiellement lors de l'ouverture des yeux. Il n'y a pas d'ondes lentes en foyer. L'hyperpnée (HPN) accentue le ralentissement sans entraîner une asymétrie ou sans faire apparaître d'anomalies pointues. Par ailleurs, il existe un entraînement partiel et symétrique à la stimulation lumineuse intermittente (SLI). Mais on ne retrouve pas d'aspect en faveur d'une encéphalopathie spongiforme.

En juin 1999, on constate une aggravation de son état avec une surdité progressive, des troubles de la coordination des membres supérieurs, une paraplégie flasque. Il n'existe pas de syndrome démentiel.

Les troubles de la conscience s'aggravent progressivement jusqu'au coma. Le patient décède le 19/06/1999.

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CERVEAU AUTOPSIE

1. Examen macroscopique

L'examen externe de l'hémisphère gauche ne montre aucune anomalie significative et plus particulièrement, ni infarctus cérébral, ni cicatrice traumatique.

L'examen des sections vertico-frontales ne révèle aucune anomalie et plus particulièrement ni lacune, ni infarctus, ni dilatation ventriculaire, ni atrophie corticale ou sous-corticale.
Le locus coeruleus et la substantia nigra sont normalement pigmentés.

2. Examen microscopique

Cet examen montre une spongiose nette associée à une gliose astrocytaire de la tête du noyau caudé et du thalamus. Sur les prélèvements isocorticaux, la spongiose est très discrète associée à une gliose astrocytaire. Dans le cervelet, on note une spongiose de la couche moléculaire associée à de très nombreuses plaques de type Kuru. La substantia nigra comporte quelques pigments mélaniques extracellulaires ainsi qu'une spongiose.

Une immunohistochimie anti-PrP a été effectuée. Elle met en évidence des positivités synaptiques et granulaires ainsi que de nombreuses plaques de type Kuru sur le prélèvement cérébelleux et sur le prélèvement cortical frontal.

Une recherche de l'isoforme de la PrP résistante à la protéinase K par Western blot a été réalisée et s'est avérée positive.

3. Conclusion

Cet aspect est en faveur de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme iatrogène comporte des lésions de répartition striato-cérébelleuse avec de nombreuses plaques de type Kuru.

II. DOSSIER N° 2

Madame A., âgée de 78 ans, est mère de six enfants et vit seule.

A. ANTECEDENTS ET TRAITEMENT

Ses antécédents sont marqués par :

- une hypertension artérielle
- une surcharge pondérale
- une cholécystectomie
- une hystérectomie
- une fracture non déplacée du poignet droit.

Son traitement comporte :

Indapamide : 1 cp/jour

Chlorure de potassium 1000 mg : 2 cp/jour

Ambroxol : 3 cp/jour

Céliprolol : 1/2 cp matin et soir

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

En février 1999, la patiente présente un tableau d'***aphasie*** et d'***hémiparésie droite*** évoquant en premier lieu un accident vasculaire cérébral.

L'examen neurologique objective une aphasie « mixte » avec troubles de la compréhension des ordres simples, une hémianopsie latérale homonyme droite, une hémiparésie droite (3/5) sans déficit sensitif ni paralysie faciale. Les réflexes ostéo-tendineux sont plus vifs à droite avec signe de Babinski droit.

Le scanner cérébral du 26 février 1999 révèle une leucoencéphalopathie hypertensive importante associée à des lacunes multiples.

Le diagnostic évoqué est celui d'un accident vasculaire ischémique sylvien gauche sur leucoencéphalopathie hypertensive d'origine indéterminée.

L'échodoppler des vaisseaux du cou ne montre pas d'anomalie significative.

Le 3 mars 1999, apparaissent des ***crises cloniques de l'hémicorps*** droit épargnant la face. Deux jours plus tard, la patiente est dans un coma stade II à III avec des ***myoclonies*** en salves.

Le scanner cérébral retrouve une leucoencéphalopathie périventriculaire associée à des

lacunes au niveau des centres ovales droit et gauche, de la corona radiata droite et gauche, des noyaux caudés et de la capsule externe gauche.
L'EEG montre alors un ***rythme de fond asymétrique*** et une ***activité lésionnelle paroxystique fronto-centrale gauche***.
La ponction lombaire ramène un LCR limpide avec 5 cellules/mm^3, la protéinorachie est à 0,44g/l et la glycorachie à 2,44g/l. L'examen bactériologique est négatif.

Deux semaines plus tard, Mme A. présente un ***état de mal épileptique*** sans mouvements tonico-cloniques mais elle est très somnolente.
Le scanner cérébral objective les mêmes lésions que précédemment.
L'EEG montre une activité électrique franchement asymétrique. A droite, elle est constituée de rythmes à 7 cycles/s, moyennement voltée. A gauche, on recueille une activité pointue subcontinue cependant plus réactive que sur l'enregistrement précédent.

Le diagnostic de MCJ est suspecté et confirmé en avril 1999 par la recherche de la ***protéine 14-3-3*** dans le LCR par Western blot, ***positive à un fort degré***.

Fin avril, l'EEG montre des tracés identiques aux précédents, caractérisés par des pointes et polypointes pseudo-rythmiques, diffuses et continues.

L'EEG du 1er juin 1999 est plus caractéristique et montre des tracés faits d'une ***activité lente delta triphasique à 1/s, pseudo-périodique, diffuse*** et continue très évocatrice d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

L'aggravation neurologique se poursuit et la patiente décède le 13 juillet 1999.

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CERVEAU AUTOPSIE

1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique externe de l'hémisphère gauche montre une atrophie fronto-temporale.

L'examen des sections vertico-frontales montre une dilatation ventriculaire nette prédominant sur la corne occipitale associée à une discrète atrophie fronto-temporale. Il n'existe aucune anomalie, plus particulièrement, ni infarctus, ni lacune.
Le locus coeruleus et la substantia nigra sont normalement pigmentés.
La terminaison carotidienne est libre. Les artères ne sont pas athéromateuses.

2. Examen microscopique

Cet examen montre un état spongieux avec gliose astrocytaire massive de la tête du noyau caudé. Le thalamus est peu touché. Sur les prélèvements isocorticaux, il existe une spongiose nette associée à une gliose astrocytaire particulièrement importante sur les berges de la scissure calcarine. On note également quelques plaques neuritiques dans cette région. Dans l'hippocampe, il existe une spongiose nette dans le cortex entorhinal associée à une gliose astrocytaire. A noter de nombreuses plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires dans le champ CA1, le subiculum et dans le cortex entorhinal. Dans le cervelet, il existe une spongiose nette de la couche moléculaire. La substantia nigra comporte quelques dépôts mélaniques extracellulaires sans spongiose ni corps de Lewy. Il n'a pas été vu de plaque quel qu'en soit le type.

Une immunohistochimie anti-PrP a été effectuée. Elle révèle une positivité synaptique sur le prélèvement cortical frontal et sur le cervelet.

Une recherche de l'isoforme de la PrP résistante à la protéinase K a été réalisée par Western blot et s'est avérée positive.

3. Conclusion

Cet aspect est en faveur d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme comporte des lésions de répartition cortico-striato-cérébelleuse, sans plaque.

III. DOSSIER N°3

Monsieur R. a 60 ans lorsque les premiers signes de la maladie sont apparus. Il est père de trois enfants et se trouve à la retraite après un travail comme agent de maîtrise de mineur de fond.

A. ANTECEDENTS ET TRAITEMENT

Ses antécédents sont marqués par :

- un diabète non insulino-dépendant
- une hypertension artérielle
- une hyperuricémie
- un ulcère de stress en 1995
- une lithiase rénale opérée
- la notion d'un syndrome de Guillain-Barré dans ses antécédents familiaux

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

Les premiers signes apparaissent au cours de l'été 1999 par une ***asthénie*** et des ***tremblements***.

En décembre 1999, il est hospitalisé devant l'installation d'un ***syndrome cérébelleux***. Le diagnostic d'accident ischémique transitoire est évoqué.

Le 4 janvier 2000, il est admis dans le service de neurologie à Nancy devant l'aggravation des ***troubles de la marche*** et l'apparition d'une ***dysarthrie*** associée à un état confusionnel. A l'entrée, il présente une hyperthermie à 39,9° sans syndrome méningé ni photophobie. La vigilance est normale mais il existe une désorientation temporo-spatiale et des troubles de la compréhension faisant initialement suspecter une aphasie. Le reste de l'examen neurologique retrouve un syndrome cérébelleux majeur avec ataxie, dyskinésie volitionnelle et hypotonie généralisée. Il s'y associe un nystagmus horizontal bilatéral. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux aux membres supérieurs, abolis aux membres inférieurs où l'on note quelques fasciculations. Le réflexe cutanéo-plantaire est indifférent à droite et en ébauche d'extension à gauche.

Le bilan initial s'oriente vers une radiculomyélite virale ou une maladie inflammatoire systémique. Mais la découverte d'une image thoracique à type d'opacité calcifiée micronodulaire du champ pulmonaire droit fait envisager une localisation tuberculeuse secondaire.

Les examens biologiques standards montrent un discret syndrome infectieux (VS à 12/33, CRP à 37 mg/l), associé à une cytolyse hépatique modérée (ASAT à 86 UI/l, ALAT à 127 UI/l, GGT à 128 UI, PAL normales).

La ponction lombaire ramène un LCR d'aspect eau de roche comportant 43 hématies, 2 leucocytes. La glycorachie est à 1,10g/l (sujet diabétique), la protéinorachie est normale à 0,30g/l. Les cultures en aéro et anaérobie sont négatives et il n'y a pas de synthèse oligoclonale des IgG dans le LCR ni dans le sérum. Deux nouvelles ponctions lombaires ont montré une discrète protéinorachie à 0,6g/l le 11/01/2000 puis à 0,9g/l le 21/01/2000.

Plusieurs trains d'hémocultures sont revenus négatifs.

Les différentes sérologies réalisées (Lyme, grippe, virus de l'immunodéficience humaine VIH 1 et 2, cytomégalovirus CMV, virus varicelle zona VZV, herpès, rubéole, hépatite A, B, C, encéphalite virale transmise par tiques) sont négatives ou non significatives.

Le bilan immunologique (anticorps anti-nucléaire, anti-DNA, anti-ENA, ANCA) est normal.

Des examens complémentaires sont réalisés.

Le Scanner cérébral montre une discrète atrophie corticale bi-hémisphérique et bi-frontale.

Le Scanner cervical met en évidence un rétrécissement des espaces sous-arachnoïdiens en C2-C3 avec épaississement épidural évocateur d'une pachyméningite.

L'IRM cérébrale retrouve des petites anomalies non significatives de la substance blanche et des ganglions de la base associées à une discrète prise de contraste périventriculaire non significative pour l'âge. Il y a suspicion de microangiopathie.

L'échographie abdominale est en faveur d'une stéatose hépatique chronique sans lésion focale.

La ponction-biopsie hépatique confirme l'existence d'une stéatose macrovacuolaire modérée associée à une surcharge discrète en hémosidérine. Une origine toxique ou métabolique est évoquée en priorité.

Le scanner thoracique montre la présence de petites formations micronodulaires infracentimétriques calcifiées du segment dorsal du lobe supérieur droit associées à un discret infiltrat sous forme d'opacités en verre dépoli. On ne note pas de lésion nodulaire d'allure suspecte.

La bronchoscopie retrouve un aspect inflammatoire sans obstacle bronchique. Un lavage broncho-alvéolaire est réalisé à la recherche du bacille de Koch.

L'ensemble de ce bilan est décevant. L'hypothèse d'une méningite tuberculeuse est retenue et un traitement par Rifampicine, Isoniazide, Pyrazinamide et Amoxicilline est débuté à partir du 10 janvier 2000. La réponse initiale est encourageante avec un lever du patient mais il persiste un ralentissement idéomoteur. Puis au bout de 8 jours, son état se dégrade de nouveau avec l'accentuation du syndrome cérébelleux, l'apparition d'une dysphagie aux liquides et une détérioration cognitive qui s'aggrave avec apathie subtotale malgré un éveil normal.

Le 28 janvier 2000, Monsieur R. est transféré en neurologie à Nancy avec le diagnostic de rhombencéphalite subaiguë d'étiologie indéterminée.

L'examen d'entrée montre une ***aphasie mixte*** d'expression et de compréhension, un syndrome cérébelleux avec adiadococinésie et dysmétrie aux membres inférieurs, une hypertonie extrapyramidale gauche à prédominance axiale, des troubles oculomoteurs sans vrai nystagmus et une anisocorie. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et symétriques aux membres supérieurs et abolis aux membres inférieurs. Les réflexes cutanéo-plantaires sont indifférents et il n'y a pas de signe de Hoffmann. On retrouve également des troubles de la déglutition avec réflexe nauséeux présent, des troubles de la vigilance et un réflexe

d'agrippement.
L'EEG montre une activité électrique globalement ralentie mais symétrique et réactive.
Le scanner cérébral est normal.
La ponction lombaire ramène un liquide limpide avec 5 cellules et quelques hématies. La protéinorachie est à 0,76g/l et la glycorachie à 0,88. Il n'y a pas de germe à l'examen direct ni après mise en culture.
La recherche de la ***protéine 14-3-3*** par Western blot en février 2000 est ***fortement positive*** dans le LCR. Ce résultat est en faveur d'une MCJ.
L'étude du gène de la PrP à la recherche de mutations s'est avérée négative. Aucune nouvelle mutation n'a été détectée par la méthode PCR. Le génotype du codon 129 est valine/valine.

L'évolution se fait vers une paraplégie avec aréflexie ostéo-tendineuse associée à une altération rapide des fonctions cognitives et à la survenue de surinfections bronchiques et urinaires. Le patient décède le 12 février 2000.

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CERVEAU AUTOPSIE

1. Examen macroscopique

Cet examen externe ne révèle aucune anomalie et plus particulièrement, ni infarctus cérébral, ni cicatrice traumatique.

L'examen macroscopique des sections vertico-frontales, ne montre aucune anomalie et, plus particulièrement, ni dilatation ventriculaire, ni atrophie corticale ou sous-corticale, ni infarctus, ni lacune.
La substantia nigra et le locus coeruleus sont normalement pigmentés.
Les artères ne sont pas athéromateuses. Les terminaisons carotidiennes sont libres.

2. Examen microscopique

Cet examen montre l'existence d'une spongiose nette associée à une gliose astrocytaire de la tête du noyau caudé et du thalamus. Sur les prélèvements isocorticaux, la spongiose est très discrète. Dans l'hippocampe, elle existe dès le champ CA4 et est particulièrement nette dès le champ CA1 et le subiculum associée à une gliose astrocytaire, ainsi que sur le cortex entorhinal. Dans le cervelet, on note une spongiose de la couche moléculaire associée à une raréfaction des grains. La substantia nigra comporte quelques pigments mélaniques extra-cellulaires, ainsi qu'une spongiose. Il n'a pas été vu de plaque, quel qu'en soit le type.

Une immunohistochimie anti-PrP a été effectuée. Elle révèle des positivités synaptiques prédominant dans les couches profondes sur le prélèvement cortical frontal, des positivités synaptiques et granulaires focales sur le prélèvement cérébelleux.

3. Conclusion

Il s'agit bien d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme comporte des lésions de répartition striato-limbo-cérébelleuse, sans plaque.

IV. DOSSIER N°4

Madame D., âgée de 78 ans, sans profession, est veuve et mère de 4 enfants bien portants. Elle vit seule.

A. ANTECEDENTS ET TRAITEMENT

Ses antécédents sont marqués par :
- une hypertension artérielle traitée
- une lithiase vésiculaire
- des sensations vertigineuses
- une intervention sur un canal lombaire étroit

Son traitement comporte :
Trimétazidine : 3 cp/jour
Bétahistine : 2 cp/jour
Urapidil 30 mg : 2 cp/jour
Furosémide, amiloride : 1 cp/jour
Lorazépam 1 mg : 3/4 cp/jour
Ginkgo biloba, Heptaminol, Troxérutine : 2 cp/jour
Paracétamol : 1 cp/jour

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

Il s'agit d'une patiente en parfaite santé physique et mentale, pleine de vie d'après sa famille et qui vivait seule depuis le décès de son mari en 1993.

Début octobre de l'année 1999, elle commence à se plaindre d'une ***fatigue*** inhabituelle et surtout de ***troubles visuels*** à type de dyschromatopsie (les couleurs de la télévision lui

apparaissent souvent plus mauves ou bleues). Puis ces troubles deviennent permanents. En même temps, elle constate une baisse de l'acuité visuelle à tel point qu'elle n'arrive plus à lire son journal. Fin octobre, l'entourage remarque quelques inattentions comme le fait de mettre le pain au frigidaire. Le scanner cérébral, à ce moment là, est normal. Une origine psychogène secondaire au décès de sa belle sœur, quinze jours auparavant,est évoquée.
Le 31 octobre, elle demande à voir sa fille pour lui donner toutes les consignes nécessaires en cas de décès. Le discours est cohérent et la mémoire est bien conservée.
Ensuite, l'évolution est très rapide en quelques jours, avec l'apparition d'une très nette apathie, une intense asthénie au moindre effort justifiant l'appel du médecin traitant.

Madame D. est hospitalisée à Verdun le 5 novembre 1999 pour altération de l'état général associée à des troubles visuels à type d'amputation du champ visuel et impression de rétrécissement des objets.
Sur le plan clinique, l'examen neurologique retrouve une ***hémiparésie droite*** avec signe de Babinski droit associée à une ***paralysie faciale centrale homolatérale***. L'analyse du champ visuel est normale. Le reste de l'examen est sans particularité.
Les examens biologiques sont normaux exceptés la vitesse de sédimentation (VS) qui est légèrement augmentée à 32 mm la première heure, la protéine C réactive (CRP) étant normale.
Les examens complémentaires sont peu significatifs mis à part l'électroencéphalogramme (EEG) qui objective un ***foyer de dysrythmie lent***, permanent, temporo-pariétal gauche. Le scanner cérébral sans injection de produit de contraste du 10/11/1999 est normal, de même que celui du 18/11 avec injection cette fois.
Elle est mise sous traitement antiœdémateux et sous Acétylsalicylate de DL-lysine 250. Par ailleurs, elle bénéficie de quelques séances de kinésithérapie.
L'équipe conclut à une lacune cérébrale dans le territoire sylvien gauche sur terrain hypertendu. A la demande de la famille, elle est transférée dans un hôpital proche de ses enfants le 19 novembre 1999.

Le 23 novembre 1999, elle est hospitalisée en neurologie à Nancy par son médecin traitant pour altération de l'état général, ***perte d'autonomie*** et ***troubles de la conscience*** d'apparition brutale.
L'examen clinique d'entrée ne montre aucune motricité spontanée, la patiente est aréactive avec une ***rigidité spastique*** et des ***tremblements généralisés*** prédominant à gauche. Puis les ***myoclonies*** apparaissent lors des manœuvres de réactivité douloureuse. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Il n'y a pas d'anisocorie ni de fièvre. Par contre, on

constate une déshydratation avec un pli cutané retrouvé. Le reste de l'examen est normal.
Sur le plan biologique, la VS est toujours augmentée à 26/60 et le fer sérique est diminué à 0,48 mg/l (valeurs normales : 0,6-2 mg/l).
La ponction lombaire retrouve un liquide céphalorachidien (LCR) limpide avec 5 cellules/mm^3, de nombreuses hématies, une protéinorachie à 0,45g/l, une glycorachie à 0,7g/l. La recherche bactériologique est négative.
L'EEG du 23/11/1999 montre des tracés totalement désorganisés avec disparition des fréquences physiologiques qui sont remplacées par une activité de la bande thêta ou delta bien voltée et répartie sur l'ensemble du scalp. On note aussi la survenue de nombreuses ***images d'ondes amples bi ou triphasiques*** survenant parfois de façon ***pseudopériodique*** surtout au niveau des dérivations antérieures. La réaction d'arrêt à l'ouverture des yeux n'est pas lisible. A certains moments, l'activité d'ondes triphasiques est très rapidement répétitive et beaucoup plus marquée. Il n'y a pas d'asymétrie significative. Ce tracé peut faire évoquer la possibilité d'une encéphalopathie spongiforme dans le contexte clinique.
L'EEG du 26/11/1999 retrouve un tracé caractérisé par une altération bilatérale du rythme de fond et par une ***activité lente delta pseudopériodique autour de 1 cycle/s***, mieux organisé sur l'hémisphère gauche que sur l'hémisphère droit. Cet aspect est en faveur d'un syndrome de Creutzfeldt-Jakob.

L'état de la patiente s'aggrave de jour en jour. Les troubles de marche s'intensifient, la patiente titube sans tomber puis chute sans pouvoir se relever. L'audition est diminuée à droite et les moments de lucidité deviennent transitoires. L'aggravation se poursuit progressivement. Madame D. décède le 1er décembre 1999.

Le diagnostic retenu est celui d'une ***forme postérieure de la MCJ dite forme de Heidenhain.***

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CERVEAU AUTOPSIE

1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique de cet hémisphère ne montre aucune anomalie et plus particulièrement, ni infarctus, ni cicatrice traumatique.

L'examen des sections verticofrontales épaisses de 1 cm ont été effectuées à partir d'un plan repère passant par le corps mamillaire. Leur examen ne révèle aucune anomalie et plus particulièrement ni lacune, ni infarctus, ni dilatation ventriculaire, ni atrophie corticale ou

sous-corticale.

Le locus coeruleus et la substantia nigra sont normalement pigmentés.

La terminaison carotidienne droite est libre, les artères ne sont pas athéromateuses.

2. Examen microscopique

L'examen microscopique met en évidence une spongiose discrète de la tête du noyau caudé et du thalamus. Sur les prélèvements isocorticaux, la spongiose est particulièrement importante sur les berges de la scissure calcarine où elle est associée à une gliose astrocytaire nette. Sur les prélèvements frontal et temporal, il existe une zone de spongiose confluente, en morula, associée à gliose astrocytaire faible. Sur le reste des prélèvements frontal et temporal, la spongiose et la gliose sont très discrètes. Dans le cervelet, il existe une très discrète spongiose de la couche moléculaire. La substantia nigra présente des dépôts mélaniques extracellulaires. Il n'a pas été vu de plaque quel qu'en soit le type.

Une immunohistochimie anti-PrP a été effectuée. Elle montre des positivités synaptiques sur les berges de la scissure calcarine, sur les prélèvements cérébelleux ainsi que des positivités vacuolaires dans la zone de morula du prélèvement frontal.

Une recherche de l'isoforme de la PrP résistante à la protéinase K a été réalisée par Western blot. Elle s'est avérée positive.

3. Conclusion

Cet aspect est en faveur d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme comporte des lésions de répartition essentiellement corticale.

V. DOSSIER N° 5

Monsieur B., âgé de 86 ans, est père de trois enfants. Par ailleurs, il est éleveur agriculteur.

A. ANTECEDENTS

- Maladie du poumon de fermier (maladie professionnelle)
- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance cardiaque compensée
- Arthrose diffuse

- Enfoncement thoracique en août 1989 par un taureau ayant entraîné de nombreuses fractures de côtes et du manubrium sternal nécessitant une ostéosynthèse antérieure et des transfusions

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis le 11 février 2000, M. B. présente des troubles du comportement à type d'***agressivité*** et d'***insomnie***, une déambulation avec un « air hagard », des pertes de mémoire, une ***désorientation temporo-spatiale***, des troubles de la concentration et une distractibilité, une difficulté à répondre à des questions simples, des propos décousus parfois même totalement incompréhensibles, des troubles visuels probablement des hallucinations (Taches, fleurs inexistantes), des ***myoclonies nocturnes***.

Il consulte mi-mars 2000. L'examen clinique nous apprend que la marche se fait à l'aide d'une canne depuis 7 ans. Il existe un ***élargissement du polygone de sustentation*** en raison de troubles de l'équilibre sans syndrome vestibulaire, une hémianopsie latérale homonyme gauche, un flapping trémor bilatéral prédominant à gauche. Le MMS est à 23/30 avec des difficultés concernant l'orientation temporo-spatiale, l'enregistrement et le rappel des apprentissages.

Le patient est hospitalisé le jour même en raison de l'existence d'un syndrome confusionnel.
Le lendemain, il présente une ***hémiparésie brachiale gauche*** associée à une ***paralysie faciale droite***. On suspecte une encéphalite infectieuse ou métabolique.
L'EEG montre un ***tracé asymétrique*** avec à gauche un tracé bien organisé quoique irrégulier et à droite, des fréquences physiologiques pratiquement absentes avec une ***activité lente thêta et delta*** moyennement voltée prédominant dans les régions pariéto-occipitales, partiellement réactive. La SLI est inefficace. L'HPN n'a pas été effectuée.
Le scanner cérébral du 15 mars est normal en dehors d'un décollement sous dural chronique.
Un nouveau scanner cérébral est effectué le 18 mars 2000 et retrouve le décollement sous-dural chronique ainsi que des lacunes thalamique et ventriculaire droites.
L'IRM cérébrale du 24/03/2000 observe un décollement sous-dural bilatéral. Par contre, il n'existe aucun argument en faveur d'une encéphalite herpétique.
Le sérodiagnostic de listériose est négatif.
La ponction lombaire montre une cytologie normale (moins de 5 cellules), une protéinorachie à 1,59g/l, une glycorachie à 0,64g/l. L'examen direct et la mise en culture

sont négatifs. Sur les prélèvements suivants, on constate une diminution de la protéinorachie à 1,75g/l puis à 0,80 en 15 jours.

Fin mars, la recherche de la ***protéine 14-3-3*** par Western blot est ***fortement positive.***
L'étude du gène de la PrP à la recherche de mutation est négative. Le génotype du codon 129 est methionine/methionine.

L'évolution est marquée par une aggravation progressive avec majoration des hallucinations, perte de la communication puis le patient sombre dans le coma avec myoclonies erratiques. Le patient décède le 23 avril 2000.

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CERVEAU AUTOPSIE

1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique externe de l'hémisphère gauche ne montre aucune anomalie et plus particulièrement ni infarctus cérébral, ni cicatrice traumatique.

L'examen des sections vertico-frontales montre une dilatation ventriculaire globale, une atrophie cortico-sous-corticale dominant sur le lobe temporal, avec élargissement de la vallée sylvienne. Il n'existe aucune autre anomalie et plus particulièrement, ni lacune, ni infarctus. Le locus coeruleus et la substantia nigra sont normalement pigmentés.
La terminaison carotidienne gauche est libre. Les artères ne sont pas athéromateuses.

2. Examen microscopique

L'examen microscopique a montré une spongiose massive de la tête du noyau caudé associée à une gliose astrocytaire nette. Il existe une spongiose nette associée à une gliose astrocytaire marquée des berges de la scissure calcarine. Sur les prélèvements corticaux frontaux et temporaux, la spongiose est beaucoup plus discrète ; elle est associée à une gliose astrocytaire. Dans l'hippocampe, il existe une spongiose du cortex entorhinal associée à une gliose astrocytaire et à quelques dégénérescences neurofibrillaires. Dans le cervelet, on note une discrète spongiose de la couche moléculaire. La substantia nigra comporte quelques pigments mélaniques extracellulaires. Il n'a pas été vu de plaques, quel qu'en soit le type.

Une immunohistochimie anti-PrP a été effectuée. Elle révèle des positivités synaptiques cérébelleuses, des positivités périvacuolaires sur une zone focale du prélèvement cortical.

Une recherche de l'isoforme de la PrP résistante à la protéinase K a été réalisée par Western blot et s'est avérée positive.

3. Conclusion

Cet aspect est en faveur d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme comporte des lésions de répartition essentiellement cortico-striatale, sans plaque.

VI. DOSSIER N° 6

Madame M., âgée de 62 ans est mère de trois enfants et a travaillé ponctuellement dans la vente.

A. ANTECEDENTS

Ses antécédents sont marqués par :
- une rectocolite hémorragique traitée par PENTASA depuis 1991
- une polypectomie par voie endoscopique en 1989
- une hypertension artérielle essentielle non traitée
- un épisode de bronchite spastique en 1998 suivie d'un sevrage tabagique

Dans les antécédents maternels, on note un cancer colique.

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

Les premiers signes cliniques ont débuté en novembre 2000 par une ***somnolence*** et des ***troubles de l'équilibre*** associés à une ***diplopie intermittente***. Un accident vasculaire cérébral dans le territoire vertébro-basilaire est suspecté. Le bilan cardiologique est normal. L'échodoppler des vaisseaux du cou est normal, de même que le scanner cérébral et la biologie.

Du 27 décembre 2000 au 9 janvier 2001, la patiente est hospitalisée en neurologie à Nancy pour majoration des troubles de l'équilibre.
L'examen neurologique observe une ***marche ataxique***, sans déficit sensitivo-moteur, hormis des ***dysesthésies*** du membre supérieur gauche non systématisées. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Par ailleurs, il existe un ***ralentissement intellectuel*** avec perte de toute initiative sans altération caractérisée.
Le bilan biologique ne montre qu'un discret syndrome inflammatoire associé à une discrète

cytolyse hépatique (ALAT à 66 U/l, ASAT normale). Les sérologies VIH et syphilitique sont négatives.
La ponction lombaire est normale.
Deux EEG ont été réalisés et sont revenus normaux.
L'électromyogramme montre une discrète axonopathie.

Du 16 au 24 janvier 2001, Mme M. est de nouveau hospitalisée pour aggravation des troubles de la marche et apparition d'une symptomatologie psychiatrique comportant des hallucinations et des propos interprétatifs. L'examen clinique est inchangé.
L'EEG est toujours normal.
L'IRM cérébrale montre de multiples anomalies du signal surtout dans la substance blanche d'origine probablement vasculaire.
Elle est transférée dans un service de psychologie médicale.

Du 12 au 13 février 2001, elle est réadressée en neurologie pour éliminer une cause organique. L'examen clinique est identique et l'EEG normal. Elle est donc réadmise en psychiatrie.

En mars 2001, on assiste à une aggravation neurologique ce qui a fait écarter une origine psychiatrique et la patiente est de nouveau transférée en neurologie.

A l'entrée, l'examen objective un ***tétrasyndrome pyramidal***, un ***syndrome cérébelleux*** statique et cinétique avec majoration de la dysarthrie, une hypertonie oppositionniste, une ***atteinte cognitive***, une paralysie de la latéralité du regard sans nystagmus, des troubles de la déglutition et une ***dégradation progressive de l'autonomie*** avec grabatisation et troubles sphinctériens. Devant ce tableau, on évoque un syndrome paranéoplasique.
La biologie standard est normale ainsi que la ponction lombaire.
La recherche des anticorps anti-nucléaire est positive (1/8000). Les autres anticorps sont absents.
Le scanner cérébral montre une atrophie cérébelleuse modérée, une lésion de la substance blanche de type vasculaire pédonculaire, cérébelleuse et périventriculaire à la jonction sous-corticale.
Par contre, l'IRM cérébrale met en évidence un ***hypersignal bilatéral au niveau des noyaux caudés et des putamen*** dans les séquences pondérées T2 et FLAIR. Cet aspect est caractéristique de la MCJ.
L'EEG est globalement ralenti sans signe en foyer ni élément pointu.

La recherche d'une néoplasie a mis en évidence un bourgeon tumoral obstruant quasi complètement le tronc intermédiaire de la bronche souche droite et qui s'est avéré être, à l'histologie, une tumeur carcinoïde. Le bilan d'extension est négatif.

En mars 2001, la patiente subit l'exérèse de la tumeur par thoracotomie droite avec réimplantation-anastomose des lobes moyen et inférieur (sans exérèse parenchymateuse). Dans les suites, elle présente une insuffisance rénale aiguë sur encombrement bronchique majeur avec hypercapnie secondaire à une infection bronchique à staphylocoque et candida dont l'évolution a été favorable en réanimation respiratoire.

En mai 2001, elle est retransférée en réanimation respiratoire pour insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une intubation.
L'examen neurologique montre une altération de l'état général avec aggravation neurologique devant des mouvements anormaux, une absence de réaction aux stimulations nociceptives, une hypertonie oppositionniste. Le réflexe cutanéo-plantaire est indifférent à droite et en flexion à gauche.

L'altération de l'état général se poursuit et Mme M. décède le 23 mai 2001.

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CERVEAU AUTOPSIE

1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique externe de l'hémisphère gauche révèle aucune anomalie significative et plus particulièrement, ni infarctus cérébral ni cicatrice traumatique.

L'examen des sections vertico-frontales montre une dilatation ventriculaire globale et une atrophie corticale et sous-corticale prédominant sur le lobe temporal. Il n'existe aucune autre anomalie et plus particulièrement, ni infarctus ni lacune.
Le locus coeruleus et la substantia nigra sont normalement pigmentés.
La terminaison carotidienne gauche est libre. Les artères ne sont pas athéromateuses.

2. Examen microscopique

L'examen microscopique met en évidence une spongiose massive de la tête du noyau caudé associée à une gliose astrocytaire nette. Le thalamus est également touché. Sur les prélèvements isocorticaux, la spongiose est moins importante et prédomine sur les couches profondes. Dans l'hippocampe, on note une spongiose dès le champ CA1-subiculum. Elle est

particulièrement nette et associée à une gliose astrocytaire dans le cortex entorhinal. A noter quelques dégénérescences neurofibrillaires dans ces mêmes régions. Dans le cervelet, il existe une spongiose nette de la couche moléculaire, une diminution des cellules des grains. Dans la substantia nigra, on note de nombreux pigments mélaniques extra-cellulaires, ainsi qu'une discrète spongiose.

On note également une prolifération vasculaire avec congestion, gliose et discrète spongiose du corps mamillaire ainsi qu'un état criblé du pallidum.

L'immunohistochimie anti-PrP montre des positivités synaptiques et périvacuolaires sur le prélèvement cortical frontal et des positivités synaptiques et granulaires focales sur le prélèvement cérébelleux. Il n'a pas été vu de plaque, quelque soit le type.

La recherche de l'isoforme de la PrP résistante à la protéinase K a été effectuée par Western Blot. Elle s'est avérée positive.

3. Conclusion

Il s'agit d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme comporte des lésions de répartition cortico-striato-limbo-cérébelleuse, sans plaque. Aucun argument en faveur d'une nouvelle variante n'a été constaté. A noter la présence de lésions témoignant d'une encéphalopathie de Wernicke-Korsakoff terminale.

VII. DOSSIER N°7

Mme B., âgée de 62 ans, est mariée, mère de deux enfants, sans profession.

A. ANTECEDENTS ET TRAITEMENT

Ses antécédents sont marquées par :

- une dépression depuis 10 ans non traitée
- une hypertension artérielle labile
- une appendicectomie
- une cholécystectomie
- un nodule du sein opéré
- une hernie discale

Son traitement comporte :

Piracétam 800 : 3/jour

Bipéridène : 1/2cp matin et midi

Acétylsalicylate de DL-lysine 160 : 1/jour

Venlafaxine : 2/jour (mais hallucinations visuelles)

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

Les premiers signes débutent en juillet 2001 avec ***troubles de la mémoire***, désorientation, ***tremblements***, ***troubles de l'équilibre et de la marche*** responsables de nombreuses chutes. Ces symptômes sont d'aggravation progressive. Une IRM réalisée à ce moment là, retrouve des lésions de la substance blanche en faveur de phénomènes ischémiques.

La patiente est hospitalisée du 4 au 11 septembre 2001 en neurologie à Nancy pour bilan devant l'aggravation des symptômes. Le traitement a été arrêté une semaine avant.
L'examen clinique retrouve une marche à petits pas avec tendance à l'antépulsion et une grande appréhension de la chute. Il n'y a pas de déficit sensitivomoteur. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, diffus et symétriques. Les réflexes cutanéo-plantaires sont indifférents. On ne note pas de syndromes cérébelleux, pyramidal ou extrapyramidal, ni de myoclonies. Les paires crâniennes sont normales. Par ailleurs on constate un tremblement d'attitude associé à une apraxie motrice. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Le MMS se chiffre à 19/30.
Un bilan biologique est réalisé avec numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, protéine C réactive, bilan hépatique et rénal, crase, électrophorèse des protéines plasmatiques, vitamine B12 et folates, hormones thyroïdiennes, sérologies hépatite A, B, C, sérologies VIH et syphilitique, cuprémie, cuprurie, céruléoplasminémie, ALA déshydrase globulaire, anticorps anti-neuronaux et anti-nucléaire. Ce bilan s'est avéré strictement normal.
La ponction lombaire est sans particularité. La recherche de la ***protéine 14-3-3*** est ***négative***.
A l'EEG, le tracé est sans anomalie notable avec un rythme de fond à 9 c/s, moyennement volté, bien organisé, symétrique, de bonne réactivité à l'ouverture des yeux. On ne retrouve pas de signe en foyer ni d'éléments pointus.
La patiente sort du service avec pour traitement du Bromazépam 1/4 cp 3fois /jour.

