

1^{ere} master Parasitologie

**Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST)
(Prions)**

Dr. Benameur Nassima

2019/2020

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Généralité

Les maladies à prions

- **Chez l'animal :**

- ✓ Tremblante naturelle des ovins et des caprins ; Encéphalopathie du vison ;
- ✓ Maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages ;
- ✓ Encéphalopathie spongiforme féline ;
- ✓ Encéphalopathie spongiforme bovine.

- **Chez l'homme :**

- ✓ maladie de Creutzfeldt-Jakob (sporadique / iatrogène / variant) ;
- ✓ syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (génétique) ;
- ✓ Kuru (contamination par rites cannibales funéraires en Papouasie : peuplade Fore, décrite en 1957) ;
- ✓ insomnie fatale familiale (génétique) (Salomon, 2003).

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Maladie d'ESST

- Maladies dégénératives du système nerveux central, toujours mortelles qui se caractérisent par une longue période d'incubation cliniquement silencieuse qui peut durer plusieurs dizaines d'années.
- Après l'apparition des premiers symptômes, l'évolution est rapidement fatale, sans période de rémission.
- Les signes cliniques sont représentés par des troubles neurologiques et comportementaux incluant souvent une composante psychique
- les lésions sont exclusivement localisées au système nerveux central.
- Elles se caractérisent par des lésions dégénératives à type de spongiose, une prolifération astrocytaire et une hypertrophie de la glie, sans signe inflammatoire (ce qui les oppose aux encéphalites en particulier virales), ni démyélinisation.
- Ces ESST sont induites par des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou "prions" dont la nature n'est pas encore clairement déterminée.
- On sait cependant que ces ESST sont toutes associées à l'accumulation dans le tissu cérébral d'une protéine particulière, forme transformée d'une glycoprotéine qui y existe normalement, la protéine de Prion PrPc, "c" pour cellulaire.
- Ces maladies ne sont pas contagieuses mais transmissibles au sein de la même espèce et pour certaines d'une espèce à l'autre par inoculation ou ingestion d'extraits cérébraux avec des degrés d'infectiosité différents (Patricia, 2001).

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Maladie d'ESST

La nouvelle variante de la MCI se distingue des autres formes :

- **par sa clinique** : Symptômes psychiatriques puis ataxie cérébelleuse souvent accompagnée d'un syndrome pyramidal, voire extrapyramidal,
- **par son anatomopathologie** : Plaques amyloïdes en marguerite présentes au niveau du cortex et du cervelet, spongieuse et gliose très intenses au niveau des noyaux gris centraux et du thalamus.
- **par des résultats différents aux examens complémentaires** : A l'électroencéphalogramme les anomalies pseudopériodiques n'apparaissent qu'exceptionnellement, le dosage de la protéine 14-3-3 n'est pas positif de façon régulière et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire montre un hypersignal du pulvinar.
- **par sa génétique** : Tous les cas sont homozygotes pour la méthionine au codon 129. La souche de prion responsable de l'ESB et de la nvMCI est identique, différente des souches de la forme sporadique et semblable entre les différents malades atteints de la nouvelle variante. La source d'exposition la plus probable à l'agent de l'ESB est la voie alimentaire par des tissus du système nerveux central provenant de bovins contaminés.

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Agent pathogène

Les ATNC présentent des propriétés physico-chimiques originales.

Ils résistent remarquablement aux agents chimiques et physiques (chaleur, rayonnements ionisants...).

Les procédés de dénaturation des acides nucléiques n'ont aucun effet sur eux.

Les mécanismes moléculaires et cellulaires de la maladie restent pour une grande partie encore très mystérieux.

Les levures (*Saccharomices cervisiae*) constituent un matériel d'étude intéressant pour l'étude de ces mécanismes (Patricia, 2001)

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Transmission

- ✓ Les maladies à prions sont transmissibles au sein d'une même espèce et entre des espèces différentes.
- ✓ La barrière d'espèce existe, mais peut être franchie.
- ✓ L'efficacité de la transmission dépend de la voie d'inoculation, la voie intracérébrale étant la plus efficace, de la souche utilisée, de l'organe infecté dont provient la fraction infectieuse, de la dose injectée et de la génétique de l'hôte.
- ✓ Pour S. Prusiner, les maladies à prions sont liées à des perturbations de la conformation des protéines (Salomon, 2003)

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

symptômes

- ✓ Les encéphalopathies subaiguës spongiformes se traduisent au début de leur évolution par une ataxie, un tremblement et une instabilité posturale, évoluant le plus souvent vers une démence et un état grabataire.
- ✓ Dans la forme habituelle, l'incubation est longue (10 à 35 ans) ; aucun test ne permet alors de poser le diagnostic. Durant la phase clinique, il n'y a ni signe inflammatoire, ni anomalie biologique du sang ou du liquide céphalo-rachidien, ni test non invasif, direct ou indirect, permettant d'affirmer le diagnostic ; l'électroencéphalogramme n'apporte que des présomptions.
- ✓ Le diagnostic clinique est confirmé uniquement par l'examen histopathologique du système nerveux central (S.N.C.) : spongiose avec vacuolisation neuronale, prolifération astrocytaire et hypertrophie de la glie sans signe inflammatoire ni démyélinisation.
- ✓ Cette spongiose correspond à l'accumulation d'une iso-forme pathologique (Pr^{psc}) d'une protéine normale du système nerveux central qu'est la protéine P.
- ✓ Cette protéine anormale, dont la concentration est proportionnelle au titre infectieux du S.N.C., est présente bien avant l'apparition des signes cliniques (Circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995)

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Diagnostic

- biochimique et cytologique classique du liquide céphalorachidien
- Dosage de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien.
- La biopsie d'amygdale est préconisée dans le cas du variant de MCJ.
- Le diagnostic n'est confirmé que par un examen anatomopathologique.
- La biopsie cérébrale est fortement déconseillée mais l'autopsie recommandée pour des raisons scientifiques et épidémiologiques évidentes (Salomon, 2003)

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Traitement

Aucune thérapeutique vraiment efficace n'existe actuellement. De nombreuses substances ont été essayées chez l'homme. Actuellement, la quinacrine est utilisée en autorisation temporaire d'utilisation chez une trentaine de malades avec peu de recul sur une éventuelle efficacité (Salomon, 2003)

Maladie de Creutzfeldt Jacob(ESST) (Prions)

Prévention

Chez l'animal

Repose sur l'arrêt d'incorporation de produits dérivés de ruminants (farines par ex) dans l'alimentation destinée principalement aux Bovins et aux Petits Ruminants.

Chez l'homme

- ✓ Interdire la consommation de produits alimentaires à risques d'origine bovine et caprine (matériels à risque spécifié : système nerveux central, organes lymphoïdes, intestins).
- ✓ Dépister à l'abattoir les animaux infectés grâce aux tests de dépistage systématiques.
- ✓ La consommation de viande bovine n'est autorisée en France que pour des Bovins de plus de 24 mois ayant subi un test de dépistage.
- ✓ Eviction des produits à risque dans la fabrication des cosmétiques et des médicaments.
- ✓ Respecter les bonnes pratiques de laboratoire niveau de protection 2 ou de niveau 3 dans le cas de manipulations faites sur des tissus biologiques potentiellement contaminés par des souches humaines ou bovines.
- ✓ Suivre scrupuleusement les procédures nouvelles de désinfection exposées dans les deux circulaires de la DGS précitées.