Elle est revue en consultation mi-octobre en neurologie et signale l'apparition de ***troubles du sommeil*** avec réveil en milieu de nuit. Un traitement par antidépresseur (Tianeptine 12,5 : 2/jour) a été introduit entre temps.
L'examen clinique montre l'apparition d'un ***syndrome cérébelleux*** et d'un tremblement de repos. Il existe toujours une ***ataxie de la marche importante***.

Le bilan neuropsychologique retrouve des troubles majeurs de la mémoire portant sur les faits anciens, associés à des difficultés d'apprentissage et des troubles de l'attention. Des hallucinations visuelles sont également constatées au moment du test. Il existe par ailleurs une anxiété importante sans syndrome dépressif.
A ce moment là, on évoque deux diagnostics : une MCJ ou une démence à corps de Lewy diffus.

Une nouvelle hospitalisation est prévue en novembre 2001 pour complément de bilan étiologique. On constate une aggravation des troubles précédents.
Sur le plan clinique, il existe une ***astasie*** et une ***abasie*** en rapport avec des troubles majeurs de l'équilibre, un syndrome cérébelleux statique et dynamique, un ***syndrome extrapyramidal*** avec tremblement de repos et d'attitude et roue dentée bilatérale. Il n'y a pas de déficit sensitivo-moteur. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs aux membres supérieurs, faibles aux membres inférieurs. Le reste de l'examen est inchangé.
L'EEG révèle un ***tracé discrètement ralenti*** avec ***quelques éléments plus lents thêta***, intermittents, visibles dans les dérivations temporales de façon bilatérale. Il n'y a pas d'activité périodique ni de graphoéléments paroxystiques.
La ponction lombaire est sans particularité.
La recherche de la ***protéine 14-3-3*** est cette fois qualifiée de ***positif faible***. Le diagnostic de MCJ est fortement suspecté.

Le patient est hospitalisé du 6 au 9 février 2002 pour bilan de contrôle. La ***dégradation des fonctions supérieures*** est de plus en plus conséquente avec une ***dépendance complète***.
L'examen clinique est inchangé. Le MMS est à 13/30 (perte de 6 points).
L'IRM constate de multiples ***hypersignaux de la substance blanche*** frontale et insulaire bilatérale en séquence pondérée T2 et FLAIR, associés à des ***hypersignaux des noyaux caudés et des putamens*** droits et gauches. Cet aspect est compatible avec une MCJ.
La biologie standard est normale. Un bilan immunologique complet est réalisé avec recherche d'anticorps anti-nucléaire, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse, anti Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-SN-myeline, anti-neuronaux, anti-thyréostimuline, anti-peroxydase. Ce bilan est strictement négatif.
La ponction lombaire est toujours normale.
La recherche de la ***protéine 14-3-3*** est ***positive***. Le diagnostic de MCJ est confirmé.

En mai 2002, on observe une aggravation de l'état neurologique avec un ***déficit moteur*** des membres inférieurs rendant les transferts difficiles, une ***spasticité des membres***, une

tendance au mutisme, une attitude catatonique des membres supérieurs qui cède lorsqu'on s'adresse à elle, un globe vésical nécessitant un sondage.
L'EEG retrouve un tracé caractérisé par une ***disparition bilatérale du rythme de fond*** et une ***activité lente delta*** à front raide survenant de manière ***pseudopériodique*** et intermittente, intriquée à des éléments lents plus rapides et intermittents. Cet aspect est en faveur d'une MCJ.

Mi-août, l'état général se dégrade avec anorexie, troubles de la déglutition et fausses routes qui s'aggravent de plus en plus. L'évolution est rapidement défavorable avec troubles importants de la conscience et pneumopathie d'inhalation fatale conduisant au décès le 5 septembre 2002.

C. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU CERVEAU AUTOPSIE

1. Aspect macroscopique

L'examen macroscopique de l'hémisphère ne montre aucune anomalie significative, plus particulièrement ni infarctus cérébral ni cicatrice traumatique.

L'examen des sections vertico-frontales épaisses effectuées à partir d'un plan repère passant par le corps mamillaire, montre une discrète dilatation ventriculaire. Il n'existe aucune autre anomalie (pas d'infarctus ni de lacune).

2. Aspect microscopique

L'examen met en évidence une spongiose massive des noyaux gris centraux, de tous les prélèvements isocorticaux, dans l'hippocampe, associée à une gliose astrocytaire. Dans le cervelet, il existe une spongiose de la couche moléculaire, une raréfaction des grains et de nombreuses plaques de type Kuru.

L'immunohistochimie anti-PrP montre des positivités périvacuolaires et synaptiques, prédominant dans la couche profonde sur le prélèvement cortical frontal ; des positivités synaptiques, granulaires focales et de nombreuses plaques de type Kuru dans le cervelet.

La recherche de la forme résistante de la protéine du prion est positive par Western blot.

3. Conclusion

Il s'agit d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette forme comporte des lésions de répartition cortico-striato-cérébelleuse, avec spongiose confluente en morula et plaques de type Kuru dans le cervelet. Aucun élément en faveur d'une nouvelle variante de la maladie n'a été constaté. A noter la présence de lésions témoignant d'une encéphalopathie de Wernicke-Korsakoff terminale.

VIII. DOSSIER N°8

Madame M., âgée de 78 ans est mariée, mère de quatre enfants, sans profession.

A. ANTECEDENTS

Ses antécédents sont marqués par :
- une bronchite chronique obstructive
- une insuffisance thyroïdienne traitée
- une appendicectomie

B. HISTOIRE DE LA MALADIE

Le 30 juillet 2002, Mme M. présente une perte de connaissance brutale suivie d'un ***état de mal convulsif*** avec déviation du regard vers la gauche. Elle est prise en charge initialement par l'hôpital Legouest à Metz puis par le centre hospitalier François Maillot à Briey. Le scanner cérébral initial est normal.
Quelques jours après l'épisode initial, on constate la survenue de nouvelles crises convulsives associées à une hémiparésie gauche et à des troubles de la conscience. Le scanner cérébral met en évidence une petite image ischémique sylvienne droite. Le bilan cardiovasculaire retrouve une image thrombotique intéressant les sigmoïdes aortiques. Un traitement par anticoagulant est débuté.
L'évolution est marquée par la récupération du déficit au niveau du membre inférieur mais il persiste un déficit flasque du membre supérieur gauche.

Devant la persistance des troubles de la conscience, une consultation neurologique est demandée : l'examen montre une somnolence et un oppositionisme. Le visage est crispé avec fermeture des yeux à chaque ouverture forcée des paupières. Il n'y a pas de paralysie faciale ni de syndrome méningé. L'oculomotricité est inexplorable. Le déficit flasque du membre supérieur gauche est toujours présent associé à une aréflexie ostéo-tendineuse. Il n'y

a pas de signe de Babinski.
L'EEG révèle des ***décharges paroxystiques*** aboutissant à la mise en route d'un traitement anticonvulsivant par Clonazépam. Le tracé de contrôle du lendemain constate une raréfaction de l'activité paroxystique. Le ***rythme de base reste ralenti*** à 6-7c/s (rythme thêta), irrégulier, mal modulé, de faible voltage, symétrique. Il est sous-tendu par des ***rythmes lents thêta et delta irréguliers***, d'amplitude moyenne, de morphologie très variable, symétriques.

La patiente est transférée en neurologie à Nancy le 7 août 2002 devant la persistance de troubles majeurs de la conscience. A l'admission, Mme M. est inconsciente, réactive seulement à la douleur. La température est à 38,8°. L'examen neurologique est inchangé. L'auscultation pulmonaire retrouve des crépitants aux bases associés à des oedèmes des membres inférieurs.
La ponction lombaire à l'entrée est sans particularité.
La recherche de la ***protéine 14-3-3*** est ***négative***.
La biologie standard montre un syndrome inflammatoire. Le bilan thyroïdien est perturbé avec TSH augmentée et T4 normale (le traitement par Lévothyroxine sodique a été arrêté), les anticorps anti-thyroïdiens sont normaux. Les sérologies VIH, hépatite A et C sont négatives. Celle de l'hépatite B révèle une atteinte ancienne.
L'EEG constate un ralentissement diffus surchargé de quelques ***graphoéléments di ou triphasiques prenant parfois un aspect pseudopériodique***. Il n'y a pas d'éléments en faveur d'un état de mal épileptique.

L'évolution est marquée par l'amélioration du syndrome inflammatoire sous antibiotiques, l'amélioration de la vigilance lors de l'allégement du traitement sédatif par Clonazépam concomitant à l'introduction de la Gabapentine. Le déficit est toujours persistant. Par contre, on observe la survenue d'une ***cécité corticale*** complète et d'une ***altération des fonctions supérieures***.

La ponction lombaire, réalisée fin août, est toujours normale mais, cette fois-ci, la recherche de la ***protéine 14-3-3*** est ***positive***.

L'EEG du 21/08/2002 montre une focalisation lente postérieure droite sur un rythme de fond lent, composé de nombreux éléments thêta largement distribués, intriqués à des rythmes plus rapides de type alpha ; l'ensemble étant bloqué par l'ouverture des yeux.

Le tracé du 27/08/2002 est caractérisé par un rythme de fond faiblement volté, non réactif à l'ouverture des yeux avec des ondes lentes bilatérales.

L'EEG du 25/09/2002 observe un tracé globalement et fortement ralenti dont les rythmes physiologiques habituels ne sont pas visibles et sont remplacés par une ***activité plus lente thêta et delta*** sans organisation spatiale précise. Il faut noter la survenue par intermittence ***d'ondes lentes à front raide, biphasiques***, prenant parfois un aspect pointu, prédominant dans les dérivations antérieures, avec parfois un ***aspect pseudopériodique***. Il n'y a pas d'asymétrie nette, ni de réactivité aux différentes stimulations sensorielles. Ce tracé est compatible avec une MCJ en phase d'état.

Le tracé du 10/10/2002 est marqué par la tendance à la ***bilatéralisation des anomalies amples et pointues, bi ou triphasiques subcontinues, pseudopériodiques*** et donnant un aspect tout à fait évocateur d'une MCJ sporadique.

Le 16 octobre 2002, la patiente est transférée en soins palliatifs à Briey et décède le 21 janvier 2003 alors que l'état clinique est stable.

L'autopsie sera refusée par la famille.

PARTICULARITES DE NOS OBSERVATIONS

Le cas clinique n°1 est une forme iatrogène périphérique de la MCJ liée à l'hormone de croissance extractive ; il présente toutes les caractéristiques de cette forme. L'âge de début (31ans) et la durée d'évolution (13 mois) sont dans la moyenne. La symptomatologie clinique de début et de la phase d'évolution sont caractéristiques de cette forme, en particulier les troubles du comportement, la fatigabilité et le tremblement à la phase initiale suivie de l'apparition du syndrome cérébelleux et pyramidal. La démence peu marquée est typique.

Les examens complémentaires sont peu contributifs. L'EEG ne montre que des tracés ralentis sans éléments bi ou triphasiques pseudopériodiques caractéristiques. L'IRM ne met en évidence que des anomalies de signal aspécifiques. La protéine 14-3-3 est négative. L'analyse génétique ne retrouve aucune mutation qui pourrait être à l'origine de la MCJ ; il ne s'agit pas d'une forme familiale. Enfin, l'examen neuropathologique retrouve les lésions typiques de la MCJ (spongiose, raréfaction neuronale et gliose astrocytaire) avec une localisation cérébelleuse contenant de nombreuses plaques de type Kuru, ce qui est typique de la forme iatrogène périphérique.

Par ailleurs, il a reçu de l'hormone de croissance extractive pendant la période considérée à risque (janvier 1984-juin 1985).

Les sept autres cas, excepté le cas n°8, sont des formes sporadiques certaines de la MCJ puisqu'elles ont été confirmées par l'examen neuropathologique ; le cas n°8 est un cas probable, l'autopsie ayant été refusée par la famille. L'âge de début de ces cas est compris entre 60 et 86 ans. La durée d'évolution varie de 2 à 11 mois. Ces valeurs sont dans la moyenne. Par contre, certains cas sont originaux de part leur mode de début.

Signes de début	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6	Cas n°7	Cas n°8
Pseudo-ischémie cérébrale	-	+	+	-	-	+	-	-
Syndrome cérébelleux	+	-	+	-	+	-	-	-
Troubles visuels	-	-	-	+	-	+	-	-
Troubles du sommeil	+	-	-	-	-	+	-	-
Troubles intellectuels	-	-	-	-	+	-	+	-
Troubles de la marche	-	-	-	-	-	-	+	-
Etat de mal épileptique	-	-	-	-	-	-	-	+

Mode de début des différents cas cliniques de Nancy entre 1999 et 2002

Comme nous pouvons le voir, trois cas se révèlent par un pseudo-accident vasculaire cérébral. Ce diagnostic initial est remis en cause devant l'évolution et l'enrichissement du

tableau clinique. Le cas n°8 débute par un état de mal épileptique, symptôme rarement observé dans la MCJ sporadique. Les autres modes de début sont plus fréquemment rencontrés.

Les signes cliniques de la phase d'état sont classiques ; les troubles visuels, les troubles de la marche, les syndromes cérébelleux et pyramidal, les mouvements anormaux, les myoclonies et les troubles du langage sont fréquents mais non constants. La démence est le seul signe rencontré dans tous les cas de MCJ sporadique.

Signes cliniques	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
Démence d'évolution rapide	-	+	+	+	+	+	+	+
Syndrome cérébelleux	+	-	+	-	-	+	+	-
Atteinte des nerfs oculomoteurs	-	-	+	-	-	+	-	-
Syndrome pyramidal	-	+	+	+	+	+	+	+
Syndrome extrapyramidal	-	-	+	+	-	-	+	-
Crises d'épilepsie	-	+	-	-	-	-	-	+
Myoclonies	+	+	-	+	+	-	-	-
Troubles du langage	-	+	+	-	+	+	+	-
EEG caractéristique	-	+	-	+	-	-	+	+
IRM caractéristique	-	NR	-	NR	-	+	+	-
IRM: Anomalie de la SB	+	NR	+	NR	-	-	-	+
Protéine 14-3-3 + dans le LCR	-	+	+	NR	+	NR	+	+
Histologie caractéristique à l'autopsie	+	+	+	+	+	+	+	NR

Les signes cliniques et paracliniques rencontrés selon les différents cas.
(SB :substance blanche, + :présent, - :absent, NR :non rapporté)

Sur le plan biologique, le bilan standard est souvent sans particularité ainsi que le bilan immunologique montrant l'absence de réaction inflammatoire de l'organisme dans cette maladie. La ponction lombaire apporte peu d'information. La protéine 14-3-3 est positive dans tous les cas ou finit par le devenir si elle ne l'est pas au début.

L'EEG est caractéristique de la forme sporadique dans 4 cas sur 7 et l'IRM dans 2 cas sur 5 (dans deux cas, l'IRM n'a pas été effectuée). Ces examens peuvent être négatifs dans la MCJ. Seul l'examen anatomopathologique permet un diagnostic de certitude. Néanmoins, la protéine 14-3-3, l'EEG et l'IRM peuvent, s'ils sont positifs, faire évoquer le diagnostic de MCJ avant le décès. Ils sont pris en compte dans les critères de Masters qui seront revus ultérieurement.

L'analyse de ces cas Nancéens va nous permettre maintenant d'évoquer plus précisément les caractéristiques physiopathologiques, épidémiologiques et cliniques de la MCJ et de ses différentes formes.

PHYSIOPATHOLOGIE

I. HISTORIQUE DE LA DECOUVERTE DU PRION

Stanley B. Prusiner a déclenché, il y a une quinzaine d'années, une vague de scepticisme en proposant que des protéines puissent être les agents infectieux responsables des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST). Cette découverte lui a valu le prix Nobel de médecine en 1997.

C'est en 1972, suite au décès de l'un de ses patients, atteint de la MCJ, qu'il commence à s'intéresser aux maladies à prions. Il apprend, en lisant les articles, que ces maladies sont transmissibles par injection d'extraits de cerveaux contaminés dans le cerveau d'animaux sains. Les infections semblent dues à un virus lent que personne n'a réussi à isoler. Par ailleurs, dans l'un de ces articles, Tikvah Alper, de l'hôpital Hammersmith à Londres, indique que l'agent causal de l'encéphalopathie spongiforme du mouton semble dépourvu d'acides nucléiques. En effet, alors que ces molécules sont généralement dégradées par les rayonnements ultra-violets ou ionisants, des extraits de cerveaux infectés conservent leur pouvoir infectieux. Donc, l'agent causal serait dépourvu à la fois d'ADN et d'ARN ; il ne s'agit ni d'un virus, ni d'aucun autre micro-organisme.

Dès 1974, il cherche à extraire l'agent infectieux de cerveaux de moutons atteints d'encéphalopathie spongiforme malgré l'échec de nombreux chercheurs. En 1982, il réussit à produire des extraits de cerveaux de hamster, composés presque exclusivement de l'agent infectieux. La technique employée par S. Prusiner pour obtenir l'agent purifié de la tremblante associe une ultracentrifugation poussée et l'exposition du sédiment obtenu à une protéinase K qui conduit à une digestion limitée de ce sédiment. Du sédiment non digéré est extraite une protéine de poids moléculaire (PM) 27 à 30 kilodaltons (kD). Cette protéine 27-30 est retrouvée dans tous les extraits purifiés de la tremblante et s'avère être infectante par elle-même ; elle est baptisée PrP27-30 par S.B. Prusiner. Puis cette protéine est séquencée, les 15 acides aminés N terminaux sont identifiés, ce qui permet de découvrir que la PrP 27-30 est le produit de l'hydrolyse partielle par la protéinase K d'une protéine plus volumineuse, de PM 33 à 35 kD dont la séquence complète est ensuite établie. Cette protéine 33-35 est baptisée PrPsc (pour scrapie) ou encore PrPres pour sa résistance partielle à la protéinase.

Parallèlement, la mise en évidence de l'ARNm de la PrP dans les tissus et cerveaux sains non infectés, conduit à la découverte d'une forme cellulaire normale de la PrP 33-35, baptisée PrPc (pour cell) que S.B. Prusiner soumet à de multiples tests.
Les résultats montrent que cet agent ne contient pas d'acides nucléiques et est constitué d'une protéine. Il conclut à l'absence d'ADN et d'ARN car, comme T. Alper, il a observé que les opérations qui dégradent les acides nucléiques ne réduisent pas le pouvoir infectieux ; alors que les méthodes qui dénaturent et dégradent les protéines diminuent le pouvoir infectieux. Il introduit alors le terme de « prion » (« proteinaceous infectious particle » pour particule protéique infectante) afin de distinguer cette classe d'agents infectieux des divers agents pathogènes connus. Peu après, il confirme que les prions contiennent une protéine unique qu'il nomme PrP pour « protéine du prion. »

Les instructions génétiques qui déterminent la séquence d'acides aminés de la protéine du prion seraient, soit portées par un segment d'ADN transmis avec la PrP et que l'on ne sait pas détecter, soit contenues dans un gène localisé sur un chromosome cellulaire. La réponse à cette interrogation fut apportée en 1984 par l'identification des 15 acides aminés qui forment l'une des extrémités de la PrP. Grâce à des sondes d'ADN préparées à partir de cette extrémité, S.B. Prusiner essaye de repérer, dans une cellule de mammifères, un éventuel gène de la PrP. Grâce à ces sondes, B. Oesch, de l'Université de Zurich, montre que des cellules de hamsters contiennent effectivement un gène codant la PrP. Puis on découvre que ce gène est également présent dans les cellules de souris. Ces travaux aboutissent à l'isolement d'un gène localisé sur les chromosomes des hamsters, des souris et des hommes. Qui plus est, les animaux normaux fabriquent la protéine du prion sans être malade. La PrP ne peut donc pas être responsable des maladies à prions, à moins que cette protéine ne soit produite sous deux formes, une inoffensive et une autre qui déclenche la maladie. Ce qui est le cas. En effet, la PrP présente dans les cerveaux infectés résiste aux protéases, les enzymes cellulaires qui dégradent les protéines. S.B. Prusiner suppose que la PrP normale, inoffensive, est sensible à la dégradation. Un de ses collègues identifie cette forme. On en conclut donc que la protéine du prion responsable de la maladie est une variante de la protéine normale. Il nomme alors la protéine normale « protéine du prion cellulaire » (PrPc), et la forme infectieuse résistante aux protéases, « protéines du prion de la tremblante » (PrPsc pour scrapie). Il existe une autre nomenclature basée sur les propriétés biochimiques désignant la forme sensible aux protéases par PrPsen et la forme résistante par PrPres.

En ce qui concerne la transmission héréditaire, afin de démontrer que ces protéines transmettent la maladie, il aurait fallu injecter les protéines à des animaux et déclencher une

encéphalopathie spongiforme, ces protéines étant fabriquées en utilisant le gène de la protéine du prion. Cependant, ce programme n'est pas réalisable du fait de la difficulté à produire des quantités suffisantes de protéine du prion, la protéine produite étant, par ailleurs, la forme cellulaire normale.

Une autre voie de recherche permet à l'équipe de S.B. Prusiner de démontrer que les prions transmettent la tremblante du mouton sans l'intervention d'acides nucléiques. Les maladies humaines analogues à la tremblante semblent être héréditaires dans quelques familles. Les prions peuvent-ils être responsables des maladies héréditaires aussi bien que des maladies transmissibles ? En 1988, des clones de cellules contenant un gène de protéine du prion provenant d'un homme atteint de la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, sont obtenus. Lorsque l'équipe compare ces gènes avec ceux codant la PrP d'une population saine, elle trouve une petite anomalie, nommée mutation ponctuelle : une unique paire de bases sur plus de 750 a été remplacée par une autre provoquant la substitution de l'acide aminé leucine par l'acide aminé proline dans la protéine du prion. Cette mutation est retrouvée dans les gènes d'un grand nombre de patients atteints de cette maladie ainsi que dans les familles touchées. Il existe donc un lien génétique entre cette mutation et la maladie, ce qui laisse supposer que la mutation est responsable de la maladie. Par la suite, de nouvelles mutations ont été découvertes dans les familles atteintes de maladies héréditaires à prion ; pour certaines de ces mutations, une relation de cause à effet a pu être montrée.

La découverte de ces mutations a permis de confirmer qu'aucun acide nucléique, qui aurait assuré la multiplication des protéines, ne leur est associé. Dès lors, on a pu créer des souris génétiquement modifiées portant un gène de protéine du prion muté. Le gène muté a déclenché une encéphalopathie spongiforme chez les animaux transgéniques ; des extraits de cerveau de ces animaux ont infecté des animaux sains ce qui prouve que la protéine codée par le gène muté est responsable de la transmission de la maladie.

A. ASPECTS GENETIQUES

On a donc vu que les maladies à prions sont des maladies infectieuses transmissibles mais les possibilités de transmission dépendent, en partie, de facteurs propres à l'hôte. Ainsi la transmission expérimentale est beaucoup plus facile lorsque l'animal malade et l'animal inoculé sont de la même espèce : ce concept de « barrière d'espèce » est un des premiers éléments qui a permis de soupçonner le rôle probable des facteurs génétiques.

La protéine du prion qui s'accumule dans le tissu nerveux des animaux inoculés est une protéine codée par l'hôte lui-même, différente de la souche inoculée. Ainsi, la maladie est transmise par une souche infectieuse codée par le donneur, mais la protéine qui s'accumule chez le receveur est codée par son propre gène.

B. LE GENE DE LA PRP

Le gène de la PrP est un gène cellulaire simple qui fut localisé et séquencé en 1985-86 ; il fut baptisé PRNP chez l'homme, prn-p chez la souris, et PrP-gène pour les autres espèces animales.

Chez l'homme, ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 20. Il est composé de 2 exons, 1 petit codant pour la séquence 5' leader de l'ARN messager de la PrP et un beaucoup plus long codant pour la PrP ; d'un promoteur et d'un intron de 10 kilobases séparant l'exon 5' et le promoteur de l'exon codant.

La longueur de la séquence codante de l'exon 2 représente au moins 85 % de la longueur totale de l'ARN ; elle est constituée de 2350 paires de bases (pb). La première moitié de la région codante contient 170 pb avec une majorité de nucléotides guanine/cytosine. Par ailleurs, la séquence comporte plusieurs répétitions. Il existe une certaine variabilité dans le nombre des copies de répétition, en général 5 ; un plus grand nombre de copies altère considérablement la protéine induite et l'association de 10 copies ou plus peut s'observer dans certaines formes de MCJ familiale et dans le SGSS.

Le rôle de l'exon 1, dans la régulation de la synthèse de la PrP, est encore inconnu ; de même que la fonction exacte du promoteur et de l'intron dont le rôle pourrait être plus important que prévu.

Il faut encore noter l'existence d'un polymorphisme normal dans la séquence codante du gène et donc dans la séquence des acides aminés de la PrP. Certains d'entre eux semblent dépourvus de signification, mais d'autres, en particulier le codon 129, jouent très probablement un rôle dans la durée d'incubation de la maladie, sa rapidité d'évolution et son expression clinique.

C. LES DIVERSES ANOMALIES DU GENE DE LA PROTEINE DU PRION

Elles ont été décrites pour la première fois en 1989 et peuvent siéger dans des zones transcrites ou non transcrites du gène PRNP. Certains de ces génotypes semblent

correspondre à des phénotypes communs, c'est à dire à des maladies apparemment « typiques » ; d'autres semblent avoir au contraire une expression phénotypique un peu différente avec des caractères inhabituels de la maladie.

Presque toutes les mutations individualisées sont considérées comme causales et concernent des maladies familiales, SGSS, IFF et les 5 à 6 % de formes familiales de la MCJ. Toutes ces mutations sont hétérozygotes et se transmettent sur un mode dominant.

Au contraire, dans les formes apparemment sporadiques, très peu de mutations ont été découvertes mais il semble que le polymorphisme du gène joue un rôle notable, notamment celui du codon 129. Il en est de même pour les formes iatrogènes de la MCJ et pour le Kuru.

1. Les anomalies et leur génotype

Actuellement, 3 types d'anomalies du gène ont été répertoriés : les mutations, les insertions et les délétions.

a. Les mutations

Les mutations ponctuelles correspondent au changement d'une base au niveau de l'ADN, entraînant le remplacement d'un acide aminé par un autre au sein de la protéine du prion ou l'arrêt de sa synthèse.

Les mutations suivantes vont déterminer un phénotype SGSS :

- 102 proline → leucine
- 117 alanine → valine
- 145 tyrosine → stop
- 198 phénylalanine → sérine
- 217 glutamine → arginine

Les mutations suivantes vont déterminer un phénotype MCJ :

178 acide aspartique → asparagine
180 valine → isoleucine
200 acide glutamique → lysine
210 valine → isoleucine
232 méthionine → arginine

La mutation suivante va déterminer un phénotype IFF : 178 acide aspartique → asparagine

Enfin la mutation 105 proline → leucine est associée à la paraparésie spastique avec démence qui, pour certains, n'est en fait qu'une variation symptomatique du SGSS.

b. Les insertions

Les insertions de séquences répétitives sont formées par la répétition en nombre variable (2 à 9) de séquences codant un motif octapectidique situé dans la partie N terminale du gène, entre les codons 51 et 91. Elles sont donc de longueur variable et comportent de 96 à 216 paires de bases.

Elles sont toutes familiales avec une distribution géographique assez ubiquitaire. Elles impriment quelques atypies cliniques et neuropathologiques avec dans l'ensemble des maladies plus précoces et évoluant plus lentement sur quelques années.

Aucune de ces insertions n'a été retrouvée dans plus d'une famille et le nombre des répétitions paraît stable d'une génération à l'autre.

c. Les délétions

Les délétions qui réalisent une perte de matériel génétique, sont infiniment plus rares et représentent moins de 10%. Elles ont toutes été localisées dans la région du gène codant pour les octapeptides répétés, et ne modifient pas le cadre de lecture. Trois délétions différentes de 24 paires de bases ont été décrites ; il est probable qu'elles correspondent à un polymorphisme neutre à l'intérieur du gène et qu'elles soient dépourvues de toute responsabilité dans l'initiation de la maladie.

Il est intéressant de noter que ces réarrangements dans le gène (répétitions, délétions) intéressent toujours le même nombre de paires de bases, 24 ou un multiple de 24.

2. Les phénotypes réalisés

Des mutations différentes peuvent déterminer le même type de maladie ; il est intéressant d'analyser s'il existe des variations phénotypiques au sein même de ces maladies.

a. Les MCJ familiales

La mutation 178 est une des plus fréquentes et entraîne un tableau assez typique, avec cependant un âge de début plus précoce que dans la MCJ sporadique (46 ans contre 62 ans),

une durée d'évolution plus longue et très peu d'activité électrique périodique alors que les myoclonies y sont très fréquentes.

En revanche, la mutation 200 donne un groupe relativement homogène : le début de la maladie est d'environ 10 ans plus jeune que la forme précédente, surtout au cours des générations successives et sa durée est plus courte ; l'atteinte neuropathologique est peut-être plus importante dans les noyaux gris, le cervelet, le tronc cérébral.

b. Dans la MCJ sporadique

Cette forme ne comporte pas d'anomalie génétique.

c. Dans le SGSS

La mutation 102 est la plus habituelle ; elle est ubiquitaire et détermine habituellement la forme ataxique de la maladie.

La mutation 117 se traduit plutôt par une symptomatologie démentielle.

Les mutations rares (198 ser, 217 arg) donnent peu de différences ; la mutation 145 stop donne une PrP tronquée et une longue évolution.

d. Dans l'IFF

Les familles atteintes répondent toutes à la mutation 178 comme certaines MCJ familiales. Des travaux ont montré que la structure du gène jouait aussi un rôle dans l'expression de la maladie. Ceci explique que la même mutation puisse être responsable de tableaux cliniques différents, l'expression étant modulée par le polymorphisme du codon 129 (décrit ultérieurement).

e. En conclusion

Les maladies à prion familiales comportent dans leur grande majorité des mutations particulières de leur génotype, déterminant des sous-types dont la fréquence a notablement augmenté au cours des dernières années grâce au progrès de l'analyse moléculaire. Ces mutations, si elles ne remettent pas en cause le cadre de ces maladies, y prédisposent, en influençant plus ou moins l'expression phénotypique et en modifiant l'évolution, en particulier pour leur âge d'apparition et leur durée. Au contraire, dans les formes sporadiques, aucune mutation n'a été découverte.

Enfin, le polymorphisme du gène de la PrP, et tout particulièrement celui du codon 129, semblent pouvoir jouer un rôle modulateur et imprimer des caractères particuliers à ces maladies.

3. Le rôle du polymorphisme du gène

Le seul polymorphisme silencieux bien étudié à l'heure actuelle est celui du codon 129. Il existe une variabilité dans la séquence de ce codon dans la population générale, dans l'origine géographique et ethnique de la population étudiée. Mais cette variabilité ne semble avoir aucune conséquence à l'état normal.

Au niveau du codon 129, l'acide aminé codé est soit une méthionine (Met) soit une valine (Val) ; on peut avoir ainsi tantôt une homozygotie Met/Met ou Val/Val, tantôt une hétérozygotie Met/Val.

Ainsi en Europe (France, Italie, RU), la formule Met/Val est légèrement prédominante, autour de 50 % des sujets normaux ; la formule Met/Met se situe entre 37 et 45% ; la formule Val/Val est beaucoup moins fréquente, de 9 à 14 %. Au Japon, au contraire, la formule Met/Met vient très largement en tête avec 92 % de la population normale japonaise ou thaï, alors que la formule Val/Val est inexistante.

L'étude de sa répartition dans les maladies à prions, qu'elles soient sporadiques, familiales ou iatrogènes, a conduit à un certain nombre de constatations intéressantes.

Ainsi dans les MCJ sporadiques en France, on retrouve un excès d'expression de la formule Met/Met avec 71 %, aux dépens de l'hétérozygotie Met/Val (19%) ; des chiffres analogues sont retrouvés en Italie et au RU avec 81% de Met/Met et 16% de Met/Val. Au Japon, au contraire, on ne retrouve pas cet excès car ce génotype est déjà fortement prédominant dans la population générale.

On notera par ailleurs que la majorité des MCJ familiales des juifs d'origine libyenne porteurs de la mutation 200 présente également l'homozygotie 129 Met/Met.

Ce polymorphisme 129 semble également jouer un rôle important dans l'expression phénotypique de la mutation 178. Cette mutation sur un des deux allèles du gène de la PrP est commune à la fois à la MCJ familiale et à l'IFF ; il semble que ce soit la nature du codon 129 qui « décide » du phénotype réalisé : la présence de la méthionine sur l'allèle muté détermine l'apparition de l'IFF, celle de la valine détermine l'apparition de la MCJ, l'accumulation dans le cerveau de la PrP se faisant différemment. De même, la nature du résidu 129 sur l'allèle non muté influence l'âge de début de la maladie et sa durée.

Les MCJ iatrogènes d'origine périphérique dues à l'hormone de croissance présentent

l'homozygotie Val/Val (dans 44% des cas), génotype pourtant largement minoritaire dans la population générale comme dans les MCJ sporadiques. Par contre, l'homozygotie Met/Met est le génotype le plus fréquent dans les formes iatrogéniques d'origine centrale (86% des cas environ). Néanmoins, l'homozygotie n'est pas suffisante à elle seule pour déterminer l'apparition de la maladie iatrogène puisque quelques cas ont été rapportés chez des patients hétérozygotes Met/Val, au RU notamment. Mais elle serait en tout cas le témoin d'une moindre résistance au développement de la MCJ après contact contaminant ; elle pourrait accélérer l'évolution (sujet plus jeune, incubation plus courte, durée plus brève) et modifier la neuropathologie (nombre de plaques plus importantes).
Dans le Kuru enfin, un excès notable d'homozygotie Val/Val a été retrouvé.
Devant ces résultats, on conclue que l'homozygotie Met/Met constitue un facteur favorisant de développer la MCJ ; le risque est approximativement multiplié par 6 pour les homozygotes méthionine et par 3 pour les homozygotes valine par comparaison avec le risque de maladie des hétérozygotes. Dans les formes iatrogéniques dues à l'hormone de croissance, le risque est multiplié par 6 pour les homozygotes Met et par 9 pour les homozygotes Val. Par ailleurs, les sujets hétérozygotes Met/Val ou homozygotes Val/Val présentent plutôt une forme plus prolongée de la maladie, avec un début plus précoce.

L'acide aminé 129 de la PrP est situé à la surface du feuillet bêta, zone importante pour la reconnaissance de la molécule. La modification d'un acide aminé pourrait ainsi entraîner des modifications de la structure de la PrPc favorisant le changement de conformation d'hélice alpha en feuillets bêta, c'est à dire en PrPres. Toutefois, il faut noter que l'homozygotie au niveau du codon 129 ne constitue très probablement qu'un facteur de susceptibilité parmi d'autres : en effet sur près de 1000 patients ayant reçu l'hormone de croissance contaminée, près de la moitié est homozygote comme dans la population générale ; or 34 seulement, soit 4%, ont présenté la maladie et 96% semblent pour l'instant résistants. Cette résistance pourrait être liée soit à la présence d'un facteur de protection non codé par l'hôte et non relié à son système immunitaire, soit à l'absence d'autres facteurs prédisposants.

En conclusion, à coté des remaniements du génome de la PrP, un second facteur génétique touchant le polymorphisme du gène paraît jouer un rôle dans l'apparition et le déroulement de ces maladies. Mais un troisième facteur génétique situé en dehors du gène de la PrP a été incriminé.

4. Les facteurs génétiques extragéniques

En 1994, le groupe de P. Amouyel a attiré l'attention sur le rôle probable de l'apolipoprotéine E : cette lipoprotéine, que l'on peut détecter dans les dépôts de prion au sein du système nerveux central des sujets malades, est normalement constituée de trois isoformes communes E2, E3, E4, codées chacune par un allèle spécifique. Or l'étude de 61 cas de MCJ fait ressortir un excès statistiquement significatif de l'isoforme E4 au niveau des plaques, tant dans les formes familiales que sporadiques.

L'excès de l'allèle E4 pourrait donc constituer un facteur de risque supplémentaire de développer la maladie, indépendamment de la présence ou non de mutations sur le gène du prion et de la nature du polymorphisme du codon 129, suggérant ainsi la probabilité d'une interaction avec la protéine du prion qui pourrait affecter la configuration de sa molécule. Par ailleurs, il semble aussi que la présence de l'allèle E2 prolonge la durée d'évolution et retarde le décès.

Ainsi d'autres régions du génome des malades interviennent probablement dans la susceptibilité et/ou l'expression des maladies à prions, indépendamment du gène de la protéine. D'autres gènes de susceptibilité vont sans doute être encore découverts.

Il existe donc tout un jeu complexe d'interactions entre transmission infectieuse et transmission génétique dans les maladies à prions.

II. STRUCTURE DE LA PROTEINE DU PRION

A. LA PROTEINE DU PRION NORMALE OU CELLULAIRE (PRPC)

La PrPc est une sialoglycoprotéine de 33-35 kilodaltons fixant le cuivre et comptant 253 acides aminés. L'expression du gène aboutit à une pré-protéine dont sont clivés un peptide signal amino-terminal de 22 résidus et un peptide signal carboxy-terminal de 23 résidus dans sa partie C-terminale au niveau du réticulum endoplasmique. La protéine mature présente deux hexapeptides répétés à son extrémité N-terminale, ainsi qu'une séquence contenant une répétition d'octapeptides (cinq chez l'homme), un domaine hydrophobe, un pont disulfure et deux sites de glycosylation (elle peut donc se présenter sous trois formes selon son niveau de glycosylation). Sa portion C-terminale comporte un site d'accrochage d'un glycosylphosphatidyl inositol(GPI) permettant l'ancrage de la protéine à la face externe de la membrane plasmique.

Son étude biophysique a montré qu'elle contient 42% d'hélices alpha (régions où le squelette protéique s'enroule en hélice) et 3% de feuillets bêta (ensemble formé de chaînes bêta, ces chaînes correspondant à des régions où le squelette est déroulé).
Sa structure tridimensionnelle comprend un corps globulaire contenant les hélices alpha et les feuillets bêta plissés, une portion C-terminale ancrée à la membrane par le GPI, une longue queue flexible non structurée libre dans l'espace extracellulaire pouvant adopter des conformations variables en fonction de son environnement et correspondant à l'extrémité N-terminale (cf annexes, schéma 1). Sa principale caractéristique est une sensibilité normale aux protéases mais elle est aussi soluble dans les détergents et n'a pas de propension à s'agréger.

Elle est synthétisée dans le réticulum endoplasmique, modifiée dans l'appareil de Golgi et transportée à la surface des cellules où elle est captée par un groupement glycosylphosphatidyl inositol (GPI) qui l'ancre à la membrane cellulaire. Il s'agit d'une protéine presque ubiquitaire mais avec une nette prédominance cérébrale qui s'exprime en majorité mais non en totalité, à la surface des neurones : neurones du cerveau, surtout dans le néocortex, le thalamus, l'hippocampe mais aussi dans les ganglions rachidiens et le système nerveux périphérique ; il y en a peu dans le cervelet ; les cellules gliales en contiennent de petites quantités, 20 fois moins que dans les neurones. En microscopie électronique, on a pu démontrer que la PrP était localisée dans le bouton présynaptique. On a pu aussi la localiser sur les axones des nerfs crâniens, du nerf optique par exemple, cette localisation pouvant s'expliquer soit par l'expression de la PrP dans les cellules gliales environnantes, soit par le transit de l'ARNm le long des axones. On a pu aussi la mettre en évidence en dehors du système nerveux, dans certains viscères tels que la rate, les reins, le cœur, les poumons ; il y en a très peu dans le pancréas mais pas dans le foie ; on peut en détecter dans les leucocytes mais pas dans les hématies. La PrPc est aussi une protéine sécrétoire dans les cellules bronchiques.

La demi-vie de la PrPc est de quelques heures ; elle est ensuite internalisée pour être soit dégradée soit réexprimée à la membrane.

D'autres facteurs que le gène lui-même interviennent dans l'expression de la PrP : certains sont déjà connus, tel le facteur de croissance nerveuse (NGF) qui joue sûrement un rôle notable puisque, expérimentalement, son injection dans le milieu de culture stimule la synthèse de l'ARNm d'environ 9 fois puis celle de la PrP d'environ 3 fois. En revanche, il semble que l'hormone de croissance recombinante, l'IGF 1 (insulin-like growth factor), le

facteur de croissance épidermique et le facteur de croissance fibroblastique ne jouent aucun rôle.

Son rôle physiologique n'est pas connu avec précision. In vitro, la PrP pourrait être nécessaire à une fonction synaptique normale : des études indiquent que la PrPc serait « colocalisée » avec des protéines synaptiques. Elle pourrait également intervenir dans la régulation du sommeil, ce qui expliquerait les symptômes de l'insomnie fatale familiale. D'autres fonctions furent postulées : contrôle de la mitogénèse des lymphocytes, croissance des cellules gliales, rôle dans l'embryogenèse, etc. Ces diverses éventualités ne s'excluent d'ailleurs pas et l'on peut supposer que les activités de la PrP sont multiples.

De plus, des expériences chez des souris transgéniques ne contribuent pas à éclaircir les choses. En effet, la synthèse de la protéine ne semble pas essentielle puisqu'une souris dépourvue du gène de la PrP s'avère avoir un développement et un comportement normal, ne présente aucune anomalie pathologique et semble se reproduire normalement. Ce n'est seulement que chez la souris âgée (au-delà de 15 mois) qu'apparaissent des signes neurologiques d'ataxie. Effectivement, il semble exister chez ces souris une perte de l'inhibition synaptique GABAergique (GABA = acide gamma-aminobutyrique) et de la potentialisation à long terme. D'où l'hypothèse que la présence de la PrP pourrait contribuer à la stabilisation ou à la transmission synaptique.

B. LA PROTEINE DU PRION PATHOLOGIQUE (PRPRES)

L'existence de deux formes de la PrP est une propriété fondamentale. Il s'agit de deux molécules de structures primaires identiques mais de structures spatiales différentes. La séquence codante étant concentrée sur un seul exon, l'épissage alternatif ne peut pas être responsable des différences observées entre les deux isoformes de la PrP.

La PrPres est peu soluble dans les détergents et présente une grande résistance à la protéinase K. Après digestion par cette enzyme, la partie amino-terminale de la protéine est clivée, il subsiste un fragment possédant une masse moléculaire de 27 à 30 kilodaltons, appelé « PrP 27-30 ». En présence de détergents, ce fragment polymérise sous forme de fibrilles de 60 à 80 nanomètres appelées « Scrapie Associated Fibrils » (SAF) ou « prions rods » qui sont eux-mêmes infectieux. Outre cette résistance à la protéinase K, la PrPres acquiert une résistance à la phospholipase C.

Les analyses biophysiques révèlent que la protéine contient 43 % de feuillets bêta et 30 % d'hélices alpha. Ce résultat implique un changement de conformation. La modélisation informatique permet de prédire que la PrPres serait constituée de 2 hélices alpha et 4 feuillets bêta plissés.

A l'inverse de la PrPc, la synthèse de la PrPres est lente et post-traductionnelle. Elle s'accumule dans des vésicules ou dans des lysosomes secondaires.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEURODEGENERESCENCE

A. ROLE DE LA PROTEINE DU PRION

Les techniques de transgène ont permis de montrer que la protéine PrP joue un rôle fondamental dans les ESST : elle est le support de la barrière d'espèce, elle règle la susceptibilité individuelle à l'infection par les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) et la PrP pathologique constitue le principal déterminant de la neurodégénérescence.

1. La PrP support de la barrière d'espèce

Cette barrière interspécifique a été découverte, au cours des années 1960, par I. Pattison qui avait des difficultés à transmettre la maladie du mouton aux rongeurs.

La barrière d'espèce fait que l'injection d'un agent d'une espèce donnée à un animal d'une autre espèce se traduit par une diminution, parfois très importante, de l'efficacité de transmission : la période d'incubation est alors très augmentée et le nombre d'animaux infectés très inférieur à ce qu'il aurait été dans la même espèce. Lors des passages suivants chez le nouvel hôte, le temps d'incubation est progressivement réduit jusqu'à atteindre la longueur caractéristique de l'espèce.

Afin d'en déterminer le mécanisme, des souris transgéniques fabriquant la PrP du hamster syrien ont été crées. Le gène de la souris et du hamster compte 254 codons parmi lesquels 16 sont différents. Lorsque l'on administre des prions de hamster à des souris normales et à des souris transgéniques, les premières deviennent rarement malades, tandis que les secondes le sont deux mois après l'injection. Il s'agit donc de la séquence en acides aminés de la PrP qui constitue cette barrière : plus la séquence d'une protéine du prion pathogène ressemble à la séquence de la PrP d'un animal, plus ce dernier risque de contracter la maladie. Par ailleurs, les prions interagissent préférentiellement avec des prions cellulaires de même composition

(ou de composition proche). En effet, ces souris transgéniques fabriquent à la fois les formes normales de la PrP de la souris et du hamster. A l'injection de prion de souris, elles ont fabriqué des prions de souris ; à l'injection de prion de hamster, elles ont produit des prions de hamsters.

L'affinité de la protéine du prion pathogène pour les protéines de prions cellulaires de même séquence explique probablement pourquoi, en Angleterre, la maladie du mouton s'est propagée des moutons aux vaches par l'intermédiaire de nourriture : les protéines de prions d'ovins et de bovins ne diffèrent que par sept acides aminés. Par chance, la séquence de la PrP humaine diffère de la PrP des bovins par 30 acides aminés.

On a pu démontrer que certaines régions de la molécule sont plus importantes pour la transmission interspécifique grâce à des souris transgéniques qui portaient un gène de protéine du prion hybride, contenant une région humaine mélangée à des régions de souris ; ce gène produisait une protéine hybride. Des extraits de tissu cérébral de patients décédés de la MCJ ou du SGSS ont été administrés aux souris transgéniques. La maladie se révéla beaucoup plus souvent et plus rapidement chez ces souris que chez celles qui portaient la totalité du gène de la PrP humaine. Pourtant le gène de l'homme et celui de la souris diffèrent par 28 acides aminés. Cette expérience montre que l'identité des régions centrales des molécules du prion est sans doute plus importante pour le développement de la maladie que celle des autres régions.

2. Rôle de la PrP dans la susceptibilité individuelle aux ATNC

Des expériences de souris transgéniques ont eu l'intérêt de mettre en évidence le rôle central joué par le gène et la PrP dans les ESST puisque les souris dépourvues du gène, donc de la PrP, se sont avérées résistantes à l'inoculation intracérébrale de doses élevées de prions de souris atteintes de la Tremblante, avec un recul de 13 mois, alors que tous les témoins normaux inoculés étaient morts en 6 mois.

Au contraire, après introduction du transgène codant pour la PrP de hamster, les souris fabriquent une PrP de hamster et redeviennent très réceptives et susceptibles aux prions de hamsters infectés.

On notera enfin que les souris transgéniques hétérozygotes, c'est à dire ne possédant qu'un seul allèle du gène de la PrP, sont plus résistantes à l'inoculation de la Tremblante que les souris normales. La présence de la PrPc est donc bien indispensable à la survenue de la

maladie. D'autre part, ces résultats suggèrent que les maladies à prions ne résultent pas de l'inhibition de la fonction normale de la PrPc par la PrPres mais plutôt de l'accumulation de la PrPres, par absence de dégradation.

On sait maintenant que lors de la contamination expérimentale d'un cerveau au cours de l'évolution de la maladie, la concentration de la PrPc reste la même que celle d'un cerveau normal, mais celle de la PrPres augmente considérablement de 10 à 20 fois celle de la PrP normale en fin d'évolution. L'accumulation de la PrPres évolue parallèlement à la dégénérescence spongiforme et est vraisemblablement liée aux modifications pathologiques ; elle se localise dans le cerveau infecté à des sites inhabituels où il y a normalement très peu de PrP, notamment dans la substance blanche qu'elle pourrait rejoindre en cheminant le long des axones.

Une autre expérience menée par l'équipe de Prusiner vient encore relancer le débat : des souris transgéniques ayant cette fois non plus une absence de gène de la PrP, mais au contraire un nombre élevé de copies (plus de 30) de transgènes de la PrP de hamster syrien, de mouton ou de souris, développèrent une encéphalopathie spongiforme, dans un délai variable qui dépendait du nombre de transgènes et de l'état homo ou hétérozygote pour le transgène (entre 400 et 600 jours pour l'état homozygote, plus de 650 pour l'état hétérozygote). Il est certain que le nombre de copies du transgène joue un rôle essentiel puisque à moins de 30 copies il n'y a pas de maladie.

On peut d'ailleurs à ce propos rappeler les expériences de souris transgéniques ayant reçues dans leur génome la mutation 102 ; toutes celles qui avaient développé la maladie possédaient un grand nombre de copies du gène muté. La même expérience avec moins de 10 copies n'a pas entraîné de maladie.

L'ensemble souligne la dualité du rôle de la PrP : sous sa forme normale (PrPc) elle conditionne strictement la susceptibilité à l'infection, sous sa forme pathologique (PrPsc) elle est le constituant majeur voire exclusif de l'agent infectieux. Ces faits expérimentaux indiquent aussi la probable existence d'une interaction « protéine-protéine » dans la propagation de l'infection.

3. Rôle de la PrP dans l'induction des lésions du système nerveux central

Le rôle majeur de la PrP se situe au moins à deux niveaux : l'invasion du système nerveux et l'apparition des lésions neurodégénératives.

Les neurones du système nerveux périphérique doivent exprimer la PrPc pour permettre l'invasion du système nerveux lors d'une infection par voie périphérique. La reconstitution du système immunitaire en fournit la démonstration. Des cellules immunocompétentes provenant de souris normales exprimant la PrPc sont greffées à des souris dépourvues de PrP (PrP-/-) qui ont subi une greffe de tissu cérébral embryonnaire provenant de souris exprimant en excès la PrPc et une irradiation à doses sub-létales pour détruire les cellules immunocompétentes d'origine. L'infection périphérique des souris ainsi manipulées aboutit à une forte réplication de l'agent dans la rate, mais sans aucune infection décelable du greffon nerveux central. Donc il n'y a pas d'invasion cérébrale si le système nerveux périphérique n'exprime pas la PrPc.

Le rôle de la PrPres dans les processus de neurodégénérescence a été précisé grâce à des greffes de neurones embryonnaires de souris exprimant en excès le gène de la PrP dans le parenchyme cérébral des souris PrP-/-. L'infection ultérieure des greffons par voie stéréotaxique conduit à l'apparition d'une spongiose et d'une gliose strictement limitées au territoire greffé, le reste du parenchyme cérébral PrP restant parfaitement normal, malgré la présence de dépôts de protéine PrPres à distance du greffon. Plus précisément, des peptides synthétiques dérivés de la séquence de la PrP située entre les acides aminés 106 et 126 induisent l'apoptose de neurones d'hippocampe de rat en culture : cet effet est conditionné par la présence de contaminants microgliaux dans la culture de neurones, ce qui suggère que la mort neuronale découle d'un processus complexe multifactoriel, nécessitant au moins deux partenaires cellulaires. Par ailleurs, la voie d'induction de l'apoptose dépend de la présence de la PrP normale à la surface du neurone : les neurones de souris dépourvus de PrP n'entrent pas en apoptose mais la réintroduction du gène de la PrP dans ces cellules restaure l'effet inducteur d'apoptose du peptide 106-126.

Ces faits suggèrent que la présence de la PrPc à la surface du tissu cérébral est indispensable à la propagation des lésions induites par des agents transmissibles et que la protéine PrPres peut être transportée à distance de son site de production dans le système nerveux central.

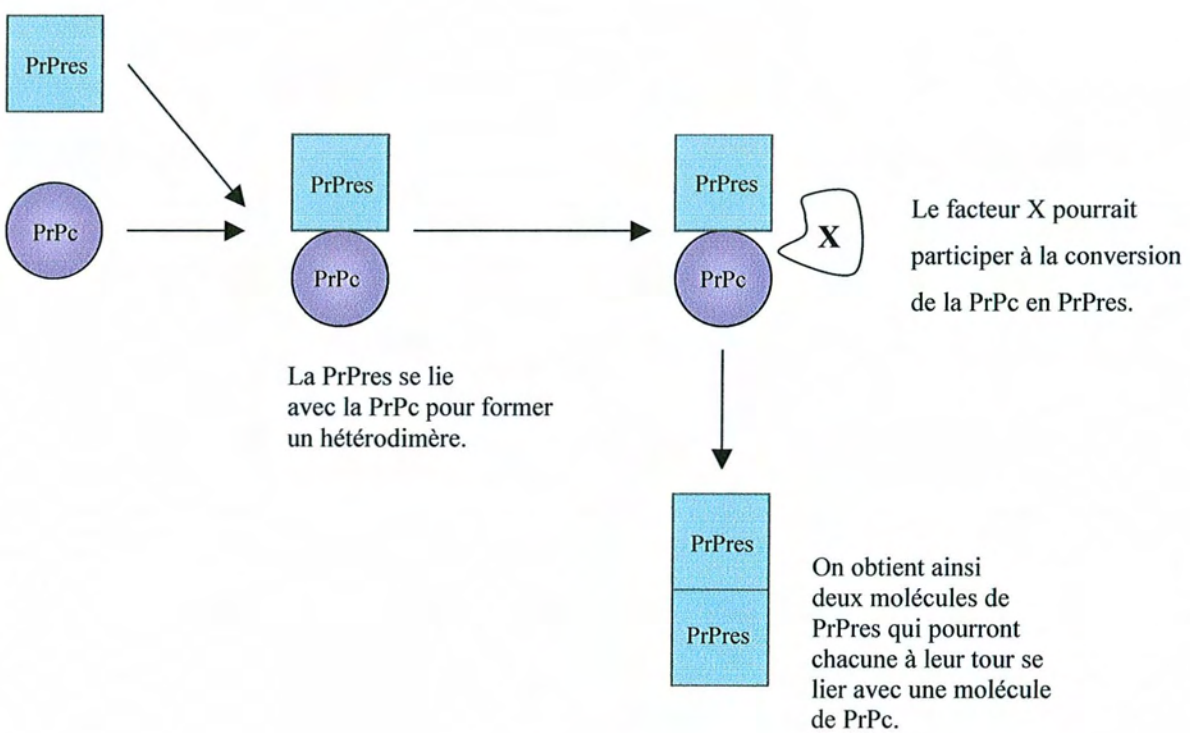
B. PASSAGE DE LA PRPC A LA PRPRES:

Selon la théorie du prion proposée par S.B. Prusiner, les ESST seraient la conséquence unique de l'accumulation de la PrPres dans le système nerveux central. Le facteur initiateur de cette anomalie post-transcriptionnelle résulterait de la formation d'un hétérodimère PrPc/PrPres par interaction directe « protéine-protéine » qui aurait pour conséquence la

« transconformation » de la PrPc en PrPres en la faisant passer d'une structure en hélices alpha en une structure en feuillets bêta (cf annexes, schéma 2). Ce fait repose sur deux types de résultats : d'une part, des peptides synthétiques (de courtes chaînes d'acides aminés) correspondant à trois des quatre régions présumées en hélices alpha de la protéine du prion peuvent se replier en feuillets bêta ; d'autre part, lorsqu'ils ont une conformation en feuillets bêta, ces peptides peuvent imposer la même structure à des peptides de prions hélicoïdaux. Ainsi, lorsque la protéine du prion cellulaire est mélangée à la protéine du prion pathogène, elle en adopte la conformation. La protéine anormale se propage, s'accumule et interagit avec les molécules normales, qui, à son contact, se déplient, modifient leur conformation et adoptent celle de la forme mutée. Ce changement déclenche une réaction en chaîne, où les molécules qui viennent de changer de forme modifient la conformation d'autres protéines du prion normales, et ainsi de suite. Ce processus de conversion est exponentiel. Il n'y a pas de modification chimique. Les zones de conversion correspondent à celle où la PrPres s'est accumulée in vivo. Une fois que la conversion en PrPres est initiée, le titre infectieux du prion augmente de façon exponentielle.

Néanmoins, certains auteurs californiens ont montré que la simple dimérisation ne pouvait suffire à la transconformation de la PrPc en PrPres : la nécessité d'un facteur complémentaire, le facteur X, est hautement probable pour assurer la conversion après dimérisation. La nature du facteur X n'est pas connue, mais son caractère de protéine chaperonne a été proposé.

Transformation de la PrPc en PrPres selon la théorie de S.B. Prusiner



Dans les formes familiales, la protéine du prion codée par le gène muté n'adopte pas immédiatement la conformation de la protéine du prion pathogène d'où la période de latence. La mutation déclenche la formation d'une protéine dont le changement de conformation est facilité. Les PrP mutées ainsi converties pourraient elles-mêmes être impliquées dans un phénomène d'amplification par conversion des molécules de PrP non mutées. Le premier changement de conformation est vraisemblablement lent et l'accumulation de protéines pathogènes qui engendre les lésions cérébrales responsables des symptômes, est encore plus lente.
Les diverses mutations observées entraînent la modification d'un acide aminé dans les quatre hélices centrales ou en périphérie ; cette modification déstabiliserait une des hélices, augmentant la probabilité que l'hélice anormale et ses voisines se replient en feuillets bêta.

Concernant la forme sporadique de la MCJ, la PrPc adopterait spontanément la conformation de la PrP de l'encéphalopathie spongiforme à un moment ou à un autre de la vie des personnes chez qui la forme sporadique se développe (un individu sur un million).

D.A. Kocisko et ses collaborateurs ont réussi in vitro à convertir la PrPc en PrPres en ajoutant de la PrPres exogène ; la protéine normale transconformée acquiert des propriétés physico-chimiques identiques à celles de la PrPres avec laquelle elle interagit, en particulier le caractère de résistance à la protéinase K. Ces auteurs ont montré que cette conversion ne nécessitait pas la synthèse de nouvelles molécules de PrPc ni sa glycosylation ni la présence de l'ancre GPI, suggérant que l'interaction directe protéine-protéine est suffisante. Toutefois, ces observations ne démontrent pas pour autant que la PrPres néoformée soit infectieuse c'est à dire que l'acquisition de la résistance à la protéinase K in vitro ne s'accompagne pas forcément de l'acquisition d'infectiosité. En effet, plusieurs cas de dissociation entre la présence de la PrPres et l'infectiosité ont été rapporté dans la littérature. En effet, la détection de la PrPres n'est pas une constante dans le cerveau de personnes infectées. La PrPres est en particulier absente chez certains patients atteints d'insomnie fatale familiale. Autre exemple, l'infection de souris transgéniques par l'agent de l'ESB entraîne des maladies neurologiques sans accumulation de PrPres. De même la transmission expérimentale de l'agent de l'ESB à la souris conduit, dans 100% des cas, à l'apparition d'une ESB expérimentale sans toutefois que la PrPres ne soit détectable dans 50% des cas. Il apparaît donc maintenant nécessaire de dissocier le caractère de résistance à la protéinase K et l'infectiosité. Certains auteurs, dont S.B. Prusiner lui-même, suggèrent que la forme infectieuse de la PrP serait un état pathologique mal replié de la protéine susceptible à la

protéolyse, capable de s'oligomériser ; ce n'est que sous la forme d'oligomères voire de polymères que la résistance à la protéinase K apparaîtrait.

C. LA NEURO-INVASION

Durant la phase cliniquement asymptomatique, la réplication de l'agent est détectable dans de nombreux tissus. Le titre infectieux augmente de façon nette longtemps avant l'apparition des premiers signes cliniques : cette phase d'incubation ne correspond donc pas à une phase d'éclipse de l'agent. La quantité d'agent infectieux va dépendre de l'organe, de l'ancienneté de la contamination, de la souche d'ATNC, de l'espèce hôte et de la voie d'inoculation. Les données les plus récentes indiquent que la neuro-invasion est fonction de l'aptitude du système immunitaire à supporter l'infection et à assurer la chronicité de l'infection. Le type de cellule immunocompétente assurant le transport de l'agent jusqu'au site de neuro-invasion n'est pas connu avec précision, même si certains faits expérimentaux donnent un rôle privilégié aux cellules B. Une fois dans les formations lymphoïdes secondaires, l'agent est principalement associé aux cellules folliculaires dendritiques et c'est probablement par voie nerveuse, à partir des fibres des nerfs splanchniques, que s'effectue l'entrée de l'agent dans le système nerveux. L'ATNC progresse ensuite vers la moelle épinière et utilise les cordons postérieurs de la moelle pour gagner l'encéphale. Dans le système nerveux central, la progression du titre infectieux est quasi-exponentielle. Les titres infectieux observés lors de l'apparition de signes cliniques sont variables d'une souche à l'autre et d'une maladie à l'autre. Cependant, quelque que soient la souche et l'espèce, le système nerveux central est de loin le plus infecté. Certains organes, tissus ou fluides biologiques comme l'os, le muscle squelettique et le sérum ne semblent jamais associés à la transmission de l'infection. Enfin, il faut rappeler que seuls les animaux exprimant la PrP normale à la surface de leurs cellules sont susceptibles à l'infection et peuvent développer la maladie.

Le système nerveux central et le système immunitaire sont donc les grandes cibles des ATNC ; l'absence de réponse immune ou humorale spécifique constitue l'un des paradoxes majeurs de ces maladies.

D. CORRELATION ENTRE LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LA NEUROPATHOLOGIE

La protéine du prion pathogène, échappant au catabolisme cellulaire par les protéases, s'accumule dans des vésicules intracellulaires nommées lysosomes. Les lysosomes pleins

éclatent, détruisent les neurones et libérant la PrPres dans le microenvironnement cellulaire. Une fois libérée dans le milieu extracellulaire, cette PrPres peut induire l'apoptose de neurones sains environnants, participant ainsi à la dépopulation neuronale. Elle peut également activer les astrocytes, induisant ainsi la gliose dont on sait qu'elle peut, indirectement par le biais de médiateurs chimiques comme les cytokines, participer à la majoration des dommages neuronaux. En effet, des études ont démontré une expression des cytokines de l'inflammation et des marqueurs d'activation microgliale dans le système nerveux central d'animaux infectés par l'agent de la tremblante expérimentale ainsi que dans des cultures de cellules microgliales exposées au prion. Par ailleurs, la protéine du prion pathogène s'accumule, sous forme de plaques, dans le cerveau de certains patients. Ces agrégats ressemblent aux plaques observées dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, bien que les protéines accumulées soient différentes. Les plaques représentent un indice d'infection par les prions, mais elles ne semblent pas responsables des troubles du fonctionnement cérébral ; de plus, le cerveau des animaux ou des patients atteints de maladies à prions ne présente pas toujours de telles plaques.

Il y a plusieurs années, I. Pattison, de l'Institut britannique de santé animale, avait observé que des prions isolés à partir de deux groupes de chèvres déclenchaient des symptômes différents chez d'autres chèvres : l'un des isolats rendait les animaux somnolents, l'autre les rendait hyperactifs. De même, on sait aujourd'hui que certains prions provoquent rapidement la maladie et que d'autres ont une action plus lente. Il pourrait sembler que les prions adoptent diverses conformations. Replié dans un sens, un prion convertirait efficacement les protéines du prion normales en protéines du prion pathogènes après une courte incubation ; dans une autre conformation elles seraient moins efficaces. De même, une forme particulière aurait pour cible privilégiée les neurones d'une région du cerveau, tandis que d'autres formes se dirigeraient vers d'autres neurones, déclenchant des symptômes différents.

IV. LES ASPECTS BIOCHIMIQUES

L'étude de la PrPc et de la PrPres n'a pas permis de mettre en évidence de différences notables dans la séquence des acides aminés, ni de modifications chimiques dans leurs molécules et leur similitude de taille et de charge suggère qu'il suffirait d'une légère modification conformationnelle pour passer de l'une à l'autre et expliquer leurs différences. En effet, malgré leurs étroites similitudes ces deux isoformes ont des propriétés bien différentes qui permettent de les distinguer facilement :

- La digestion par la protéase de la PrPres produit un polypeptide protéase-résistant, la PrP

27-30 qui conserve son infectiosité, alors que la PrPc est complètement digérée dans les mêmes conditions. Il en est de même avec la phospholipase.

- La PrPres est insoluble dans les détergents, contrairement à la PrPc.
- La PrP 27-30 polymérise en polymères amyloïdes en forme de bâtonnets, tandis que la PrPc n'en forme pas. Seul la PrP 27-30 peut en présence de détergents, s'agencer in vitro en bâtonnets alors que la PrPc ne le peut pas. Des études immunocytochimiques utilisant des anticorps spécifiques de la protéine du prion indiquent que les bâtonnets des plaques amyloïdes sont bien composés d'agrégats de PrP 27-30. Elles ont permis également, par la suite, de prouver que les plaques amyloïdes des cerveaux infectés de la tremblante, du Kuru, de la MCJ et du SGSS sont bien constituées de PrPres.
- La PrPc est une sialoglycoprotéine de membrane, trouvée principalement à la surface externe des cellules, essentiellement des neurones, tandis que la PrPres a une accumulation au niveau des lysosomes et du milieu extracellulaire.
- La synthèse et le turn-over de la PrPc est rapide, alors que la synthèse de la PrPres est lente et qu'une fois formée, elle est relativement stable.

Les études structurales en spectroscopie infrarouge démontrent bien que la PrPres et la PrPc diffèrent par leur conformation spatiale secondaire et c'est la transformation des hélices alpha en feuillets bêta qui jouerait le rôle majeur dans l'acquisition du pouvoir pathogène. De plus, cette modification allostérique de la molécule est une hypothèse compatible avec les phénomènes de barrière d'espèce. La transformation de la PrP native en PrP pathologique serait plus facile lorsque la séquence aminée est la même ; l'apparition de feuillets bêta serait plus difficile à induire quand le modèle PrPres n'est pas parfaitement conforme à la protéine native, ce qui est le cas dans le changement d'espèce.

Quoi qu'il en soit, à la différence de la PrPc normale, la PrPres possèdent un certain nombre de caractères physiques très particuliers qui lui confèrent une résistance remarquable aux agents chimiques et physiques, et une conservation du pouvoir infectieux qui lui est associé :

- ***Résistance à de nombreux agents physiques*** : la PrPres résiste aux températures extrêmes, à la dessiccation, à la chaleur en milieu humide ou en milieu sec, même au-delà de 130 ; elle résiste aussi aux ultrasons, aux radiations ionisantes et offre un spectre de sensibilité aux rayonnements ultraviolets très atypique, avec dans l'ensemble une très grande résistance. Elle résiste enfin aux variations de gravité.
- ***Résistance à de nombreux agents chimiques*** : formol, chlorure de lithium, déoxycholate de sodium, octylglucoside, sulfobétaïne, propionolactone,

permanganate de potassium ; elle résiste aussi aux détergents non ioniques. Le trempage dans le sodium dodecyl sulfate (SDS) à 10% ne permet pas de stériliser complètement mais diminue très notablement le titre infectieux. De même, les dérivés iodés (bétadine), les dérivés phénoliques (hexachlorophène) sont relativement efficaces, mais eux non plus n'assurent pas une stérilisation complète. La protéine du prion offre une sensibilité modérée à l'acide formique pur ; un trempage pendant une heure assure une assez bonne sécurité de même que l'urée 6/8 molaire.

- ***Résistance à des agents biologiques*** enfin, tout particulièrement aux protéases, à la phospholipase et aux nucléases.

Ces résistances multiples à des procédés qui inactivent habituellement les micro-organismes conventionnels constituent un des caractères essentiels du prion. Elles ont pour conséquence un recours impératif à des procédés de stérilisation particuliers et à des protocoles de décontamination précis.

V. LES DIFFERENTES SOUCHES DE PRIONS

En 1995, une vingtaine de souches différentes de prions phénotypiquement distinctes ont été isolées chez des souris génétiquement identiques qui avaient été inoculées par des extraits de cerveaux provenant de sources variées : moutons, chèvres, vaches, visons.
Selon leur provenance, ces souches déterminent des maladies légèrement différentes cliniquement, des périodes d'incubation variables, des lésions neuropathologiques et des distributions de la PrP dans le cerveau elles aussi assez diverses. Il a été également montré que ces souches diffèrent dans leur facilité de transmission à de nouvelles espèces et dans leurs propriétés physiques, notamment dans l'inactivation par la chaleur. Leurs différences structurales sont faibles.

L'existence de souches différentes de prions indique clairement que les agents infectants portent une forme d'information indépendante de l'hôte, et qu'il existe des différences notables entre les diverses souches dans leur capacité à reconnaître les différentes populations neuronales, à s'y répliquer et à s'y exprimer. Certaines souches restent très stables, même après changement d'espèce ; d'autres sont stables uniquement à l'intérieur d'une même espèce ; d'autres enfin sont instables, même dans la même espèce, et se modifient au cours des passages successifs avec sélection de nouveaux types.
Néanmoins, les travaux expérimentaux démontrent que l'hôte et son génotype impriment

également leur influence sur les diverses souches et en modifient les conséquences pathologiques de façon plus ou moins importante, en particulier leur durée d'incubation mais aussi le type, la sévérité, la distribution des lésions neurologiques dans le cerveau. Chaque souche et chaque génotype entraînent donc un profil lésionnel caractéristique.

Au cours des transmissions expérimentales entre espèces, il existe aussi des variations entre les souches ; la variation la plus notable est ici encore un allongement de la durée d'incubation de la maladie, variable selon les souches et selon les animaux ; cet effet de « barrière d'espèce » peut être dû en partie à la sélection de certaines souches chez le nouvel hôte, peut-être aussi à un mécanisme de réplication différent. Toutefois, les souches d'ATNC peuvent conserver leurs propriétés biologiques lors du changement d'hôte.

La tendance était d'admettre que la diversité des souches devait dépendre de mutations différentes sur un acide nucléique caché au sein de la protéine ; mais un tel acide nucléique n'a jamais pu être identifié et son existence reste théorique. S.B. Prusiner émet l'hypothèse que les prions pourraient adopter diverses conformations : replié dans un sens, un prion convertirait efficacement la PrPc en PrPres après une courte incubation ; dans une autre conformation, il serait moins efficace. De même, une forme particulière aurait pour cible privilégiée les neurones d'une région du cerveau, tandis que d'autres formes se dirigeraient vers d'autres neurones, déclanchant des symptômes différents. Les expériences de R.A. Bessen et de ses collaborateurs apportent un fort argument à la théorie des prions en montrant que la PrPres d'une souche spécifique purifiée de prion était capable de convertir la PrPc de cellules en culture en PrPres possédant les caractères spécifiques de la souche de départ ; les conditions expérimentales sont telles que l'on peut exclure le rôle d'un acide nucléique dans cette conversion. Ces expériences suggèrent que les différences entre les souches de prions ont pour base différentes conformations de la PrPres.

L'équipe de J. Collinge a étudié, par Western blot, les différences entre les souches de prions en fonction du phénotype de la MCJ. La dégradation de la PrPres par la protéinase K est ainsi visible sous forme de trois bandes de migration qui sont fonction du degré de glycosylation de la PrPres. Les auteurs ont observé quatre modes de migration des protéines PrPres ; quatre types ont été ainsi identifiés : les types 1 et 2 pour les formes sporadiques de la MCJ, le type 3 pour les contaminations iatrogènes par voie périphérique et le type 4 pour le nouveau variant de la MCJ. Ce dernier mode de migration est superposable à celui observé dans des cas d'encéphalopathie spongiforme bovine. Il a également été obtenu chez

des souris infectées par des extraits de cerveau de bovins atteints d'ESB. Ces observations suggèrent fortement un lien entre le nouveau variant de la MCJ et l'ESB.

En ce qui concerne les ESST naturelles, une telle variation dans les souches peut aussi s'observer, mais les variants sont beaucoup moins nombreux que dans les conditions expérimentales.

Pour la tremblante naturelle, trois souches ont été identifiées chez les moutons du Royaume-Uni, trois souches en Islande et cinq aux Etats-Unis.

Pour l'ESB, il existe une uniformité avec une souche majeure prédominante, malgré les origines différentes des bovins malades et malgré des études à des moments différents de « l'épidémie ». Cette uniformité s'explique assez bien dans la mesure où l'ESB n'est pas une maladie naturelle, spontanée, mais bien provoquée par l'ingestion accidentelle de farines fabriquées à partir de carcasses de moutons infectés. Curieusement, la souche responsable est différente des souches isolées chez le mouton ; il est possible que son passage à forte température lors de la préparation de ces farines ait entraîné la sélection d'une souche variante ou qu'il s'agisse de l'amplification d'une souche bovine naturelle.

En ce qui concerne les ESST humaines, il semble qu'il existe pour la MCJ comme pour le Kuru des souches différentes qui expliqueraient en partie les variations clairement constatées dans la maladie, dans sa sémiologie clinique, comme dans la distribution des lésions neuropathologiques.

VI. LES THEORIES DU PRION

Il est néanmoins certain que le prion joue un rôle central et l'on peut en résumer les différents points :

- il y a accumulation d'une protéine normale du système nerveux, la PrPc, sous une isoforme pathologique, la PrPres, sans qu'il y ait de modification qualitative ou quantitative des ARNm qui en déterminent la synthèse.
- l'accumulation de la PrPres est parallèle à la mort neuronale et à l'apparition des signes cliniques de la maladie.
- l'infectivité des ESST semble bien associée à la PrPres.
- l'infection est transmissible et la susceptibilité de l'hôte est codéterminée par le prion inoculé et par le gène propre de l'hôte.
- l'ablation du gène de la PrP rend l'animal résistant à l'inoculation des ESST et sa réintroduction restaure sa sensibilité.

- une mutation du gène de la PrP peut déterminer la maladie sans infection exogène : c'est le cas de toutes les formes familiales.
- il a toujours été impossible de mettre en évidence un acide nucléique au sein de la protéine.
- il y a enfin de nombreuses souches de prions, constatations compatibles soit avec l'existence de mutations et la sélection d'un acide nucléique, soit avec un changement conformationnel et structural de la molécule.

Donc la question qui se pose, est de savoir s'il y a un agent transmissible non conventionnel (ATNC) comportant un acide nucléique associé à la PrP, responsable de l'infectiosité, l'accumulation secondaire du prion étant responsable de la mort cellulaire, ou bien si la PrP modifiée peut être par elle-même l'agent pathogène.

Un certain nombre de théories s'affrontent.

A. LES THEORIES VIROLOGIQUES CLASSIQUES

La théorie du virus conventionnel non encore isolé a été abandonnée sur le contraste entre les titres infectieux élevés et la non détection de structure virale en microscopie électronique, sur l'absence de tout signe inflammatoire et de toute réaction immunitaire, sur l'insensibilité des fractions infectieuses aux nucléases.

La théorie du viroïde animal est exclue par la résistance des prions aux nucléases.

La théorie du rétrovirus : l'existence de différentes souches de prion, et certaines propriétés biologiques de l'agent infectant rappelant celles des rétrovirus, en particulier son affinité pour le système nerveux central et son tropisme pour les membranes cellulaires, ont conduit à rechercher des rétrovirus non détectables par les méthodes classiques et à découvrir des séquences d'ARN potentiellement rétrovirales, copurifiant avec l'infectiosité, et partiellement résistantes aux nucléases. Toutefois aucun ARN spécifique n'a été isolé chez les animaux infectés, et l'absence de réactions immunitaires ne plaide pas en faveur de cette hypothèse.

B. LES THEORIES PROTEIQUES

La théorie du prion est élaborée par S.B. Prusiner et son groupe qui propose que la protéine PrP pourrait être elle-même l'agent infectieux. Même si la très grande majorité des

arguments scientifiques plaide en faveur de cette hypothèse, la démonstration formelle de la nature purement protéique des ATNC n'a pas encore été apportée.

La théorie de l'antiprion : l'analyse des séquences du gène codant pour la PrP a montré qu'il pourrait être à l'origine de la synthèse d'un ARN antisens codant pour une protéine antiprion, l'interaction des deux protéines déclenchant la maladie. Cette théorie reste purement spéculative. Il semble d'ailleurs que ce transcrit ARN ne dépende pas en fait du gène de la PrP puisqu'il existe aussi chez la souris transgénique dépourvue du gène (Prnp o/o). Son rôle éventuel reste donc énigmatique.

La théorie des « molécules-chaperonnes » : ces molécules participeraient au repliement des protéines structurales dans des conformations propres à maintenir leurs fonctions, certaines pouvant être d'ailleurs leur propre chaperon. On peut donc supposer que la PrPc serait correctement repliée et que la PrPres pourrait être une forme au repliement pathologique. Dans le cas de la PrPres, un repliement anormal de la molécule pourrait avoir des conséquences pathologiques. Cette théorie n'est d'ailleurs pas en contradiction avec celle du prion.

C. LES THEORIES MIXTES

La théorie du Virino : elle est issue de l'école anglaise de Dickinson et Kimberlin ; les agents infectants seraient des virinos, particules munies d'une information génétique pouvant se répliquer activement ou passivement mais entourées de molécules protéolipidiques appartenant à l'hôte, et particulièrement de PrPres, ce qui permettrait d'expliquer l'absence de toute réaction immunitaire. Cette hypothèse prend en compte la variabilité des souches et la possibilité de mutations. Elle implique la présence d'une molécule support de l'information génétique dont on ne connaît pas encore la nature conventionnelle (acide nucléique) ou non.

La théorie unifiée ou théorie de l'holoprion proposée par C. Weismann a réactualisé la notion de virino en proposant le concept d'holoprion, élément infectieux composé de la PrPres ou « apoprion » à l'origine des phénomènes neuropathologiques et d'un acide nucléique ou coprion, support de l'infectiosité et de la diversité des souches. Le coprion pourrait être d'origine étrangère ou être sous la dépendance du génome de l'hôte. La réplication de l'holoprion est sous la dépendance d'un double mécanisme : l'acide nucléique est polymérisé grâce à la « machinerie cellulaire », la PrPres provenant de l'interaction PrPc/PrPres.

La théorie des SAF (scrapie-associated fibrils) : P.A. Merz et ses collaborateurs ont montré en 1984 qu'il existait entre les deux filments des SAF un espace suffisant à un acide nucléique monobrin ; en 1987 ils présentaient des images compatibles avec cette hypothèse : des filaments paraissent identifiables au milieu de l'enroulement hélicoïdal et leur disparition après traitement des préparations par une nucléase apportait un argument supplémentaire. Ainsi les SAF serait un produit de l'infection induit par un virus non encore détecté. On sait maintenant que les SAF sont constitués de prions ; l'hypothèse était que les prions contiennent un petit acide nucléique ou un polynucléotide spécifique, replié à l'interieur de la molécule et protégé des influences extérieures, qui agirait comme un moule modèle pour sa propre synthèse et qui stimulerait la conversion de la PrPc en PrPres. Il faudrait aussi que cet acide nucléique soit ubiquitaire pour expliquer la faible fréquence de la MCJ sporadique.

Cette hypothèse, qui avait l'avantage de rendre compte de la diversité des prions et de l'existence de souches différentes, a cependant soulevé un certains nombre d'objections et de critiques, notamment toutes les expériences pour mettre en évidence un acide nucléique ont échoué.

Les travaux d'Ozel et Diringer de l'institut R. Koch de Berlin ont cependant réactivé la discussion en 1994 en isolant, après purification de fractions enrichies en SAF, des particules très petites, de forme pentagonale, de diamètre égal à 10-12 nm et de structure tridimensionnelle uniforme. Elles sont détectables dans le cerveau frais de la tremblante et de la MCJ sporadique et familiale mais pas dans le cerveau normal, ni dans ceux atteints de la maladie d'Alzheimer.

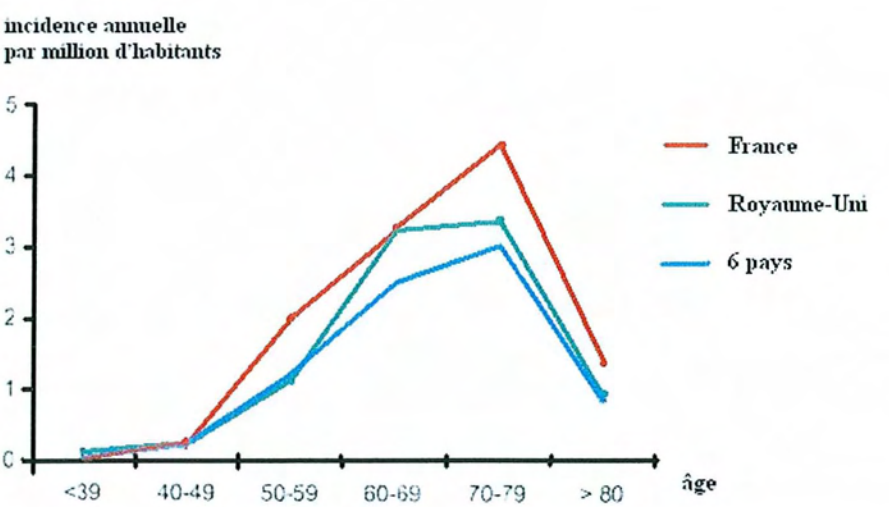
EPIDEMIOLOGIE

I. GENERALITES

La MCJ est de loin la plus fréquente des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) humaines. L'incidence globale de la maladie en Europe est de 0,5 à 1,5 cas par million d'habitants et par an, avec une distribution mondiale ubiquitaire et une fréquence stable. Elle serait responsable d'environ 1/20000 décès. Il existe des « foyers spatio-temporels » d'incidence plus élevée dont l'existence reste inexpliquée (zones urbaines par rapport aux zones rurales). La fréquence est identique dans les deux sexes. L'âge de début se situe entre 55 et 75 ans dans la majorité des cas.

Une étude européenne menée de 1993 à 1995 par 6 pays (Allemagne, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Slovaquie) a permis d'apporter des informations plus précises. Seuls les cas classés comme certains ou probables ont été inclus soit 575 personnes. Les cas iatrogéniques liés à l'hormone de croissance ont été exclus de l'étude étant donné leur nombre élevé en France.
L'incidence moyenne annuelle retrouvée est de 0,71 par million d'habitants et varie de 0,55 en Allemagne à 0,84 en France, les différences entre pays n'étant pas significatives.

Les incidences annuelles en fonction de l'âge sont très faibles en dessous de 40 ans (0,05 cas par million d'individus) et augmentent jusqu'à la classe d'âge 70-79 pour diminuer ensuite.



Incidence annuelle de la MCJ dans 6 pays d'Europe entre 1993 et 1995

En ce qui concerne l'étiologie, 87% sont des formes sporadiques, 8% sont familiales et 5% sont des cas iatrogènes dont 90% sont dus à un traitement par l'hormone de croissance humaine ou à une greffe de dure-mère; les 10% restants étant liés à différentes procédures telles que greffes de cornée ou de tympan, interventions neurochirurgicales, explorations intracérébrales.
D'un pays à l'autre, la proportion des formes génétiques et iatrogènes varie. En Slovaquie, 80% des cas sont porteurs de la mutation du codon 200 du gène de la PrP. En France, 12% des cas sont génétiques et 12% sont iatrogènes imputables dans leur quasi-totalité à un traitement par de l'hormone de croissance humaine. L'hormone de croissance d'origine humaine et la dure-mère n'étant plus utilisées en France, les deux causes majeures de MCJ iatrogène sont éliminées.

L'extrême rareté de la MCJ avant 40 ans a permis d'être rapidement alerté, en 1995, au Royaume-Uni, par sa survenue chez de très jeunes adultes sans antécédent particulier. Ces cas présentaient des caractéristiques neuropathologiques particulières. En 2002, plus de 100 cas de ce nouveau variant de la MCJ (nvMCJ) ont été diagnostiqués.

Quant aux facteurs de risque, ils peuvent être regroupés en trois catégories : alimentaires, antécédents médicaux et chirurgicaux, professions potentiellement à risque (contacts avec des animaux, professions médicales et paramédicales).
Trois grandes études cas-témoins ont été réalisées sur ces facteurs de risque :

- une méta-analyse d'études conduites entre 1970 et 1984, portant sur 178 cas et 333 témoins, avant l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)
- une étude européenne, réalisée en Belgique, en France, en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne, entre 1993 et 1995, portant sur 405 cas sûrs ou probables de MCJ et 405 témoins, au moment du pic de l'épidémie d'ESB mais avant l'émergence du nvMCJ.
- une étude australienne en 1999, portant sur 241 cas et 784 témoins (l'Australie a éradiqué la tremblante du mouton et n'a jamais déclaré de cas d'ESB)

Quels qu'en soient le lieu et la date, les études montrent une association entre la MCJ et des activités professionnelles ou non entraînant des contacts avec les animaux ou des produits d'origine animale. Paradoxalement, cette association est la plus nette en Australie, le risque augmentant avec le nombre d'années passées dans une ferme. Elles retrouvent une association significative entre le risque et la consommation de viande crue ou de cervelle, les

contacts avec les cuirs et peaux et l'utilisation de fertilisants d'origine animale. Par contre, il n'a pas été mis en évidence de risque iatrogène plus élevé chez les sujets au contact de bovins et d'ovins. Toutefois ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison des biais inhérents aux études cas-témoins.
En ce qui concerne les autres facteurs de risque, les résultats sont négatifs ou manquent de cohérence, en particuliers on ne retrouve pas d'association entre un antécédent de transfusion et la maladie.

Un autre résultat intéressant, même s'il n'est retrouvé que dans l'étude australienne, est l'association entre la MCJ sporadique et des antécédents chirurgicaux, le risque augmentant avec le nombre d'interventions chirurgicales. Ce résultat peut indiquer que quelques cas sporadiques seraient en réalité des cas iatrogènes.

II. EPIDEMIOLOGIE DE LA FORME SPORADIQUE

Par opposition aux infections endémiques ou épidémiques, les formes sporadiques frappent un petit nombre d'individus isolément.

La forme sporadique de la MCJ représente 85 à 90 % de la totalité des cas. En France, son incidence annuelle en 1993 était de 0,7 cas par million d'habitants ; en 2003, ce taux est de 1,4. Cette augmentation est observée dans tous les pays européens qui ont mis en place une surveillance épidémiologique active. Elle ne traduit pas une augmentation réelle de l'incidence mais plutôt une augmentation des cas diagnostiqués. L'âge de début s'échelonne entre 16-83 ans avec un net plateau entre 55 et 75 ans, et une moyenne de 61 ans. Les cas juvéniles, dans cette forme, sont exceptionnels. Il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes.

L'origine reste inconnue, les enquêtes épidémiologiques étant négatives et ne retrouvant aucun facteur favorisant :

- aucune anomalie sur le gène codant pour la protéine PrP, cependant l'homozygotie Met/Met au niveau du codon 129 est prépondérante (71 %).
- aucune exposition à une source de contamination connue retrouvée
- aucune relation avec une activité professionnelle
- aucune différence socio-économique notable, ni climatique, ni culturelle
- aucuns antécédents particuliers

Il faut tout de même signaler l'existence d'un excès de traumatismes physiques et d'interventions chirurgicales, surtout neurochirurgicales et ophtalmologiques, dans les années précédant le début de la maladie par rapport à la population témoin. Cet excès relatif a été retrouvé par Kondo en 1982 et 1984, et par Davanipour en 1985. Cette dernière enquête a notamment retrouvé une différence significative dans le nombre d'interventions chirurgicales portant sur la tête et le cou, dans le nombre de procédures nécessitant des sutures cutanées ou viscérales dans les 3 à 15 ans précédant le début de la maladie, et enfin dans le nombre de prises de pression intra-oculaire par tonométrie dans les deux ans précédant le début. Y aurait-t-il une réelle connexion entre ces procédures et la maladie? Ou s'agit-il de simples coïncidences? De facteurs prédisposants? La question reste ouverte. La contamination semble plausible pour un certain nombre de malades.

L'hypothèse d'une origine alimentaire a été posée, la contamination se faisant par consommation de viande ou de cervelle. Mais elle reste purement spéculative, aucune preuve n'a été retrouvée, d'autant que des cas ont été rapportés chez des sujets végétariens stricts. Par ailleurs, il existe le même nombre de cas de MCJ en Australie où la tremblante a été éradiquée et a disparu depuis plus de 30 ans, que dans les pays endémiques. Il en est de même au Japon où la tremblante n'existait pas avant 1981.

La discussion fut relancée en 1986 avec l'arrivée de l'ESB. Mais la surveillance épidémiologique, aussitôt mise en place, n'a pas montré de modification significative : la fréquence de la maladie reste stable avec la même incidence dans les pays concernés par l'ESB comme dans ceux qui en sont dépourvus. Une étude épidémiologique réalisée entre 1970 et 1996, au Royaume-Uni, sur 662 cas sporadiques de MCJ a montré une incidence multipliée par quatre chez les producteurs de lait travaillant dans des fermes où des cas d'ESB ont été déclarés. Cependant, même si cette incidence est supérieure à celle de la population générale en Angleterre, elle n'est pas différente de celle observée dans les mêmes groupes professionnels des autres pays européens où l'ESB est rare voir absente. Cet excès semble expliqué par une meilleure surveillance de la MCJ dans ce groupe étant donné le soupçon d'un lien entre l'ESB et la maladie. Ce qui pourrait laisser supposer que des cas ne seraient pas diagnostiqués dans la population générale...

III. EPIDEMIOLOGIE DES FORMES FAMILIALES

Elles représentent 10 à 15 % de la totalité des cas mais elles sont d'une importance considérable car elles ont permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes

génétiques qui les déterminent.

Ces formes répondent à des mutations particulières au niveau du gène, le plus souvent ponctuelles. Plus de vingt mutations du gène ont été identifiées. Les mutations les plus courantes se situent au niveau des codons 102 et 200. La fréquence des sujets atteints dans une famille est de 47 % donc la transmission est autosomique dominante. Il n'y a pas de phénomène d'anticipation ni d'effet préférentiel selon le sexe de l'ascendant atteint. L'étude des arbres généalogiques révèle une égalité entre les deux sexes. La pénétrance génétique varie entre les diverses formes génétiques : les individus porteurs de la mutation au niveau du codon 102 développent presque invariablement la maladie, au contraire des porteurs de la mutation au niveau du codon 200.

L'âge de début est plus précoce de 5 à 10 ans par rapport à la forme sporadique. Cette précocité semble être d'ailleurs une caractéristique familiale. La durée d'évolution varie de 1 à 13 mois dans la majorité des cas.

Il faut signaler l'existence, pour un bon nombre de ces formes familiales, d'isolats ethniques où la maladie est 30 à 100 fois plus fréquente. Par exemple, la mutation 200 donne un groupe relativement homogène constitué en grande partie par des juifs Séfarades d'origine libyenne et tunisienne ayant émigré ensuite en Israël et en Grèce puis aux USA, et comportant une forte endogamie. Il s'y ajoute cependant des cas rapportés en Slovaquie, au Chili, au Royaume-Uni, au Japon, dans certaines régions de l'Est de la France et du Sud de l'Italie.

Par ailleurs, outre les cinq octapeptides répétés qui existent à l'état normal, des répétitions supplémentaires, de 10 à 14 fois, ont été retrouvées. Le nombre de ces répétitions varie en fonction des familles. Il semble donc que la structure de la PrP de l'hôte joue également un rôle très important dans la survenue des maladies à prions.

IV. EPIDEMIOLOGIE DES FORMES IATROGENES

Cette forme n'a eu longtemps qu'un intérêt purement anecdotique en raison de leur tout petit nombre. Mais la publication des premiers cas imputables à l'hormone de croissance d'origine humaine en 1985 a eu des répercussions sociopsychologiques et éthiques.

On distingue plusieurs catégories où les caractéristiques de la maladie sont différentes :

- MCJ d'inoculation cérébrale directe et de proximité
- MCJ d'inoculation périphérique
- MCJ possiblement professionnelles

Le degré d'infectiosité est fonction de la quantité d'agent pathogène introduite, le titre infectieux du système nerveux central, de l'hypophyse et de l'oeil étant très élevé. La voie d'administration joue aussi un rôle important puisque le rapport entre la voie orale et la voie intracérébrale est estimé à 1/25000.

L'homozygotie pour le codon 129 est prépondérante, ce qui pose le problème d'une résistance à la maladie des hétérozygotes ou d'une durée d'incubation plus longue, l'affection ne parvenant pas à s'extérioriser chez un certain nombre d'entre eux.

A. MCJ D'INOCULATION CEREBRALE DIRECTE ET DE PROXIMITE

La maladie est transmise lors d'un geste chirurgical ou neurochirurgical par l'intermédiaire de transplants, d'homogreffes et d'instruments.

On trouve des cas secondaires à une greffe de dure-mère, de cornée ou suite à l'implantation d'électrodes profondes pour repérage stéréotaxique.

Le premier cas fut rapporté en 1974 chez une femme de 55 ans ayant reçu une greffe de cornée prélevée, de vivo, chez une femme atteinte de MCJ. La receveuse développa la maladie après une incubation silencieuse de 18 mois ; le décès survint 8 mois après le début. Le diagnostic fut confirmé par l'autopsie.
En 1977, deux patients de 23 et 17 ans, souffrant d'une épilepsie partielle complexe sévère, présentèrent la MCJ après un repérage stéréotaxique à 8 électrodes en vu d'une résection chirurgicale. Deux des électrodes avaient été utilisées, deux à trois mois plus tôt, chez une patiente atteinte de MCJ. Le décès survint quelques mois après le début. Ces deux électrodes avaient été, à chaque fois, stérilisées avec du benzène, de l'alcool à 70 degrés et des vapeurs de formaldéhyde, ce qui prouve bien la résistance de l'agent infectant.
Entre 1988 et 1994, 15 cas de MCJ, apparues après greffe de dure-mère chez des sujets de 19 à 57 ans, ont été recencés : 8 femmes et 7 hommes.

La durée de latence de la maladie entre la mise en place des greffes et les symptômes, est variable de 7 à 120 mois avec une moyenne de 67 mois. L'âge de début est beaucoup plus précoce que dans la forme sporadique. L'évolution se situe entre 2 et 27 mois, avec une moyenne de 11 mois.

Il existe plusieurs observations pour lesquelles il n'y a pas de certitude absolue :

- 8 cas rapportés par Nevin en 1960, 4 d'entre eux sont des accidents probables

- cas rapporté par Foncin en 1980 : homme de 46 ans, opéré après un traumatisme crânien dans la même salle et avec les mêmes instruments que ceux d'une femme atteinte de MCJ pour une biopsie cérébrale 3 jours plus tôt ; les instruments avaient été stérilisés en Poupinel. Il fit une MCJ 28 mois plus tard, dont il mourut en six mois.
- cas rapporté par Will en 1982 : femme ayant subi une corticotomie juste après un patient atteint de MCJ et qui décède 19 mois plus tard de MCJ.
- cas rapporté par Tange en 1990 : homme de 51 ans ayant bénéficié d'une tympanoplastie pour perforation chronique. Les premiers symptômes ont débuté deux ans après l'intervention ; le décès est survenu 28 mois plus tard d'une MCJ confirmée par autopsie. La greffe provenait d'un pericarde prélevé sur un sujet au cours d'une intervention cardiaque dont il mourut deux jours plus tard. Il ne présentait aucun antécédents personnels ou familiaux neurologiques et ne fut pas autopsié.

En conclusion, ces données nous amènent à souligner plusieurs points:

- le risque potentiel de tout acte chirurgical
- la résistance de l'agent infectant aux procédés habituels de stérilisation des instruments
- le risque d'infection à partir des produits d'origine humaine.

B. MCJ D'INOCULATION PERIPHERIQUE

Il est largement dominé par le drame de l'hormone de croissance.

Le premier cas est apparu aux Etats-Unis en mai 1984 : un jeune homme de 21 ans, traité entre 1963 et 1977 par l'hormone de croissance pour un hypopituitarisme global, présente les premiers signes neurologiques avec vertiges, troubles du langage, légère incoordination, puis syndrome cérébelleux, diplopie et myoclonies. L'évolution fut rapide avec détérioration mentale et décès au bout de six mois. L'autopsie confirma le diagnostic de MCJ. En mars 1985, l'endocrinologiste qui l'avait suivi soupçonne un lien entre le traitement et la maladie. Ce soupçon fut confirmé par d'autres cas si bien que la délivrance de l'hormone de croissance fut suspendue le 19 avril 1985 aux USA. Au même moment, le premier cas fut rapporté au Royaume-Uni.

L'hormone de croissance fut directement mise en cause en incriminant la contamination accidentelle d'un ou plusieurs lots d'hormone par une ou des hypophyses prélevées sur un

ou des sujets atteints de MCJ. La démonstration expérimentale de cette responsabilité fut apportée par l'inoculation à des singes de 76 lots américains d'hormones datant d'avant 1985. L'un des animaux présenta la maladie ce qui apporta la preuve du rôle de l'hormone de croissance, mais aussi son faible pouvoir contaminant.

En 1988, suite à une enquête rétrospective, un cas intéressant fut publié concernant une jeune fille de 16 ans, encore sous traitement par l'hormone, décédée en 1979 d'une pneumopathie. L'autopsie avait révélé une perte neuronale associée à une gliose. Les lames d'anatomopathologie furent reprises en 1988 et un foyer de spongiose et de gliose assez évocateur fut retrouvé dans la partie inférolatérale du putamen, alors que la patiente n'avait présenté aucun trouble neurologique. C'est le premier cas de MCJ reconnue avant l'apparition des signes cliniques, c'est-à-dire pendant la période de latence.

En France, l'hormone de croissance extractive était en partie fabriquée dans un laboratoire de recherche de l'Institut Pasteur à partir d'hypophyses collectées par l'association France-Hypophyse. Le conditionnement était effectué par la Pharmacie centrale des hôpitaux. L'extraction de l'hormone s'effectuait à partir de lots de 500 à 1500 hypophyses. L'administration se faisait par voie intramusculaire ou sous-cutanée plusieurs fois par semaine pendant plusieurs années. La France fut épargnée jusqu'en 1989 où le premier cas fut reconnu : il s'agissait d'un garçon, traité à 18 mois par de l'hormone pour un hypopituitarisme, qui présenta une MCJ dix ans plus tard confirmée par l'autopsie. Depuis, les cas se sont multipliés. Deux mille trois cents patients ont été traités par hormone de croissance extractive. La période de contamination doit s'étendre entre janvier 1984 et juin 1985 et 968 enfants sont concernés avec 5 à 9 lots d'hormone probablement contaminés. Plus de la moitié des contaminations survenues dans le monde l'ont été en France.

Pour les patients qui ont reçu de l'hormone extractive, il est aujourd'hui extrêmement difficile de connaître d'une façon précise et détaillée la totalité des produits qu'ils ont reçus. En effet, dans le contexte des années 1980, durant lesquelles l'hormone était produite en faible quantité, il arrivait fréquemment qu'il y ait des ruptures de stock pour une hormone de marquage donnée. Pour éviter les interruptions de traitement, des « dépannages » ont été de nombreuses fois effectués. L'enfant recevait pendant quelque temps une hormone d'une autre marque que celle qui avait été initialement décidée. On ne peut donc reconstituer aujourd'hui de façon précise et certaine la liste des flacons d'hormone que chaque patient a reçus.

Après la publication des premiers cas en 1985, les traitements par l'hormone de croissance furent arrêtés aux Etats-Unis et au Royaume-Uni ; ils ne reprirent qu'en 1986 avec la mise au point de l'hormone recombinante fabriquée par génie génétique.
En France, les traitements furent poursuivis mais, à partir de juin 1985, une nouvelle étape dans le procédé d'extraction de l'hormone fut ajoutée, utilisant une solution d'urée 8 molaire. Puis dès 1988, son remplacement par l'hormone recombinante produite par génie génétique a permis de supprimer tout risque. Actuellement, aucun cas de MCJ n'a été rapporté chez les sujets ayant reçu l'hormone modifiée entre 1985 et 1988.
Toutefois, l'hormone de croissance potentiellement contaminée a circulé dans les années 1980 dans le milieu sportif de haut niveau en toute clandestinité et donc sans recensement possible. En 1992, des sportifs utilisaient encore de l'hormone de croissance extractive pourtant interdite : c'est un agent anabolisant puissant pour lequel il n'existe aucun moyen de détection d'abus et donc aucun risque de disqualification.

La durée de latence de la maladie est très longue, variant de 18 mois à 28 ans, laissant supposer de nouveaux cas pour l'avenir. Il faut toutefois noter une grande variabilité selon les pays : 5 à 10 ans (moyenne de 8 ans) pour la France, 7 à 16 ans (moyenne de 10 ans) pour le Royaume-Uni, 10 à 28 ans (moyenne de 17 ans) pour les USA. Cette grande variabilité doit dépendre de plusieurs facteurs : les uns sont probablement « environnementaux » en rapport avec la faible charge infectante et avec le lieu d'inoculation périphérique, sous-cutané ou intra-musculaire ; les autres sont sans doute d'origine génétique (polymorphisme du codon 129) et pourraient expliquer aussi une plus grande susceptibilité de l'enfant à l'infection.

L'incidence cumulative actuelle varie de 1 à 5%. Cette fréquence est plus élevée que celle de la forme sporadique.

L'hormone de croissance n'est pas seule en cause ; il faut y ajouter les 4 cas australiens imputables à des gonadotrophines pituitaires utilisées comme inducteur d'ovulation. Trois des cas ont été publiés en 1990 et 1992 : il s'agissait de femmes de 30 à 40 ans ayant été traitées pendant plusieurs mois pour stérilité et qui ont présenté une MCJ 12 à 16 ans après leur traitement. La clinique est identique à celle de la maladie due à l'hormone de croissance.

Même si le nombre total de femmes traitées reste inférieur à celui des enfants ayant reçu de l'hormone de croissance, il faut signaler qu'environ 2400 femmes ont reçu des gonadotrophines en Australie entre 1963 et 1985, date de l'abandon de ce traitement. On peut donc redouter de nouveaux cas, compte tenu de la longue durée d'incubation. Le risque

paraît moindre aux USA avec 300 femmes traitées, et au Royaume-Uni avec une centaine de femmes.

C. MCJ POTENTIELLEMENT PROFESSIONNELLES

La plupart des grandes enquêtes épidémiologiques sont rassurantes en ne retrouvant pas de surreprésentation de certaines populations exposées. Certains cas amènent cependant à se demander si une contamination accidentelle n'a pas été possible, même si la preuve n'en a jamais été apportée.

Deux observations de bergers décédés de MCJ et trois cas de fermiers ayant eu des bovins malades dans leur troupeau ont été rapportés. Ce petit nombre, même s'il repose la question de la transmission par contact de l'animal à l'homme, ne permet pas de conclure.

Il existe deux cas de MCJ survenue chez des conjoints mariés et cinq cas de sujets non apparentés vivant en contact étroit et répété avec des familles de MCJ. Toutefois, la contamination interhumaine par simple contact reste purement spéculative.

Dans le personnel médical et paramédical, le nombre de cas rapportés est un peu plus élevé que dans la population générale sans qu'il y ait d'excès flagrant. Certains cas paraîssent pourtant troublants avec 33 décès publiés en 1994 dont 2 médecins généralistes, un médecin ayant réalisé de nombreuses autopsies 30 ans auparavant, 2 neurochirurgiens, un chirurgien dentiste, un anatomopathologiste, un chirurgien généraliste, un chirurgien orthopédiste.

Une observation troublante relate le cas d'un chirurgien qui a effectué un travail expérimental de recherche sur des dure-mères de moutons et d'hommes entre 1968 et 1972. Il est décédé en 1992, en deux mois et demi, d'une MCJ. Les dure-mères ont été envoyées au centre Lyodura d'où furent issues 12 des dure-mères greffées responsable de MCJ.

A côté des médecins, on retrouve 4 dentistes dont un exerçait dans le même groupe de maisons que deux malades atteints de MCJ et qu'il avait peut-être soignés, 2 techniciens de laboratoire et 18 infirmières.

De ce fait, le risque professionnel d'une façon générale (abattoirs, bergers...), mais surtout dans le domaine de la santé est non négligeable. Il est donc nécessaire de prendre un maximum de précautions que nous reverrons ultérieurement.

V. EPIDEMIOLOGIE DU NOUVEAU VARIANT

C'est au début des années 1980 que l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a commencé en Grande-Bretagne. Le nombre annuel de cas est passé de quelques dizaines au milieu des années 1980 à plus de 30000 en 1992 et 1993, pic de l'épidémie, soit un total de 178000 bovins infectés. Grâce aux mesures prises à partir de 1988, l'incidence de l'ESB a ensuite diminué. La France, l'Irlande, le Portugal et la Suisse ont également déclaré des cas d'ESB.

Alors que la surveillance épidémiologique des MCJ en Europe paraissait rassurante, deux cas de MCJ furent repérés en 1994 au Royaume-Uni en raison du jeune âge des patients, 16 et 18 ans, et d'une neuropathologie particulière par l'abondance de plaques amyloïdes florides. Puis quinze cas homogènes furent identifiés entre 1995 et 1997 dont douze cas au Royaume-Uni et un en France.

Actuellement, les preuves de la transmissibilité de l'agent de l'ESB à l'homme par voie orale sont basées sur trois types d'arguments :

- épidémiologiques : la concordance temporelle et la répartition géographique du nvMCJ suggèrent une relation étroite avec l'ESB
- lésionnelles : les lésions présentées par les individus décédés du nvMCJ rappellent, à s'y méprendre, celles que l'on observe chez les bovins
- biochimiques : la souche isolée du nvMCJ établie par typage moléculaire ressemble aux caractéristiques biochimiques de celle isolée à partir des souris inoculées avec l'agent de l'ESB.

Bien que cette relation entre le nvMCJ et l'ESB semble évidente, il n'y a pas encore de preuves scientifiques formelles.

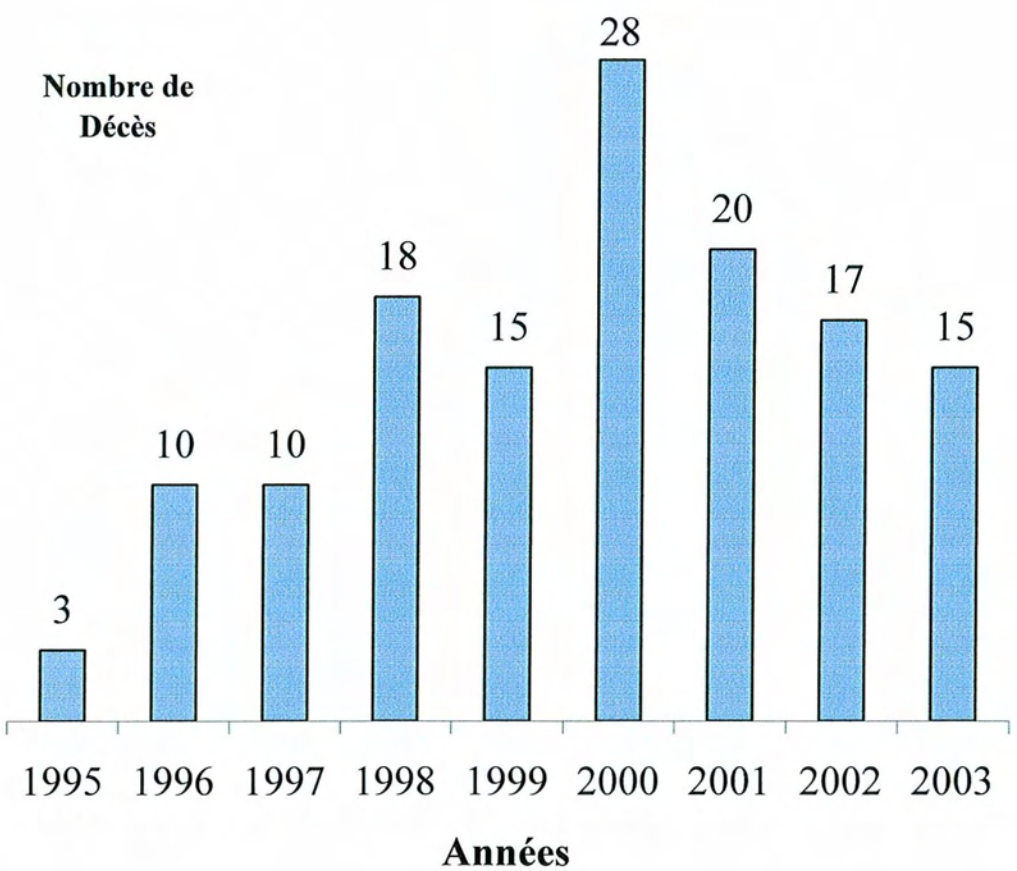
Ce nouveau variant se caractérise par plusieurs points :

- la simultanéité d'apparition des différents cas
- l'âge inférieur à 40 ans (moyenne de 30 ans)
- une durée plus importante de l'état clinique avant décès (1 à 2 ans)
- des particularités cliniques et neuropathologiques qui seront revues ultérieurement
- l'absence d'anomalie du gène de la PrP
- l'homozygotie Met/Met pour le codon 129
- l'absence de tout facteur éventuel de risque

On ne sait pas pourquoi le nvMCJ touche spécifiquement le sujet jeune. On évoque une exposition plus importante à l'agent de l'ESB liée aux habitudes alimentaires, une durée d'incubation plus courte dans cette classe d'âge, l'existence d'un cofacteur inconnu lié à l'âge.

Par ailleurs, il se rajoute la préoccupation d'une transmission possible secondaire de l'agent infectieux de personne à personne. En effet, la protéine pathologique du prion (PrPres) est détectable dans certains tissus périphériques, en particulier dans les amygdales et l'appendice, à la différence de la MCJ sporadique, génétique et iatrogène ; d'où la réevaluation du risque de transmission du nvMCJ par le sang et les produits dérivés du sang. Le nombre de cas secondaires dépend de la prévalence des infections primaires (dues à la transmission du bovin à l'homme), de la durée d'incubation de la maladie et de la distribution tissulaire de l'agent pendant la phase d'incubation.

La figure ci-dessous montre le nombre de décès par le nvMCJ en Grande-Bretagne de 1995 à 2003.



Nombre de décès liés au nouveau variant de la MCJ entre 1995 et 2003

Il semble donc que l'incidence du nvMCJ diminue après une période d'augmentation. Néanmoins, cela n'exclut pas la possibilité d'une nouvelle augmentation à l'avenir.

Au 1er septembre 2003, le Royaume-Uni comptait 136 décès liés au nvMCJ. Quatre patients atteints de nvMCJ étaient encore en vie.

En France, au 1er septembre 2003, 6 cas de nvMCJ certains ou probables ont été déclarés : quatre hommes et deux femmes dont la médiane des âges lors du décès est de 30 ans. Quatre personnes résidaient en Ile-de-France et deux en province. Tous sont homozygotes Met/Met pour le codon 129.

Actuellement, il est impossible d'estimer avec une précision acceptable le nombre de cas futurs de nvMCJ en Grande-Bretagne et donc en France. Une des raisons principales est que l'on ne connaît pas la distribution de la durée d'incubation de cette forme. Les statisticiens évaluent à près de 900000 le nombre de bovins en phase d'incubation de la maladie et passés dans l'alimentation humaine, principalement britannique, avant mars 1996. Mais il est actuellement impossible d'évaluer l'ampleur de l'épidémie du nvMCJ à venir au Royaume-Uni. Des prévisions ont été formulées à partir d'un modèle informatisé reposant sur la combinaison de cinq millions de simulations avec différentes valeurs de paramètres (évolution de l'épidémie d'ESB, quantité de viande et d'abats potentiellement contaminés et consommés, durée d'incubation de la maladie, âge des malades...). Selon ces valeurs, le nombre de décès par le nvMCJ pourrait varier d'une centaine à 136000 (cette valeur maximale correspondant à la durée moyenne d'incubation la plus longue supérieure à 60 ans). Bien que, du fait de la barrière d'espèce, on ne puisse exclure que la durée d'incubation du nvMCJ soit très longue, une durée moyenne comprise entre 30 et 60 ans semble une hypothèse plus probable qu'une durée d'incubation supérieure à 60 ans. Dans ce cas là, le nombre maximal de cas serait égal à 6000.
Par la suite, deux nouvelles projections de l'épidémie (celles de J. Huillard d'Aignaux et de A.J. Valleron), beaucoup plus optimistes, estiment entre 205 et 403 le nombre de cas attendus. Elles s'appuient sur des données observées plus importantes, pratiquement dix-huit mois d'observation épidémiologique supplémentaires, ce qui, sur une durée totale de cinq ou six ans, est considérable ; elles portent sur plus de 100 cas. Ces deux articles arrivent ainsi à la même conclusion : l'importance de l'épidémie est d'un ordre de grandeur beaucoup plus faible que ce qui était avancé auparavant.

VI. LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE

La surveillance épidémiologique, coordonnée au niveau européen par le réseau « EuroCJD », continue de rester l'un des maillons clés du dispositif scientifique mis en place.

En France, depuis 1992, un réseau multidisciplinaire de surveillance épidémiologique de la MCJ et des maladies apparentées, regroupant des neurologues et neuropathologistes volontaires, est coordonné par l'Unité 360 de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Il participe à l'étude de l'incidence et des facteurs de risque de la MCJ en signalant les cas suspectés. Les objectifs poursuivis par ce réseau sont nombreux. Parmi ceux-ci, on notera la surveillance de l'incidence et de la mortalité des maladies à prions et de ses variations éventuelles, une détection du nvMCJ, un recueil des données socio-démographiques des patients, une étude cas-témoin des facteurs de risque de la forme sporadique de la MCJ et enfin, l'étude clinique prospective de certains patients à l'aide d'un recueil standardisé des données cliniques.

Ainsi grâce à ces données, le tableau suivant a pu être élaboré donnant une idée de la répartition des cas selon chaque forme de la MCJ et son évolution dans le temps.

Année	MCJ sporadique	MCJ iatrogène par hormone de croissance	Autre MCJ iatrogène	MCJ génétique	Nouveau variant MCJ	Total
1992	38	7	2	4	0	51
1993	35	12	1	7	0	55
1994	46	5	2	7	0	60
1995	59	8	1	6	0	74
1996	68	10	0	10	1	89
1997	80	6	1	4	0	91
1998	81	8	1	13	0	103
1999	92	8	0	5	0	105
2000	87	9	0	7	1	104
2001	111	5	0	13	1	130
2002	107	2	2	10	3	124
2003	34	6	0	2	0	42

Nombre de cas de MCJ décédés en France au 1er septembre 2003

CLINIQUE

I. GENERALITES

La MCJ est rare avant l'âge de 40 ans, ce qui a permis d'être rapidement alerté en 1995, au Royaume-Uni, par sa survenue chez de très jeunes adultes sans mutation du gène PRNP ni antécédent familial particulier. Il s'agissait du nouveau variant de la MCJ.

Les deux sexes sont atteints avec une fréquence égale. L'âge d'apparition de la maladie se situe, dans la majorité des cas, vers 60 ans (± 9 ans) avec des extrêmes allant de 16 à 82 ans.

On décrit la forme sporadique (85 à 90%), les formes familiales (10 à 15%), les formes iatrogènes et le nouveau variant de la MCJ.

Les tableaux cliniques et électroencéphalographiques peuvent ainsi différer légèrement selon les différentes formes. Par contre, la MCJ est, dans tous les cas, une maladie d'évolution fatale.

II. DIAGNOSTIC DE LA FORME SPORADIQUE DE LA MCJ

A. TROIS PHASES CLINIQUES CLASSIQUES SUCCESSIVES

Aucun élément clinique n'est, en soi, pathognomonique.

1. Phase de début

La maladie débute le plus souvent de façon insidieuse (87% des cas) par des signes non spécifiques comme des troubles du sommeil à type d'insomnie plus que d'hypersomnie, une anorexie avec perte de poids, une asthénie ou une anxiété.

Parfois le mode d'entrée est rapide ou soudain (13% des cas) en quelques heures (début pseudo-vasculaire) à quelques jours. Les signes de début peuvent être une détérioration intellectuelle dans 35% des cas, des signes neurologiques dans 34 % des cas ou par l'association des deux dans 31 % des cas.

Le tableau initial peut donc associer :

1-Une détérioration intellectuelle avec :

- des troubles praxiques : difficulté d'utilisation des appareils ménagers, difficulté à parler et à écrire, difficulté d'apprentissage ou d'application des acquis antérieurs entraînant, de la même manière, une réduction de l'activité professionnelle ou familiale,
- des troubles mnésiques comportant des troubles de la mémoire récente avec oubli des noms propres, des prénoms et des nouvelles adresses des proches, des troubles de la concentration et de l'attention.

2-Des signes neurologiques comprenant un syndrome cérébelleux d'apparition récente et d'aggravation rapide, des troubles visuels ou des signes pariétaux (paresthésies d'un hémicorps).

3-Des troubles psychiques associant des troubles du comportement avec irritabilité, insomnie, agitation nocturne, angoisse et idées de culpabilité. On peut noter dans les semaines précédant le début des signes, une hospitalisation pour un état dépressif sévère avec ou sans tentative de suicide, mais cela reste rare.

2. Phase d'état

Elle est atteinte en quelques semaines voire quelques mois avec un enrichissement progressif et continu des signes.

Une démence sévère et constante caractérise cette phase d'état et associe à des degrés divers :

- une négligence corporelle avec apathie
- une désorientation temporelle et spatiale
- des troubles de la mémoire récente intéressant progressivement les souvenirs anciens
- une aphasie rendant la communication encore plus restreinte
- une agnosie et des apraxies rendant difficiles les actes les plus élémentaires de la vie courante de ces patients aggravant ainsi leur dépendance
- des troubles du jugement
- des troubles du comportement avec parfois une euphorie.

Il n'est pas rare de noter la présence de réflexes archaïques : réflexes palmo-mentonnier, réflexe de succion et réflexe d'agrippement.

Ces troubles peuvent évoluer rapidement et être remplacés par un mutisme voire un coma plus ou moins profond.

Une ataxie cérébelleuse apparaît en cours d'évolution ou constitue la manifestation initiale. Elle est précédée de troubles de la statique et de la marche avec élargissement du polygone de sustentation. Elle conduit, en fin d'évolution, à un état grabataire. Il s'y associe une incoordination des membres prédominant aux membres supérieurs, des tremblements des extrémités, une dysarthrie dont l'accentuation rapide et l'association à une démence doivent faire évoquer le diagnostic de MCJ.

Des signes extrapyramidaux sont fréquents. Une hypertonie peut-être notée, d'abord unilatérale, à l'origine de spasmes oppositionnistes, puis elle s'accentue progressivement pour devenir permanente et aboutir à une rigidité de décérébration ou de décortication.

Des myoclonies rythmiques ou arythmiques affectent 90 % des patients et sont évocatrices lorsqu'elles s'associent à une démence et à un syndrome cérébelleux.
Les myoclonies sont d'abord intermittentes, provoquées par un bruit soudain ou une lumière vive ; elles débutent aux niveaux des membres supérieurs et de la face puis diffusent à l'ensemble des muscles et deviennent permanentes, persistant même pendant le sommeil.
On note parfois d'autres mouvements anormaux de type choréique, athétosique ou ballique.

Les signes pyramidaux sont également retrouvés mais ils restent plus discrets et moins fréquents que le syndrome extrapyramidal. On peut noter une parésie voire une hémiplégie avec un signe de Babinski, une hyperréflexie ostéo-tendineuse, un clonus des chevilles et un signe de Hoffmann.

Des troubles visuels sont présents dans presque 50% des cas. Ils sont variables allant du flou visuel à une diplopie, à une dyschromatopsie ou à une métamorphopsie (distorsion des formes), pour finir par une diminution de l'acuité visuelle voire une véritable cécité corticale. L'examen clinique montre souvent des troubles oculo-moteurs, en particulier un syndrome de Parinaud (altération de l'élévation du regard).

D'autres signes neurologiques plus rares ont été observés tel que :

- des crises comitiales partielles ou généralisées
- une atteinte des paires crâniennes : VII, V et IX
- un syndrome pseudo-bulbaire

- une amyotrophie des membres avec des signes électriques d'une atteinte neuronale périphérique
- des fasciculations
- des hallucinations effrayantes responsables de l'aspect terrifié du faciès de ces patients.

3. Phase de déclin

La MCJ évolue toujours vers le décès qui survient au bout de six à douze mois dans 90 % des cas. 5 à 10% des MCJ ont une durée d'évolution qui excède deux ans.

Les signes cliniques s'accentuent progressivement puis se généralisent, aboutissant à un mutisme akinétique suivi d'un coma. Le décès survient au bout d'un à plusieurs mois, favorisé par les complications de décubitus.

B. EXAMENS BIOLOGIQUES

1. Au niveau du LCR

L'aspect macroscopique du LCR est normal. La protéinorachie est normale ou modérément augmentée mais reste inférieure à 1g/l. La glycorachie, le reste de l'examen biochimique ainsi que l'examen cytologique et bactériologique sont strictement normaux.

Certaines protéines du LCR représentent des marqueurs non spécifiques de lésions ou de dysfonctions cérébrales : Créatine Kinase BB, protéine Go, Ubiquitine, Protéine S-100, Protéine Tau, neuron-specific enolase (NSE) et protéine 14-3-3.
Le dosage de la protéine 14-3-3, par Western blot, apparaît être le meilleur marqueur biologique de la forme sporadique de la MCJ. Son nom provient de la combinaison de ses fractions obtenues par chromatographie et de sa position migratrice obtenue par électrophorèse en gel. Il existe sept isoformes de cette protéine dont cinq sont connues pour être présentes dans les neurones et représentant 1% des protéines cytosoliques du neurone normal. Il s'agit d'une protéine ubiquitaire, régulatrice de nombreuses fonctions cellulaires. Son élévation est précoce ce qui en fait un marqueur de choix. La positivité de ce dosage a une sensibilité comprise entre 90 et 97% et une spécificité entre 87 et 99% pour le diagnostic de la forme sporadique de la MCJ.
Mais il existe des faux positifs. La protéine 14-3-3 peut être positive en cas d'encéphalopathie virale en particulier herpétique, d'ischémie ou d'hémorragie cérébrale

récente, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, de glioblastome, de méningite carcinomateuse ou d'encéphalopathie paranéoplasique. Certains préconisent la réalisation d'une deuxième ponction lombaire après une à deux semaines ; en cas de faux positif, le deuxième prélèvement serait négatif. Une autre alternative serait d'utiliser un anti-serum spécifique d'une isoforme de la protéine 14-3-3 qui pourrait augmenter sa spécificité. Quelques patients atteints de MCJ ont une protéine 14-3-3 négative ; ces patients semblent être ceux qui présentent une durée d'évolution de la maladie plus longue et/ou des tableaux cliniques atypiques.

Dans la MCJ sporadique, la combinaison des marqueurs n'améliore pas le diagnostic biologique et la protéine 14-3-3 seule est considérée comme étant le marqueur le plus satisfaisant.

Une concentration de la NSE (neuron specific enolase, iso-enzyme neuronale spécifique de l'enzyme glycolytique enolase) supérieure à 35 nanogrammes/ml serait en faveur d'une MCJ si la clinique est évocatrice. Sa sensibilité est de 80% et sa spécificité de 92% pour le diagnostic de la MCJ.
L'élévation combinée de la NSE et de la protéine 14-3-3 dans un contexte de démence avec myoclonies permet une probabilité diagnostique très forte quand une histologie n'est pas possible.

2. Au niveau sanguin

Seul le dosage de la protéine S-100 s'élève lors d'une activation astrogliale ou d'une destruction neuronale. Pour une valeur seuil de 213 picogrammes/ml, ce dosage a une sensibilité de 78 % et une spécificité de 81% pour le diagnostic de la MCJ. Une corrélation inverse existe entre la concentration de la protéine S-100 et la durée de survie, ce qui en fait un marqueur potentiel d'évolution.

Les dosages sanguins de la protéine 14-3-3, de la protéine Tau ou de la NSE ne sont pas exploitables du fait des réactions croisées entre les protéines sériques et celles du LCR.

Le bilan standard est normal. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire ni de perturbation du bilan immunologique.

3. Analyse génétique

Cette analyse a pour but la mise en évidence de mutations ou d'insertions du gène PRNP, permettant le diagnostic de certitude des formes génétiques de MCJ (15%), d'IFF et du SGSS, maladies à transmission autosomique dominante. A ce jour, plus de 20 mutations et insertions ont été recensées.

L'étude du gène permet également de déterminer le polymorphisme du codon 129. L'homozygotie Met/Met est plus fréquente dans la MCJ sporadique (70 à 80%) que dans la population générale (40%) ; elle constitue donc un facteur de risque de cette forme.

C. L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

L'EEG est habituellement normal au tout début de la maladie mais on constate rapidement un ralentissement du rythme de base. Par la suite, apparaissent des décharges d'ondes lentes thêta ou delta, polymorphes, généralisées, répétitives appelées « complexes périodiques précoces » et considérées par certains comme annonciatrices du tracé périodique.

Dans 60 à 75% des cas, l'EEG révèle la présence de complexes périodiques synchrones : ondes ou pointes-ondes lentes, bi ou triphasiques, pseudopériodiques, observées de façon synchrone sur l'ensemble des dérivations avec une fréquence allant de 0,5 à 2 Hz en fonction des cas. Ce tracé est très évocateur, presque caractéristique de la MCJ mais non pathognomonique (cf annexes, image 1). En effet, il a pu être décrit dans quelque cas de la maladie d'Alzheimer, en cas de multiples abcès cérébraux, d'encéphalopathies métaboliques (notamment d'origine hépatique), d'encéphalopathies toxiques (lithium) ou anoxiques, de leucoencéphalopathie multifocale progressive, de maladie à corps de Lewy. Il correspond à une grande destruction neuronale. Par ailleurs, ce tracé peut n'être présent que pendant quelques jours ou quelques semaines. Il est donc important de répéter cet examen. Il peut être précédé d'une activité delta frontale intermittente dont l'apparition serait corrélée à celle du mutisme akinétique.

En fin d'évolution, on note, le plus souvent, un appauvrissement progressif du tracé.

D. L'IMAGERIE CEREBRALE

1. Le scanner cérébral

Dans les phases précoces de la MCJ, la tomodensitométrie est normale. Au cours de l'évolution, une atrophie cérébrale corticale et sous-corticale peut être notée.

2. L'IRM

L'imagerie par résonance magnétique peut être normale ou peut mettre en évidence la présence d'hypersignaux symétriques, en séquences pondérées T2, localisés dans la substance grise au niveau du noyau caudé, du putamen, du pallidum, du cortex occipital ou cérébelleux (cf annexes, images 2 et 3). L'existence d'un hypersignal thalamique serait évocatrice du nouveau variant de la MCJ. Les séquences pondérérées en T1 sont strictement normales sans aucune prise de contraste.

L'atrophie cérébrale est proportionnée à la durée d'évolution de la MCJ. On peut également noter des cornes frontales quadrangulaires par atrophie symétrique des noyaux caudés.

Les séquences FLAIR et surtout les séquences pondérées en diffusion sont les plus sensibles pour la détection des lésions encéphaliques observées dans cette pathologie. D'autre part, elles montrent une anomalie précoce du manteau cortical qui pourrait traduire des zones de dégénérescence spongiforme. Les séquences pondérées en diffusion peuvent montrer des anomalies de signal qui ne sont pas mis en évidence par les séquences T2 et FLAIR.

Les débits sanguins cérébraux sont diffusément réduits de manière asymétrique surtout dans les lobes frontaux, temporaux et pariétaux.

E. ANATOMOPATHOLOGIE

Les données cliniques, les examens biologiques et l'imagerie permettent de porter le diagnostic de MCJ possible ou probable. Celui de MCJ certaine nécessite l'examen anatomopathologique du système nerveux central. Aucune lésion significative n'est habituellement vue hors du système nerveux, même aux stades tardifs de la MCJ.

Il faut néanmoins évoquer l'étude menée par G. Zanusso qui retrouve de la PrPres au niveau du neuro-epithélium de la muqueuse olfactive de patients atteints de la MCJ

sporadique. Les biopsies des 11 cas témoins atteints d'une autre pathologie dégénérative neurologique se sont révélées négatives. Ces résultats suggèrent qu'une biopsie du tissu olfactif de sujets vivants pourrait permettre le diagnostic de la forme sporadique. Les auteurs soulignent qu'ils ne savent pas si l'épithélium olfactif représente une éventuelle porte d'entrée ou simplement un site de l'infection.

Dans tous les cas, le diagnostic requiert l'utilisation de trois techniques : l'examen neuropathologique classique, l'immunohistochimie anti-PrP et le Western blot.

1. Aspect macroscopique

L'étude macroscopique de l'encéphale peut être tout à fait normale dans la MCJ contrastant avec l'intensité du syndrome démentiel, ce qui peut être, a contrario, un argument en faveur du diagnostic de MCJ.

Cependant, on peut trouver une atrophie cérébrale dont l'étendue dépendra essentiellement de la forme clinique. Le plus souvent, il s'agit d'atrophie diffuse avec prédominance temporale ou frontale.

2. Aspect microscopique

Les lésions microscopiques, sauf exception, intéressent surtout la substance grise, notamment le cortex cérébral, le cortex cérébelleux et les noyaux gris.

Quatre lésions permettent, classiquement, de reconnaître la MCJ.

a. La spongiose

Lésion anatomopathologique la plus caractéristique, elle est à l'origine de la dénomination « encéphalopathie spongiforme ». La spongiose, vue en microcopie photonique, est faite de cavités développées entre les corps cellulaires (cf annexes, image 5). En microscopie électronique, elles sont intracellulaires, sans membrane définie, claires, comportant parfois de petites formations arrondies limitées par une membrane, sans qu'aucune image caractéristique d'un virus ou d'un autre agent infectieux ne soit habituellement notée. Les vacuoles de spongiose affectent essentiellement les prolongements neuronaux et siègent au niveau du cortex cérébral dont toutes les couches sont atteintes, les noyaux gris de la base, le thalamus, la couche moléculaire du cervelet et la substance grise du tronc cérébral. La spongiose doit être distinguée de l'œdème induit par l'anoxie ou

l'ischémie et de la spongiose superficielle du cortex cérébral qui témoigne de la dégénérescence de fibres afférentes rencontrées dans de nombreuses affections dégénératives (y compris la MCJ).

La spongiose peut survenir dans un grand nombre de maladies : démences fronto-temporales, maladie d'Alzheimer, encéphalopathie du sida, etc, rendant ainsi peu aisé le diagnostic de MCJ.

b. La raréfaction neuronale

La raréfaction neuronale est toujours présente, mais elle est surtout nette dans les cas où la durée de l'évolution clinique a été la plus longue. Elle affecte le cortex cérébral, les noyaux gris de la base et le thalamus.

c. La gliose astrocytaire

La gliose astrocytaire est fréquente, souvent sévère. Les astrocytes sont hypertrophiés et la gliose peut constituer la principale manifestation histologique dans les cas qui ont évolué pendant une longue période.

d. Les autres lésions de la substance grise

Les plaques amyloïdes (PAS+ et colorées par le rouge Congo) sont surtout présentes dans le cervelet chez 15% des patients et résultent de l'accumulation extracellulaire de filaments contenant de la PrPres. Ces filaments adoptent souvent une disposition radiaire (plaques « de type kuru ») (cf annexes, images 8 et 9).

Il n'existe pas de réaction inflammatoire monocytaire ou lymphoïde, mais des cellules microgliales activées sont révélées par l'immunohistochimie.

Lésions	MCJ	NvMCJ	IFF	GSS	Kuru
Spongiose	++	+++	- à +	+	+/- à +
Gliose astrocytaire	++	++	++	+ à ++	+ à ++
Raréfaction neuronale	++	++	++	+ à ++	+ à ++
Plaques de type « Kuru »	+/-	++	-	+ à ++	++
Plaques « multicentriques »	-	-	-	++	-
Plaques « florides »	-	++	-	-	-

Classification des affections à ATNC en fonction du type de lésion anatomopathologique

Il est évident que l'association de ces lésions est évocatrice, mais aucune d'entre elles n'est spécifique de la MCJ. C'est dire l'importance des techniques suivantes.

3. Immunohistochimie

L'immunohistochimie anti-PrP apporte des arguments majeurs au diagnostic des ESST. Elle montre des dépôts de types variés dont la présence permet d'affirmer formellement le diagnostic (cf annexes, images 6 et 7).

4. Western blot

Il permet d'affirmer la présence de la protéine PrP résistante à la protéinase K et d'analyser le type de la migration liée, notamment, à la glycosylation de la molécule.

F. CRITERES DIAGNOSTIQUES

L'analyse des signes cliniques permet de classer les cas en trois catégories (possible, probable et certains) selon le degré de vraisemblance du diagnostic.

Cas possibles	Cas probables	Cas certains
Démence + 3 signes cliniques	Démence + 2 signes cliniques + EEG caractéristique ou protéine 14-3-3 présente dans le LCR	Démence + 2 signes cliniques + diagnostic neuropathologique ou présence de PrPres (Western blot)

Critères de « Masters » adaptés

Les signes cliniques considérés dans ces critères sont les suivants : myoclonies, troubles visuels, syndrome pyramidal ou extrapyramidal, syndrome cérébelleux, mutisme akinétique.

G. FORMES CLINIQUES

Depuis la description princeps de Creutzfeldt et Jakob, de nombreuses formes cliniques ont été rapportées selon le type de symptôme dominant, le mode de début ou la topographie élective des lésions cérébrales. En dehors de la forme typique de la MCJ, on distingue :

- *Les formes thalamiques* de GARCIN dont le tableau clinique comprend une démence, une ataxie, des myoclonies et des mouvements anormaux d'une intensité particulière.
- *Les formes amaurotiques ou pariéto-occipitales* de HEIDENHAIN où les lésions prédominent dans les régions occipitales et le tableau clinique comprend des troubles visuels presque constants à type d'agnosie visuelle ou de cécité corticale.
- *Les formes cérébelleuses ou ataxiques* de BROWNELL et OPPENHEIMER où les lésions prédominent au niveau du cortex cérébelleux, contrastant avec leur discrétion au niveau du cortex et des noyaux gris. Le diagnostic clinique de ces formes est difficile, voire impossible à faire, puisque les signes cérébelleux se retrouvent avec une grande fréquence (75%) dans les formes classiques de la maladie.
- *Les formes amyotrophiques* qui peuvent comporter, outre les symptômes classiques, une amyotrophie précoce. L'évolution de ces formes peut durer

plusieurs mois, voire des années. L'électromyogramme, s'il est effectué, montre des signes d'atrophie neurogène périphérique. Ces formes peuvent poser des problèmes de diagnostic avec la sclérose latérale amyotrophique, d'autant que cette affection peut se compliquer d'une démence. Dans ce cas, l'examen anatomopathologique est utile pour trancher entre les deux affections.

- *La forme japonaise ou panencéphalique* avec pléiocytose possible dans le LCR, lésions de la substance blanche et longue durée d'évolution.
- *Cas exceptionnels* sans démence, certifiés par l'examen neuropathologique, se révélant par un état de mal épileptique brutal sans reprise de conscience ou par des signes neurologiques moteurs ou sensitifs focaux d'évolution rapide.

L'observation des différentes formes cliniques est un premier argument en faveur de l'existence de souches différentes de prion à l'origine de la MCJ. Les variations du phénotype clinique en fonction du polymorphisme du codon 129 et du profil de migration de la PrPres en Western blot constitueraient un deuxième argument.

Le diagnostic doit être posé rapidement car la prise en charge des patients, en particulier l'exploration ou le traitement de pathologies intercurrentes, peut nécessiter des précautions particulières (décontamination ou destruction de certains matériels).

III. PARTICULARITES DES AUTRES FORMES DE LA MCJ

A. MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIALE

Comme décrit précédemment, les formes familiales sont dues à des mutations du gène PRNP situées sur différents codons ou à des insertions d'un nombre variable de nucléotides.

Le tableau clinique dépend de la mutation. Cependant, la symptomatologie peut varier au sein d'une même famille, entre les individus ou d'une génération à l'autre.

La mutation 200 est la plus fréquente en France ; les signes cliniques sont comparables à ceux de la MCJ sporadique, avec parfois un âge de début plus précoce.
La mutation 178 est responsable d'un tableau clinique de MCJ quand le codon 129 code une valine. Les différences avec la forme sporadique portent sur l'âge de survenue plus précoce (40-50 ans), une durée d'évolution plus longue (15 à 23 mois) et l'absence habituelle de signes EEG caractéristiques.
Les autres mutations ont été découvertes de manière fortuite chez des patients présentant un

tableau clinique de MCJ grâce à l'analyse génétique. L'absence de caractéristique familiale pourrait être due au caractère faiblement pathogène de ces mutations.

En cas d'insertion, l'analyse des phénotypes n'est pas facile car chaque insertion n'a été décrite que dans une seule famille. Les signes cliniques ne dépendent pas du nombre d'insertions, mais plus le nombre d'insertions est grand, plus l'âge de survenue est précoce et plus la durée d'évolution est longue.

Sur le plan paraclinique, les résultats des examens complémentaires sont semblables à ceux de la MCJ sporadique à l'exception de l'analyse génétique qui permet de poser le diagnostic de forme familiale, de déterminer le type d'anomalie génétique et de réaliser un diagnostic prénatal dans un contexte d'atteinte familiale. La sensibilité de la protéine 14-3-3 dépend néanmoins de la mutation en cause : 97% pour la mutation 200, 100% pour la mutation 210, 40% pour la mutation 102.

Concernant les lésions anatomopathologiques, elles sont qualitativement les mêmes que dans la forme sporadique mais la distribution peut varier, au sein d'une même famille, d'un cas à l'autre. Les plaques de type Kuru sont nombreuses et assez constantes.

B. MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB IATROGENE

1. MCJ par inoculation cérébrale

La durée d'incubation est égale à 6 ans en moyenne. L'âge de début est plus précoce que dans la forme sporadique et l'évolution dure 11 mois en moyenne.

Le tableau clinique peut être proche de la MCJ sporadique ou débuter par une ataxie cérébelleuse avec apparition secondaire de la démence et des autres signes neurologiques.

L'EEG et la protéine 14-3-3 sont souvent positifs.

2. MCJ par inoculation périphérique

Contrairement à la MCJ sporadique et aux cas iatrogènes par inoculation cérébrale, le tableau clinique est stéréotypé. Il débute autour de 30 ans par une ataxie cérébelleuse, des troubles de l'oculomotricité et un nystagmus. Il existe également une fatigabilité, des troubles du comportement (euphorie, indifférence), un tremblement, des céphalées, une polyphagie avec prise de poids et des troubles du sommeil. Après quelques mois d'évolution, la symptomatologie est marquée par les signes cérébelleux et pyramidaux, les troubles

sensitifs et visuels. La démence est en général tardive et peu marquée. Les myoclonies sont inconstantes. La durée d'évolution est plus prolongée (18 mois en moyenne ; 20% de survie, deux ans après le début des symptômes).

Les anomalies EEG sont discrètes avec surtout un ralentissement du rythme de base, l'aspect périodique étant exceptionnel.

La recherche de la protéine 14-3-3 n'est positive qu'après quelque mois d'évolution, ce qui implique la répétition de cet examen lorsque cette étiologie est suspectée.

Sur le plan anatomopathologique, il existe des particularités avec une prédominance des lésions cérébelleuses et une fréquence des plaques amyloïdes de type « Kuru ». Les modes de migration de type III au Western blot seraient plus fréquents dans ces formes.

C. LE NOUVEAU VARIANT

1. Clinique

Les signes cliniques observés dans cette forme comportent des différences cliniques avec la MCJ sporadique. Elle touche des sujets plus jeunes d'âge moyen de 29 ans. Le début est surtout marqué par des troubles psychiatriques dont la dépression est le pivot de la symptomatologie. Elle s'installe rapidement alors que les fonctions cognitives restent préservées. Les idées suicidaires sont exceptionnelles. Les traitements antidépresseurs améliorent peu la symptomatologie. Ces troubles thymiques s'accompagnent d'insomnie vespérale et d'épuisement diurne. D'autres signes fonctionnels peuvent aggraver le tableau : labilité émotionnelle, anxiété, troubles de la concentration, agressivité, agitation psychomotrice alternant avec des phases de repli et d'apathie, troubles névrotiques d'allure hystérique et même des troubles psychotiques. Au plan somatique, des dysesthésies et des paresthésies douloureuses apparaissent et sont considérées comme assez évocatrices du nouveau variant. Elles sont patentes dans 50% des cas et surviennent chez un tiers des patients dès le début de la maladie.

Les manifestations psychiatriques passent progressivement au second plan en 4 à 6 mois, tandis qu'apparaissent des éléments dégénératifs. On note parfois au début de cette phase la possibilité de diplopie, de saccades oculaires ou d'altération de l'écriture. L'ataxie cérébelleuse, source de chute, survient précocement et n'épargne aucun patient. Un syndrome pyramidal, des mouvements choréiques de la tête, des bras et des jambes, ainsi qu'une dystonie, vont rapidement compléter le tableau clinique. Les myoclonies sont

discrètes ou absentes. Les fonctions cognitives se dégradent avec apparition d'une désorientation temporo-spatiale constante, de troubles de la déglutition. Un an après les premiers signes de la maladie, les patients souffrent de mutisme akinétique et deviennent grabataires. La durée d'évolution est de 14 mois en moyenne (8 à 38 mois).

Ainsi la coexistence de troubles psychiatriques et de dysesthésies distinguent le nvMCJ de la forme sporadique dès le début de la maladie. C'est dans un second temps que se développent des troubles neurodégénératifs évoluant fatalement vers un syndrome démentiel.

2. Examens complémentaires

L'EEG, examen primordial dans la forme sporadique, ne retrouve pas les complexes typiques d'ondes triphasiques. L'activité périodique est remplacée par des salves lentes bilatérales non spécifiques.

La protéine 14-3-3 a une sensibilité plus faible que dans la forme sporadique mais la spécificité est comparable. Elle n'est détectable dans le LCR que dans environ la moitié des cas. Elle n'a donc pas la même valeur que dans la forme sporadique. Un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic du nvMCJ.
Pour le nouveau variant de la MCJ, la protéine Tau a une meilleure sensibilité et spécificité que toutes les autres protéines. La combinaison de cette protéine et de la protéine 14-3-3 permet d'obtenir une sensibilité et une spécificité de 90%. Cependant, la protéine Tau peut s'élever de façon non spécifique dans d'autres démences que la MCJ (maladie d'Alzheimer, démences fronto-temporales), ce qui peut limiter son utilisation en tant que test diagnostique.

Sur le plan génétique, tous les patients atteints du nouveau variant recensés à ce jour sont homozygotes Met/Met. L'étude du gène PRNP ne décèle pas de mutation.

Concernant l'IRM, on retrouve en séquence T2, chez 75% des patients, un hypersignal symétrique de la partie postérieure du thalamus (pulvinar) ainsi qu'au niveau des noyaux thalamiques dorso-médians, donnant un aspect en forme de crosse de hockey ou de club de golf (cf annexes, image 4). La présence d'un hypersignal de la substance grise péri-acqueducale dans 72% des cas conforte le diagnostic. L'atrophie cérébrale est en revanche minime, voire inexistante. L'IRM offre aussi l'avantage d'éliminer certains diagnostics différentiels.

3. Anatomopathologie

L'examen neuropathologique comporte la triade classique avec spongiose, perte neuronale et gliose astrocytaire. La modification spongiforme a une distribution regroupée en foyer, tendant parfois à se disposer de manière circulaire autour de plaques amyloïdes évoquant une fleur. Cet aspect dit « en marguerite » est très évocateur (cf annexes, image 10). Ces plaques sont très nombreuses, parfois polylobées, avec une forme arrondie, une structure radiaire surtout visible en périphérie, donnant un aspect en oursin. Elles sont colorées en rouge au rouge Congo, colorant de la substance amyloïde. Dans le nouveau variant, la répartition des lésions est cortico-striato-thalamo-cérébelleuse et d'une particulière sévérité. Par ailleurs, la spongiose et la gliose sont très intenses au niveau des noyaux gris de la base et du thalamus. Il faut noter que ces lésions massives sont peu variables, qualitativement et quantitativement d'un patient à un autre.

L'immunohistochimie anti-PrP montre des dépôts nettement plus abondants que dans la forme sporadique (cf annexes, image 11). Ces dépôts se voient très bien dans les plaques de type Kuru. Cette technique révèle également de nombreux autres petits dépôts montrant des plaques plus petites ou situées autour des vacuoles de spongiose sous forme de petits amas évoquant des synapses. Les dépôts prédominent dans le cortex cérébelleux. Ils sont retrouvés constamment dans la moelle épinière.

La PrP migre, au Western blot, selon un profil particulier, de type IV. Ce profil est, d'ailleurs, comparable à celui de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Enfin, contrairement à ce qui est observé dans les autres formes de la maladie humaine, la biopsie de l'amygdale peut montrer des dépôts de PrP anormale dans les cellules dendritiques des centres clairs des follicules lymphoïdes. Des dépôts identiques sont visibles dans les autres formations lymphoïdes du tube digestif et dans la rate. Ils sont présents plusieurs mois, parfois plus d'un an avant l'apparition des signes cliniques. Ces biopsies d'amygdales ne sont pas sans risques ; elles peuvent éventuellement jouer un rôle en cas d'IRM négative.

4. Critères diagnostiques

On retrouve différents critères numérotés de 1 à 9 :

1 Troubles neuropsychiatriques évolutifs

2 Durée de la maladie supérieure à 6 mois

3 Elimination des diagnostics différentiels après les examens de routine

4 Absence d'exposition iatrogénique

5 Absence d'élément en faveur d'une forme génétique d'ESST

6 Au moins 4 des signes suivants :

- Troubles psychiatriques
- Symptômes sensitifs douloureux persistants (franches douleurs et/ou des dysesthésies pénibles)
- Ataxie
- Myoclonies ou chorée ou dystonie
- Démence

7 Pas d'anomalie EEG typique de la MCJ sporadique

8 Hypersignal bilatéral caractéristique de la partie postérieure du thalamus (pulvinar) à l'IRM

9 Présence de PrPres en immunocytochimie ET Western-Blot positif à la biopsie d'amygdale

Deux situations peuvent se présenter :

- en l'absence de biopsie d'amygdale positive, tous les critères de 1 à 8 doivent être présents ;
- en cas de biopsie d'amygdale positive (critère 9), seuls les critères de 1 à 5 inclus sont requis.

Le diagnostic de certitude reste néanmoins neuropathologique.

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

I. LES AUTRES ESST HUMAINES

A. LE SYNDROME DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER (SGSS)

Le SGSS est une maladie familiale rare à transmission autosomique dominante à pénétrance variable. Son incidence est estimée à 1 à 10 cas pour 100 millions. Cliniquement, le syndrome débute vers 40 ans en moyenne par des troubles de l'équilibre et de la marche, une dysarthrie en rapport avec un syndrome cérébelleux, des troubles de la déglutition ou de la phonation et un état anxio-dépressif. Le tableau peut se compléter par des signes pseudo-bulbaires, des signes pyramidaux et évolue vers une démence et un état grabataire.

La durée d'évolution est de 3 mois à 5 ans en moyenne.

Les anomalies pseudopériodiques de l'EEG sont le plus souvent absentes.

Six mutations du gène de la protéine prion PRNP sont connues dans ce syndrome ; la plus fréquente est une mutation au niveau du codon 102.

Les lésions associent à la perte neuronale, la gliose astrocytaire et la spongiose communes aux ESST, des plaques amyloïdes multicentriques constituées par la confluence de dépôts de protéine du prion anormale et ressemblant à celles décrites dans le Kuru. Elles siègent essentiellement dans le cortex cérébral et cérébelleux.

Le diagnostic différentiel reste uniquement neuropathologique. Les plaques multicentriques sont la caractéristique fondamentale qui permet de différencier le SGSS de la MCJ familiale, de l'insomnie fatale familiale et de la démence d'Alzheimer.

B. L'INSOMNIE FATALE FAMILIALE (IFF)

Il s'agit d'une forme rare d'encéphalopathie à prion décrite en 1986 à transmission autosomique dominante due à une mutation touchant le codon 178 du gène PRNP (acide aspartique→asparagine).

L'âge moyen de début est compris entre 35 et 60 ans. La maladie débute par une insomnie rebelle résistante aux hypnotiques et qui s'aggrave durant l'évolution. Rapidement une dysautonomie s'installe associant une hyperlacrimie, une hypersialorrhée, une hyperthermie, des anomalies pupillaires, des troubles cardio-vasculaires avec hypertension tension

artérielle et tachycardie. Puis le tableau évolue avec l'apparition d'un syndrome pyramidal, d'un syndrome cérébelleux, de myoclonies, de troubles de la mémoire, d'un syndrome frontal et d'un prurit.

La durée d'évolution moyenne est de 13 mois.

L'EEG apporte une bonne contribution au diagnostic en montrant des ondes lentes bitemporales puis généralisées avec une activité pseudopériodique rare, une réduction du temps total de sommeil lent et une disparition des phases de sommeil paradoxal.

L'examen neuropathologique montre une atrophie majeure de certains noyaux thalamiques, en particulier du noyau ventral antérieur et du noyau dorsal médian. Il n'y a pas de spongiose dans les noyaux thalamiques atteints.

II. LES AUTRES DEMENCES

A. DEMENCES INFECTIEUSES

1. La syphilis

La démence syphilitique peut se révéler par deux mécanismes :

- la paralysie générale, méningo-encéphalite chronique apparaissant 5 à 20 ans après l'infection primaire. Le tableau clinique associe un syndrome démentiel, des troubles du comportement et de l'affectivité, parfois un délire mégalomaniaque et des signes moteurs pouvant aider au diagnostic, une amimie, un tremblement d'attitude, un tremblement de la région labio-linguale, une dysarthrie, une abolition du réflexe photomoteur (dans 50% des cas), le réflexe pupillaire à l'accommodation étant maintenu (signe d'Argyll-Robertson)
- la syphilis méningovasculaire par artérite spécifique des vaisseaux de petit et moyen calibre, entraînant une démence vasculaire.

Le diagnostic différentiel repose sur la positivité des sérologies dans le sang et le LCR et sur la relative efficacité des traitements antibiotiques par pénicilline.

2. La maladie de Whipple

Il s'agit d'une infection à *Tropheryma whippeli*, due à un déficit de la fonction phagocytaire des monocytes-macrophages. Elle se manifeste par des signes digestifs de

malabsorption et d'une polyarthrite séronégative avec parfois, dans moins de 10% des cas, des manifestations neurologiques à type de syndrome démentiel, de dysarthrie, d'hypersomnie et parfois de myoclonies unilatérales ou de crises convulsives généralisées. L'existence de troubles neuroendocriniens, d'une ophtalmoplégie supranucléaire et de myorythmies oculo-faciales quasi pathognomoniques, doivent orienter vers la maladie de Whipple.

L'IRM peut montrer des lésions multifocales de la substance blanche et des hyposignaux en T1 au niveau de l'hypothalamus et des régions temporales internes. Le diagnostic est assuré par la fibroscopie oesogastroduodénale avec biopsies duodéno-jéjunales, la ponction lombaire avec recherche de macrophages PAS positif et de Tropheryma whippeli par PCR dans le LCR.

Le traitement par les antibiotiques (tétracyclines, macrolides, chloramphénicol...) permet une guérison des signes systémiques et une régression plus lente et partielle des troubles neurologiques.

3. La démence associée au VIH

La maladie est souvent diagnostiquée lors de l'apparition des signes neurologiques qui réalisent un tableau de démence sous-cortico-frontale. L'incidence de cette démence serait de l'ordre de 7% par an lorsque le taux de CD4/mm^3 est inférieur à 200. L'aggravation des troubles est habituellement rapide et la stabilisation reste possible sous traitement antirétroviral.

4. Autres infections cérébrales

- La leucoencéphalopathie multifocale progressive(LEMP), infection virale due au papovavirus JC, survient toujours dans un contexte d'immunosuppression connue. Le scanner et surtout l'IRM permettent le diagnostic en objectivant une atteinte quasi élective de la substance blanche pariéto-occipitale. Le diagnostic est assuré par la recherche du virus dans le LCR par PCR.
- La maladie de Lyme, due à *Borrelia burgdorferi*, peut donner une démence au stade tertiaire.

B. DEMENCES NEUROCHIRURGICALES

Certaines tumeurs bénignes d'évolution lente (méningiome fronto-basal, tumeur du IIIème ventricule...) peuvent donner des troubles mnésiques isolés par compression des corps mamillaires.

Un hématome sous-dural est évoqué devant des antécédents de chutes ou de traitement anticoagulant.

Une hydrocéphalie à pression normale (HPN) est évoquée devant la triade de Hakim : troubles de la marche, troubles cognitifs et sphinctériens. Le scanner cérébral montre une dilatation des quatre ventricules. On assiste à une amélioration des symptômes dans les heures qui suivent une ponction lombaire soustractive de 20 à 40 ml de LCR.

C. DEMENCES DEGENERATIVES

1. La démence d'Alzheimer

Son début long et insidieux s'étale sur plusieurs années. A la phase d'état, le tableau clinique associe une démence, un syndrome aphaso-apraxo-agnosique et en fin d'évolution, un syndrome extrapyramidal et des crises comitiales généralisées. Il s'agit du diagnostic différentiel principal de la MCJ. C'est l'aggravation rapide de la démence en quelques semaines, l'atrophie cérébrale corticale à l'imagerie et la normalité des examens biologiques qui permettront de faire la différence.

2. La démence à corps de Lewy diffus

Elle associe des troubles cognitifs fluctuants, des hallucinations visuelles et un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique et pose donc le même problème de diagnostic différentiel que la maladie d'Alzheimer. La différence siège au niveau des lésions histologiques appelées corps de Lewy : il s'agit d'inclusions sphériques éosinophiles entourées d'un halo clair, situées dans le corps cellulaire des neurones du locus niger, du système limbique et du cortex cérébral.

3. Les démences fronto-temporales

Les troubles du comportement sont au premier plan si l'atrophie prédomine au niveau des régions frontales : on constate soit un comportement stéréotypé compulsif avec des ritualisations, soit un comportement apathique avec inertie, aspontanéité et insouciance, soit

un comportement désinhibé avec déambulation, hyperactivité sans but et importantes perturbations des relations sociales.

Si l'atrophie prédomine au niveau des régions temporales, il existe des troubles phasiques à type de manque sévère du mot associés à un comportement inconvenant avec agressivité, désinhibition, négligence physique et vestimentaire, égoïsme.

4. La dégénérescence cortico-basale

Elle est d'installation progressive et comporte un tableau clinique associant une akinésie, une rigidité extrapyramidale asymétrique, des troubles de la statique, des signes corticaux fronto-pariétaux avec aphasie et troubles sensitifs, parfois des myoclonies ou encore une main capricieuse (la main est animée de mouvements qui échappent au contrôle du patient).

Les lésions neuropathologiques associent une atrophie asymétrique fronto-pariétale, des neurones ballonisés achromatiques et une dégénérescence des ganglions de la base et du locus niger. Les études immunohistochimiques objectivent des inclusions intracytoplasmiques neuronales et gliales qui correspondent à des agrégats neurofibrillaires marqués par les anticorps anti-tau.

C'est une maladie qui affecte la protéine tau, tout comme la maladie de Pick et la paralysie supranucléaire progressive.

5. La sclérose hippocampique pure

Il s'agit d'une démence de la personne âgée associée à une cardiopathie. L'IRM montre une sclérose bihippocampique. L'évolution se fait sur 3 à 10 ans. Les dégénérescences neurofibrillaires sont rares et les plaques séniles sont présentes mais en faible quantité.

D. LES DEMENCES VASCULAIRES

Il existe une relation temporelle entre l'accident vasculaire et la détérioration cognitive. L'imagerie cérébrale montre un accident ischémique ou des lésions ischémiques périventriculaires.

Les principales causes de démence vasculaire sont :

- Les démences par infarctus cérébraux de grande taille
- Les états lacunaires

- Les démences par infarctus unique situé dans une région stratégique comme par exemple le thalamus
- La leucoencéphalopathie artérioscléreuse sous-corticale de BINSWANGER chez des hypertendus qui associe des accidents ischémiques multiples de la substance blanche périventriculaire
- Le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) : artériopathie familiale autosomique dominante responsable d'infarctus cérébraux sous-corticaux et d'une leucoencéphalopathie. La maladie évolue en vingt ans vers une démence sous-cortico-frontale. L'IRM cérébrale montre des hypersignaux de la substance blanche et des noyaux gris centraux. Cette maladie est liée à une mutation du gène notch situé sur le chromosome 19
- L'angiopathie amyloïde cérébrale responsable d'hématomes intracérébraux récidivants et de petits infarctus sans hypertension artérielle. Il s'agit d'une affection autonome, le plus souvent sporadique du sujet âgé, plus rarement familiale du sujet jeune (angiopathie amyloïde familiale hollandaise par mutation du gène de l'APP. Elle correspond à des dépôts de peptide Aß1-42 dans les petits vaisseaux corticaux cérébraux.

E. ENCEPHALITE LIMBIQUE PARANEOPLASIQUE

Le tableau clinique est constitué d'une amnésie sévère avec désorientation temporo-spatiale, troubles de l'humeur et parfois hallucinations et crises comitiales temporales ou généralisées. L'évolution est rapide vers un tableau démentiel. Le diagnostic est fait par la présence dans le LCR d'une réaction lymphocytaire et d'une hyperprotéinorachie. L'IRM montre des hypersignaux dans les régions temporales internes. La découverte d'anticorps antineuronaux dans le sang ou dans le LCR, en particulier des anticorps anti-Hu, permet d'affirmer l'existence d'un cancer sous-jacent (cancer bronchique à petites cellules dans 70% des cas). L'exérèse tumorale permet, au mieux, de stabiliser les troubles neurologiques.

F. MALADIES DYSMETABOLIQUES

1. Leucodystrophie métachromatique

C'est une maladie à transmission autosomique récessive, se manifestant le plus souvent chez l'enfant et l'adolescent, mais aussi vers la quarantaine par des troubles du comportement et de la personnalité de type schizophrénique. Le tableau démentiel se

complète rapidement avec parfois des crises d'épilepsie généralisées, des paralysies, des mouvements choréiques et parfois, un syndrome cérébelleux. L'évolution se fait sur plusieurs années. L'IRM montre des anomalies de signal diffuses dans la substance blanche. La biopsie nerveuse périphérique montre une démyélinisation et une surcharge des cellules de Schwann en sulfatides. La mesure leucocytaire de l'activité de l'aryl sulfatase qui est déficiente dans cette maladie ainsi que le dosage de la sulfatidurie confirment le diagnostic.

2. Adrénoleucodystrophie

C'est une maladie génétique liée à l'X qui entraîne une atteinte de la myéline et une insuffisance surrénalienne. Elle apparaît dans sa forme adulte vers 30-40 ans par un tableau de psychose associé à une démence rapidement complété par un syndrome pyramidal et un syndrome cérébelleux. L'IRM cérébrale montre des lésions bilatérales de la substance blanche, surtout dans les régions postérieures. La biologie mesure l'insuffisance surrénalienne et le dosage des acides gras à très longue chaîne (26 atomes de carbone) dans le sérum. Le calcul du rapport entre acides gras à 22 atomes de carbone et l'acide gras à 26 atomes confirme le diagnostic en montrant un rapport augmenté.

LES RISQUES DE TRANSMISSION ACCIDENTELLE DE LA MCJ

I. NATURE DU RISQUE

Il existe un risque de transmission accidentelle des maladies à prion émanant des malades, de leurs organes et tissus lors d'éventuelles manipulations de laboratoire ou chirurgicales. Les sujets « à risque » doivent être considérés comme potentiellement vecteurs des agents infectants ; on distingue plusieurs catégories de sujets :

- la population générale au sein de laquelle quelques individus sont susceptibles d'être en phase de latence de la maladie,
- la famille des malades atteints d'une des maladies à prions actuellement connues,
- les malades atteints d'une encéphalopathie subaiguë ou d'une démence mal étiquetée,
- les malades traités par des produits susceptibles d'être vecteurs de prions tels que les hormones hypophysaires extractives,
- enfin les patients chez lesquels un diagnostic ferme de maladie à prions a été posé.

Les tissus ont été regroupés en quatre catégories en fonction de leur titre infectieux :

- **la catégorie I**, de titre infectieux fort, concerne le système nerveux central, la moelle épinière, l'hypophyse, les méninges et l'œil,
- **la catégorie II**, de titre infectieux moyen, concerne les organes lymphopoïetiques (ganglions, rate, amygdales), le liquide céphalorachidien, l'intestin, le placenta, le rein,
- **la catégorie III**, de titre infectieux faible, concerne les gros troncs nerveux, les surrénales, le thymus, la moelle osseuse, les poumons, le pancréas, la muqueuse nasale,
- **la catégorie IV** concerne les autres organes et viscères et ne présente pas de titre infectieux détectable. Le sang, le plasma, le colostrum et les urines ne sont pas complètement dépourvus de risque, notamment les leucocytes du sang, du cordon et le colostrum qui se sont avérés infectants, alors que les hématies et le liquide amniotique ne le sont pas.

II. PROCEDES D'INACTIVATION ET DE DECONTAMINATION DU PRION

L'inactivation et la décontamination découlent bien sûr du risque infectieux mais l'extrême résistance du prion aux moyens habituels de stérilisation par rapport aux autres agents infectieux complique les applications pratiques et imposent un certain nombre de règles qu'il est impératif d'appliquer à la lettre. De nombreuses méthodes ont été étudiées mais seules les trois suivantes ont été retenues dans la pratique courante :

- **passage à l'autoclave** à une température supérieure à 134°C et pendant une durée au moins égale à 30 minutes. Un autoclave classique de moins de 30 minutes à 126°C est insuffisant tandis qu'un chauffage en milieu liquide à 80°C pendant une heure est reconnu comme sans effet détectable sur l'infectiosité. Par ailleurs, le formol protège contre l'action de l'autoclave sans inactiver les agents transmissibles. Le même phénomène semble exister avec un prétraitement par l'éthanol ou une simple dessiccation. L'existence de souches plus résistantes, et surtout de conditions physico-chimiques susceptibles de protéger les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) de l'action inactivatrice de la chaleur, implique de ne pas utiliser l'autoclavage seul, comme méthode de stérilisation en cas de titres infectieux potentiellement importants (extraits de cerveau) : la combinaison avec une inactivation par une autre technique s'impose alors. La décontamination par chaleur sèche à 240°C n'inactive pas complètement des aiguilles contaminées par l'agent de la MCJ et a été abandonnée. Cette extraordinaire résistance des ATNC à la chaleur sèche impose de nouvelles contraintes aux industries pharmaceutiques utilisant les hautes températures comme garantie de stérilité finale de leurs produits.
- **traitement par la soude** 1N pendant plus d'une heure à 20°. Les ATNC étant peu sensibles aux pH acides, ce traitement efficace est recommandé par la Communauté économique européenne (CEE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Toutefois, une résistance à la soude 1N a été rapportée dans certains cas avec des souches de MCJ et de tremblante. Ce traitement est chimiquement incompatible avec un certain nombre de matériaux (aluminium surtout) et inutilisable avec les produits biologiques à usage thérapeutique. Enfin, sa causticité rend la soude dangereuse à manipuler avec un danger important en cas de projections oculaires.
- **traitement par l'hypochlorite de sodium** pendant 1 heure à 20°C, à une concentration d'au minimum 2% de chlore libre (eau de javel à 12° fraîchement diluée au demi). L'eau de Javel titrant 6°chlorométriques (chl), équivalant à 1,85% de chlore actif, est le désinfectant le plus efficace contre les ATNC, recommandé par la CEE et l'OMS avec la soude 1N. L'eau

de Javel concentrée à 48°chl utilisée dans les laboratoires et les hôpitaux contient environ 12,5% de chlore actif. Elle est décrite comme complètement inactivatrice et demeure très active même lorsqu'elle est diluée à 0,25% de chlore actif soit environ 0,8°chl. Toutefois, elle n'est pas stable et doit être diluée dans les 2 à 3 mois qui suivent la date de fabrication tandis que l'eau de Javel 6 à 18°chl est stable 1 an. De plus, la quantité de chlore peut diminuer de 90% au bout d'une heure si le récipient n'est pas fermé. Enfin, son utilisation est incompatible avec la conservation des propriétés des produits biologiques, avec certains matériaux (les métaux et plus particulièrement l'aluminium) et certains produits chimiques (produits acides, ammoniaque, certains produits oxydants).

Les autres traitements chimiques sont inefficaces sur les ATNC, notamment les ammoniums quaternaires, les détergents (en dehors du dodécyl sulfate de sodium à chaud dans certaines conditions), l'alcool (éthanol), le formol et les aldéhydes, l'oxyde d'éthylène, l'eau oxygénée, le permanganate de potassium, les dérivés phénoliques. Le phénol pur élimine les protéines et l'infectiosité associée dans les protocoles d'extraction des acides nucléiques. Un dérivé phénolique particulier, le LpH, a toutefois montré une grande efficacité sur une souche. Si son efficacité était confirmée, il pourrait constituer un substitut très intéressant à l'emploi de la soude ou de l'eau de Javel. Les techniques habituelles de neuropathologie inactivent les virus classiques mais sont inefficaces sur les ATNC. Cependant, l'adjonction, dans les protocoles de fixation au formol, d'une étape de traitement d'une heure en acide formique pur (96%) permet une décontamination très efficace des prélèvements fixés sans altération de la qualité des coupes histologiques (cette efficacité serait nettement moins importante avec l'agent de l'ESB). Par contre, l'urée 8M est totalement inefficace sur des homogénats de cerveaux infectés.

Concernant les autres traitements physiques, les ultrasons n'ont aucune influence sur l'infectiosité et sont d'ailleurs utilisés dans les protocoles de purification des ATNC. Le rayonnement ultraviolet et les radiations ionisantes sont également inefficaces. Ces agents résistent aux procédés naturels de dégradation et restent infectieux pendant des années. L'élimination de déchets contaminés ne doit donc pas être réalisée par enfouissement mais par incinération.

III. LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES

	ACTES A RISQUES (SNC, œil, dure-mère)	ACTES A RISQUE VIRTUEL
PATIENT PARTICULIEREMENT A RISQUE **- Patients atteints de MCJ** **- Patients suspects de MCJ** **- Patients à risque**	**MCJ confirmée :** destruction du matériel contaminé **Patient suspect de MCJ :** *soit* nettoyage + inactivation chimique (soude 1N ou eau de javel 6° chl, à 20°C - 60 min) *soit* nettoyage + inactivation physique (autoclave : 134°-18 min)	**Idem patient suspect de MCJ**
PATIENT A RISQUE VIRTUEL	**Idem patient suspect de MCJ**	**Nettoyage et stérilisation habituelle** (de préférence à au moins 134° pendant au mois 18 min)

Tableau récapitulatif des précautions à prendre pour prévenir la transmission de la MCJ

Ces recommandations de prudence (selon la Circulaire Direction Générale de la santé-Direction des Hôpitaux n°100 du 11 décembre 1995) pour toute opération chirurgicale ou de laboratoire, sont nécessaires devant le risque éventuel de transmission accidentelle de prions et leur résistance remarquable. Ces précautions doivent bien entendu être respectées s'il existe une suspicion ou a fortiori une certitude de maladie à prions. Elles peuvent être modulées en fonction des situations et des gestes susceptibles d'être contaminants, pour les patients comme pour les soignants et les techniciens.

A. EN MILIEU CHIRURGICAL

Ces recommandations sont particulièrement importantes dans le domaine de la neurochirurgie, de la chirurgie ORL, ophtalmologique et stomatologique car le matériel peut être en contact avec le système nerveux et l'œil.

Tout le personnel est protégé par un habillage à usage unique : deux paires de gants stériles, une casaque bien couvrante et longue, des sur-chaussures, un masque et des lunettes de protection fermées sur le côté.

Le matériel médico-chirurgical est limité au maximum et doit être le plus possible à usage unique. Les instruments réutilisables en inox sont décontaminés en fin d'intervention selon une procédure spécifique : trempage dans un récipient empli d'un détergent de type non aldéhydique pendant 15 minutes puis nettoyage-rinçage, inactivation chimique par la soude, inactivation physique par autoclave à 134°. Le matériel susceptible de recevoir des projections (tables, moteurs, pédales...) est soit décontaminé, soit protégé par des matériaux destructibles par incinération après chaque intervention. Le matériel d'aspiration doit être à usage unique, éliminé sous double emballage et incinéré. Les appareils et instruments ayant été en contact direct avec le malade (matériel d'anesthésie, de réanimation, de stéréotaxie, sondes, cathéters, canules, bistouris, pinces, aiguilles, électrodes, tonomètres...) sont, s'ils doivent être réutilisés, décontaminés selon les procédés décrits. S'ils ne peuvent pas l'être, ils peuvent être réutilisés après décontamination pour le même patient, mais ils doivent impérativement être incinérés ensuite. Tous les déchets, linge, compresses seront hermétiquement emballés et incinérés.

B. EN SALLE D'AUTOPSIE

Le cerveau doit être étudié en dernier afin d'éviter de contaminer par d'éventuels prions tous les autres organes. Les opérateurs doivent porter une double paire de gants, voire des gants métalliques adaptés à la manipulation d'objets tranchants et doivent être habillés comme le personnel du bloc opératoire.

En fin d'autopsie, les instruments sont décontaminés selon les procédés déjà exposés. Le matériel de protection, les tables et plans de travail sont nettoyés à l'eau de Javel à 12° fraîchement diluée au demi.

Les prélèvements à congeler sont disposés dans des sacs plastiques superposés, étiquetés et rangés dans une boite plastique étiquetée placée dans un compartiment réservé d'un

congélateur à –80°C. Les prélèvements doivent être manipulés avec précaution car ils restent infectieux.

C. AU LABORATOIRE

Dans les laboratoires d'anatomopathologie et de neuropathologie, les précautions doivent être draconiennes. Les opérateurs doivent porter deux paires de gants voire des gants métalliques adaptés à la manipulation d'objets tranchants, des lunettes de protection fermées sur le côté et un tablier de protection à usage unique. Le matériel à usage unique est jeté dans des containers spéciaux avant d'être incinéré. Les lames de prélèvements et les organes fixés sont considérés comme infectieux ; ils sont étiquetés et stockés dans des endroits spéciaux fermant à clé.

Les fractions d'organes non fixées sont étiquetées et congelées dans des congélateurs spéciaux fermant à clé. Après fixation, les échantillons à inclure en paraffine, toujours infectieux, peuvent être décontaminés sans altérer la qualité de la lecture en les plaçant une heure dans l'acide formique pur et en les lavant deux heures dans du formol à 4% avant de les inclure. Sans cette précaution, les échantillons restent infectieux.

Tous les appareils en contact doivent être décontaminés. Les plans de travail et les lunettes sont nettoyés avec un linge à usage unique imprégné d'eau de Javel à 12°. Les plans de travail sont ensuite rincés et nettoyés avec un détergent. Enfin les déchets d'origine humaine doivent être incinérés d'où qu'ils proviennent.

D. EN CAS D'HOSPITALISATION D'UN MALADE ATTEINT D'UNE MALADIE A PRION AVEREE OU SUSPECTEE

Une chambre isolée est indispensable. Les mains sont lavées avec un savon antiseptique sans brossage à l'entrée et à la sortie de la chambre, ce lavage sera renforcé en cas de soins. Une surblouse et des gants non stériles à usage unique doivent être utilisés pour la toilette et le change des patients ; on y rajoute des lunettes de protection pour tout geste pouvant entraîner la projection de sang ou de LCR.

Le linge (draps, serviettes et gants de toilette) est à usage unique et sera éliminé avec les déchets à risque. La literie (matelas, traversins, oreillers) est protégée par des housses plastiques hermétiques qui, au départ du malade, seront nettoyées et désinfectées à l'eau de javel 6° chl.

La vaisselle est de préférence à usage unique est sera éliminée par le circuit des déchets contaminés ou elle peut être entretenue dans la chambre du patient et désinfectée par trempage dans de l'eau de javel 6°chl pendant une heure au départ du patient.

Le matériel de prélèvement à usage unique est collecté, après utilisation, dans un récipient hermétique qui ne quittera la chambre du malade que pour être évacué vers l'incinérateur ; il en est de même pour les pansements. Le matériel d'examen doit être, si possible, à usage unique et incinéré après usage. A défaut, ce matériel sera décontaminé selon un des procédés déjà décrits et sera réservé au seul patient, comme les appareils de mesure. Les échantillons biologiques seront manipulés avec des gants, étiquetés et transportés sous emballage protégé.

L'entretien de la chambre nécessite un port de gants systématique. Le matériel est réservé pour l'entretien de la chambre. Le sol est nettoyé avec des détergents et désinfecté à l'eau de javel ; toute tache de sang ou de liquide biologique est laissée en contact avec de l'eau de javel à 12° fraîchement diluée au demi. Après le départ du malade, le mobilier et les sanitaires sont désinfectés à l'eau de javel. Il ne sert à rien d'entreprendre une désinfection par voie aérienne ou une pulvérisation à base de formol : celui-ci est inactif sur le prion.

Le transport des patients est à éviter au maximum et ne se fait que sur prescription médicale. Le transfert vers des services spécialisés doit toujours être précédé d'une information précise permettant de prendre les mesures nécessaires pour recevoir le malade. Il est également nécessaire de prévenir les consultations et services médicotechniques (explorations fonctionnelles neurologiques, ORL, ophtalmologie, stomatologie, endoscopie, gynécologie, radiologie).

En cas de décès du patient, les techniques de thanatopraxie sont déconseillées. Il est légitime de recommander aux familles la réalisation d'une autopsie pour confirmer ou infirmer le diagnostic de MCJ. Il est également légitime de proposer l'incinération du corps mais le libre choix des familles doit être respecté. Pour le certificat de décès, le médecin signataire doit donner en l'absence d'autres pathologies intercurrentes modifiant ces recommandations, les consignes suivantes : soins de conservation déconseillés ; pas d'obligation de mise immédiate en cercueil hermétique ni en cercueil simple ; transport du corps autorisé ; crémation conseillée mais non obligatoire ; pas d'obstacle médico-légal à l'inhumation ; don du corps interdit.

E. EN CAS DE CONSULTATIONS SPECIALISEES OU D'EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

Elles doivent rester limitées pour les patients atteints de MCJ car le matériel doit obligatoirement être éliminé. C'est le cas tout spécialement de l'endoscope qui ne doit pas être utilisé chez les patients atteints ou suspects de MCJ car ce matériel est très coûteux et sa décontamination est impossible du fait de son caractère fragile et thermosensible.

F. EN CAS D'ACCIDENT PROFESSIONNEL

Une déclaration d'accident du travail est impérative avec informations précises sur les circonstances de survenue. Le personnel susceptible d'avoir été contaminé accidentellement par les prions devra être suivi par le service de médecine du travail de façon prolongé. En cas de coupure ou de piqûre, il est recommandé de laver soigneusement sans brosser, de décontaminer à l'eau de javel 6° chl pendant 5 à 10 min puis de rincer abondamment. En cas de projections oculaires, un lavage immédiat, abondant et prolongé, à l'eau ou au sérum physiologique, est effectué et est suivi d'un bilan ophtalmologique.

G. LA MCJ A DOMICILE

La transmission de la MCJ à des membres de la famille n'a jamais pu être démontrée dans la littérature. Il est sage de rassurer la famille sur ce fait. Les gestes de sécurité doivent être rappelés : lavage des mains, port de gants lors de soins de plaies ou d'escarres, de nursing ou de toilette. Les objets touchés par le malade mais non souillés par des liquides biologiques peuvent être conservés sans traitement particulier. Par contre, les objets souillés de liquides biologiques seront incinérés.

H. EN CONCLUSION

La prise en charge d'un malade atteint ou suspect de MCJ pose un problème certain au bloc opératoire ou dans les services spécialisés d'explorations fonctionnelles ou en cas de geste invasif. En dehors de ces éventualités, s'occuper de ces patients n'entraîne pas, dans l'état actuel des connaissances, de risque particulier ni pour le personnel soignant ni pour les membres de la famille. Rappelons que la MCJ n'est pas une maladie contagieuse mais une maladie transmissible.

IV. LE RISQUE TRANSFUSIONNEL

La transmissibilité expérimentale de la maladie à l'animal par l'intermédiaire du sang pose le problème du risque transfusionnel à partir du sang prélevé chez des sujets en phase d'incubation silencieuse. En effet, on sait que quelques auteurs, par l'injection de sang de malades atteints de la MCJ directement dans le cerveau de souris, ont pu transmettre la maladie ; ces observations n'ont pas été confirmées par d'autres et, en particulier, il n'a pas été possible de transmettre la maladie à partir du sang de trois malades atteints de la MCJ chez les primates (chimpanzés) par voie périphérique ou centrale.

P. Brown, en juin 1997, a fini de semer le trouble en rapportant la transmission de la tremblante du mouton à des souris par l'injection intracérébrale de fractions sanguines. Il est fondamental de rappeler qu'il s'agissait d'une inoculation intracérébrale et non intraveineuse. On sait que la voie d'inoculation intracrânienne est la plus efficace car le titre infectieux y est important. L'infectiosité du plasma et des cryoprécipités reste très faible. Les leucocytes ont peut-être un titre infectieux plus élevé, d'où l'intérêt du sang déleucocyté.

Par ailleurs, le nouveau variant de la MCJ étant largement distribué dans les tissus périphériques, en particulier dans les formations lymphoïdes (ganglions, rate, amygdales), pose à nouveau la difficile question de l'infectiosité du sang et de ses dérivés. Cette menace n'est cependant pas démontrée chez l'homme puisque aucun cas de nvMCJ n'est attribué actuellement à une transfusion ou à une greffe et que douze patients ayant reçu des transfusions à partir des sujets ayant développé le nvMCJ ne sont pas atteints à ce jour.

Il existe plusieurs arguments épidémiologiques qui peuvent faire pencher pour des précautions particulières dans la transfusion sanguine :

- Un greffé du foie meurt de la MCJ quelque temps après la greffe ; le donneur, mort d'une hémorragie cérébrale, n'avait aucun symptôme de la maladie. Toutefois, le receveur a reçu de l'albumine ainsi que d'autres produits sanguins. L'analyse génétique n'a mis en évidence aucun élément en faveur d'une forme familiale. Les donneurs de sang impliqués dans les transfusions de globules rouges et de plasma n'étaient pas des patients à risque excepté un dont le plasma a été utilisé dans le pool de fabrication de l'albumine et qui est décédé d'une démence rapide, évoquant une MCJ.
- Une étude australienne fait état de quatre patients, âgé d'environ 60 ans, décédés d'une MCJ dans les cinq ans suivant une transfusion sanguine. Néanmoins, ces cas ne sont pas suffisamment documentés : on ne retrouve aucune analyse génétique, l'histoire des patients

ainsi que celle des donneurs ne sont pas disponibles. Une forme familiale de la MCJ ou une transmission iatrogène ne peuvent donc être exclues.
- Au Canada, un receveur d'albumine est mort d'une MCJ ; dans le pool, un des donneurs est décédé de la même maladie. Les symptômes se sont développés huit mois seulement après les perfusions d'albumine.

Ces rares observations, qui manquent de rigueur et ne permettent pas d'éliminer une forme sporadique ou familiale, sont à mettre en rapport avec les études épidémiologiques plutôt extrêmement rassurantes. Depuis vingt ans, la maladie n'a pas bougé en terme d'incidence et le pic de survenue est toujours entre 60 et 70 ans. Si la maladie était transmissible par le sang, il est évident que des sujets plus jeunes auraient été infectés. Il n'y a jamais eu un seul cas observé depuis 1950 chez les hémophiles dont la plupart ont reçu des pools de plusieurs dizaines, centaines, voire des milliers de donneurs, alors qu'on pourrait s'attendre statistiquement à ce qu'un jour un hémophile soit atteint par la MCJ. Des études ont été menées au Japon, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis et n'ont montré aucune différence significative dans l'histoire transfusionnelle entre les patients atteints et ceux non atteints. La dernière étude a été l'enquête exhaustive chez les receveurs de sang d'un patient ayant la MCJ et qui avait donné 35 unités de sang en vingt ans. Pour vingt unités, les receveurs n'ont pas été identifiés, 18 sont morts et les 8 qui demeurent sont indemnes après plus de cinq ans. Aux Etats-Unis, l'étude des receveurs de sang de patients atteints de la MCJ (147 receveurs suivis pendant plus de 25 ans) n'a montré aucun cas de MCJ.

En conclusion, si ce risque existe, il est extrêmement bas, d'une part en raison de la faiblesse du titre infectieux dans le sang, d'autre part parce que la voie d'inoculation est la voie intraveineuse et enfin grâce à la déleucocytation systématique des culots globulaires. Jusqu'ici, il n'y a eu aucun cas documenté de transmission sanguine, et les seuls cas de transmission chez l'animal sont dus à une inoculation intracérébrale. La question est de savoir si le nouveau variant a une distribution tissulaire différente de celle des cas habituels de MCJ. Au final, l'hypothèse du risque transfusionnel de la MCJ demeure non confirmée mais la plus grande vigilance est de mise. Ces constatations rendent la nécessité de disposer d'un test de dépistage fiable et rapide pouvant être appliqué sur les tissus humains.

V. MESURES DE PREVENTION DE LA TRANSMISSION DE LA MCJ PAR LES PRODUITS SANGUINS

Les contre-indications au don, en prévention d'un risque possible de transmission de la MCJ par les produits sanguins, relèvent du principe de précaution.

A. LES CRITERES D'EXCLUSION DES DONNEURS DE SANG ET DE PLASMA

La mesure la plus importante est l'exclusion des éventuels donneurs à risque à l'aide de questions ciblées du questionnaire médical, en particulier :

- en cas de traitement par injections d'extraits hypophysaires d'origine humaine (hormone de croissance extractive, gonadotrophines) avant 1985
- en cas de parents au premier degré souffrant ou étant décédés d'une MCJ
- en cas d'antécédents d'interventions neurochirurgicales
- en cas de transfusion
- en cas de séjours cumulés supérieurs à un an en Grande-Bretagne entre 1980 et 1996.

B. MESURES PRISES

Selon les autorités européennes et américaines, tous les produits sanguins issus d'un donneur à risque doivent être retirés des hôpitaux et des banques de sang.

Depuis l'apparition du nouveau variant, l'agence française du sang a décidé de rendre systématique, au premier avril 1998, la déleucocytation lors de transfusions de produits sanguins labiles. Cette mesure vise à filtrer un certain nombre de virus, de bactéries ainsi que les prions. Dans les DOM-TOM, où la prévalence d'un rétrovirus, le HTLV1, est élevée, la déleucocytation était déjà systématique. Par ailleurs, les produits stables issus d'un donneur atteint d'une MCJ comme l'albumine, les immunoglobulines, les préparations coagulantes, sont à retirer du marché de tous les produits sanguins.

En conclusion, la transfusion a pris en compte l'expérience des dix dernières années pour adapter ses directives de façon à éviter dans la mesure du possible de transmettre la maladie aux patients. Le principe de précaution a néanmoins un coût et des limites. C'est pourquoi, en l'absence de produits de remplacement disponibles, la société peut être amenée à essayer de trouver le point d'équilibre entre le souhaitable et le possible.

C. PROBLEME ETHIQUE : L'INFORMATION DES RECEVEURS

L'information des receveurs ayant reçu des produits sanguins provenant de malades décédés par la suite de MCJ, qui correspondraient à plusieurs centaines de milliers de personnes, compte tenu du « poolage » des lots, pose un problème éthique. La connaissance de leur situation apparaît à priori impérative, tout en sachant à l'avance l'impact psychologique délétère que cela représente et l'impossibilité de répondre à toutes les questions (appréciation réelle du risque, temps de latence, transmissibilité sexuelle...). Le 7 novembre 1997, le secrétaire d'Etat à la Santé, Bernard Kouchner, s'oppose à l'information systématique de patients ayant reçu des transfusions sanguines potentiellement suspectes de transmettre l'ATNC de la MCJ : « J'estime qu'il n'y a pas lieu d'angoisser les malades, alors que le risque de contamination par l'agent pathogène n'est que théorique. » Cet avis est également celui du comité consultatif national d'éthique qui exclut donc le principe d'une information systématique a posteriori de chaque patient. Cette décision que Bernard Kouchner définit lui-même, dans le *Panorama du médecin* du 13 novembre 1997, comme « peu confortable », est destinée à protéger « d'un quotidien vécu dans l'angoisse à l'affût du moindre petit signe clinique » les quelques dizaines de milliers de personnes susceptibles d'être contaminées. A. Alperovitch, de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), confirme : « la transmission iatrogénique de la MCJ demande une séquence d'événements tellement improbables que le risque pour l'environnement est infime. »

VI. CONCLUSION

Face à ce risque de transmission accidentel, le développement de tests permettant un diagnostic précoce est primordial, surtout depuis l'apparition du nvMCJ afin d'éviter une transmission iatrogène secondaire. Cela nécessitera autant l'utilisation de nouvelles méthodes d'extraction et de concentration de la PrPres que le développement de méthodes de détection encore plus sensibles. De nouvelles approches ont été proposées : identifier les ligands spécifiques de la PrPres (comme par exemple le plasminogène qui se lierait spécifiquement à la PrPres) ou amplifier la PrPres in vitro. La mise en évidence de la PrPres dans les urines d'animaux et de patients atteints de maladies à prions pourrait laisser envisager la perspective d'un test utilisable à large échelle chez l'homme.

Parallèlement à toutes ces mesures dans le domaine médical, des mesures de prophylaxie générale s'imposent, notamment la destruction de toutes les farines contaminées, l'utilisation

de procédés de stérilisation offrant toute garantie d'efficacité pour les nouvelles préparations, l'élimination totale du cheptel suspect, en y incluant les veaux susceptibles d'avoir été contaminés par une transmission verticale et l'abstention dans l'alimentation humaine de tout produit dont l'origine ne sera pas bien connue, surtout les abats (cerveau, thymus) dont le titre infectieux est particulièrement élevé.

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Aucun traitement n'est encore disponible pour la MCJ. Pourtant, son évolution inexorablement mortelle a conduit à de nombreuses tentatives thérapeutiques.

I. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

De nombreux produits (iododoxorubicine (produit antitumoral), sulfates de dextrans, rouge Congo, dapsone, amphotéricine B) ont montré une efficacité relative à inhiber la propagation du prion chez l'animal lorsqu'ils sont administrés au moment de l'inoculation du prion ou rapidement après. Les traitements utilisant ces mêmes produits administrés immédiatement avant ou une fois la symptomatologie apparue, se sont avérés inefficaces. D'autres composés limitant la formation de la protéine PrPres, y compris le rouge Congo, ont été identifiés en utilisant des cultures de cellules infectées. Certaines de ces mêmes substances ont été testées chez les souris mais aucune n'est efficace lorsqu'elle est administrée au moment de l'apparition des signes neurologiques. Par ailleurs, aucune extrapolation à l'homme ne s'est jusqu'à présent révélée prometteuse. L'utilisation de l'amantadine n'a pas prouvé son efficacité.

L'équipe, menée par le Dr C. Korth en collaboration avec le Dr S.B. Prusiner, a recherché des molécules capables d'empêcher la formation de la protéine PrPres ou d'éliminer la protéine anormale préexistante au niveau de cellules neuroblastiques de souris infectées. En se basant sur le fait que la formation de la protéine PrPres se produit dans les zones riches en cholestérol, les inhibiteurs de la synthèses du cholestérol ont été testés. Ainsi, les statines ont montré leur capacité à inhiber la formation de PrPres au niveau des cultures cellulaires. Mais la diminution nécessaire du cholestérol est importante et nécessite des concentrations thérapeutiques incompatibles avec une application chez l'homme.
Par la suite, l'équipe s'est uniquement intéressée à une sélection de molécules qui traversent la barrière hémato-méningée et qui sont capables d'inhiber la formation de la protéine PrPres. Deux médicaments, la chlorpromazine et la quinacrine, isolément ou en association l'un avec l'autre, ont montré une grande efficacité à arrêter, voire réduire, l'infection in vitro sur cultures cellulaires.
La chlorpromazine et les médicaments apparentés ont permis la disparition de PrPres après six jours de traitement à des concentrations de 2 à 10 micromoles. On pourrait établir une relation entre la dose et son effet inhibiteur : 50% de la protéine PrPres ont été éliminés pour une dose de 2 micromoles, 90% pour 5 micromoles, la dose de 10 micromoles est cytotoxique. Par contre, l'halopéridol et la clozapine n'inhibent pas la formation de PrPres,

ce qui laisse présumer que l'effet des phénothiazines n'est pas médié par l'antagonisme dopaminergique. Leurs effets antiprion et antipsychotique sont donc indissociables. En plus, l'ajout de dopamine aux cultures cellulaires en présence de chlorpromazine n'inverse plus la production de PrPres. L. Amaral et J.E. Kristiansen ont proposé une théorie intéressante décrivant la manière par laquelle les phénothiazines, par leur activité intracellulaire antimicrobienne, pourraient causer la destruction intracellulaire de la PrPres. Ces médicaments ont la capacité de bloquer l'accès des récepteurs membranaires à de larges molécules telles que les protéines. Or la PrPres semble se lier aux récepteurs membranaires déclanchant ainsi un processus d'endocytose permettant à la PrPres d'entrer dans la cellule ; elle pourrait donc être bloquée à l'extérieur de la cellule. De plus, la protéine du prion s'accumule dans les complexes lysosomiques. Or les neurones sont capables de concentrer les phénothiazines au niveau des lysosomes et de produire des radicaux oxygénés qui pourraient rendre le prion sensible à l'action des protéases dans le lysosome.

La quinacrine, un antimalarique connu depuis 60 ans, s'est révélée être dix fois plus efficace à des doses de l'ordre de 200 nanomoles (nM), avec une inhibition complète à 400 nM. Par ailleurs, cette molécule semble traiter les cellules infectées avec des doses comprises entre 0,2 et 0,8 micromoles pendant une durée de 6 jours. Après l'arrêt du traitement, la protéine PrPres n'est pas réapparue pendant trois semaines lorsque la concentration de la quinacrine est initialement supérieure à 0,4 micromoles.

Ces deux molécules sont prescrites depuis longtemps pour d'autres indications et leur pharmacocinétique, leur toxicité sont bien établies. Ces composés tricycliques avec leur chaine latérale particulière constitue une nouvelle classe d'agent contre les prions. La quinacrine a été immédiatement candidate pour les patients atteints par la MCJ d'autant plus que l'homme est capable de tolérer des doses orales de l'ordre de 100 à 1000 mg. La chlorpromazine pourrait être également utilisée dans le cadre de traitement de patients, son efficacité moindre étant compensée par son passage plus facile au travers de la barrière hémato-encéphalique.

Des essais sont en cours aux Etats-Unis et en Europe. En France, il ne s'agit pas d'un réel essai mais plutôt de la mise à disposition à titre compassionnel, dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation), de la quinacrine ou mépacrine, pour des malades ayant un diagnostic de MCJ probable. Les patients sont surveillés selon un protocole standardisé, déjà utilisé par les neurologues britanniques. Le protocole est le suivant : dose de charge de 1000 mg (2 gélules toutes les six heures) le premier jour puis 100 mg trois fois par jour les jours suivants. La durée du traitement n'est pas définie.

Toutefois, une étude menée par S. Collins a étudié l'efficacité de la quinacrine in vivo sur des modèles de souris infectées par la MCJ par inoculation intracérébrale. Trois groupes ont été testés : le premier a reçu simplement de l'eau (groupe témoin), le deuxième a été traité précocement par de la quinacrine au bout du 5ème jour d'inoculation, le troisième a été traité tardivement à partir du 65èmejour d'inoculation. L'étude a montré une moyenne de survie identique dans les trois groupes. L'examen neuropathologique n'a pas non plus révélé de différences entre les groupes. Les recherches ont donc échoué à démontrer l'efficacité de la quinacrine in vivo. Ces résultats ont été surprenants : des études précédentes sur le rouge Congo et les polyanions ont montré une certaine concordance entre les résultats obtenus in vitro sur cultures cellulaires et in vivo sur des animaux. Les raisons de cette discordance concernant la quinacrine sont inconnues. Une des explications possibles de ce manque d'efficacité pourrait être due au mode d'administration du médicament, laissant supposer qu'une injection périphérique pourrait se révéler plus efficace. Néanmoins, bien que cette étude n'apporte aucun support à l'efficacité de la quinacrine, elle n'exclut pas la possibilité d'effet positif lors d'essais thérapeutiques. En effet, des variations de l'efficacité, en fonction de la souche du prion, ont été notées in vitro pour les polyamines et in vivo sur des animaux pour l'amphotéricine B.

II. IMMUNOTHERAPIE

Le système immunitaire a un rôle inhabituel dans les infections à prions. En effet, il n'y a pas de réponse humorale ni immunitaire suite à l'inoculation. Malgré cela, il semblerait que les anticorps pourraient être efficaces à stopper les prions.

Il y a quelques années, B. Caughey et ses collègues ont montré que la présence d'anticorps anti-prion pourrait inhiber la formation de la protéine PrPres au niveau d'une cellule sans système.

Plus récemment, plusieurs études ont exposé les effets des anticorps dans la réplication et l'extension du prion in vitro et in vivo. M. Enari et C. Weissmann ont décrit la prévention de la formation de la protéine PrPres dans une cellule neuronale quand le prion et des anticorps monoclonaux anti-PrPc sont administrés en même temps. Encore plus surprenant, des cellules infectées par le prion ont été libérées grâce à un traitement par anticorps anti-PrPc. Quelques semaines plus tard, D. Peretz et son équipe ont confirmé ces résultats par des études utilisant des fragments Fab directement dirigés contre les zones de PrPc. En outre, cela permet d'établir une carte des localisations riches en PrPc qui peuvent représenter des cibles thérapeutiques potentielles.

Ces recherches sur cultures cellulaires sont encourageantes mais il restait à vérifier ces théories par expérimentation animale. Le laboratoire de F.L. Heppner et de ses collaborateurs ont voulu savoir si une protection humorale contre les prions pouvait être produite par un système immunitaire de mammifère. Ils ont crée des souris transgéniques possédant des anticorps capables de reconnaître la protéine normale du prion. Suite à une inoculation intrapéritonéale de prions, ils ont trouvé que ces souris possédaient une protection contre les maladies à prions. La coexpression de la protéine PrPc et des anticorps dirigés contre elle n'induit pas de maladie auto-immune, ce fait est intéressant pour envisager une possible vaccination anti-prion. Ces chercheurs ont réfléchi sur le problème de l'insensibilité du système immunitaire vis à vis de l'antigène d'expression ubiquitaire de la protéine PrPc ; elle résulte le plus probablement d'une tolérance immunitaire vis à vis de la protéine PrPc endogène. Comme les lymphocytes B ne sont pas tolérants par rapport à la PrP, il s'agit probablement de la tolérance des lymphocytes T-Helper qui inhibe l'immunité vis à vis du prion chez les souris non transgéniques.

Une autre équipe dirigée par L. Souan a essayé d'induire une réponse immunitaire : des souris ont été immunisées suite à l'introduction de la protéine du prion induisant des anticorps. Puis des cellules neuroblastiques infectées sont transplantées chez ces souris immunisées. La formation de la PrPres semble être réduite.

Sur le plan structural, de nombreuses études s'intéressent à la région comprise entre les codons 132 et 156 de la PrP, cruciale dans la réplication. Il pourrait s'agir d'une possible cible thérapeutique à développer à l'avenir.

Dans une autre étude, E.M. Sigurdsson et ses collaborateurs ont voulu savoir si les anticorps monoclonaux prolongent la période d'incubation chez une souris après exposition par le prion. L'étude a porté sur cent souris ayant reçu des anticorps monoclonaux possédant des épitopes différents (8F9, 8H4, 8B4) à des dilutions différentes. Les résultats ont démontré l'efficacité de cette thérapeutique qui présente donc un intérêt potentiel pour le traitement prophylactique des maladies à prions humaines acquises suite à une exposition ou pour les sujets à risque. L'effet du traitement passe par l'interaction entre les anticorps et la protéine PrPc et/ou PrPres. Les anticorps 8F9 sont moins efficaces que les 8B4 ou 8H4 probablement en raison d'une affinité moindre pour la PrP normale ou pathologique. L'effet thérapeutique de la dilution 10^{-1} a montré une prolongation de 10% de la période d'incubation ; quant à celui de la dilution 10^{-3}, 10% des animaux traités par les anticorps 8B4 ont été protégés de la maladie. Il semble donc que l'utilisation de doses d'anticorps plus élevées augmente l'efficacité du traitement. Mais le taux étant rapidement éliminé dans la circulation, il doit être donc important, en particulier au début de la maladie, pour une meilleure efficacité du

traitement. Cependant, des effets auto-immuns peuvent arriver à des doses élevées.
Un neurologue, T. Wisniewski et l'équipe de E.M. Sigurdsson ont surmonté l'indifférence du système immunitaire vis à vis de la PrP en vaccinant des souris avec une PrP recombinante associée à un adjuvant puissant (mycobactérie inactivée par la chaleur). Après l'inoculation de la PrPres, les souris immunisées ont développé la maladie plus tard que les souris témoins. Il existe une corrélation significative entre le retard d'apparition des signes cliniques et l'importance du titre d'anticorps, spécialement à des doses très élevées. Néanmoins, T. Wisniewski reste dubitatif sur l'application de cette approche immunologique pour la prévention des maladies humaines à prions. Ce traitement pourrait être utilisé dans l'avenir comme vaccin potentiel chez une population à risque d'exposition au prion. Il rajoute qu'il faut être prudent avec les effets secondaires. En effet, l'immunothérapie dans la maladie d'Alzheimer a provoqué des méningites et des encéphalites, ce qui n'inciterait pas les chercheurs à utiliser des méthodes similaires dans les maladies à prions. Même si ces travaux ne concernent pas directement les humains, ils pourraient leur apporter un intérêt. T. Wisniewski pense qu'il est raisonnable de s'attendre à des essais sur les animaux dans trois à quatre ans.
Malgré ces résultats, certains pensent que l'immunothérapie retarde seulement l'apparition des signes cliniques mais n'apporte aucune réelle protection. Les chercheurs New-Yorkais recherchent néanmoins une protection. La solution réside dans un taux plus élevé d'anticorps. A cette fin, ils recherchent de meilleurs adjuvants en utilisant des variants de la PrP recombinante, espérant déclancher une réponse immunitaire plus importante. S. Wietgrefe émet quelques doutes sur l'absence de différence entre les cerveaux des souris vaccinées et témoins. Cela pourrait être en rapport avec les essais réalisés sur des souris qui présentaient des signes cliniques sans regarder la durée de l'incubation. Du fait de la longueur de la période d'incubation, les scientifiques doivent attendre six mois avant de savoir si le traitement est efficace. Les chercheurs New-Yorkais compte utiliser l'IRM pour évaluer les lésions cérébrales des souris qui pourraient apparaître avant les symptômes neurologiques. Cette approche présente, comme autre avantage, d'utiliser beaucoup moins de souris que l'examen anatomopathologique en tuant moins d'animaux et en pouvant tester plusieurs traitements simultanément.

Mais par quel mécanisme les anticorps interviennent-ils sur la réplication et la propagation du prion. Si l'on s'appuie sur la théorie de « la protéine seule », il existe 3 explications possibles expliquant ce qui se passe au niveau des cultures cellulaires. Première explication, les anticorps anti-PrPc peuvent masquer la protéine normale ancrée au niveau de

la membrane. Il pourrait ainsi empêcher la réplication du prion, la PrPc, substrat indispensable à la conversion en PrPres, n'étant plus disponible. Deuxième explication, les anticorps pourraient agir directement avec la PrPres, bloquant ainsi l'interaction avec la PrPc. Troisième explication, les anticorps pourraient être à l'origine d'une redistribution de la PrPc au niveau de la cellule. Toutefois, chez les souris transgéniques, le niveau total de PrPc n'est pas différent de celui des souris non transgéniques ; la PrPc pourrait être détachée de la surface de la cellule et donc non disponible pour la conversion. Concernant l'expérimentation in vivo avec les souris transgéniques, il pourrait exister un autre mécanisme qui interviendrait : les immunoglobulines membranaires des lymphocytes B pourraient participer à ce processus. Si cela s'avérait vrai, l'immunothérapie passive serait inefficace pour prévenir l'infection. A l'opposé, l'immunothérapie active ou la thérapie génique qui auraient pour but de reprogrammer la spécificité de l'antigène des lymphocytes B, pourraient être des approches plus souhaitables.

III. CONCLUSION

Les maladies à prions, et donc la MCJ, sont des maladies incurables. Il n'a jamais été possible de traiter avec succès un patient ou un animal atteints. Les recherches récentes ont permis d'identifier de nombreuses substances inhibant la réplication du prion, au moins sur des cultures cellulaires. Les possibilités immunologiques apportent également des résultats. Néanmoins, l'utilisation de ces recherches en pratique thérapeutique reste pour le moment difficile. Les stratégies thérapeutiques actuellement les plus prometteuses sont celles basées sur la prévention avant et après exposition. Dès l'apparition de la maladie, les dommages sont trop importants et les traitements inefficaces. Il est donc primordial de développer des procédures diagnostiques permettant de dépister les individus à risque avant que la maladie ne se manifeste cliniquement.

CONCLUSION

De multiples questions, tant sur le plan biologique, biochimique, qu'épidémiologique, restent en suspens à l'heure actuelle et de nombreuses recherches sont encore nécessaires pour arriver à éclaircir la pathologie du prion. Mais les progrès ont tout de même été très rapides et la MCJ est ainsi passée en quelques années de l'observation de quelques services spécialisés de neurologie à la lumière d'une actualité scientifique fortement médiatisée, posant du même coup le problème majeur de santé publique de ces dernières années. La prévention de la dissémination des ATNC au travers des actes médicaux et chirurgicaux est particulièrement difficile à surmonter compte tenu, entre autres, de l'absence de test de dépistage des individus infectés, de la longueur inhabituelle de la phase d'incubation asymptomatique ainsi que la résistance étonnante de ces agents à l'inactivation physique et chimique. Au-delà de ces aspects purement médicaux, les ATNC, de par leur propriété biologique atypique et leur possible nature exclusivement protéique, obligent à réexaminer les notions actuelles de la propagation de l'information dans le vivant.

L'émergence de l'encéphalopathie spongiforme bovine et l'apparition des contaminations iatrogènes dues aux traitements par l'hormone de croissance extractive ont jeté sur les ESST une ombre dramatique, grandement majorée par la forte suspicion du passage de l'agent bovin à l'homme. La description du nouveau variant de la MCJ pose en effet le problème crucial du franchissement de la barrière d'espèce par les ATNC. L'absence de test de dépistage en pratique médicale interdit toute estimation précise de la contamination humaine. De plus, le pronostic toujours fatal de ces maladies et l'absence de traitement palliatif ou curatif rendent encore plus sombre la perception des doutes de la communauté scientifique médicale par le grand public. Quoi qu'il en soit, ces faits rappellent l'extrême vigilance qu'il y a lieu d'observer dans l'utilisation de produits d'origine biologique en thérapeutique et dans la sélection des donneurs pour les dons d'organes et de tissus.

L'homme est le principal responsable des deux grands accidents de contamination par les ATNC constatés à ce jour : la contamination des patients traités par l'hormone de croissance extractive et l'encéphalopathie spongiforme bovine déclanchée par des farines animales contaminées.

Placée au cœur d'un nouveau chapitre de la pathologie médicale, nous pouvons dire que la MCJ illustre bien les dangers de certains progrès scientifiques et médicaux.

ANNEXES

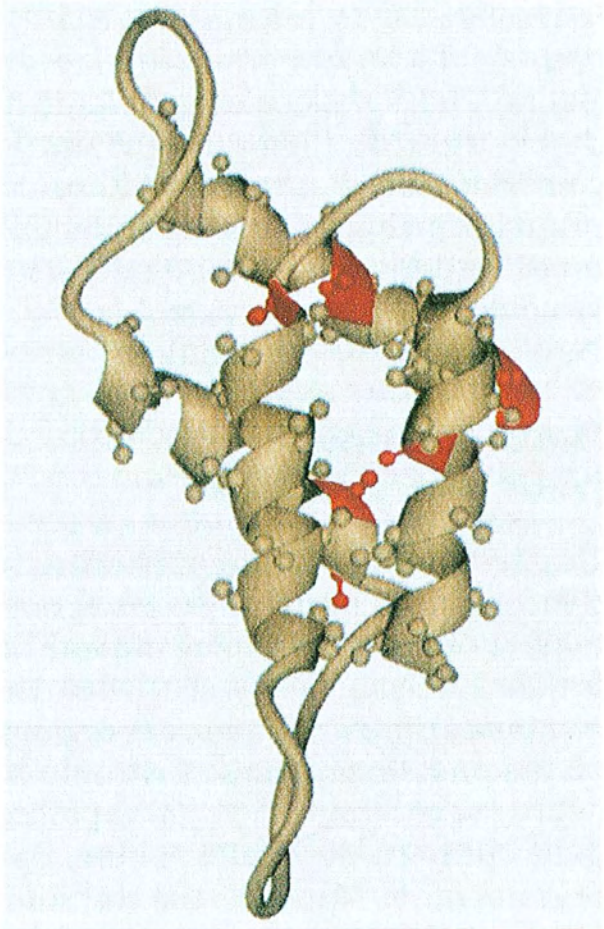


Schéma 1 Structure de la protéine du prion cellulaire (PrPc). La PrPc s'enroule en formant plusieurs hélices alpha. La protéine devient infectieuse lorsqu'elle s'étire, formant des feuillets bêta. Les sites colorés en rouge indiquent les positions où le remplacement d'un acide aminé par un autre favoriserait le repliement de la protéine sous sa forme infectieuse.
(extrait de « maladies à prions » de S.B Prusiner, Pour la Science, N°209 1995 p42-50)

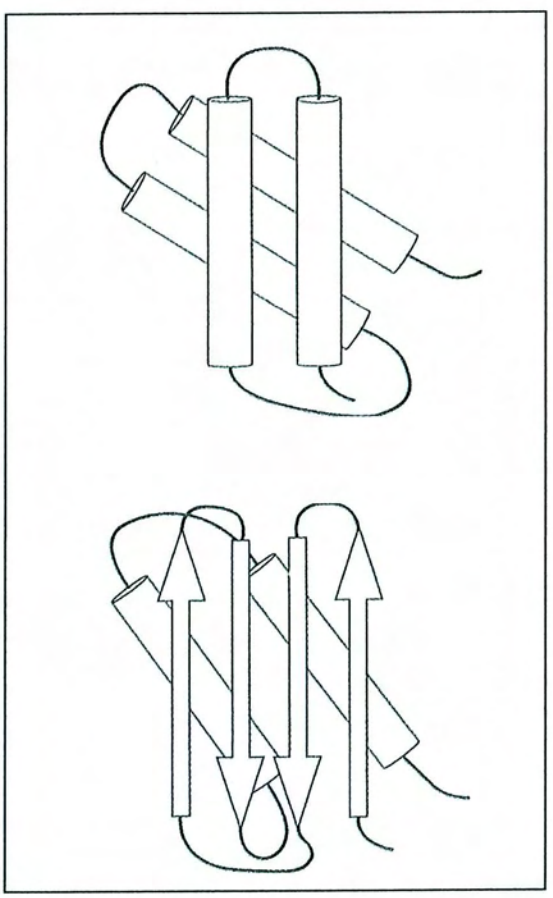


Schéma 2 Passage d'une structure en hélices alpha à une structure en feuillets bêta.
(extrait de « maladies à prions » de S.B Prusiner, Pour la Science, N°209 1995 p42-50)

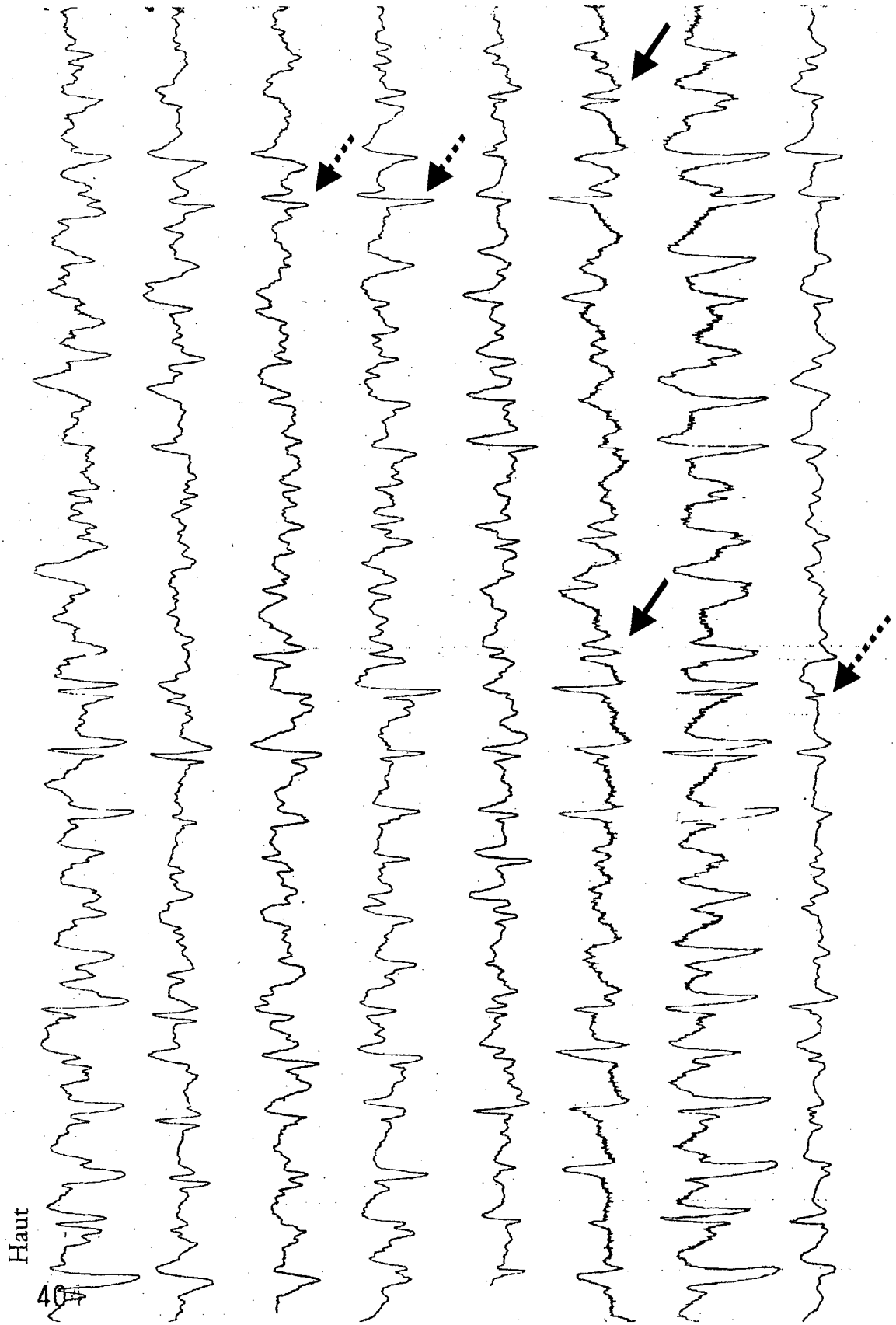


Image 1 EEG du dossier 4 : Tracé caractéristique d'une MCJ sporadique avec éléments biphasiques (flèches en pointillé) et triphasiques (flèches pleines) pseudopériodiques associés à un ralentissement du rythme de base.

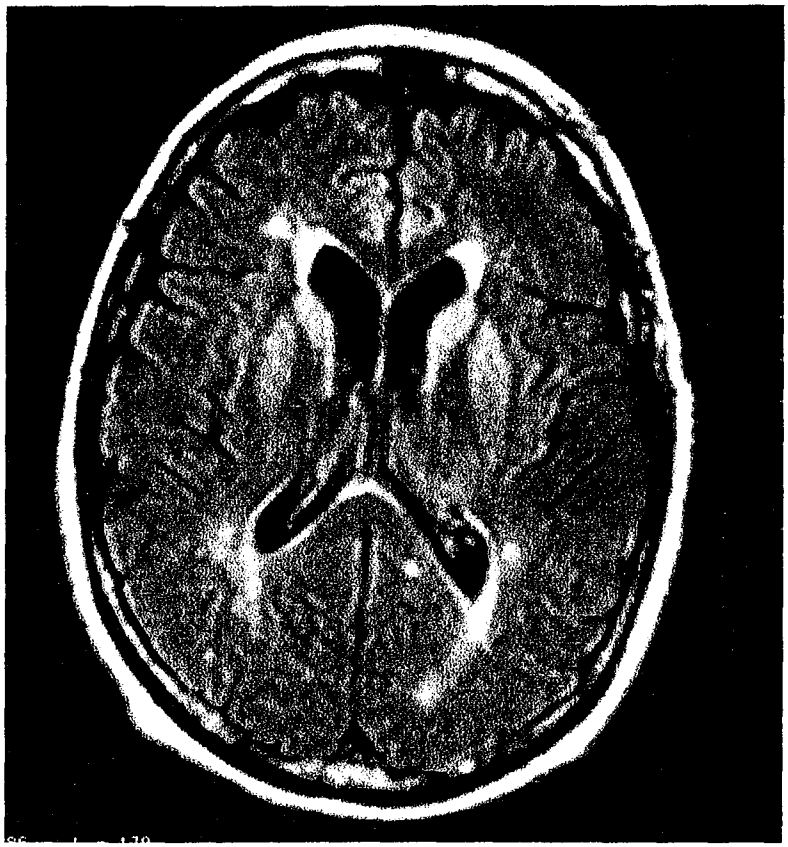


Image 2 Coupe cérébrale axiale d'IRM pondérée en T2 correspondant au dossier 6 : hypersignal bilatéral de la tête du noyau caudé et du putamen associé à des hypersignaux non spécifiques de la substance blanche (SB).



Image 3 Coupe cérébrale sagittale pondérée en T2 du dossier 6 : hypersignal du putamen associé à des hypersignaux non spécifiques de la substance blanche.

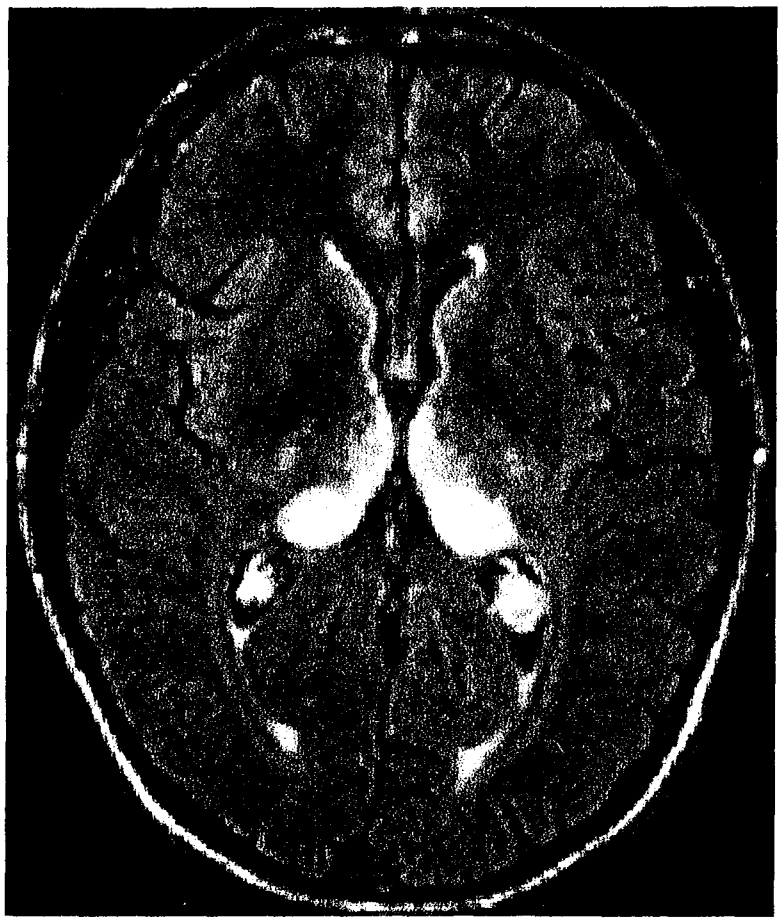


Image 4 Coupe cérébrale axiale d'un cas de nouveau variant de la MCJ pondérée en FLAIR : hypersignal caractéristique de la partie postérieure du thalamus (pulvinar).
Coupe extraite de l'article « Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. » par C. Henry & R. Knight. *Reviews in medical virology* (2002 ; 12 ; p143-150)

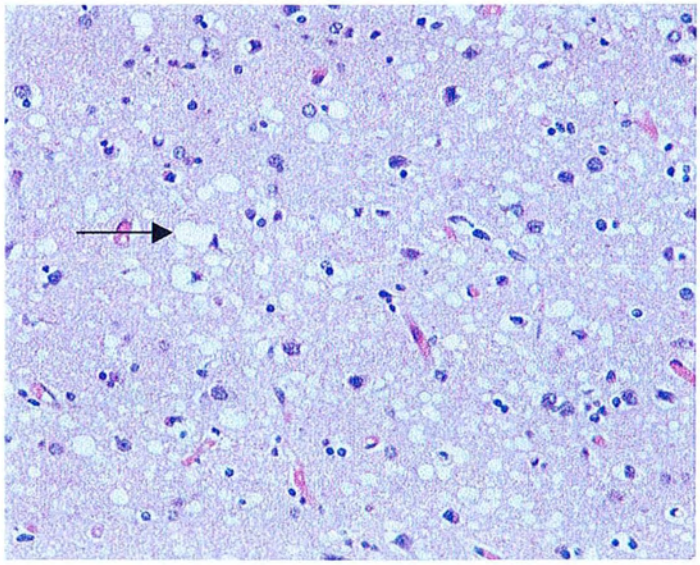
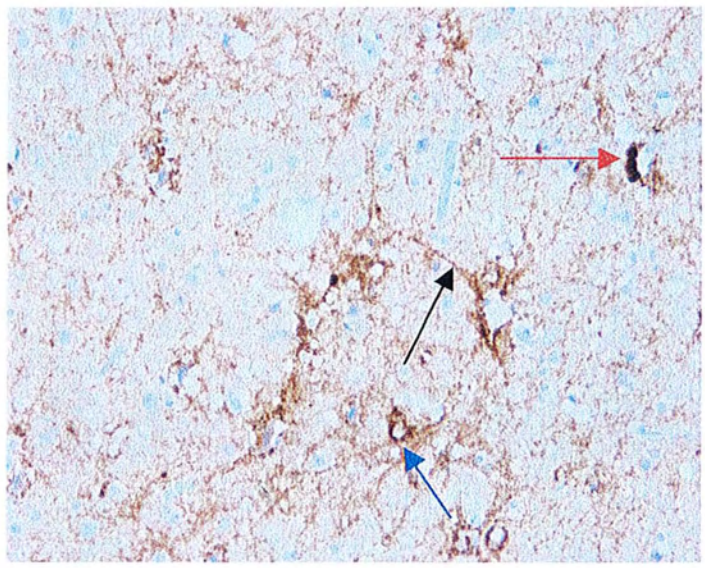


Image 5 Coupe cérébrale de la région F2 du dossier 6 en coloration hématoxyline éosine montrant un aspect caractéristique de la MCJ associant spongiose et gliose astrocytaire. Les vacuoles de spongiose (flèche) sont présentes entre les corps cellulaires des neurones et les cellules gliales. (Grossissement x 200)

Image 6 Coupe cérébrale de la région F2 du dossier 6 avec étude immunohistochimique anti PrP (anticorps 12F10, CEA-Saclay). Cette coupe montre la présence de PrPres mise en évidence par un précipité brun en périvacuolaire (flèche rouge), au niveau des corps cellulaires des neurones (flèche bleue) et de leurs prolongements (flèche noire). (Grossissement x 200)



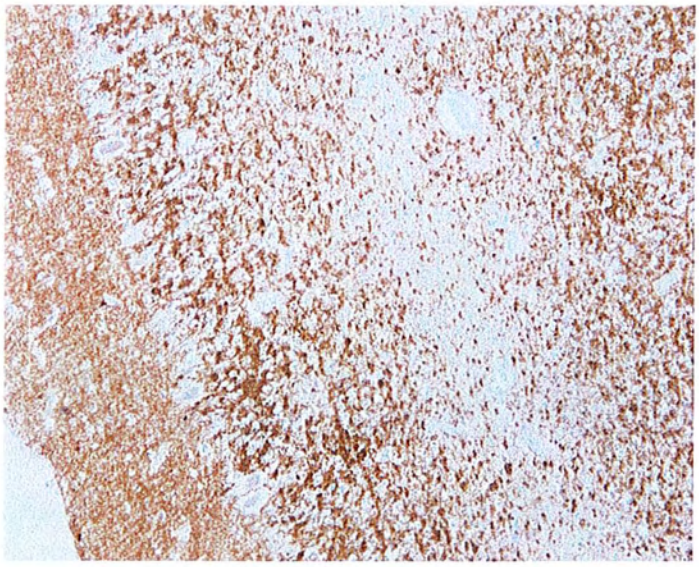


Image 7 Coupe cérébelleuse du dossier 6 avec étude immunohistochimique anti PrP (anticorps 12F10, CEA-Saclay). La présence de PrPres est mise en évidence par un précipité brun. (Grossissement x 100)

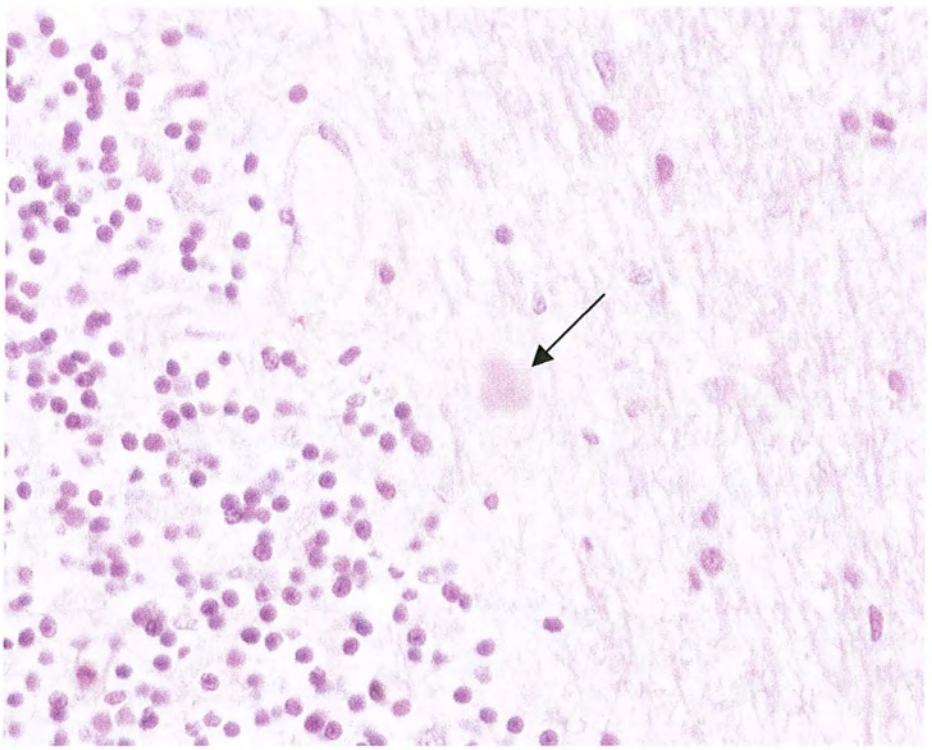


Image 8 Coupe de cervelet du dossier 7 en coloration hématoxyline éosine mettant en évidence des dépôts de PrP sous forme de plaques amyloïdes de type kuru (flèche). (Grossissement x 400)

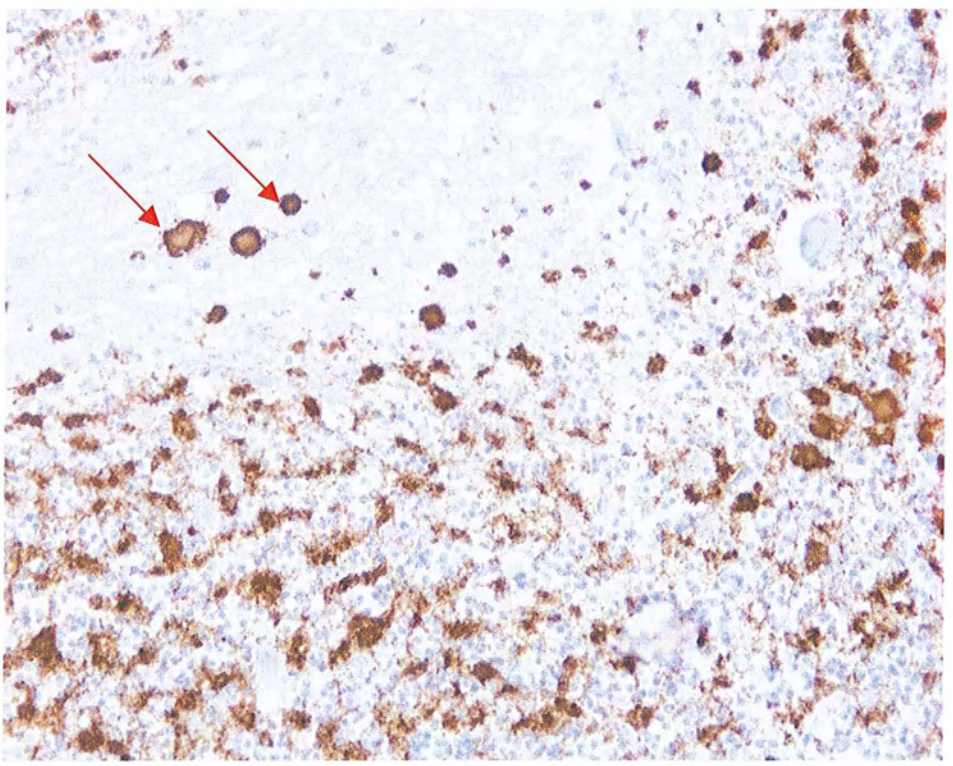


Image 9 Coupe de cervelet du dossier 7 avec étude immunohistochimique anti PrP (anticorps 12F10, CEA-Saclay). La présence de PrPres est mise en évidence par un précipité brun en particulier au niveau de plaques de type kuru désignées par les flèches.
(Grossissement x 400)

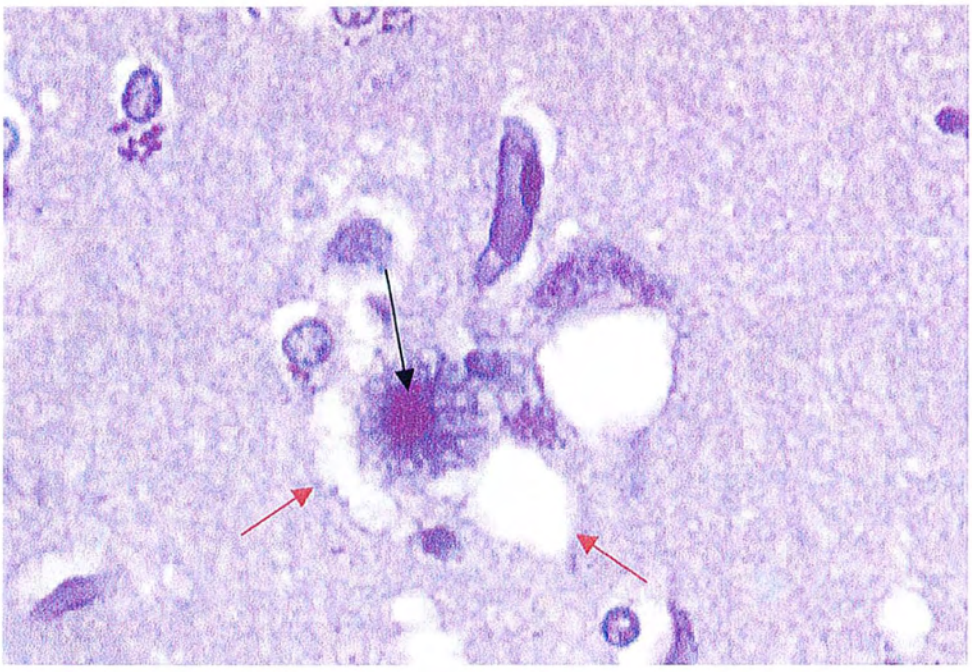


Image 10 Plaque floride d'un cas de nouveau variant de la MCJ en coloration hématoxyline éosine. Le cœur des plaques (flèche noire) correspondant à des dépôts de PrP est entouré d'une couronne de vacuoles (flèches rouges) donnant un aspect dit « en marguerite » très évocateur. Image prêtée par le laboratoire de Neuro-Pathologie R.Escourolle du Pr J.J Hauw, Hôpital La Salpêtrière.

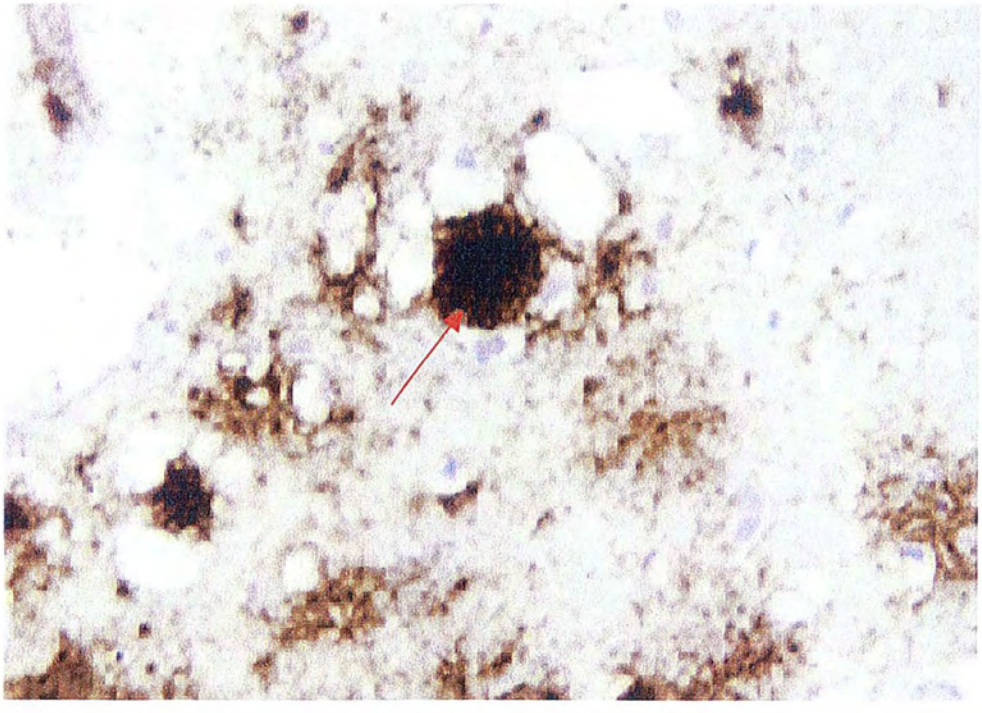


Image 11 Plaque floride d'un cas de nouveau variant de la MCJ en immunohistochimie. Le cœur de la plaque (flèche) est intensément marqué par l'anticorps dirigé contre la PrP.
Image prêtée par le laboratoire de Neuro-Pathologie R.Escourolle du Pr J.J Hauw, Hôpital La Salpêtrière.

BIBLIOGRAPHIE

ALPER T., CRAMP W.A., HAIG D.A., *et al.*
Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid?
Nature, 1967, 214, p764-766.

ALPEROVITCH A.
Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 1999, 353, p1673-1674.

ALPEROVITCH A.
Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob cinq ans après l'émergence du nouveau variant.
Médecine Thérapeutique, 2000, 6(8), p648-653.

ALPEROVITCH A.
Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Des projections plus optimistes.
Le Concours Médical, 2002, 124(2), p74-76.

ALPEROVITCH A.
Une nouvelle variante de maladie de Creutzfeldt-Jakob en Grande-Bretagne.
Le Concours Médical, 1996, 118, p1300-1302.

AMARAL L., KRISTIANSEN J.E.
Phenothiazines: potential management of Creutzfeldt-Jakob.
International Journal of Antimicrobial Agents, 2001, 20, p305-306.

AMOUYEL P., VIDAL O., LAUNAY J.M., *et al.*
The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 1994, 344, p1315-1318.

ANDREW N.J., FARRINGTON C.P., COUSENS S.N., *et al.*
Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK.
Lancet, 2000, 356, p481-482.

BEAUVAIS P.
La plus importante des maladies à prion: la maladies de Creutzfeldt-Jakob.
La Presse Médicale, 1997, 26(8), p378-382.

BEAUVAIS P., BILLETTE DE VILLEMEUR T.
Maladie de Creutzfeldt-Jakob secondaire à des traitements par hormone de croissance.
La Presse Médicale, 1993, 22(23), p1077-1078.

BEAUVAIS P., BILLETTE DE VILMEUR T.
Maladies de Creutzfeldt-Jakob et autres maladies à prion. Médecine Sciences, ed. Flammarion.
Paris. 1996, 94p.

BERNOULLI C., SIEGFRIED J., BAUMGARTNER G., *et al.*
Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery.
Lancet, 1977, 1, p478-479.

BESSEN R., KOCISKO D.A., RAYMOND G.J., *et al.*
Non genetic propagation of strain-specific properties of scrapie prion protein.
Nature, 1995, 375, p698-700.

BILLETTE DE VILLEMEUR T., DESLYS J.P., PRADEL A., *et al.*
Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France.
Neurology, 1996, 47, p690-695.

BOUTIN A.C.
Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
Médecine/Sciences, 1998, 14, p1103-1107.

BROWN D.R., SCHMIDT B., KRETZSCHMAR H.A.
Role of microglia and host prion protein in neuroroxicity of a prion protein fragment.
Nature, 1996, 380, p345-347.

BROWN K.L., STEWART K., RUTCHIE D.L., *et al.*
Scrapie replication in lymphoïd tissues depends on prion protein-expressing follicular dendritic cells.
Nature medicine, 1999, 5, p1308-1312.

BROWN P.
Blood infectivity and screening tests.
Seminars in hematology, 2001, 38(4 supp9), p2-6.

BROWN P.
Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine.
Neurology, 1994, 44, p291-293.

BROWN P., GAJDUSEK D.C., GIBBS C.J., *et al.*
Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy.
The New England journal of medicine, 1985, 313, p728-731.

BRUCE M.E., WILL R.G., IRONSIDE J.W., *et al.*
Transmission to mice indicate that "new variant" Creutzfeldt-Jakob disease is caused by the bovin spongiform encephalopathy agent.
Nature, 1997, 389, p498-501.

BUELER H.
Mice devoid of PrP are resistant to scrapie.
Cell., 1993, 73, p1339-1347.

BUELER H., FISCHER M., LANG Y., *et al.*
Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell surface PrP protein.
Nature, 1992, 356, p577-582.

CASSUTOJILL P.
De la maladie de la vache folle à celle de Creutzfeldt-Jakob., ed. O. Jacob. 1999.

CAUGHEY B., RACE R.E., ERNST D., *et al.*
Prion protein biosynthesis in scrapie-infected and uninfected neuroblastoma cells.
Journal of Virology, 1989, 31, p175-181.

CESBRON J.Y., LEMAIRE C., LOCHT C.
"To be or not to be": le mystère des prions.
Médecine Thérapeutique, 1995, 1(1), p57-67.

COLLINGE J.
Variant Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 1999, 354, p317-323.

COLLINGE J., PALMER M.S., DRYDEN A.J.
Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 1991, 357, p1441-1442.

COLLINGE J., ROSSOR M.A.
A new variant of prion disease.
Lancet, 1996, 347, p916-917.

COLLINGE J., SIDLE K.C.L., MEADS J., *et al.*
Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" Creutzfeldt-Jakob disease.
Nature, 1996, 383, p685-690.

COLLINGE J., WITTINGTON M.A., SIDLE K.C.L., *et al.*
Prion protein is necessary for normal synaptic function.
Nature, 1994, 370, p295-297.

COLLINS S., BOYD A., FLETCHER A., *et al.*
Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 protein immunodetection in cerebrospinal fluid.
Journal of clinical Neuroscience, 2000, 7(3), p203-208.

COLLINS S., LAW M.G., FLETCHER A., *et al.*
Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study.
Lancet, 1999, 353, p693-697.

COLLINS S.J., LEWIS V., BRAZIER M., *et al.*
Quinacrine does not prolong survival in a murine Creutzfeldt-Jakob disease model.
Annals of neurology, 2002, 52, p503-506.

CREANGE A., GRAY F., CESARO P.
Creutzfeldt-jakob disease after liver transplantation.
Annals of neurology, 1995, 38, p269-272.

CREANGE A., GRAY F., CESARO P.
Transmissibilité des encéphalopathies spongiformes.
Médecine Thérapeutique, 1996, 2(10), p807-814.

CREANGE A., GRAY F., CESARO P., *et al.*
Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation.
Annals of neurology, 1995, 38, p269-272.

DAVANIPOUR Z., ALTER M., SOBEL E., *et al.*
Creutzfeldt-Jakob disease:possible medical risk factors.
Neurology, 1985, 35, p1483-1486.

DAVANIPOUR Z., ALTER M., SOBEL E., *et al.*
A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease. Dietary risk factors.
American journal of epidemiology, 1985, 122, p443-451.

DE ARMOND S.J., PRUSINER S.B.
Prion protein transgenes and the neuropathology in prion diseases.
Brain pathology, 1995, 5, p77-89.

DELASNERIE-LAUPRETRE N., POSER S., POCCHIARI M., *et al.*
Creutzfeldt-diseases in Europe.
Lancet, 1995, 346, p898.

DORMONT D.
Encéphalopathie spongiforme: des bovins aux humains.
Le Concours Médical, 1999, 121(41), p3-6.

DORMONT D.
Encéphalopathies spongiformes: le probable, l'incertain et l'hypothétique.
Le Concours Médical, 2000, 122(37), p2604-2606.

DORMONT D.
La découverte de la protéine du prion par Stanley B. Prusiner, prix Nobel 1997.
La Revue du Praticien (Paris), 1998, 48, p1513-1515.

DORMONT D.
Les agents transmissibles non conventionnels ou prions.
La Presse Médicale, 1997, 26(9), p425-430.

DORMONT D.
Les maladies à prions.
Médecine Thérapeutique, 2000, 6(10), p837-842.

ENARI M.
Scrapie prion protein accumulation by scrapie infected neuroblastoma cells abrogated by exposure to a prion protein antibody.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 2001, 98, p9295-9299.

FISHER M.B., ROECKL C., PARIZEK P., *et al.*
Binding of disease associated prion protein to plasminogen.
Nature, 2000, 408, p479-483.

FORLONI G., ANGERETTI N., CHIESA R., *et al.*
Neurotoxicity of a prion protein fragment.
Nature, 1993, 362, p543-546.

FOURNIER J.G., ESCAIG-HAYE F., BILLETTE DE VILLEMEUR T., *et al.*
Ultrastructural localization of cellular prion protein (PrPc) in synaptic boutons of normal hamster hippocampus.
Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris, 1995, 318, p339-341.

GABISON R.
Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie infectivity.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1988, 85, p6617-6621.

GAJDUSEK D.C.
Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru.
Science, 1977, 197, p943-960.

GAJDUSEK D.C., GIBBS C.J., ALPERS M.
Transmission and passage of experimental "Kuru" to chimpanzees.
Science, 1967, 155, p212-214.

GAJDUSEK D.C., ZIGAS V.
Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurence of kuru in the native population.
The New England journal of medicine, 1957, 257, p974-978.

GHANI A.C., FERGUSON N.M., DONNELLY C.A., *et al.*
Predicted variant Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Great-Britain.
Nature, 2000, 406, p583-584.

GOLDFARB L.G., PETERSON R.B., TABATON M., *et al.*
Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: Disease phenotype determined by a DNA polymorphism.
Science, 1992, 258, p806-808.

GRASSI J.
Pre-clinical diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies using rapid tests.
Transfusion Clinique et Biologique, 2003, 10, p19-22.

GREEN A.J.E.
Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.
Biochemical Society, 2002, 30(4), p382-386.

GREEN A.J.E., THOMPSON E.J., STEWART G.E., *et al.*
Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease.
Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 2001, 70, p744-748.

HAUW J.J., LAZARINI F., SEILHEAN D., *et al.*
Les agents infectieux non conventionnels ou prions.
Annales de pathologie, 1995, 15(6), p409-414.

HENRY C., KNIGHT R.
Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob.
Reviews in medical virology, 2002, 12, p143-150.

HEPPNER F.L., ARRIGHI I., KALINKE U., *et al.*
Immunity against prions.
Trends in Molecular Medicine, 2001, 7(11), p477-479.

HEPPNER F.L., MUSAHL C., ARRIGHI I., *et al.*
Prevention of scrapie by transgenic anti-prion protein immunization.
Science, 2001, 294, p178-182.

HILL A.F., ZIEDLER M., IRONSIDE J., *et al.*
Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy.
Lancet, 1997, 349, p99-100.

HORIUCHI M., CAUGHEY B.
Specific binding of normal prion protein to the scrapie form via a localized domain initiates its conversion to the protease-resistant state.
The EMBO journal, 1999, 18, p3193-3203.

HSICH G., KENNEDY K., GIBBS C.J., *et al.*
The 14-3-3 brain protein in cerebral fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies.
The New England journal of medicine, 1996, 335, p924-930.

HUILLARD D'AIGNAUX J.N., BUTTERWORTH R.J., JOINER S., *et al.*
Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion disease with tonsil biopsy samples.
Lancet, 1999, 353, p183-189.

HUILLARD D'AIGNAUX J.N., COUSENS S.N., SMITH P.
Predictabilité of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic.
Science, 2001, 294, p1729-1731.

KAHN A., BURSAUX E.
Le lien entre encéphalopathie spongiforme bovine et le nouveu variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
Médecine/Sciences, 1997, 13, p62-65.

KANEKO K., PERETZ D., PAN K.M., *et al.*
Prion protein (PrP) synthetic peptides induce cellular PrP to acquire properties of the scrapie isoform.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1995, 92, p11160-11164.

KEOHANE C.
Les maladies à prions chez l'homme.
Archives d'anatomie et de cytologie pathologiques, 1994, 42(2), p69-75.

KIMBERLIN R.H.
Scrapie agent: prions or virinos?
Nature, 1982, 297, p107-108.

KLEIN M.A., FRIGG R., FLESCHSIG E., *et al.*
A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie.
Nature, 1997, 390, p687-690.

KLEIN R., DUMBLE L.
Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion.
Lancet, 1993, 341, p768.

KNIGHT R.
The relationship between new variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy.
Vox sanguinis, 1999, 76, p203-208.

KOCISKO D.A., COME J.H., PRIOLA S.A., *et al.*
Cell-free formation of protease-resistant prion protein.
Nature, 1994, 370, p471-474.

KOCISKO D.A., PRIOLA S.A., RAYMOND G.J., *et al.*
Specifies specificity in the cell free conversion of prion protein to protease-resistant forms: a model for the scrapie specifies barrier.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1995, 92, p3923-3927.

KONDO K., KUROIWA Y.
A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease. Association with physical injuries.
Annals of Neurology, 1982, 11, p377.

KOPP N., TISSOT-GUENAZ F.
Maladie de Creutzfeldt-Jakob - Maladie de la vache folle.
Paris: Ellipses. 1998.

KORTH C.
Prion (PrPsc)-specific epitope defined by a monoclonal antibody.
Nature, 1997, 390, p74-77.

KORTH C., MAY B.C., COHEN F., *et al.*
Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 2001, 98, p9836-9841.

KRETZSCHMAR H.A., STOWRING L.E., WESTAWAY D., *et al.*
Molecular cloning of a human prion protein cDNA.
DNA, 1986, 5, p315-324.

LAPLANCHE J.L., BEAUDRY P., LAUNAY J.M.
Les maladies à prions: un double déterminisme génétique et infectieux.
La Revue du Praticien-Médecine générale, 1996, 10(361), p19-27.

LAPLANCHE J.L., CHATELAIN J., DUSSAUCY M., *et al.*
Inherited prion disease.
British medical journal, 1993, 306, p794-795.

LAPLANCHE J.L., DELASNERIE-LAUPRETRE N., BRANDEL J.P., *et al.*
Molecular genetics of prion diseases in France.
Neurology, 1994, 44, p2347-2351.

LASMEZAS C.I., CEBRON J.Y., DESLYS J.P., *et al.*
Immune system-dependent and independent replication of the scrapie agent.
Journal of Virology, 1196, 70, p1292-1295.

LASMEZAS C.I., DESLYS J.P., ROBAIN O., *et al.*
L'agent des maladies à prion.
La Recherche, 1997, 299, p46-53.

LEHMANN S.
Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines.
Médecine/Sciences, 1996, 12, p949-958.

LÉVY G., KRUPP P., MORELL A.
Maladie de creutzfeldt-Jakob et isque transfusionnel: état des lieux.
Médecine-Hygiène, 1998, 56, p990-996.

LIAUTARD J.P.
Les prions sont-ils des molécules chaperonnes mal repliées?
Médecine/Sciences, 1992, 8, p55-57.

LLEDO P.M.
Les maladies à prions.
Paris: PUF. 2002.

LOVE R.
Old drugs to treat new variant Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 2001, 358, p563.

MANUELIDIS E., KIM J., MERICANGAS J., *et al.*
Transmission to animals of creutzfeldt-Jakob disease from human blood.
Lancet, 1985, 2, p896-897.

MASSOL P.
Creutzfeldt-Jakob: un risque "virtuel".
Panorama du médecin, 1997, 16, p4520.

MASTERS C.L., HARRIS J.O., GAJDUSEK D.C., *et al.*
Creutzfeldt-Jakob diseases: patterns of world-wide occurence and the significance of familial and sporadic clustering.
Annals of neurology, 1979, 5, p177-188.

MEINER Z., HALIMI M.
Presence of prion-protein in peripheral tissues of Libyan jews with Creutzfeldt-Jakob disease.
Neurology, 1992, 42, p1355-1360.

MERZ P.A., SOMERVILLE R.A., WISNIEWSKI H.M., *et al.*
Abnormal fibrils from scrapie-infected brain.
Acta Neuropathologica, 1981, 54, p63-74.

MEYER R.K., MCKINLEY M.P., BOWMAN K.A., *et al.*
Separation and properties of cellular ans scrapie prion proteins.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1986, 83, p2310-2314.

NABET P.
Les maladies à prions: un nouveau concept en infectiosité-Problèmes éthiques et économiques.
Annales médicales de NANCY et de l'Est, 1996, 35, p269-278.

OESCH B., WESTAWAY D., WALCHLI M., *et al.*
A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein.
Cell., 1985, 40, p735-746.

OTTO M., WILFANG J., SCUTZ E., *et al.*
Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S-100 protein in serum: prospective case-control study.
British medical journal, 1998, 316, p577-582.

OZEL M., XI Y., BALDAUF E., *et al.*
Small virus-like structure in brains from cases of sporadic and familial Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 1994, 344, p923-924.

PALMER M.S., DRYDEN A.J., HUGHES J.T., *et al.*
Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.
Nature, 1991, 352, p340-342.

PAN K.M., BALDWIN M., NGUYEN J., *et al.*
Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1993, 90, p10962-10966.

PARCHI P., CASTELLANI R., CAPELLARI S., *et al.*
Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.
Annals of neurology, 1996, 39, p767-778.

PERETZ D.
Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity.
Nature, 2001, 412, p739-743.

PEYRIN J.M., LASMEZAS C.I., HAÏK S., *et al.*
Microglial cells responde to amyloidogenic PrP peptide by the production of inflammatory cytokines.
Neuroreport, 1999, 10, p723-729.

PRUSINER S.B.
Biology and genetics of prion diseases.
Annual review of microbiology, 1994, 48, p655-686.

PRUSINER S.B.
Les maladies à prions.
Pour la Science, 1995, 209, p42-50.

PRUSINER S.B.
Neurodegenerative diseases and prions.
The New England journal of medicine, 2001, 344, p1516-1526.

PRUSINER S.B.
Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie.
Science, 1982, 216, p136-144.

PRUSINER S.B.
Prions and neurodegenerative diseases.
The New England journal of medicine, 1987, 317, p1571-1581.

PRUSINER S.B., GROTH D.F., BOLTON D.C., *et al.*
Purification and stuctural studies of a major scrapie prion protein.
Cell., 1984, 38, p127-134.

PRUSINER S.B., GROTH D.F., SERBAN A., *et al.*
Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1993, 90, p10608-10612.

PRUSINER S.B., HSIAO K.K.
Human prion diseases.
Annals of neurology, 1994, 35, p385-395.

PRUSINER S.B., MCKINLEY M.P., GROTH D.F., *et al.*
Scrapie agent contains a hydrophobic protein.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1981, 78, p6675-6679.

PRUSINER S.B., SCOTT M., FOSTER D., *et al.*
Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication.
Cell., 1990, 63, p673-686.

RENTIER B.
Les prions, aspects moléculaires.
La Revue Médicale de Liege, 1996, 51(11), p695-713.

RICKETTS M., CASHMANN N., STRATTON E., *et al.*
Is creutzfeldt-jakob disease transmitted by blood?
Emerging Infectious Disease, 1997, 3, p155-163.

SAAD S.
Maldie de Creutzfeldt-Jakob, à propos de quatre cas anatomo-cliniques. - 155 p.
Th: Méd.: Nancy I: 1977

SABORIO G.P., PERMANNE B., SOTO C.
Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification o protein misfolding.
Nature, 2001, 411, p810-813.

SHAKED G.M., SHAKED Y., KAVIV Z., *et al.*
A protease resistant PrP isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases.
Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(3), p1479-1482.

SICARD D.
Y a-t-il un risque de transmission sanguine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob?
Le Concours Médical, 1998, 120(30), p2044-2047.

SIGURDSSON E.M.
Immunization delays the onset of prion disease in mice.
American journal of pathology, 2002, 161, p13-17.

SIGURDSSON E.M., BROWN D.R., DANIELS M., *et al.*
Vaccination delays the onset of prion disease in mice.
American journal of pathology, 2002, 161, p13-17.

SIGURDSSON E.M., SY M.S., WISNIEWSKI T., *et al.*
Anti-prion antibodies for prophylaxis following prion exposure in mice.
Neuroscience Letters, 2003, 336, p185-187.

SOUAN L.
Modulation of proteinase-K resistant prion protein by prion peptide immunization.
European journal of imunology, 2001, 31, p2338-2346.

SPENCER M.D., KNIGHT R., WILL R.G.
First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features.
British medical journal, 2002, 324, p1479-1482.

SPENCER M.D., KNIGHT R.S.G., WILL R.G.
First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features.
British medical journal, 2002, 324, p1479-1482.

TELLING G.C., SCOTT M., MASTRIANI J., *et al.*
Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein.
Cell., 1995, 83, p79-90.

TEYSSÉDOU A.
MCJ et transfusion: Kouchner dit non à une information systématique.
Impact quotidien, 1997, p1125.

TOBLER I., GAUS S.E., DEBOER T., *et al.*
Altered circadian activity rhythmis and sleep in mice devoid of prion protein.
Nature, 1996, 380, p639-642.

VALLERON A.J.
Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of variant Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom.
Science, 2001, 294, p1726-1728.

VAN DUJIN C.M., DELASNERIE-LAUPRETRE N., MASULLO C., *et al.*
Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-1995. Eurpean Union Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 1998, 351, p1081-1085.

WEISSMANN C.
The prion's progress.
Nature, 1991, 349, p569-571.

WEISSMANN C.
A "unified theory" of prion propagation.
Nature, 1991, 352, p579-583.

WEISSMANN C., BUELER H., SAILER A., *et al.*
Role of PrP in prion diseases.
British medical bulletin, 1993, 49, p995-1011.

WIENTJENS D.P.
Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies.
Neurology, 1996, 46, p1287-1291.

WILL R., ZEIDLER M., STEWART E., *et al.*
Diagnosis of new variant Creutzfeldt-jakob disease.
Annals of neurology, 2000, 47(5), p575-582.

WILL R.G.
Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in six European countries, 1993-1995. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease.
Annals of neurology, 1998, 43, p763-767.

WILL R.G., IRONSIDE J.W., ZEIDLER M., *et al.*
A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK.
Lancet, 1996, 347, p921-925.

ZAHN R.
NMR solution structure of the human prion protein.
Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 2000, 97, p145-150.

ZANUSSO G., FERRARI S., CARDONE F.
Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.
The New England journal of medicine, 2003, 348(8), p711-719.

ZEIDLER M., JOHNSTONE E.C., BAMBER R., *et al.*
New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features.
Lancet, 1997, 350, p908-910.

ZEIDLER M., SELLAR R.J., COLLIE D.A., *et al.*
The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 2000, 355, p1412-1418.

ZERR I., BODEMER M., GEFFELER O., *et al.*
Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.
Annals of neurology, 1998, 43, p32-40.

ZERR I., BODEMER M., RÄKER S.
Cerebrospinal fluid concentration of neuron specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.
Lancet, 1995, 345, p1609.

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : ARN messager

ATNC : Agent transmissible non conventionnel

CMV : Cytomégalovirus

CHL : Chlorométrique

CRP : Protéine C réactive

EEG : Electroencéphalogramme

ESB : Encéphalopathie spongiforme bovine

ESST : Encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible

IFF : Insomnie fatale familiale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob

nvMCJ : Nouveau variant de la MCJ

PrP : Protéine du prion

PrPc : Protéine du prion cellulaire ou protéine normale

PrPres : Protéine du prion résistante pathologique

SGSS : Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

VZV : Virus Varicelle Zona

VU

NANCY, le **2 SEPTEMBRE 2003**
Le Président de Thèse

Professeur **G. BARROCHE**

NANCY, le **1er OCTOBRE 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur **M.C. BENE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **13 OCTOBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie neurodégénérative induite par des agents transmissibles non conventionnels aux propriétés biologiques et physico-chimiques très atypiques. Elle est la plus fréquente des maladies à prions qui ont en commun une période d'incubation longue asymptomatique, des signes cliniques liés à l'atteinte neurodégénérative centrale, des signes neuropathologiques constitués d'une triade évocatrice (spongiose, raréfaction neuronale et gliose par hyperastrocytose d'activation) et l'absence de traitement curatif.

Ce travail comprend la description et l'analyse de huit cas de MCJ diagnostiqués au CHU de Nancy. Les différentes formes de la maladie (la forme sporadique, les formes familiales, les formes iatrogènes et le nouveau variant) seront détaillées sur le plan physiopathologique, épidémiologique et clinique. Les diagnostics différentiels, les risques de transmission accidentelle avec les précautions à prendre et les perspectives thérapeutiques seront également exposés.

TITRE EN ANGLAIS

Creutzfeldt-Jakob disease.

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2003

MOTS CLEFS :

Creutzfeldt-Jakob, maladie
Prion
Maladies neurodégénératives

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.:

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex