

Maladies à Prions

Dr Rémi Duprès

Maladies à prions

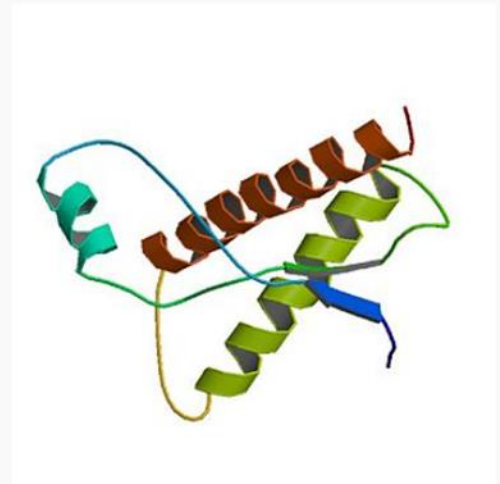
- Les prions de mammifères sont les agents causaux responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou maladies à prion
- Parmi les EST les plus connues :
 - Chez l'humain :
 - Différentes formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
 - Insomnie fatale familiale
 - Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
 - Kuru
 - Chez l'animal :
 - Tremblante du mouton
 - Encéphalopathie spongiforme bovine
 - Encéphalopathie spongiforme féline
 - Encéphalopathie spongiforme du vison
 - Dépérissement chronique du cervidé
- L'ensemble de ces maladies se caractérise par une **dégénérescence du système nerveux central** (cerveau et moelle épinière) **liée à la propagation ou multiplication de prions chez l'hôte infecté**
- Maladies neurologiques rares (Incidence des maladies à prions chez l'homme = **1 cas /million/an**)
- Habituellement démentielles
- **D'évolution fatale**, sans rémission
- Période d'incubation longue
- Pouvant être sporadiques, génétiques, infectieuse et, dans les 3 cas, transmissibles

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Nature des prions

- Prions = ATNC (**A**gents **T**ransmissibles **N**on **C**onventionnels)
- Le terme « prion » dont la paternité revient à Stanley Prusiner et remonte à 1982, serait soit l'acronyme de **PRO**teinaceous **IN**fectious **p**article (particule protéique infectieuse) — « pro-in » étant réarrangé en « prion » pour en simplifier la prononciation —, soit, selon d'autres sources, l'acronyme de **PR**oteïnaceous **I**nfectious **O**nly
- Agents de **petite taille (< 40nm)** ayant des **propriétés d'auto-agrégabilité**, très résistants à la chaleur, aux agents chimiques et aux méthodes de dénaturation ou de digestion enzymatique des acides nucléiques
- De manière générale, l'infectiosité résiste bien mieux aux procédés détruisant les acides nucléiques qu'aux procédés dégradants ou dénaturant les protéines

Priones



Topologie de la PrP^C

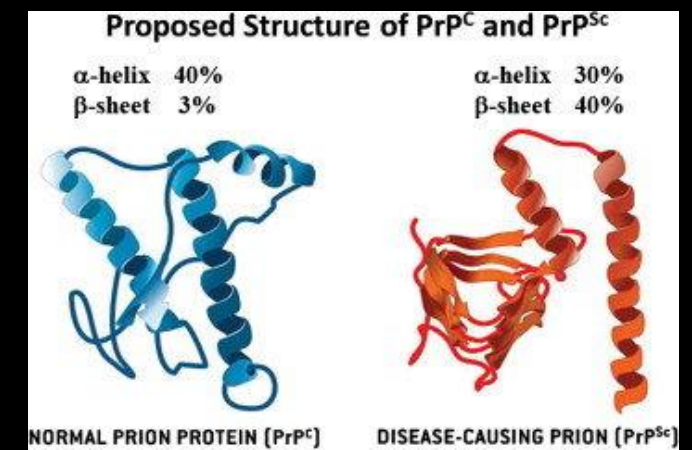
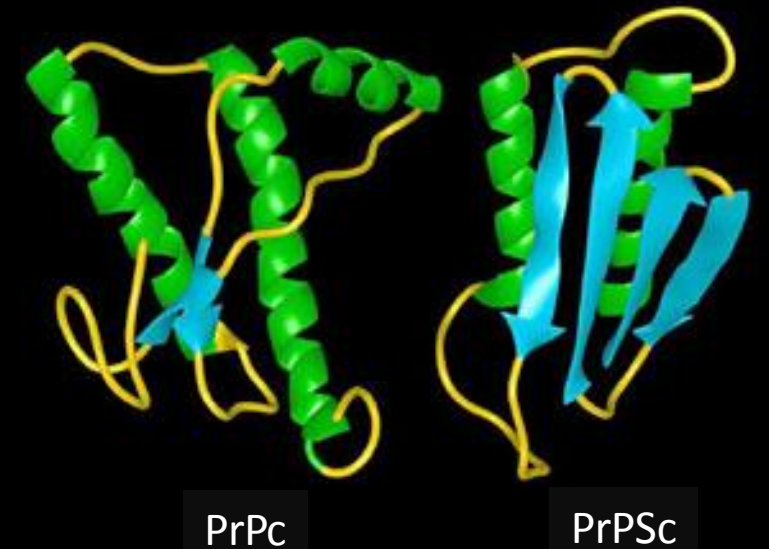
Classification

Clade	<i>Biota</i>
Super-domaine	<i>Acytota</i>
Domaine	<i>Aminoacuea</i>
Règne	
<i>Priones</i>	

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Nature des prions

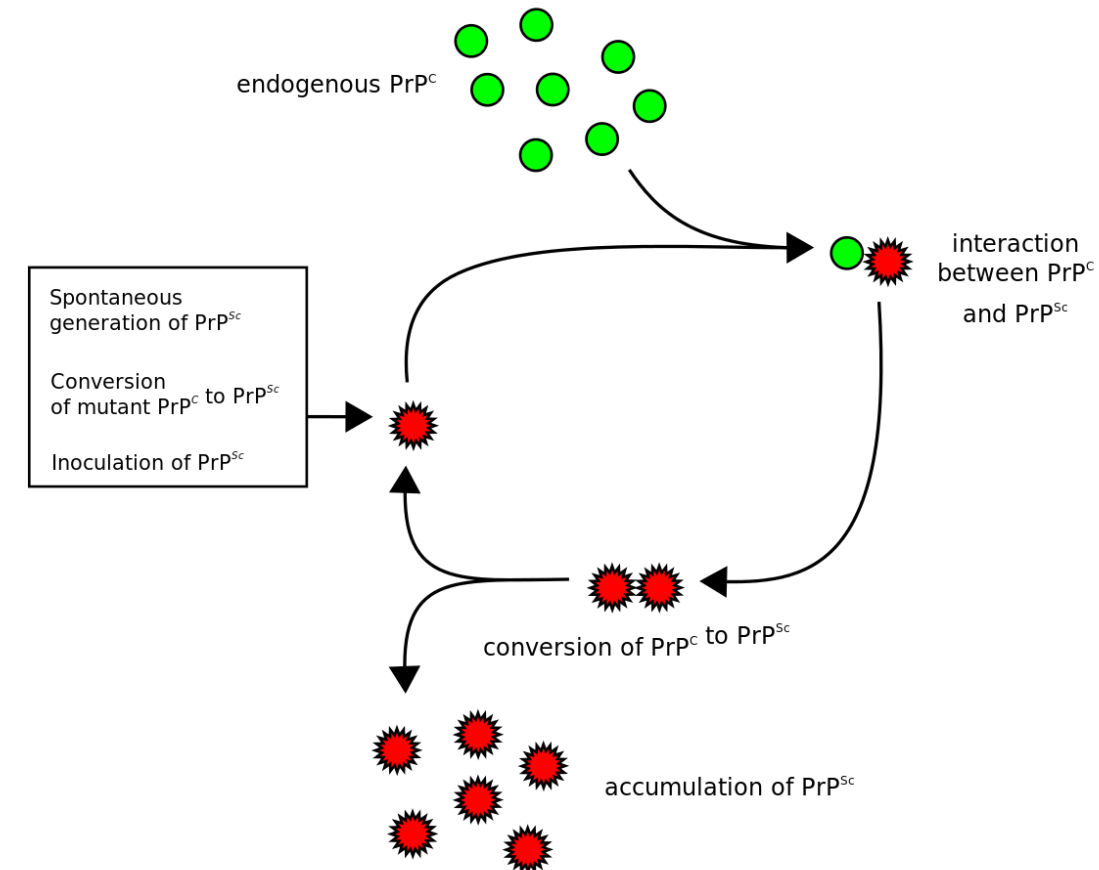
- Le **prion pathologique** ou **protéine PrP^{Sc}** est une **forme spéciale** de la **protéine normale PrP^C** qui est présente à l'état naturel et est impliquée dans le fonctionnement normal de la cellule
- Agent pathogène constitué d'une protéine dont la conformation ou le repliement est anormal (**transformation des hélices α en feuillets β**) et qui, au contraire d'agents infectieux tels que les virus ou les bactéries, ou encore des parasites, ne dispose pas d'acide nucléique (ADN ou ARN) comme support de l'information infectieuse
- Fraction pathogène = glycoprotéine de l'hôte ayant subi une modification de conformation spatiale entraînant son accumulation = PrPres (« Proteas resistant Protein » = « protéine du prion »)
- Les PrP de l'individu sain (= protéine cellulaire ou PrP^C) et chez le malade (= **PrP résistant à la protéinase K** ou **PrPres** ou **protéine associée au « scrapie »** (PrP^{Sc})) ont la même séquence en acides aminés



Physiopathologie

Conversion et amplification de la PrPres

- Le rôle de la PrP chez l'individu sain est actuellement inconnu
- Il est observé une accumulation de la PrP sous forme de PrPres ou PrPsc isoforme anormale dérivant de l'isoforme normale PrPc
- La PrPres échappe au catabolisme cellulaire par les protéases. Au-delà d'un certain seuil, cette accumulation est toxique pour le neurone
- **Longue période cliniquement asymptomatique** pendant laquelle la réplication de l'agent est détectable dans de nombreux tissus
- **Le SNC est le plus infecté**
- Lors de l'infection, le prion pénètre le neurone, où pour des raisons et par un mécanisme encore mal compris il se multiplie, en dépliant/repliant les protéines PrPC en protéines PrPSc, forme qui n'est plus dégradée par protéolyse et qui, par accumulation dans la cellule, finit par la tuer et former des plaques de dépôts dans le cerveau
- Pas de réponse immune spécifique retrouvée

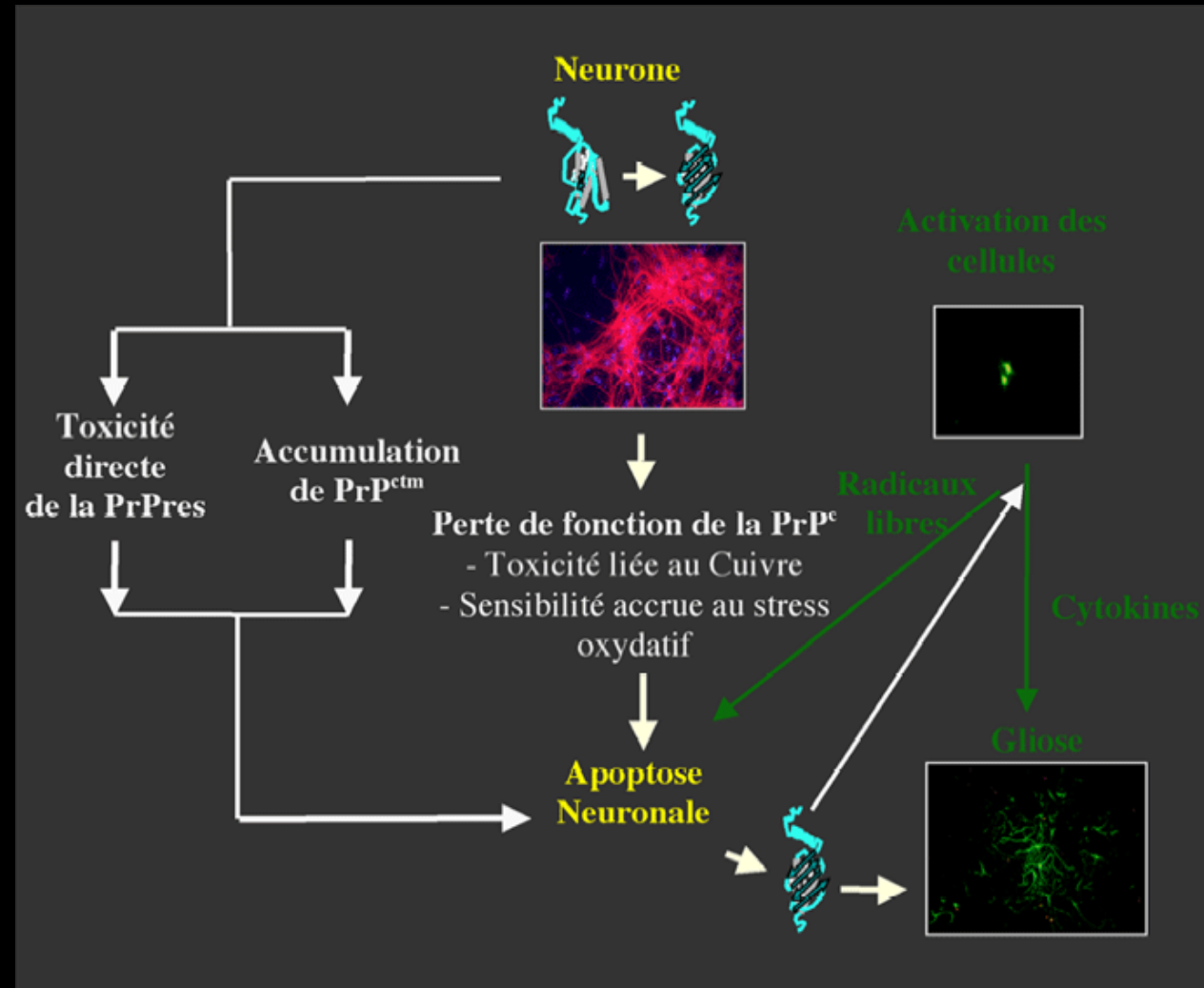


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

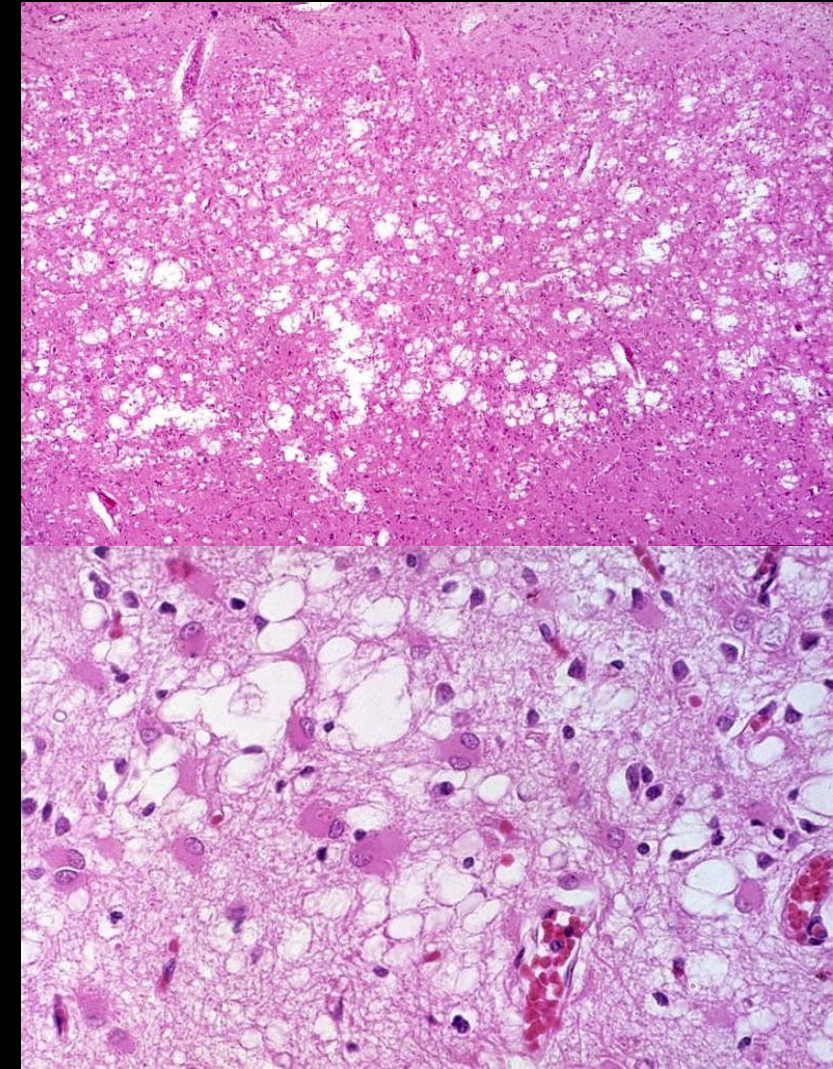
Physiopathologie

Mécanismes de survenue des lésions cérébrales

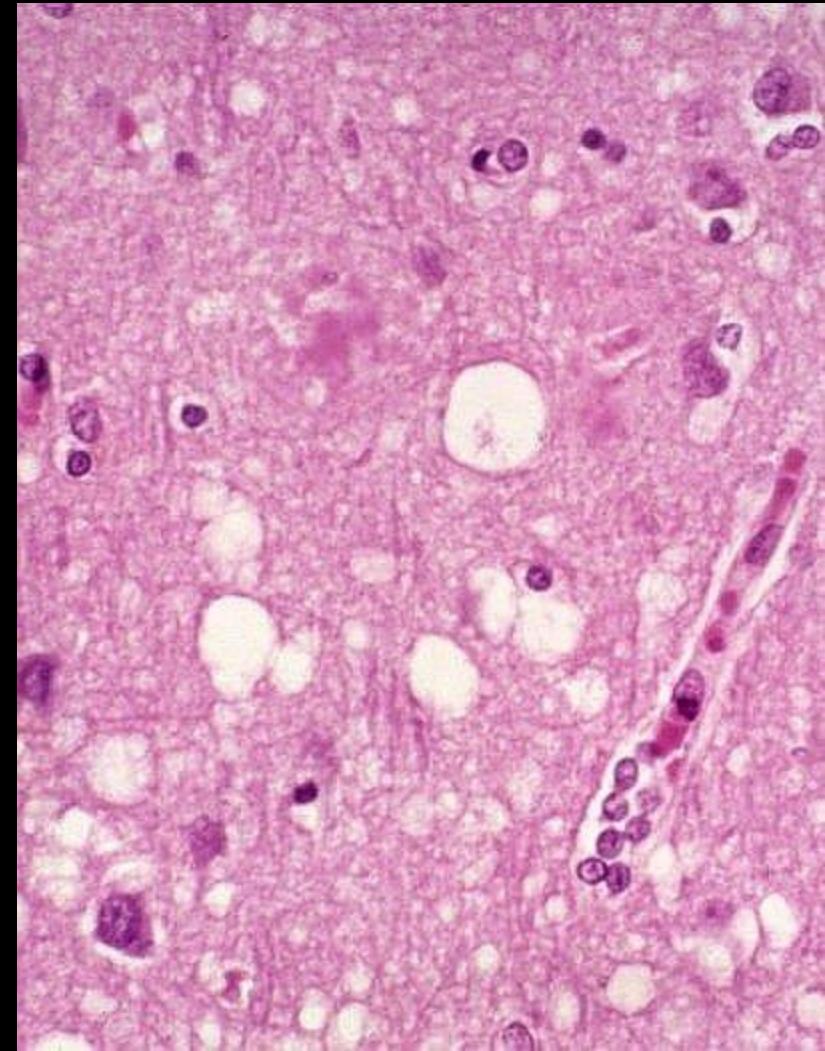
- La **conversion de la PrPc en PrPsc** et l'**accumulation de PrPsc** pourraient avoir différentes conséquences sur la physiologie du neurone :
 - un **processus apoptotique** directement induit par la PrPsc,
 - une **accumulation délétère** d'une forme transmembranaire de la protéine du prion (PrP^{Ctm})
 - une **perte de la fonction normale de la PrPc** (fonction dans la survie neuronale ?)
- Ces conséquences pourraient, de façon non-exclusive, être responsables de la **mort des neurones infectés**
- La PrPsc et/ou ses métabolites libérés dans l'espace extracellulaire pourraient alors activer la **prolifération et l'activation astrocytaire** et **activer les cellules microgliales**
- Ces dernières sécrèteraient des cytokines pro-inflammatoires favorisant l'astroglie, des médiateurs neurotoxiques et des radicaux libres qui favoriseraient la mort des neurones environnant d'autant plus que la fonction de détoxification du stress oxydatif lié à la PrPc est compromise



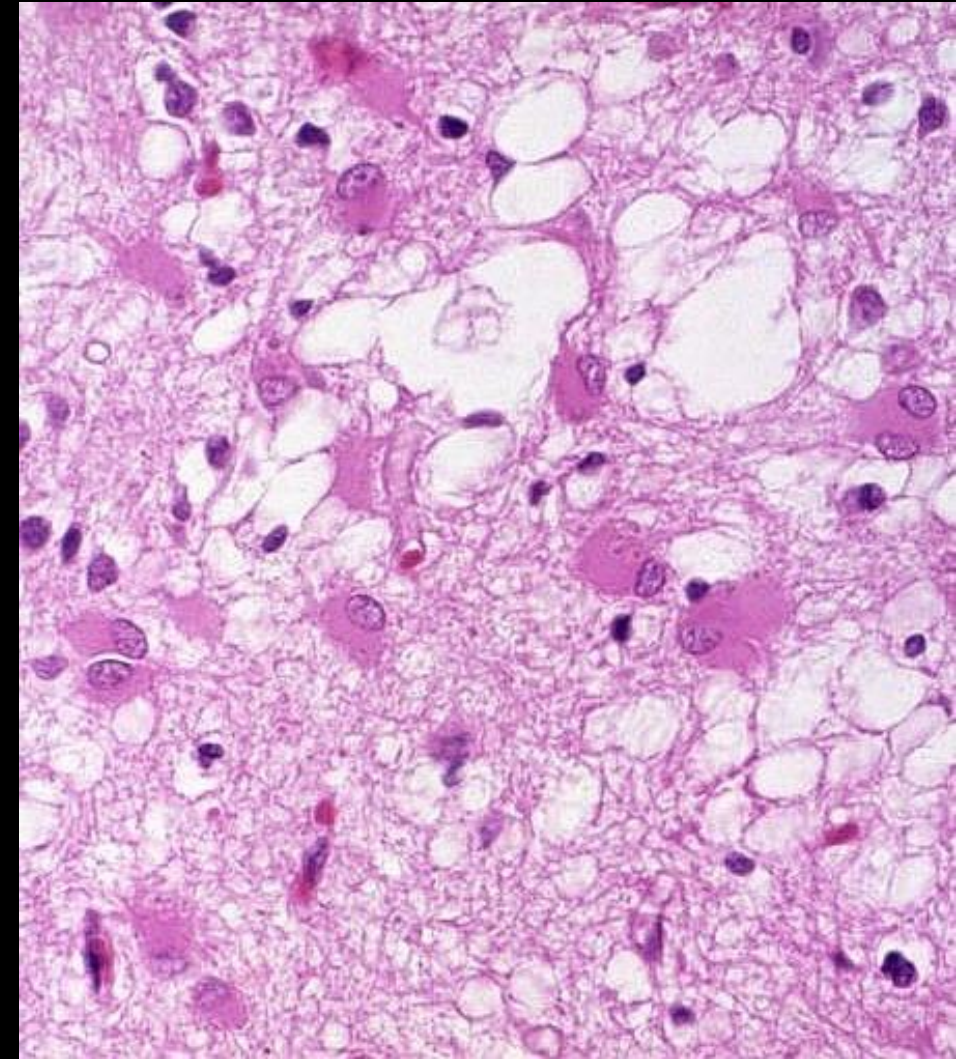
- L'infection par la protéine du prion est responsable d'une **dégénérescence spongiforme** des neurones et de leurs expansions, avec **perte neuronale**, **réaction astyrocitaire intense** de type gliose, et formation de **plaques amyloïdes**
- Type et localisation des lésions variable en fonction de la forme de la maladie :
 - sCJD : cortex + striatum, spongiose, gliose, perte neuronale mais peu de plaques
 - vCJD : cortex + striatum + thalamus + cervelet, plaques multiples « en marguerite »; atteinte de l'amygdale pharyngée
 - iCJD : atteinte cérébelleuse, plaques
- L'accumulation de protéine P pathologique (PrPsc) peut être retrouvée en biologie moléculaire



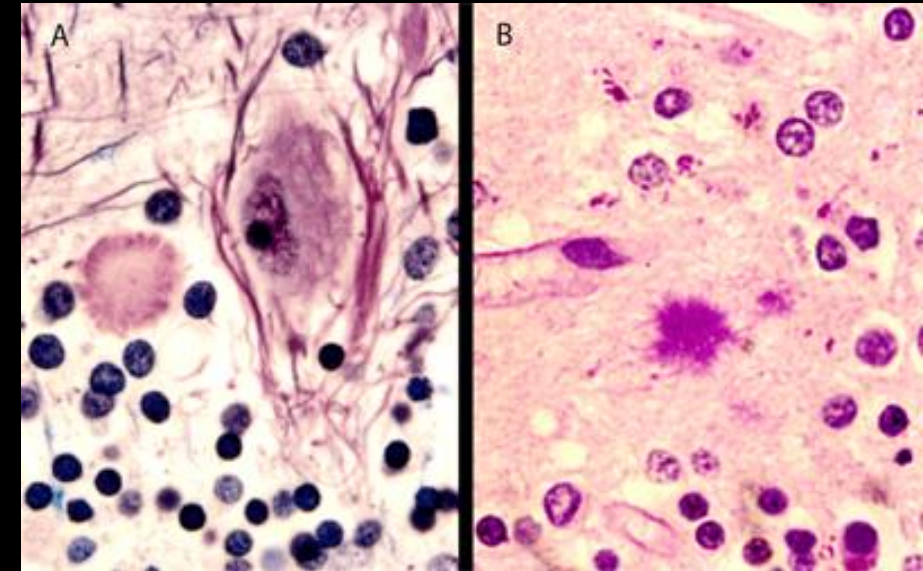
- C'est la **lésion la plus fréquente des ESST**; elle permet l'orientation du diagnostic
- La spongiose correspond à la **formation de cavités** siégeant dans le neuropile
- Cette vacuolisation s'effectue **aux dépens des corps cellulaires neuronaux et des prolongements nerveux**
- La taille des vacuoles est très variable et peut osciller entre la limite de détection et 30 à 50 μm
- La spongiose touche le cortex cérébral (dans toute son épaisseur ou dans les couches profondes), le cortex cérébelleux (couche moléculaire) et les noyaux gris centraux



- La gliose concerne les astrocytes et les cellules microgliales
- **La gliose astrocytaire**
 - La lésion neuropathologique la plus spectaculaire des ESST est une **intense gliose astrocytaire** objectivée par une très forte surexpression de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP)
 - Cette réaction astrocytaire est d'autant plus importante que la perte et la vacuolisation neuronale sont intenses
 - L'**hyperplasie et l'hypertrophie astrocytaire** sont généralement situées dans les zones de substance grise ou à proximité des plaques amyloïdes, mais peuvent, dans certains cas, être détectées dans la substance blanche
- **L'activation microgliale**
 - Une réaction microgliale est constatée dans le neuropile et au niveau des zones de vacuolisation
 - Les cellules microgliales sont aussi considérées comme des constituants à part entière des plaques amyloïdes. En effet, des études immunohistochimiques montrent la présence de cellules microgliales activées aux abords des plaques de dépôts amyloïdes
 - Cette "réponse microgliale" est associée aux plaques et aux zones de forte vacuolisation, mais elle peut être également retrouvée de façon diffuse dans la substance blanche

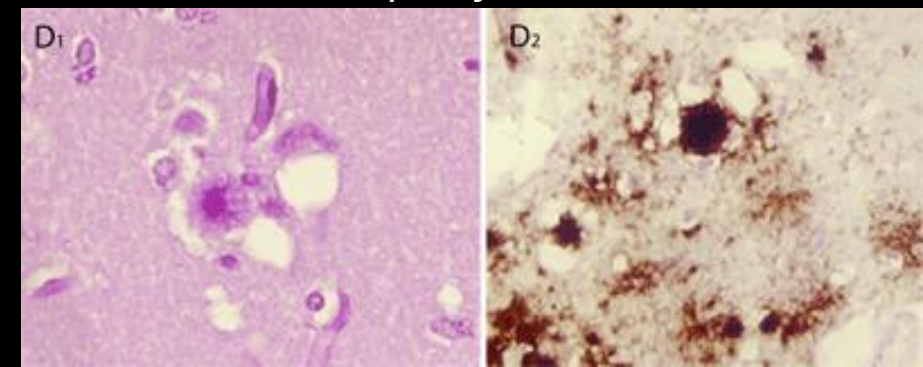


- L'apparition de plaques amyloïdes à PrP n'est pas systématiquement retrouvée dans tous les modèles d'ESST
- Les plaques amyloïdes sont retrouvées dans le cerveau de patients atteints de certaines formes de MCJ, de SGSS et de Kuru et sont présentes en nombre variable dans les autres ESST naturelles ou expérimentales (tremblante du mouton, ESB, maladie du dépérissement chronique)
- Ces plaques sont majoritairement constituées de **dépôts extracellulaires de PrPsc organisés en fibrilles possédant les caractéristiques des amyloïdes** (biréfringence après coloration au rouge Congo, insolubilité, aspect fibrillaire en microscopie électronique)
- Les fibres amyloïdes observées dans les ESST sont constituées de filaments de PrPsc organisés en hélices de 12 à 16 nm de diamètre d'une longueur variant de 100 à 500 nm
- D'un point de vue strictement anatomopathologique, ces plaques peuvent être classées en fonction de critères morphologiques bien déterminés et des lésions qui leurs sont directement associées
- On distingue ainsi :
 - des **plaques de type Kuru** (plaques arrondies comportant un cœur dense entouré de fibrilles radiaires)
 - des **plaques "multicentriques"** caractéristiques du SGSS, comprenant plusieurs foyers denses de dépôts amyloïdes sans fibres radiaires. Elles sont souvent associées à des dépôts de matériel amorphe non organisé en structure amyloïde. Des prolongements astrocytaires y sont étroitement associés
 - Enfin, les **plaques florides** constituées d'une plaque de type Kuru entourée d'une couronne de vacuoles sont caractéristiques de la nouvelle variante de la MCJ



Plaques de type Kuru

Plaques florides

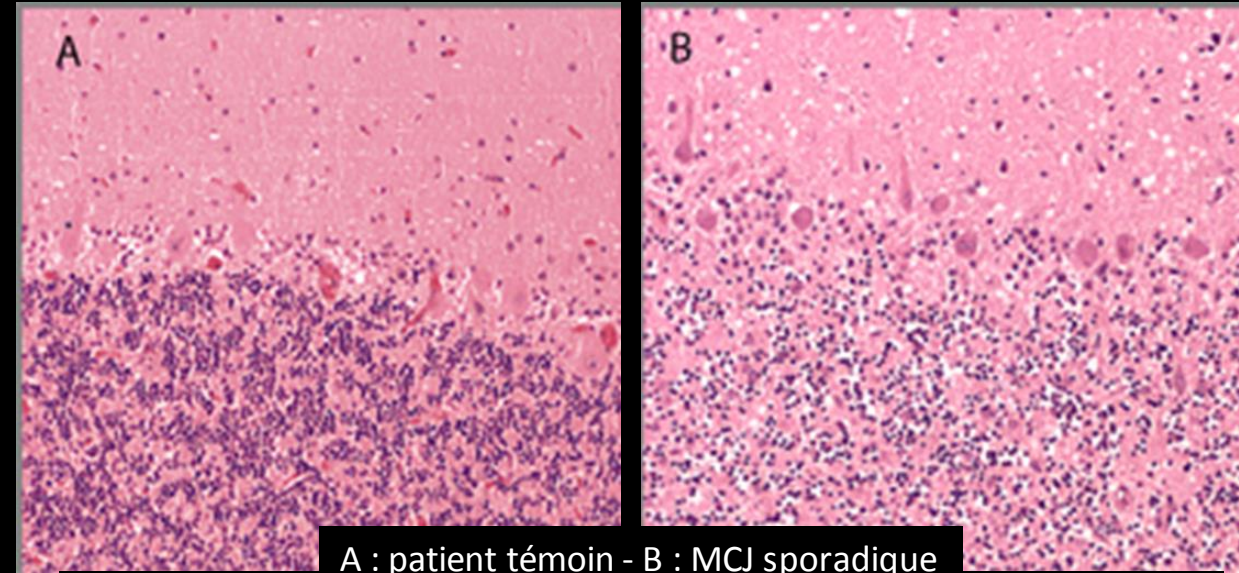


Anatomopathologie

Histologie

4- Mort neuronale

- La perte neuronale est constante dans les ESST, mais elle peut être d'intensité très variable en fonction de la région cérébrale et de la forme clinico-pathologique examinée
- Elle affecte, par ailleurs, des groupes de neurones répartis de façon irrégulière et elle peut être très intense dans certaines régions comme dans les formes cérébelleuses de la MCJ avec atrophie de la couche des grains
- Dans le cas des maladies humaines, et au moins pour les patients homozygotes méthionine et hétérozygotes méthionine-valine au codon 129, la mort neuronale est d'autant plus importante que la phase clinique de la maladie est longue. De plus, les neurones survivants présentent une perte importante des varicosités dendritiques



A : patient témoin - B : MCJ sporadique

Dépopulation de la couche des neurones granulaires du cervelet



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

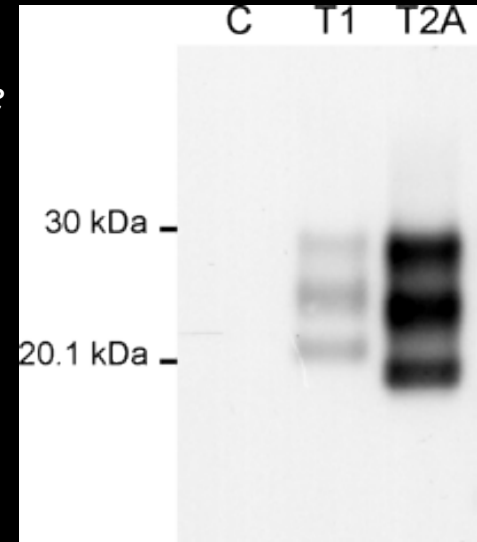
Anatomopathologie

Biologie moléculaire

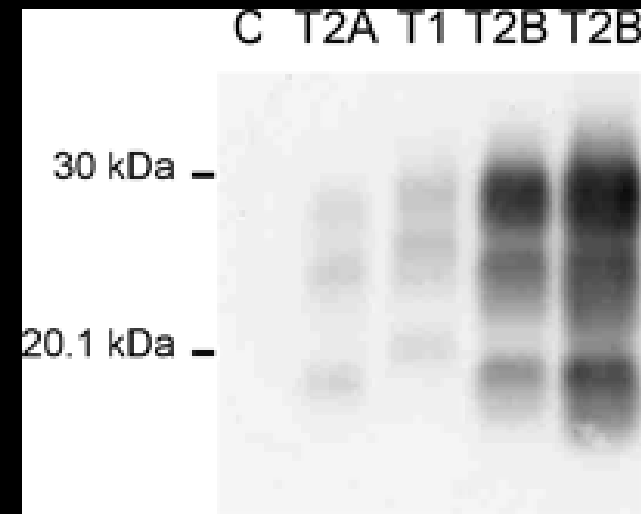
Accumulation de PrPsc

- L'accumulation de PrPsc dans le système nerveux central commence dès la neuroinvasion par les agents transmissibles non conventionnels
- Elle peut être mise en évidence par différentes techniques. Les plus utilisées sont :
 - la détection par Western blot après digestion des protéines par la protéinase K
 - l'immunohistochimie
- Le **Western blot** a l'avantage de permettre une classification du profil de migration de la PrPsc. La **classification biochimique** la plus utilisée est la classification de Parchi et Gambetti qui distingue selon le poids moléculaire de la forme non-glycosylée de la PrPsc et la répartition des différents glycoformes, 3 types principaux (1, 2A et 2B)
- L'**immunohistochimie** permet une **classification morphologique** des dépôts de PrPsc (synaptiques, granulaires, focaux, plaques, perivacuolaires)
- Ces informations étant complémentaires pour la classification des maladies humaines, ces deux techniques sont le plus souvent utilisées parallèlement

*PrPsc type 1 et 2A
dans la MCJ sporadique*



*PrPsc type 2B
dans la variante
de la MCJ*



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Classification

Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST)

Animales

- Tremblante du mouton et de la chèvre (Scrapie)
- Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB)
- Encéphalopathie transmissible du vison d'élevage
- Maladie du dépérissement chronique des cervidés (cerf, élan, daim, chevreuil)
- Encéphalopathie spongiforme féline

Humaines

Acquises

- Kuru
- **MCJ Variant**
- **MCJ Iatrogène**

Familiales

- **MCJ Génétique**
- Insomnie Fatale Familiale
- Maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Idiopathiques

- **MCJ Sporadique**
- Insomnie Fatale Sporadique
- Variably protease-sensitive prionopathy

Scrapie

Tremblante du mouton et de la chèvre

- Scrapie (qui dérive du verbe anglais to scrape : « gratter »)
- Décrite en 1732, endémique, elle atteint des animaux, âgés de 2 à 5 ans
- Epidémiologie mal connue par l'absence de système fiable de surveillance
- La transmission de la tremblante s'effectue essentiellement de la mère au jeune par la voie placentaire, mais aussi via le lait chez les ovins et les caprins
- Peut se transmettre de manière horizontale d'un animal à l'autre ou par contamination indirecte par consommation de fourrages contaminés
- Le temps d'incubation est de 1,5 an (en moyenne)
- Aucun cas de transmission à l'homme n'a été signalé depuis plus de deux siècles
- Cette maladie affecte les cinq continents et son incidence peut atteindre 30 % dans certains troupeaux du Royaume-Uni



Scrapie

Tremblante du mouton et de la chèvre

- Deux formes cliniques de la tremblante : la forme prurigineuse et la forme paralytique, mais il est possible d'observer l'expression des deux formes chez un même animal
- Dans la forme prurigineuse, la maladie débute par prurit dorso-lombaire, qui tend à se généraliser, avec développement de comportements de grattage (d'où le nom anglo-saxon de la maladie, scrapie, du verbe to scrape : gratter). La laine est ébouriffée, puis arrachée par plaques, laissant la place à des lésions infectées
- La forme paralytique débute, quant à elle, par une parésie des membres postérieurs (démarche ébrieuse, chutes, perte de la coordination)
- Dans les deux formes, on observe également, dès les premiers symptômes, des troubles du comportement (fuite, désorientation, reculs) ainsi qu'une hyperesthésie se manifestant par des tremblements provoqués par la moindre excitation (oreilles, puis tête, encolure et membres), d'où le nom de français de la maladie : tremblante
- L'appétit est conservé, mais l'état général de l'animal s'altère et les symptômes s'aggravent : tremblements permanents, décubitus, amaigrissement, cachexie, coma et convulsions, le décours, toujours fatal, pouvant durer un à deux mois en moyenne (15 jours à 6 mois)



ESB

Encéphalopathie spongiforme Bovine

« Maladie de la vache folle »

- D'allure épidémique, elle est apparue en Grande-Bretagne en 1986 avec plus de 190000 cas confirmés
- A atteint plusieurs pays européens, en particulier la France, ayant importé des farines de viande ou des bovins de Grande-Bretagne (Interdiction des farines animales en France en 1990)
- Apparaît chez les bovins âgés de 3 à 6 ans
- Incubation moyenne = 5 ans
- Associe des signes comportementaux posturaux (port de tête anormal), locomoteurs, des troubles de la sensibilité et une dégradation de l'état général
- Evolution subaiguë en 6 à 8 semaines avec aggravation progressive des symptômes vers une issue toujours fatale



ESB

Encéphalopathie spongiforme Bovine

« Maladie de la vache folle »

- Rien qu'en France, 847 cas NAIFs (Nés Après l'Interdiction des Farines) ont été recensés au 1er juin 2006, avec une répartition géographiquement et temporellement hétérogène
- Pour expliquer ces cas et la poursuite à bas bruit de la zoonose en dépit de mesures draconiennes, une nouvelle voie de contamination est recherchée, mais pas encore trouvée
- Parmi les rares hypothèses crédibles on recense :
 - une contamination épisodique par la nourriture artificielle donnée aux bovins
 - une contamination médiée par des acariens du fourrage
 - un facteur (ou cofacteur) bactérien
 - une contamination par de l'eau polluée par des centres d'équarrissage ou via le sol où ont été épandues des matières fertilisantes à base de farines animales
- La maladie peut être transmise à l'Homme s'il consomme de la viande ou des tissus issus d'animaux contaminés, et est à l'origine de la forme « nouveau variant » de la MCJ



ETV

Encéphalopathie transmissible du vison d'élevage

- L'encéphalopathie transmissible du vison (ETV) atteint le **vison d'élevage**
- Sa découverte date de **1947** au Wisconsin (USA), mais elle a également été décrite au Canada et en Finlande
- La plupart des visons d'élevage meurent rapidement après une courte période clinique d'encéphalopathie
- La période d'incubation est de sept à douze mois. **Aucun mode de transmission naturel n'ayant été rapporté, le vison constitue un « cul-de-sac » épidémiologique pour l'agent**

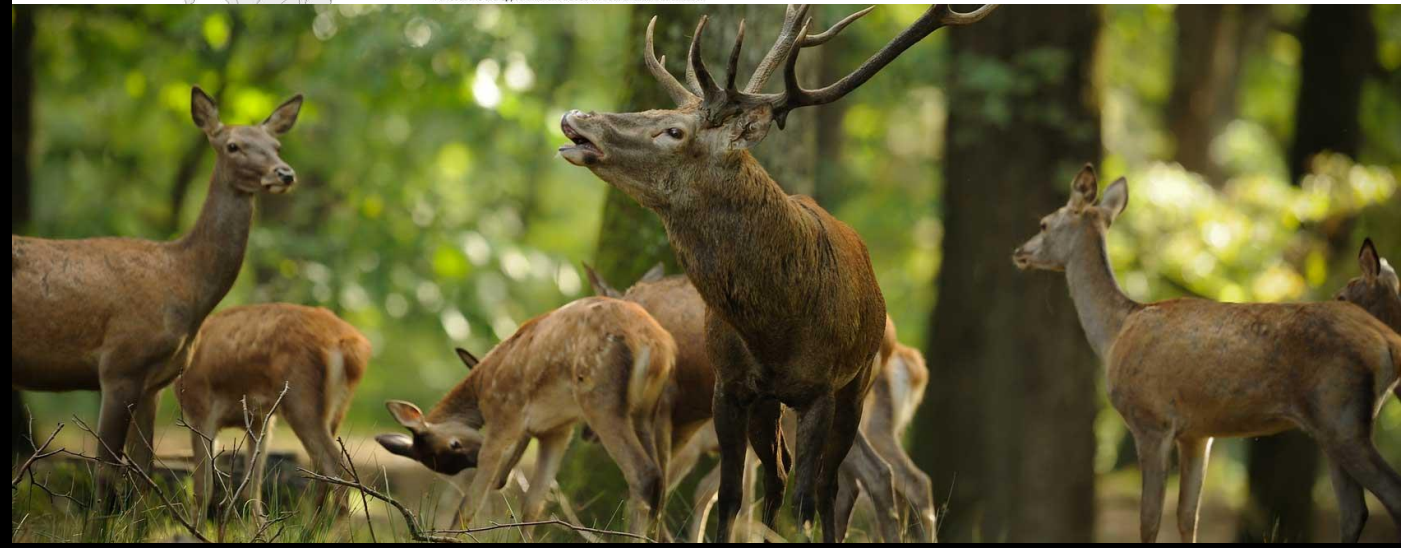
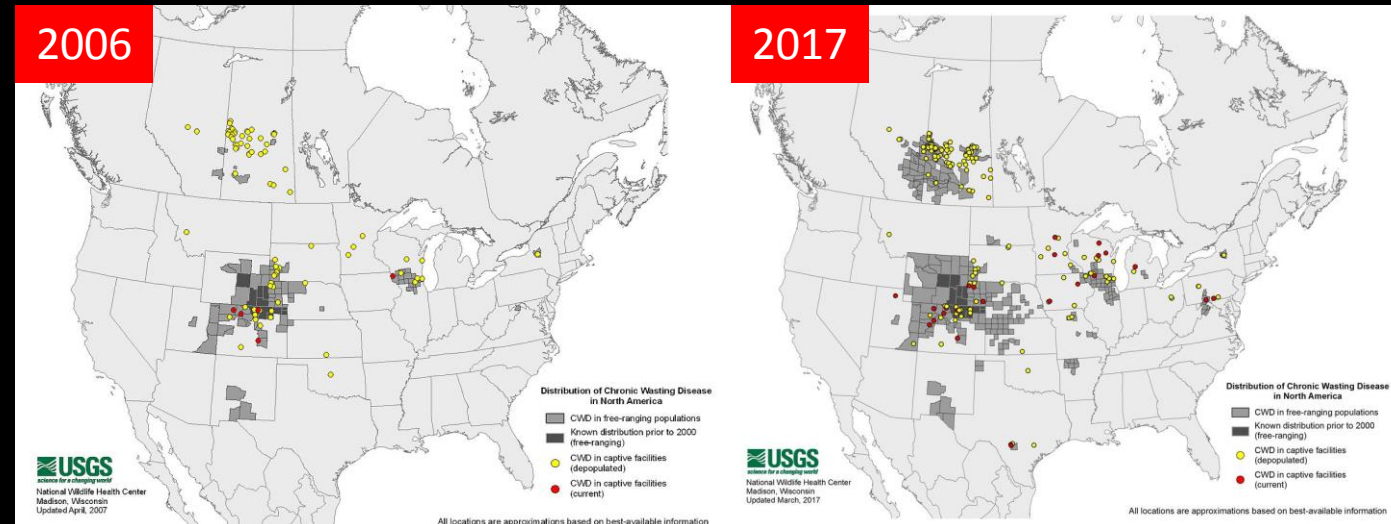


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

MDC

Maladie du dépérissement chronique des cervidés

- Maladie débilitante chronique (MDC) ou Encéphalopathie des cervidés (CWD Chronic Wasting disease)
- Seule ESST connue au sein de la faune sauvage, n'affectant que les cervidés
- Maladie émergente, fatale, dont le risque de transmission chez l'homme ne peut être exclue
- Se transmet d'un animal à l'autre via les fèces, l'urine ou la salive, avec un prion très résistant aux facteurs environnementaux
- Du fait de ces résistances, un pâturage infecté par un animal malade ou un cadavre pourrait rester infectieux durant de nombreuses années. En Amérique du Nord, la maladie semble se propager par les mouvements naturels de cerfs sauvages (connus pour parcourir de grandes distances) mais aussi par le déplacement de cervidés d'élevage ou de matériaux infectés
- En 1978, la maladie est formellement identifiée par le Dr. Beth Williams comme encéphalopathie spécifique
- En Amérique, en 2017 la maladie est présente dans 24 états américains et 2 provinces canadiennes
- En Europe de premiers cas ont été en 2016 identifiés en Suède et Norvège chez des rennes et caribous
- Les caractéristiques cliniques de la maladie et celles des lésions induites par cette « encéphalopathie des cervidés » sont qualitativement semblables à des ESST touchant d'autres espèces animales



ESF

Encéphalopathie spongiforme féline

- L'encéphalopathie spongiforme féline (ESF) a été diagnostiquée pour la première fois **chez un chat en 1990 en Grande-Bretagne**
- Environ 90 cas ont été répertoriés depuis dans ce pays
- Des cas ont aussi été décrits en Norvège (1 cas en 1995), au Liechtenstein (1 cas en 1996) et en Suisse (1 cas en 2001, 1 cas en 2003).
- Des félidés sauvages en captivité ont été reconnus atteints d'E.S.T. dans certains zoos au Royaume-Uni (puma, ocelot, guépard, lion, tigre). Un cas d'ESF a été identifié en 2001 chez un guépard né en France en 2001, tandis que deux cas avaient été identifiés dans ce pays chez des animaux importés du Royaume-Uni. **Les recherches ont démontrées que L'ESF était la conséquence du franchissement de la barrière d'espèces par l'agent de l'E.S.B.**
- **Des aliments pour animaux contenant l'agent de l'E.S.B. sont responsables des cas diagnostiqués sur les chats domestiques**
- L'alimentation des fauves avec des carcasses contaminées ou des déchets d'abattoir contenant des MRS est responsable des cas découverts dans les zoos



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Who named it ?



Hans-Gerhard Creutzfeldt (1885-1964)

Neurologue allemand (1ère description en 1920)



Alfons Maria Jakob (1884-1931)

Neurologue allemande (description en 1921)

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

4 formes !

Nouveau Variant

2,5%

Familiale

<10%

fCJD

vCJD

iCJD

Iatrogène

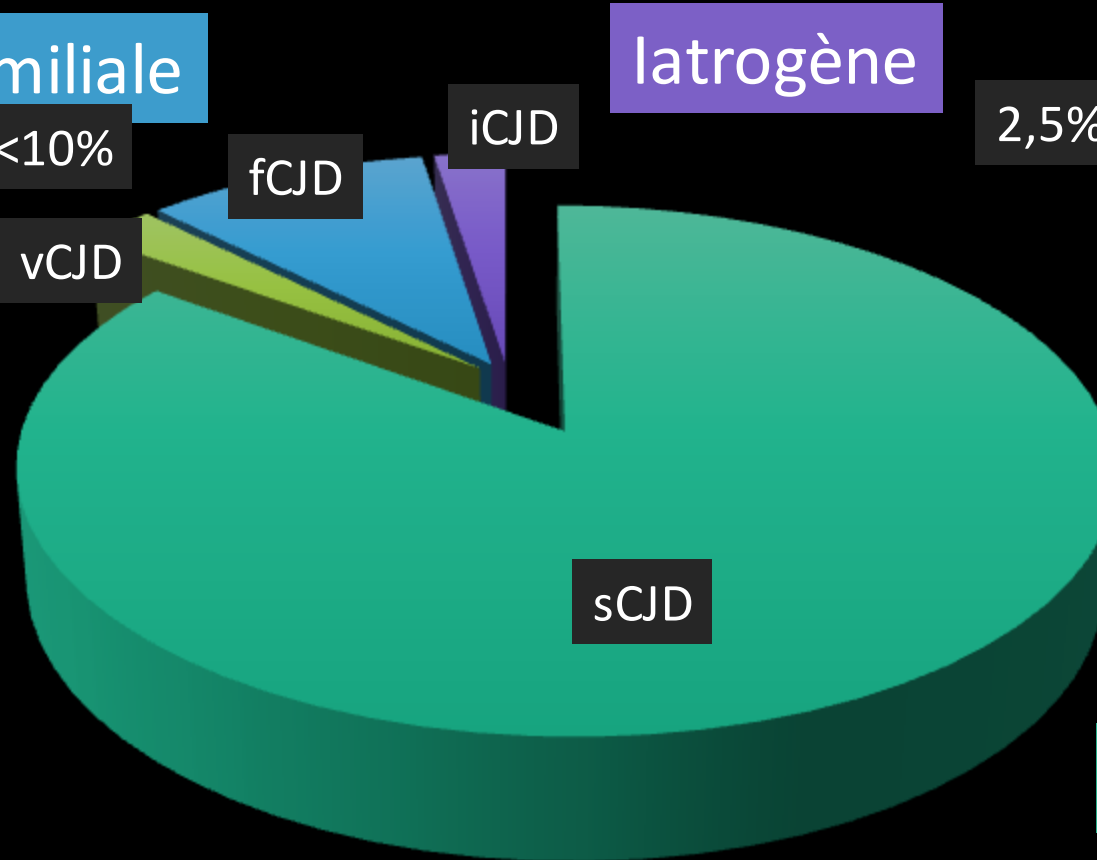
2,5%

sCJD

Sporadique

85-90%

■ Scjd ■ vcjd ■ fCJD ■ Icjd



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

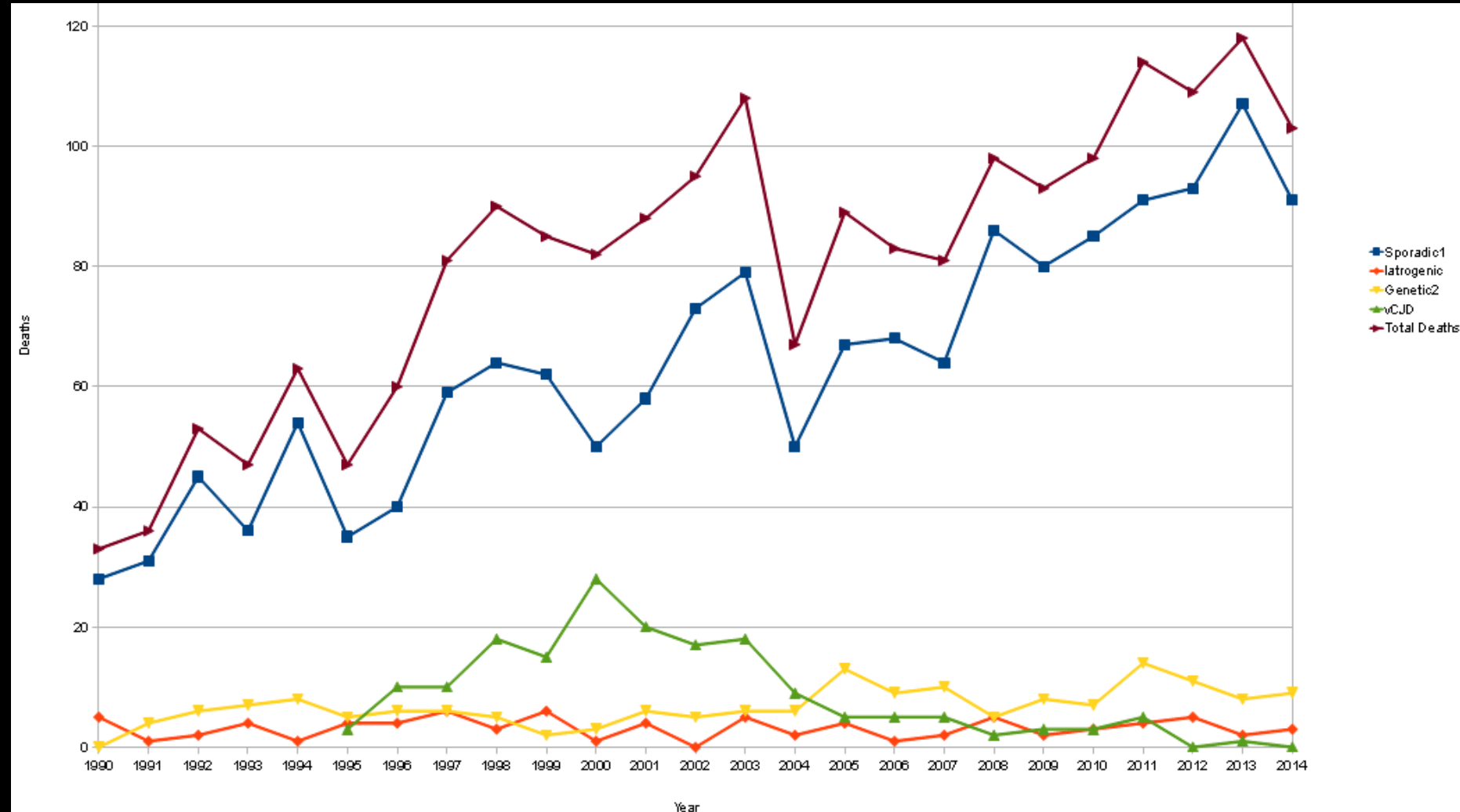
Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Evolution des décès du à la MCJ en Angleterre entre 1990-2004

Alors que les cas de vCJD ont décliné, les cas de sCJD continuent d'augmenter

- **Total**
- **Sporadic**
- **Familial**
- **Iatrogène**
- **Variant**

Formes



Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

- **Epidémiologie :**

- **Forme sporadique majoritaire (85 à 90%)**
- **Atteint les 2 sexes entre 60 et 75 ans** (âge moyen de survenue = 68 ans)
- **Incidence = 1 à 2 cas / an / million d'habitants** (80 à 100 cas par an en France)

- **Absence de traitement**

- **Maladie à déclaration obligatoire**

- Botulisme
- Brucellose
- Charbon
- Chikungunya
- Choléra
- Dengue
- Diphtérie
- Fièvres hémorragiques africaines
- Fièvre jaune
- Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes
- Hépatite A aiguë
- Infection invasive à méningocoque

- Légionellose
- Listériose
- Orthopoxviroses dont la variole
- Paludisme autochtone
- Paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer
- Peste
- Poliomyélite
- Rage
- Rubéole*
- Rougeole
- Saturnisme chez les enfants mineurs
- Schistosomiase (bilharziose) urogénitale autochtone

- **Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines**
- Toxi-infection alimentaire collective
- Tuberculose (incluant la surveillance des résultats issus de traitement)
- Tularémie
- Typhus exanthématique
- Zika

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

Clinique

- Début subaigu (87%) ou aigu (13%)
- Prodromes à type d'AEG, troubles du sommeil, anxiété (25%)
- Troubles cognitifs (98%) associant de manière variable troubles de mémoire, de l'orientation temporelle ou spatiale, du langage, des gestes ou de la reconnaissance
- Myoclonies +++ (87%) souvent diffuses, spontanées ou provoquées par une stimulation sensorielle (auditive ou sensitive)
- Syndrome cérébelleux +++ (75%) (ataxie, nystagmus, dysarthrie ...)
- Troubles visuels (métamorphopsies, hallucinations visuelles, cécité corticale) → Forme de Heidenhain (60%)
- Syndrome pyramidal (45%), syndrome extra-pyramidal (50%)
- Evolution rapide vers un syndrome démentiel avec mutisme akinétique et grabatisation
- Durée de la maladie déclarée = 2 à 6 mois

Critères cliniques - Formes sporadiques

- **Définie**
Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique.
- **Probable**
I + 2 de II + III ou IV
ou MCJ possible + 14-3-3 positive.
- **Possible**
I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans.

I		démence rapidement progressive
II	A	myoclonies
	B	anomalies visuelles ou cérébelleuses
	C	syndrome pyramidal ou extrapyramidal
	D	mutisme akinétique
III		EEG typique
IV		hypersignaux dans le noyau caudé ou le putamen sur l'IRM cérébrale

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

Marqueurs et classification moléculaires

- Plusieurs sous-types de sCJD sont individualisés selon des marqueurs moléculaires et possèdent des caractéristiques cliniques et pathologiques distincts
- La classification est basée sur :
 - Le polymorphisme du codon 129 sur le gène de la protéine prion : méthionine (M) ou valine (V)
 - Le profil de migration de la PrP^{Sc} en Western-blot : PrP^{Sc} type 1 (21kDa) ou type 2 (19kDa)
- Chaque variant de la forme sporadique de MCJ résulte de la combinaison du génotype du codon 129 (M ou V) et du type de PrP^{Sc} (1 ou 2)

Prion Diseases by Group	Molecular Subtypes	Main Clinical Features	CSF Analysis	EEG	MR Imaging Lesion Profile
Idiopathic					
Sporadic	MM1 (46%–88%)	Classic sCJD [†]	90%–96%	57%–80%	BG ± frontal lobes, parietal lobes, cingulate gyri Hippocampus and thalamus spared
	VV2 (14%–17%)	Atypical sCJD [‡]	88%–100%	0%–7%	BG and thalamus

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

Marqueurs et classification moléculaires

- Parchi et al distinguent alors 6 sous-types moléculaires (1999) :
- 1. Les formes MM1 et MV1 (les plus fréquentes) caractérisées par une démence rapide, des myoclonies précoces, une atteinte visuelle, un EEG caractéristique, une durée moyenne d'évolution de 4 mois, se rapprochant de la forme de Heidenhain
- 2. La forme VV2 caractérisée par une ataxie cérébelleuse précoce, une démence tardive, un EEG non caractéristique, une durée moyenne d'évolution de 6,5 mois, se rapprochant de la forme Brownell et Oppenheimer
- 3. La forme MV2 caractérisée par une ataxie cérébelleuse associée à une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 17 mois; elle est observée chez des sujets plus jeunes
- 4. La forme MM2 thalamique caractérisée par une insomnie, une ataxie, une démence, un EEG non caractéristique et une durée moyenne d'évolution de 16 mois
- 5. La forme MM2 corticale caractérisée par une démence progressive, un EEG non caractéristique et une durée d'évolution de 16 mois
- 6. La forme VV1, très rare, caractérisée par une démence progressive, un EEG non caractéristique et une durée d'évolution de 15 mois

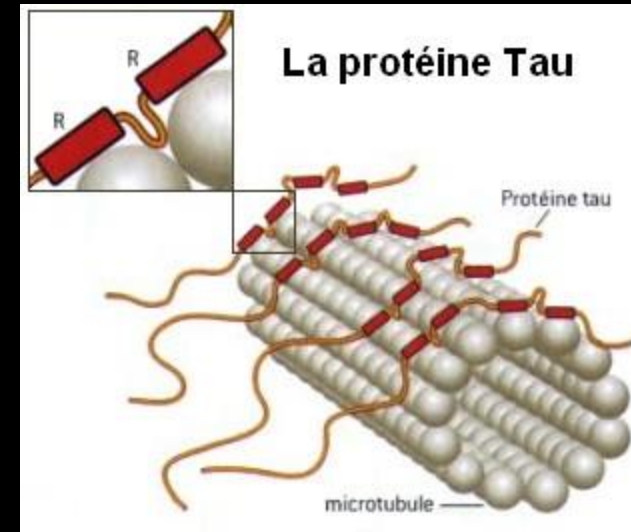
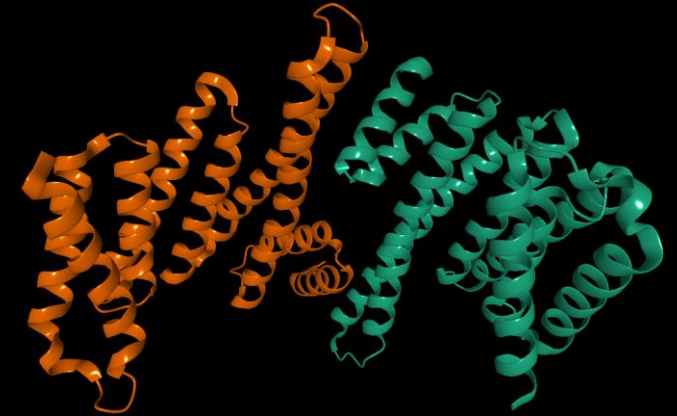
Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

Ponction lombaire

- Analyses cytohistobiochimiques du LCR habituellement normales ou discrète hyperprotéinorachie
- **Protéine 14-3-3 :**
 - Cette recherche s'effectue dans 5 centres : Paris, Lyon, Bordeaux, Montpellier et Reims
 - Se = 92%; Sp = 80%
 - Sa négativité rend le diagnostic peu probable
 - Protéine cellulaire normale; sa présence dans le LCS reflète une destruction extensive du tissu cérébral
 - Possibles faux positifs en cas d'AVC ischémique aigu, d'encéphalite et de démence
 - Faux négatifs : MCJv, MCJ génétiques, phase précoce des MCJ iatrogènes
- **Protéine Tau :**
 - Marqueurs de la mort neuronale
 - Sensibilité +++ mais faible spécificité



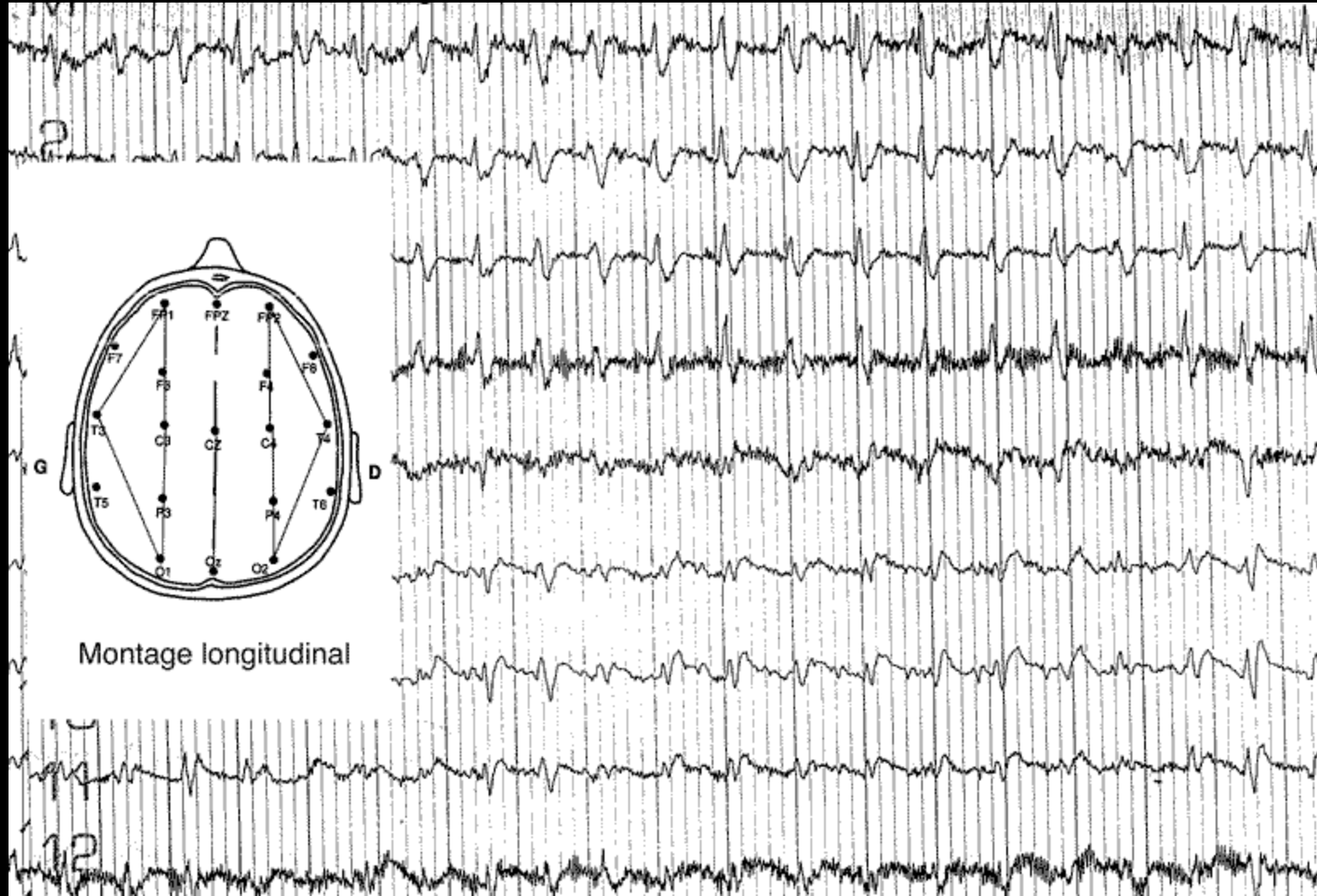
Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

EEG

- **Electroencéphalogramme :**
 - Ralentissement diffus du rythme de base
 - Décharges périodiques d'ondes lentes bi ou tri-phasiques paroxystiques, périodiques de période brève (environ 1s), généralisées
 - Eliminer une cause iatrogène, métabolique ou infectieuse
 - Examen à répéter +++ car les anomalies peuvent être intermittentes
 - Moins caractéristique dans les formes nouveau variant



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

IRM

- Positivité de l'IRM peut précéder les signes cliniques
- **Signes positifs :**
 - Restriction de diffusion avec hypersignal diffusion plus marqué que l'hypersignal FLAIR
 - Atteinte corticale uni- ou bilatérale
 - Atteinte du striatum uni- ou bilatérale
- **Signes négatifs :**
 - Absence de prise de contraste
 - Pas de modification du signal en T1
 - Absence d'artefacts susceptible d'expliquer les anomalies de signal
 - Exclusion des diagnostics différentiels

Diagnosis	UCSF 2011 criteria ^a
MRI definitely CJD	DWI > FLAIR hyperintensity in: 1. Cortex (>1 gyrus) and striatum Classic pathognomonic criteria: Cingulate, striatum, and >1 neocortical gyrus Supportive for subcortical involvement: Striatum with anterior-posterior gradient Subcortical ADC hypointensity Supportive for cortical involvement: Asymmetric involvement of midline neocortex or cingulate 2. Cortex only (>3 gyri)
MRI probably CJD	1. Unilateral striatum or cortex ≤ 3 gyri 2. Bilateral striatum or postero-mesial thalamus 3. FLAIR > DWI hyperintensities
MRI probably not CJD	1. Only FLAIR/DWI abnormalities in limbic area, normal ADC maps 2. DWI hyperintensities due to artefact 3. FLAIR > DWI hyperintensities

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

IRM

- **Patterns typiques :**

- Restriction de la diffusion et hypersignal FLAIR au niveau :
 - Du **cortex cérébral** :
 - Atteinte focale ou diffuse, symétrique ou non
 - Epargne des régions rolandiques
 - Des **noyaux gris centraux** :
 - Atteinte symétrique ou non
 - Noyau caudé et putamen
 - Gradient antéro-postérieur
 - Majoration en taille et en intensité des anomalies de signal
- **Atrophie** :
 - Du cervelet, sans anomalie de signal en diffusion
 - Du cerveau, rapidement progressive sur les imageries de contrôle



- **Patterns atypiques :**

- Atteinte corticale périrolandique
- Pulvinar sign et Double hockey stick sign
- Restriction de diffusion cérébelleuse

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

IRM

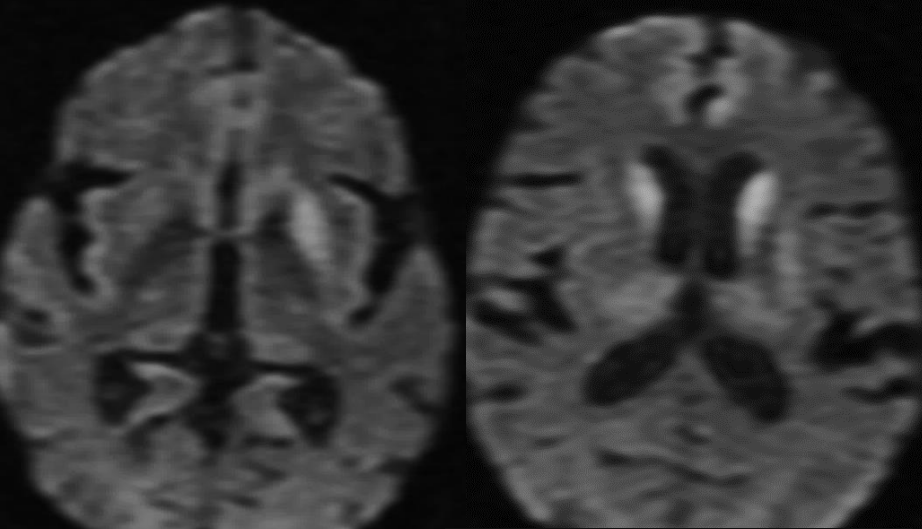
- Hypothèses physiopathologiques de l'hypersignal diffusion
- Mécanisme non encore clairement élucidé
 - Selon Mitta et al., les hypersignaux diffusion seraient liés à une **dégénérescence spongiforme, responsable d'une augmentation de volume des cellules neuronales par vacuolisation**, expliquant la diminution des mouvements libres des molécules d'eau dans le secteur extra-cellulaire, ainsi qu'à un certain degré de perte neuronale
 - Selon Haik et al., ces hypersignaux seraient plutôt corrélés à des **dépôts de protéine du prion avec réaction de gliose astrocytaire**
- Un certain schéma de modification des anomalies de diffusion a été décrit avec des hypersignaux initiaux habituellement localisés à la tête du noyau caudé, qui s'étendraient à la partie antérieure du putamen puis progresseraient pour atteindre l'ensemble de la région : hypothèse d'une accumulation initiale des particules de protéines infectées dans le noyau caudé et d'une progression par la suite au putamen le long des ponts de substance grise putamino-caudés

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

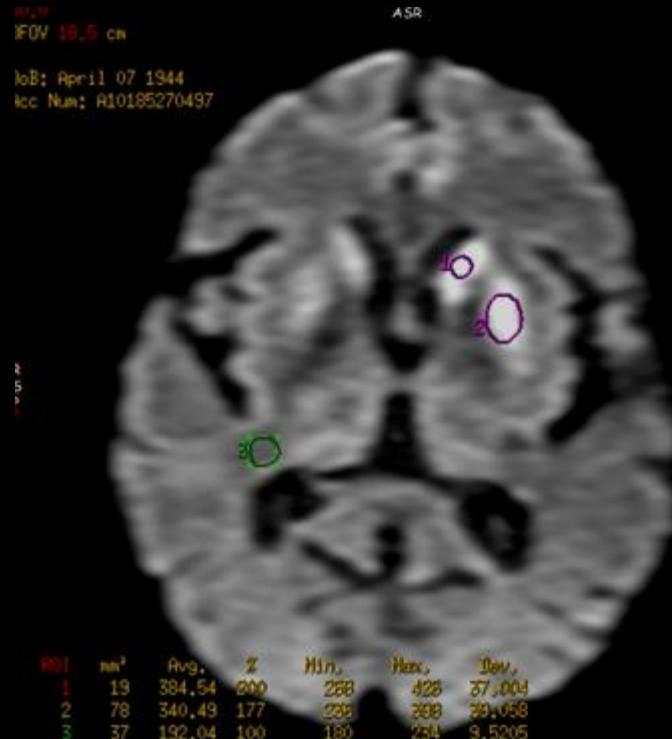
Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

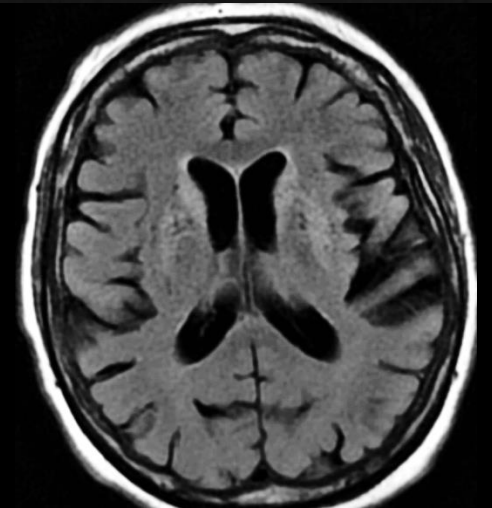
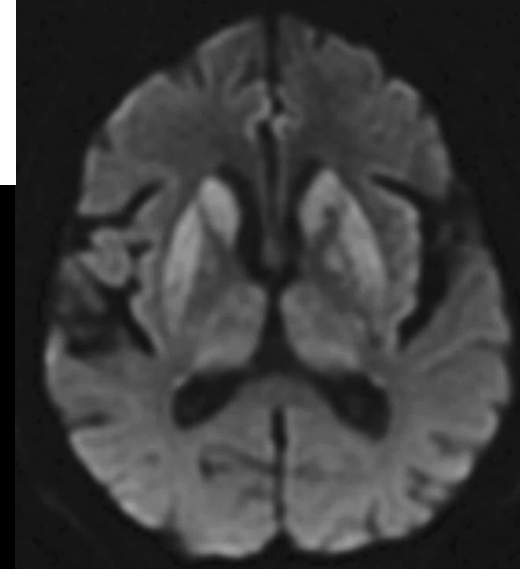
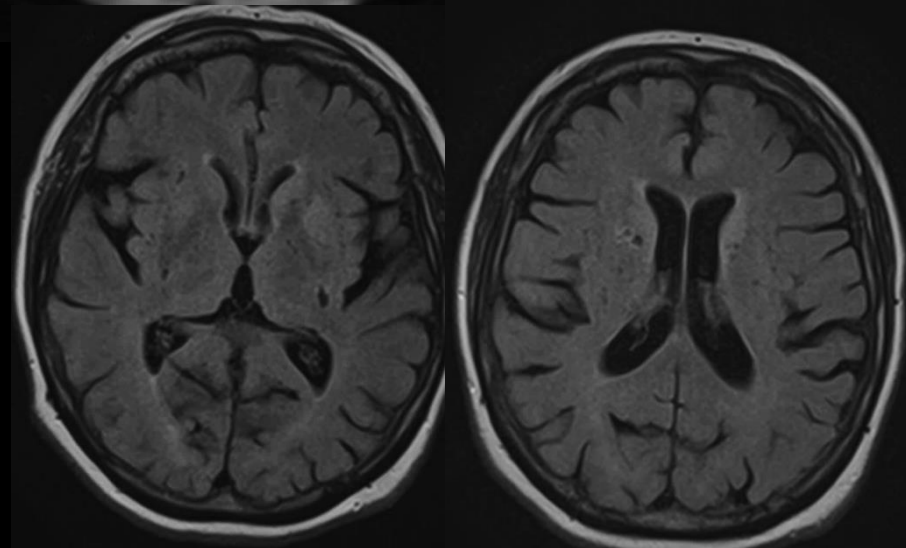
Patiente de 67 ans
AEG depuis 1 mois : perte d'autonomie
brutale, troubles de la marche avec ataxie,
troubles cognitifs



ASR
FOV 18.5 cm
IoB: April 07 1944
Icc Num: A10185270497



3 semaines plus tard

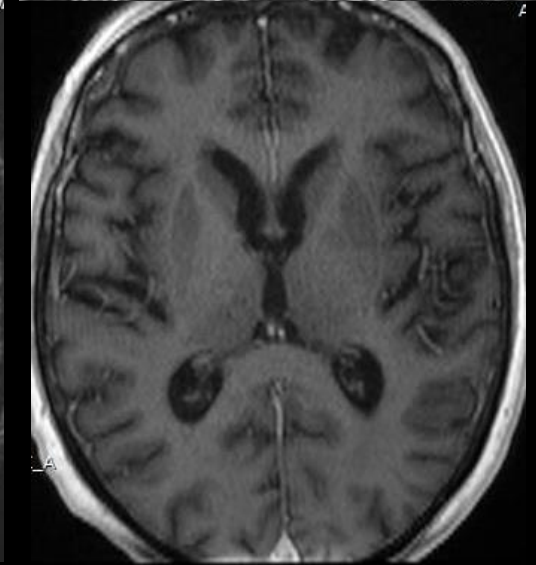
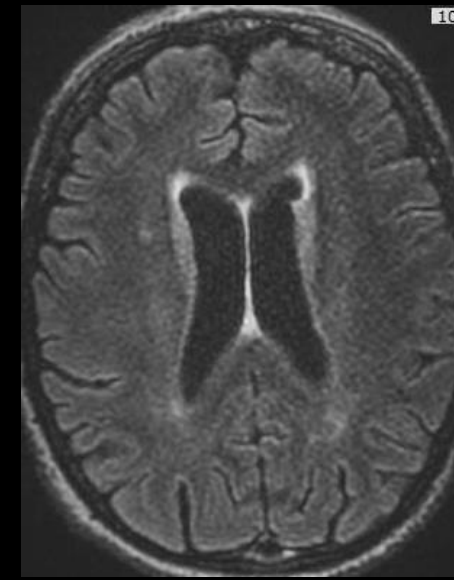
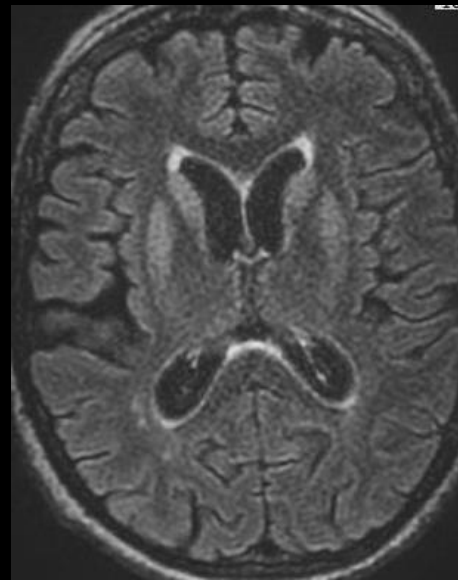
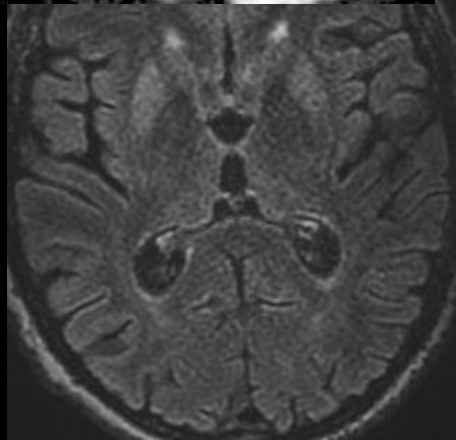
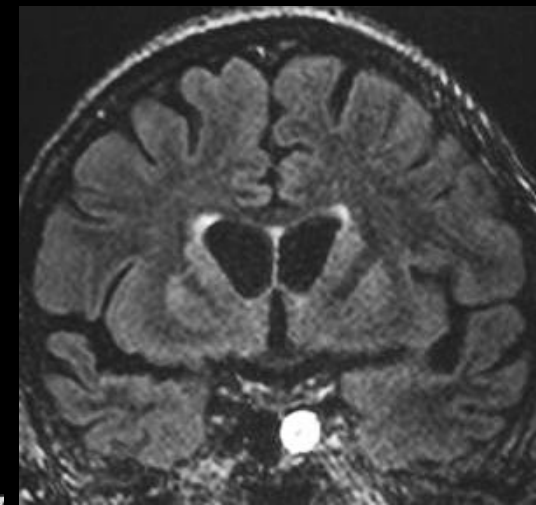
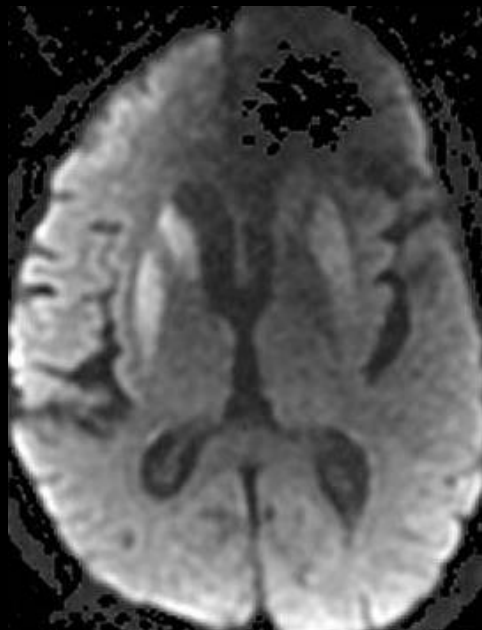
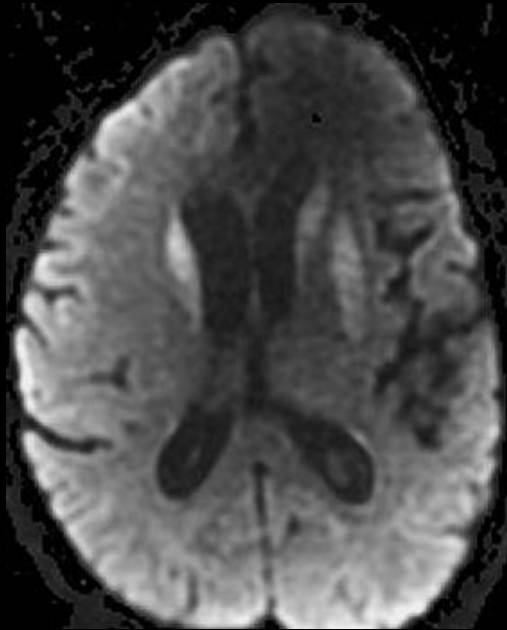


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

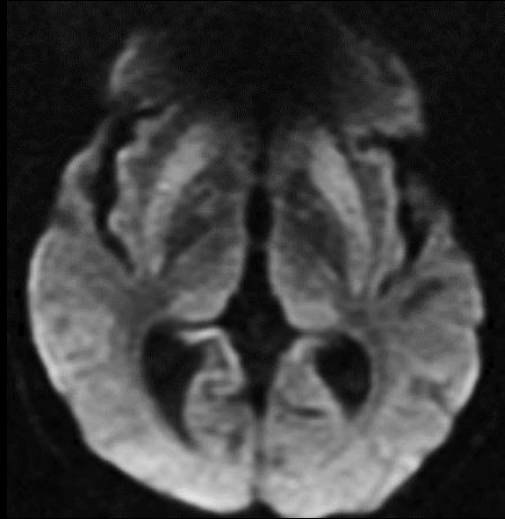
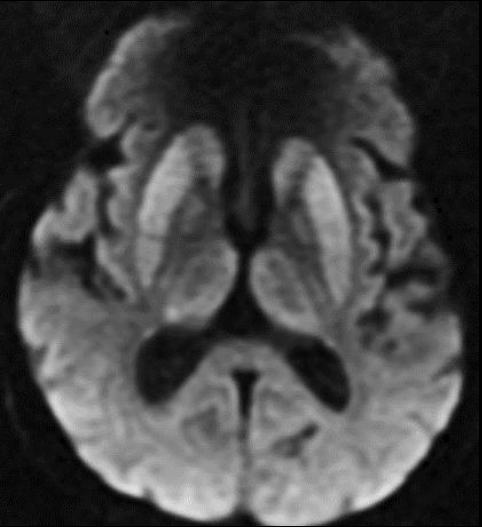
Forme sporadique (sCJD)

- Femme de 77 ans, Pas d'ATCD particulier
- Troubles de l'équilibre depuis quelques mois
- Aggravation progressive
- Troubles cognitifs

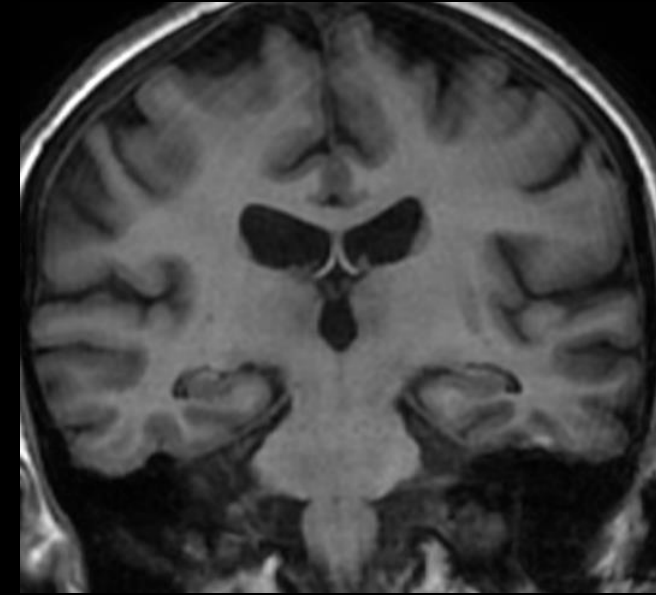
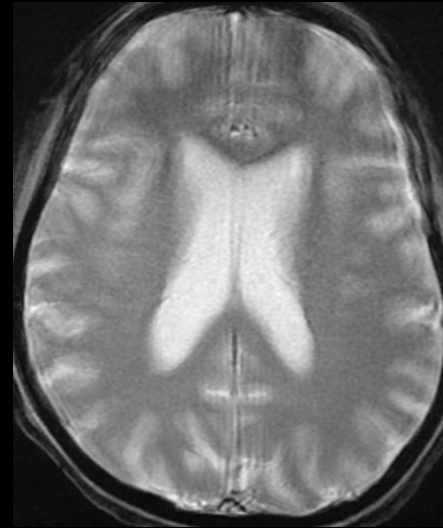
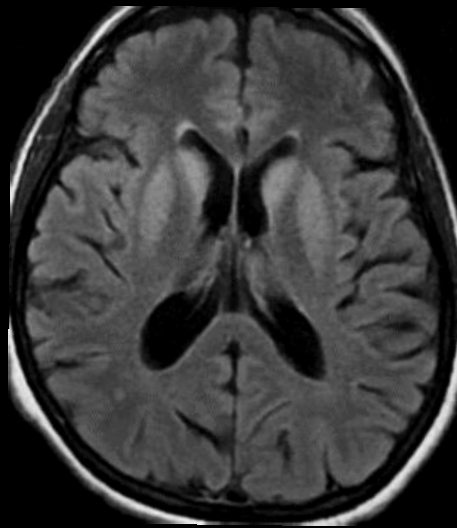
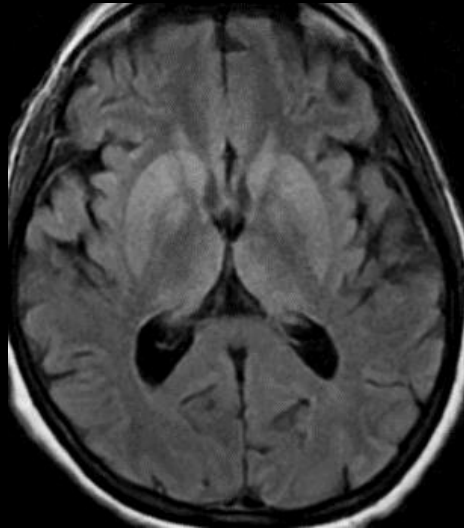


Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)



- Femme 62 ans
- AEG progressive subaiguë
- Isolement social et familial progressif
- Syndrome confusionnel
- Examen neurologique :
 - Syndromes frontal, cérébelleux extra pyramidal bilatéral
 - Paralysie oculomotrice

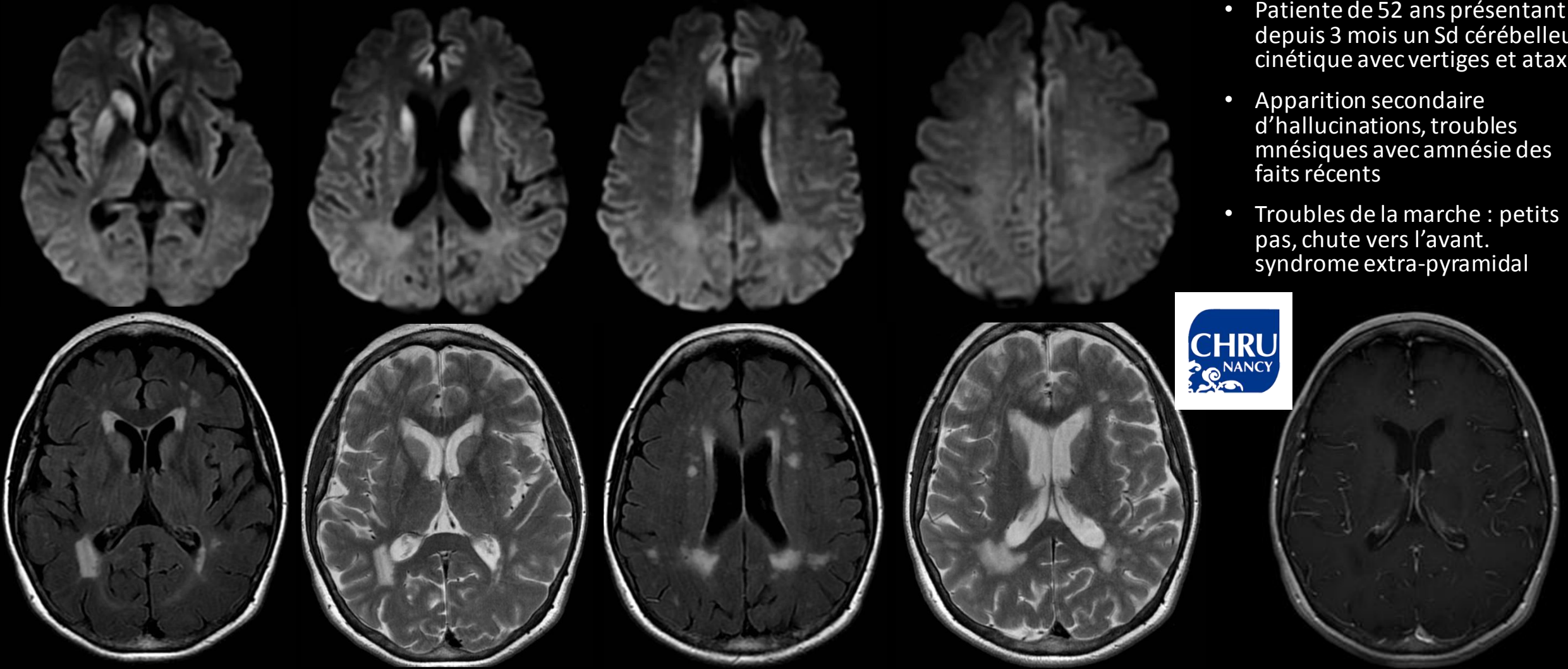


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

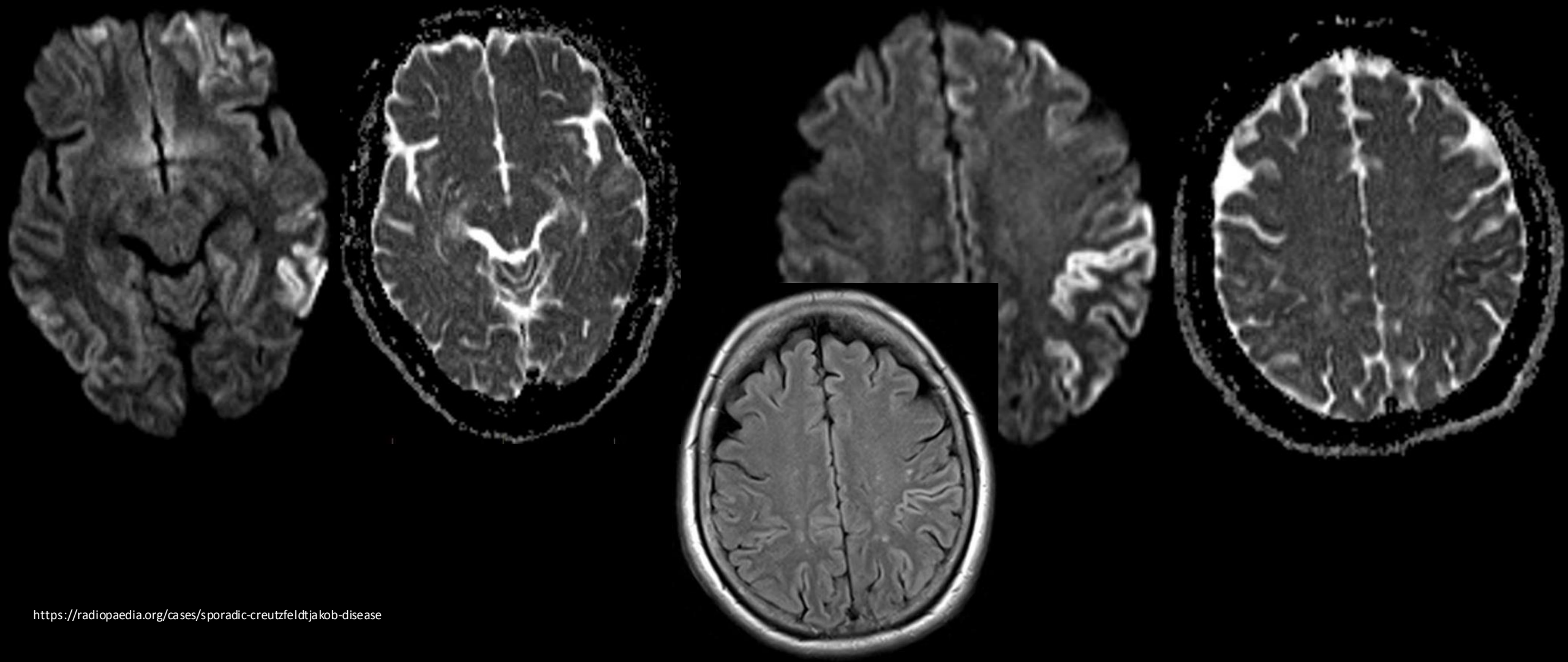
- Patiente de 52 ans présentant depuis 3 mois un Sd cérébelleux cinétique avec vertiges et ataxie
- Apparition secondaire d'hallucinations, troubles mnésiques avec amnésie des faits récents
- Troubles de la marche : petits pas, chute vers l'avant. syndrome extra-pyramidal



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

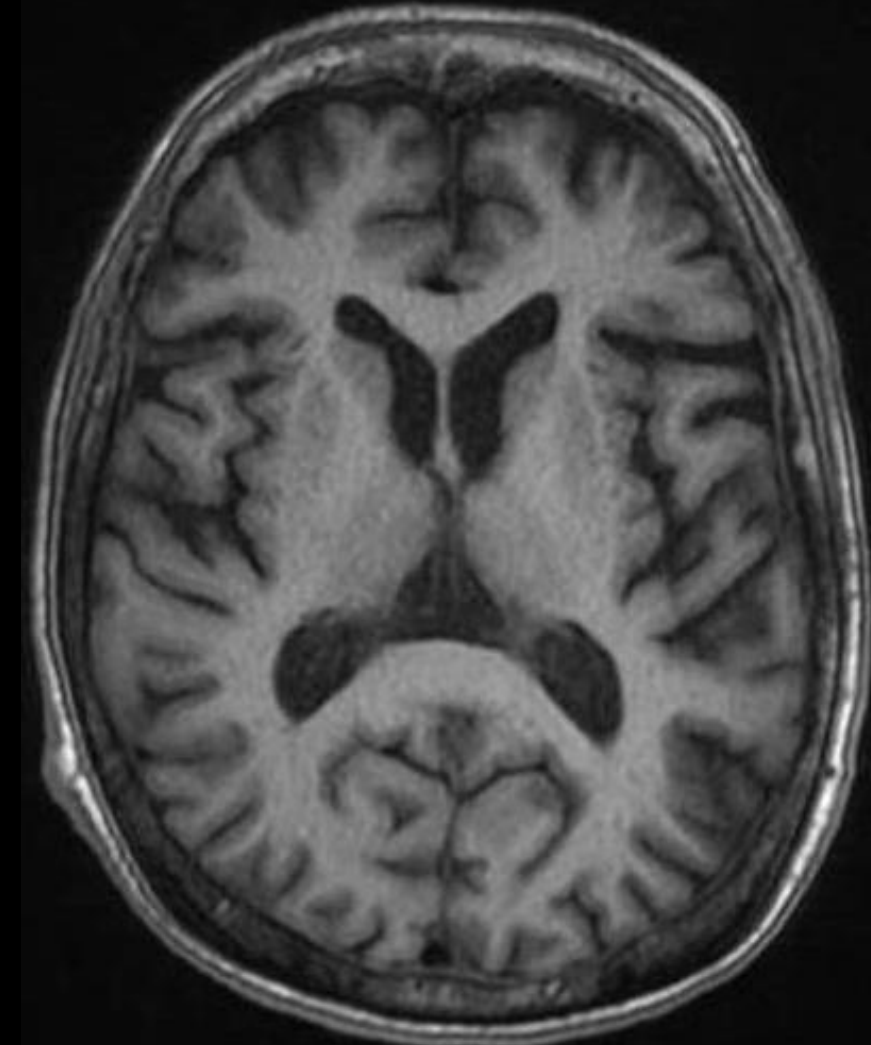
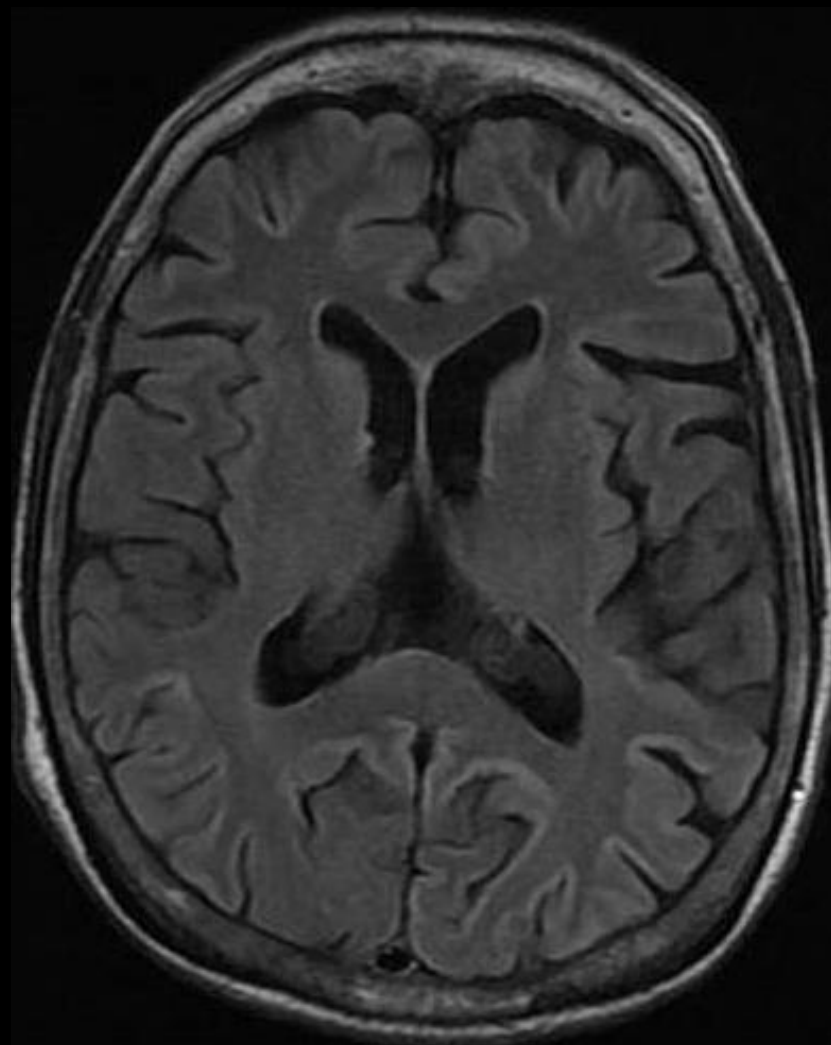
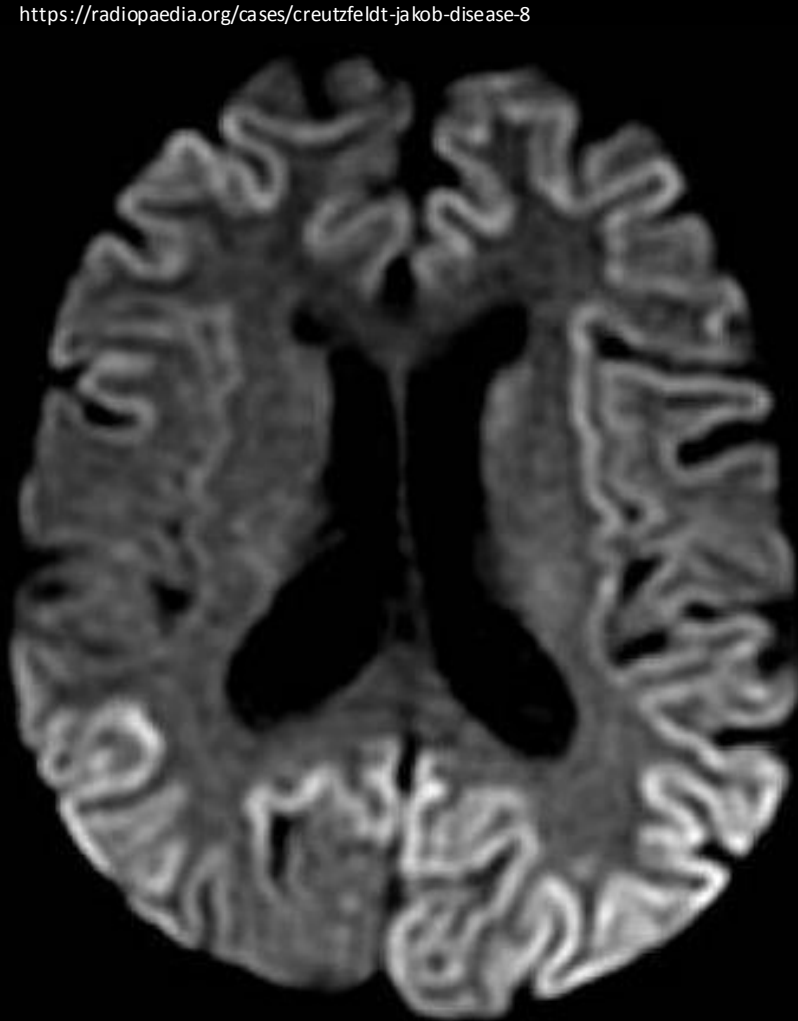


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

<https://radiopaedia.org/cases/creutzfeldt-jakob-disease-8>



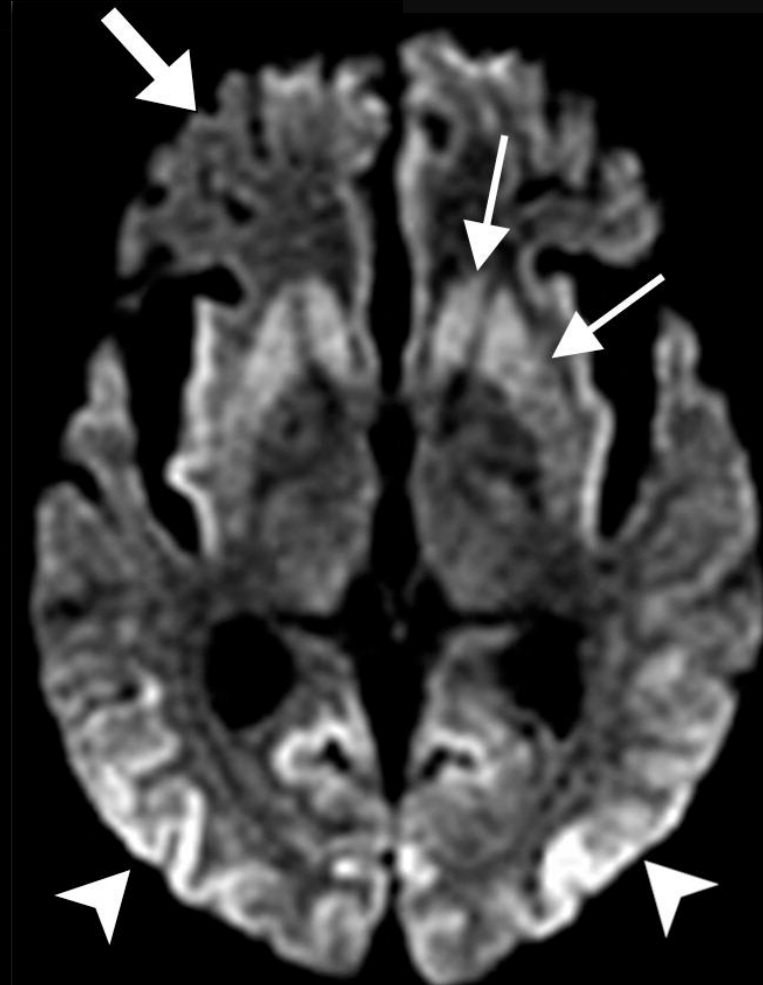
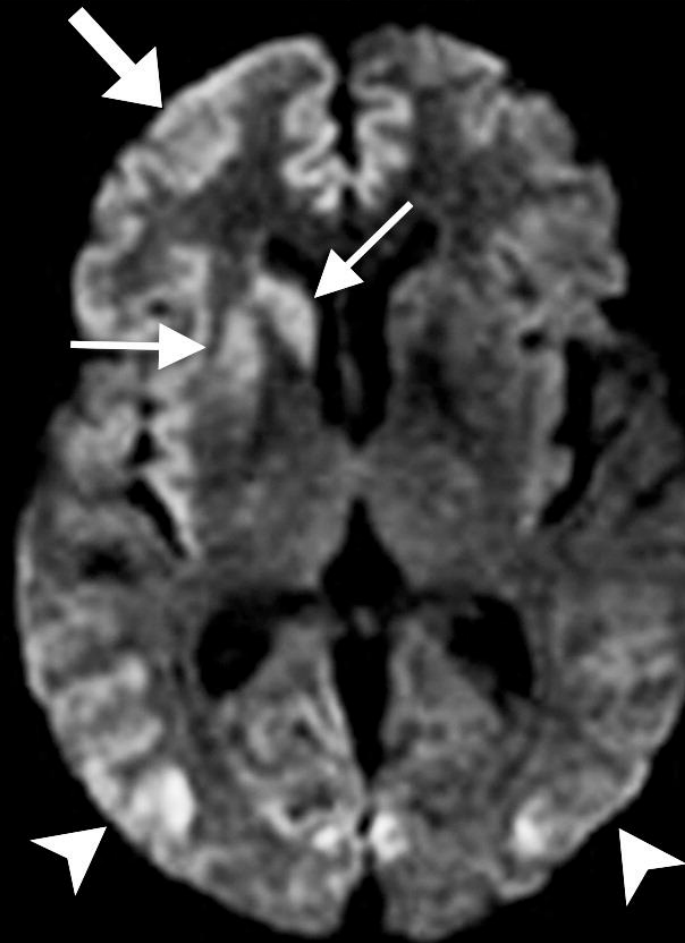
Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

IRM

- **Evolutivité**
- Progression de l'intensité et de la localisation de l'hypersignal diffusion du ruban cortical
- Extension possible à la substance blanche sous-corticale
- Possible diminution voire disparition de l'hypersignal diffusion cortical en rapport avec la perte neuronale
- **Atrophie parenchymateuse rapide**



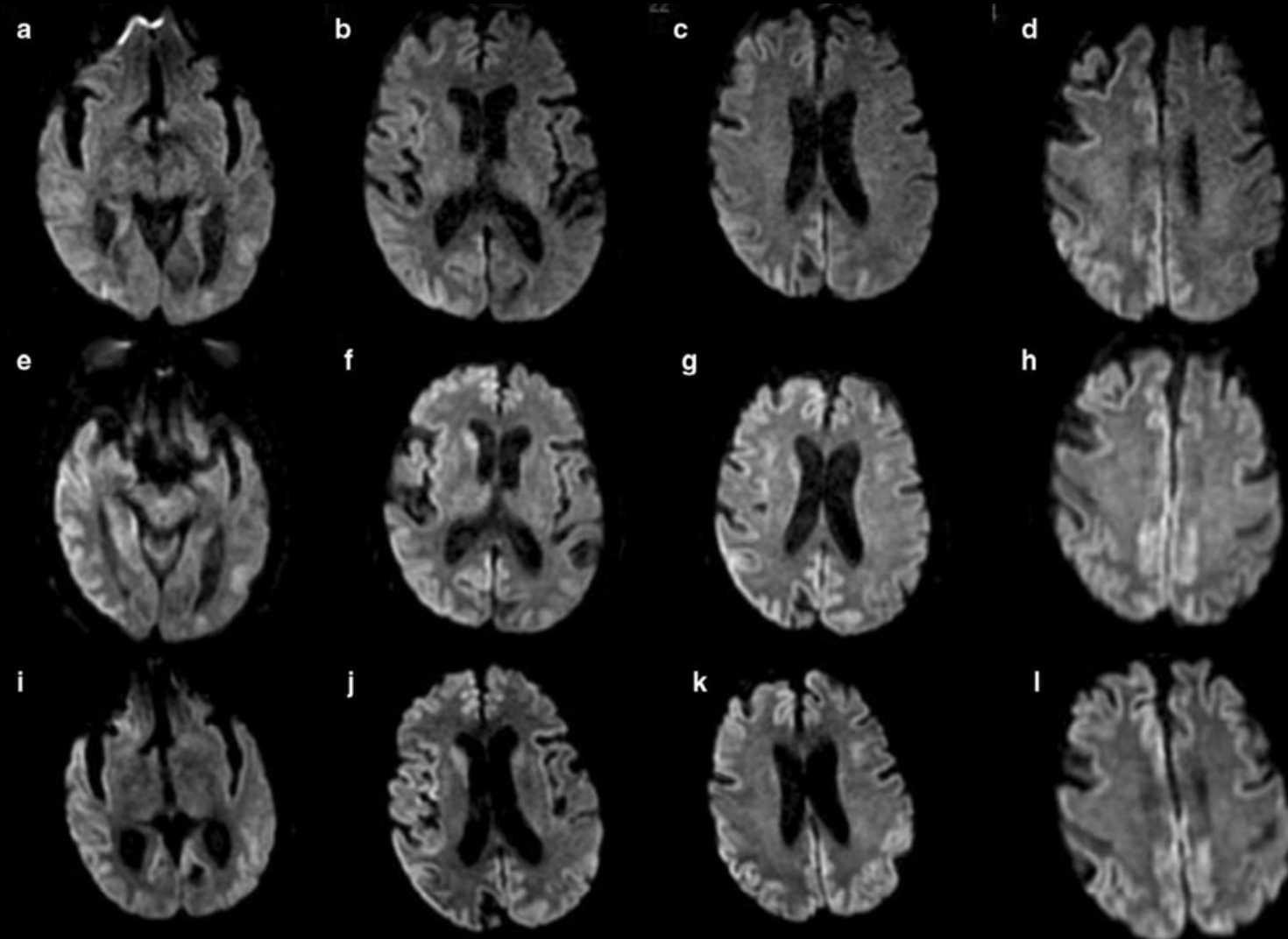
Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

IRM

Fig. 3 Serial DWI in a patient with sCJD. At diagnosis (a–d), DWI shows subtle asymmetric bilateral hyperintensity in the insula, superior and middle frontal gyrus, parahippocampal gyrus, cingulate gyrus, angular gyrus, precuneus and caudate nuclei. 19 days later (e–h), DWI findings are more evident but the distribution is still asymmetrical. 16 days later on (i–l), DWI findings are even more evident and finally symmetric. The Rolandic cortex was spared in all examinations.



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

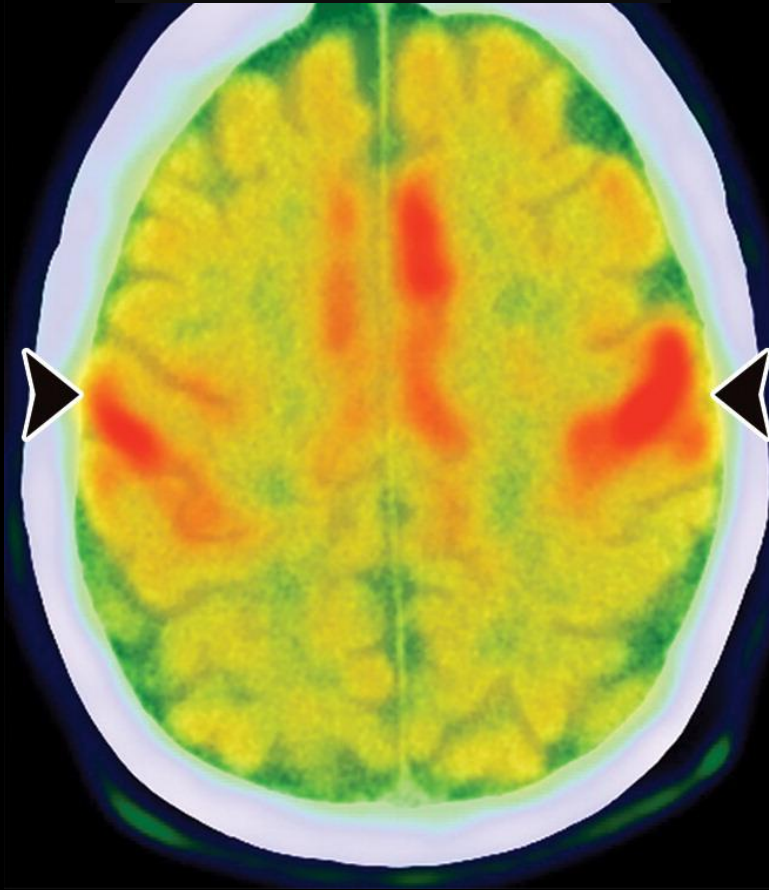
Maladie de Creutzfeldt-Jakob

- Sensible dès le stade précoce mais peu spécifique
- **Hypométabolisme lobaire** visible avant les anomalies morphologiques à l'IRM

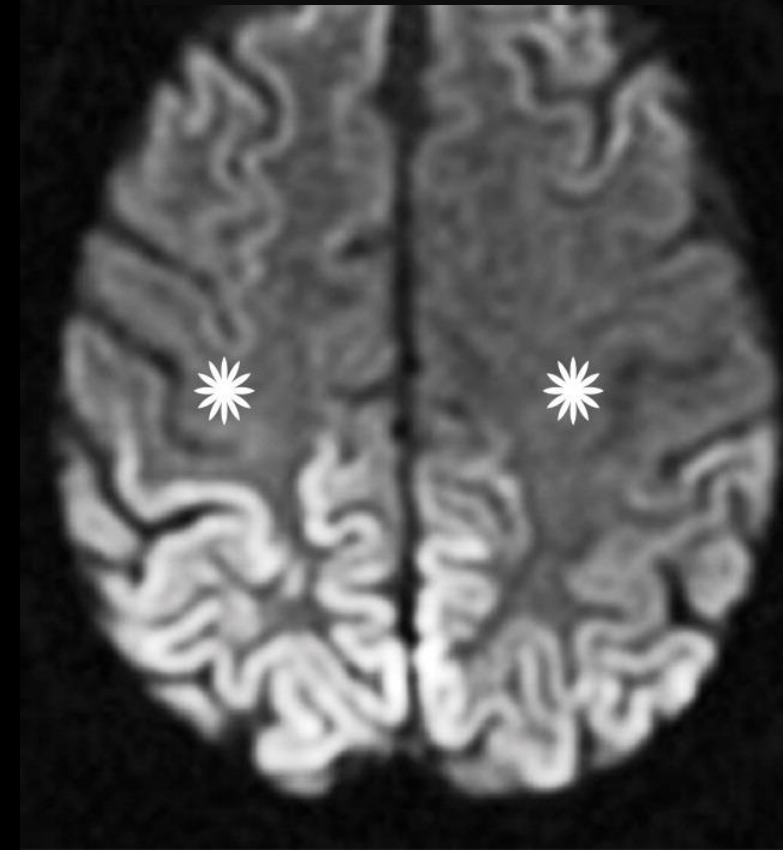
Forme sporadique (sCJD)

TEP

Hypométabolisme diffus fronto-pariétal bilatéral épargnant les régions motrices



Correspondance en IRM avec hypersignaux diffusion du ruban cortical pariétal épargnant également les régions motrices



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

Diagnostic	Analyse pathologique	Symptomatologie clinique	Tests paracliniques
sCJD Certaine	- Dégénérescence cérébrale spongiforme - Présence de PrP ou scrapie-associated fibrils		
sCJD Probable	Indisponible	Démence rapidement progressive avec au moins 2 signes associés : - Myoclonies - Symptômes visuels ou cérébelleux - Syndrome pyramidal ou extra-pyramidal - Mutisme akinétique	Positivité d'au moins un des tests : - EEG typique - IRM cérébrale typique - Protéine 14-3-3 dans le LCS Absence d'orientation paraclinique pour un diagnostic différentiel
sCJD Possible	Indisponible	Similaire à l'atteinte « probable » avec une durée des symptômes inférieure à 2 ans	Négativité des tests diagnostiques ET absence d'orientation paraclinique pour un diagnostic différentiel

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

Phénotypes rares

- **Forme de Heidenhain** : pariéto-occipitale ou amaurotique avec prédominance des signes visuels (cécité corticale, agnosie visuelle) (Heidenhain, 1929)
- **Forme de Brownell et Oppenheimer** : cérébelleuse dominée par l'ataxie (Brownell et Oppenheimer, 1965)
- **Forme de Stern-Garcin** : démence pré-sénile et perturbation précoce du sommeil; particulière par l'intensité de la démence et des mouvements anormaux (Garcin et al., 1963). Atteinte thalamique isolée = forme de Stern; atteinte striatale = forme de Garcin

Features	Subtypes		
	Heidenhain	Brownell-Oppenheimer	Stern
Symptoms and signs at onset	Isolated visual symptoms: Poor vision Disturbed perception of colors or structures Optical distortions and hallucinations All without any ocular disease May also occur in genetic CJD	Isolated cerebellar ataxia	Presenile dementia and sleep disturbances: Inability to initiate and maintain sleep Frequent arousals Enacted dreams Younger age at onset than the other groups
Prevalence	3.7%–4.9%	5%	1%
Molecular genetic correlation	Most are MM-MV1 type Rare cases due to MM 2C and MM 2C+1	VV2	MM2 C*
Paraclinical tests	EEG: PSWCs CSF analysis: t-tau and 14-3-3 protein levels increased	EEG: absence of PSWCs CSF analysis: 14-3-3 protein levels not elevated	EEG: absence of PSWCs CSF analysis: 14-3-3 protein levels not elevated in most cases
Imaging	80% show occipitoparietal hyperintensity at DWI or FLAIR	Cerebellar atrophy Increased ADC ± BG and cortical findings at DWI	Hypoperfusion or hypometabolism at SPECT and PET No signal intensity alterations at DWI

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme sporadique (sCJD)

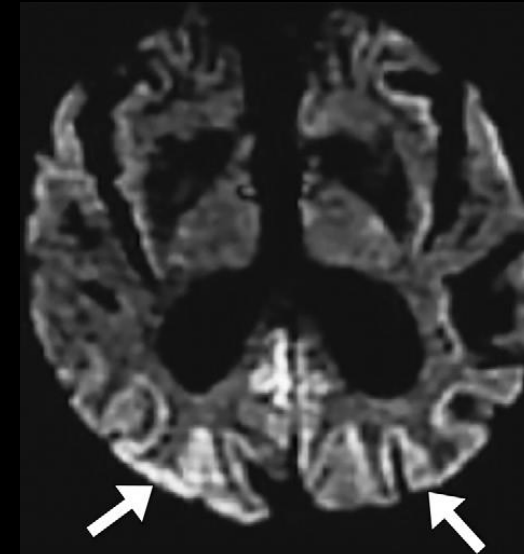
Phénotypes rares

Clinical phenotypes of sCJD

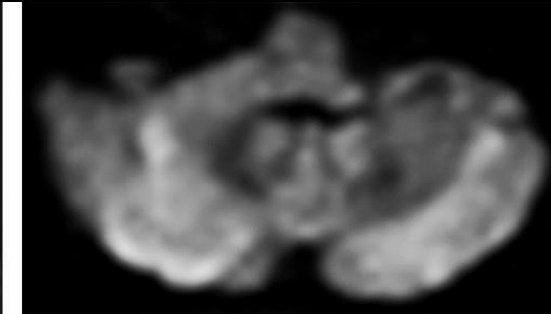
(a) **Heidenhain phenotypic variant** in a 70-year-old man with visual complaints. Axial diffusion-weighted image shows signal hyperintensity restricted to the bilateral parieto-occipital cortex, including the primary visual area (arrows)

(b, c) **Brownell-Oppenheimer phenotypic variant** in a 63-year-old man with gait ataxia. (b) Axial diffusion-weighted image shows selective hyperintensity in the cerebellar cortex. (c) Axial diffusion-weighted image shows additional involvement of the bilateral striata and thalami (arrowheads)

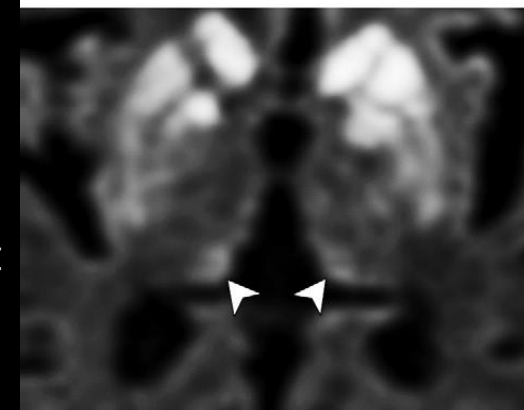
(d) **Stern-Garcin phenotypic variant** in a 68-year-old woman with extrapyramidal signs. Axial diffusion-weighted image shows involvement of the bilateral striata (arrows) and thalami (arrowheads)



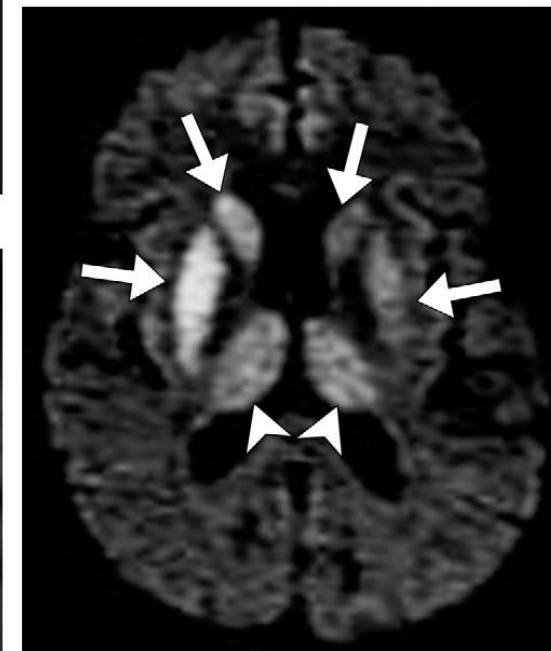
a.



b.



c.



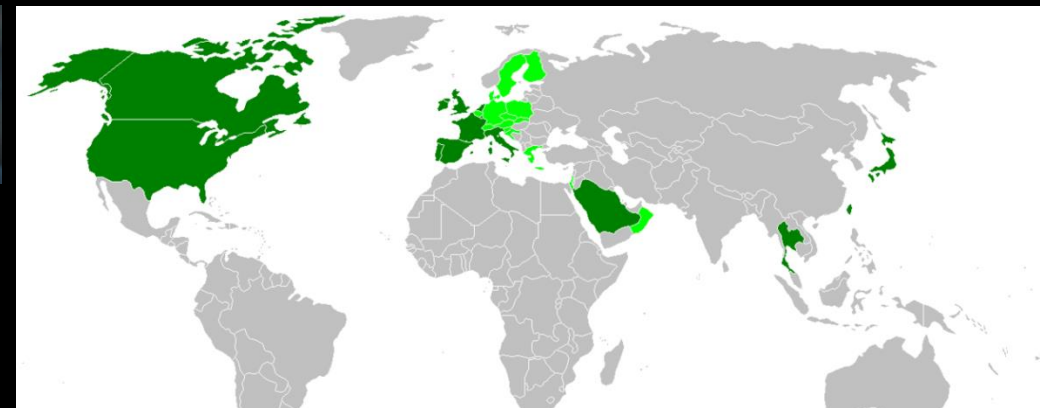
d.

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

- Décrit depuis 1996 au Royaume-Uni et en France chez des sujets plus jeunes (âge médian = 29 ans), résultant de la transmission à l'homme de la maladie bovine (ESB)
- Contamination alimentaire à partir de dérivés bovins à risque comme la cervelle ou la moelle épinière
- Ces éléments du système nerveux pouvaient servir de liant pour la préparation de certaines viandes hachées ou avaient pu être accidentellement en contact avec la viande préparée mécaniquement
- Aucun autre facteur de risque, à ce jour, n'a été identifié : professionnel ou lié à une procédure thérapeutique, par exemple
- 231 cas déclarés en Grande-Bretagne; 27 cas en France



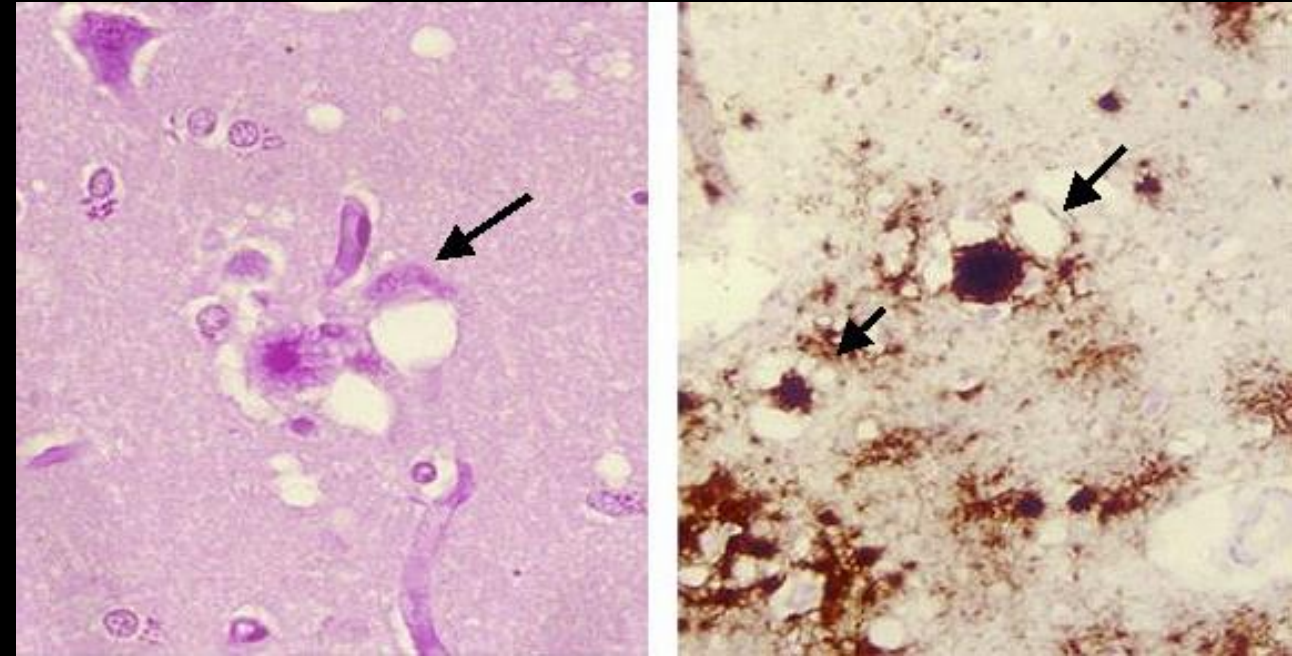
Vert foncé : pays ayant confirmés l'existence de cas humain de vCJD
Vert clair : pays ayant déclarés des cas d'ESB

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

vCJD et ESB

- Le lien entre l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et la v-MCJ repose sur 4 arguments :
 - Apparition de la v-MCJ 10 ans après l'ESB au Royaume-Uni
 - Observation de plaques florides dans le cerveau de singes inoculés par l'ESB (Lasmézas et al., 1996)
 - Degré de glycosylation de la PrP identique chez les animaux et les v-MCJ (Collinge et al., 1996)
 - Clinique et histologie semblables chez les souris inoculées par les agents v-MCJ ou ESB (Bruce et al., 1997)



vMCJ : plaques florides

À gauche :
coloration hématoxyline éosine

À droite :
réaction avec un anticorps
dirigé contre la PrP

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

Evolutivité

- Age moyen = 29 ans (14 à 74 ans)
- Survie moyenne = 14mois (6 à 40 mois)
- Dernier décès déclaré en 2016

Table 3
Variant JCD diagnostic clinical criteria

I	A	Progressive neuropsychiatric disorder
	B	Duration of illness >6 mo
	C	Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis
	D	No history of potential iatrogenic exposure
	E	No evidence of a familial form of transmissible spongiform encephalopathy
II	A	Early psychiatric symptoms ^a
	B	Persistent painful sensory symptoms ^b
	C	Ataxia
	D	Myoclonus or chorea or dystonia
	E	Dementia
III	A	EEG does not show the typical appearance of sporadic JCD ^c in the early stages of illness
	B	Bilateral pulvinar high signal on MRI scan
IV	A	Positive tonsil biopsy ^d
Definite	IA + neuropathologic confirmation of vJCD ^e	
Probable	I and 4/5 II and IIIA and IIIB OR I and IVA	
Possible	I and 4/5 II and IIIA	

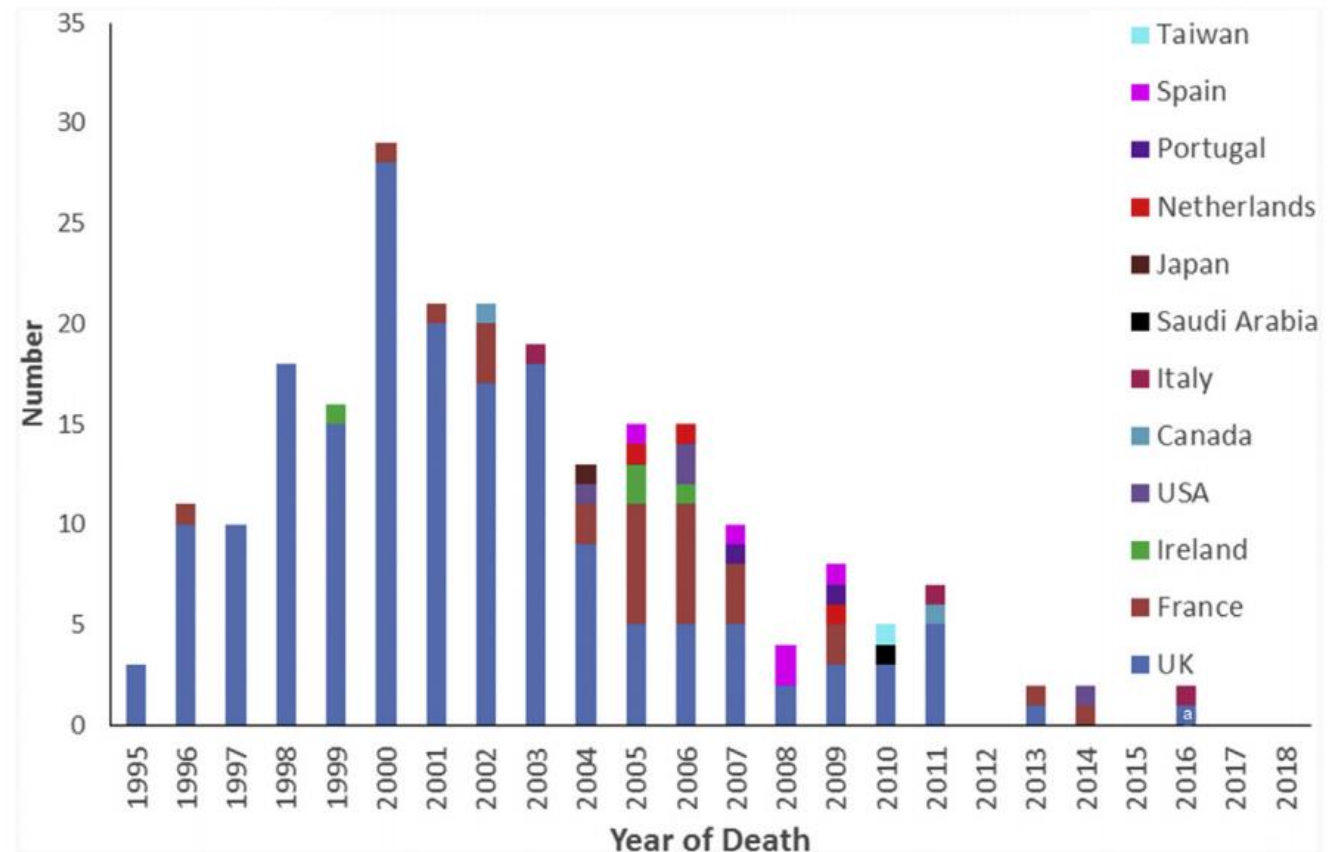


Fig. 2. Incidence of death owing to variant Jakob-Creutzfeldt disease (vJCD) worldwide

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

Symptomatologie

- Durée d'incubation possible très longue de la maladie (jusqu'à au moins 40 ans)
- Début par deux types de signes non spécifiques qui précèdent de plusieurs mois les signes neurologiques :
 - Troubles psychiatriques : dépression, retrait sur soi, délires, hallucinations ou illusions
 - Douleurs ou dysesthésies diffuses : souvent intenses touchant les membres et/ou la face
- Phase d'état : ataxie cérébelleuse, myoclonies discrètes, démence tardive. Evolution vers le mutisme akinétique

Table 3 Variant JCD diagnostic clinical criteria		
I	A	Progressive neuropsychiatric disorder
	B	Duration of illness >6 mo
	C	Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis
	D	No history of potential iatrogenic exposure
	E	No evidence of a familial form of transmissible spongiform encephalopathy
II	A	Early psychiatric symptoms ^a
	B	Persistent painful sensory symptoms ^b
	C	Ataxia
	D	Myoclonus or chorea or dystonia
	E	Dementia
III	A	EEG does not show the typical appearance of sporadic JCD ^c in the early stages of illness
	B	Bilateral pulvinar high signal on MRI scan
IV	A	Positive tonsil biopsy ^d
Definite	IA + neuropathologic confirmation of vJCD ^e	
Probable	I and 4/5 II and IIIA and IIIB OR I and IVA	
Possible	I and 4/5 II and IIIA	

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

IRM

- **Pulvinar sign** : hypersignal pulvinarien en diffusion et FLAIR (>90%)
- **Hockey-stick sign** : extension de cet hypersignal aux noyaux dorso-médians du thalamus
- Signal du pulvinar > signal du noyau lenticulaire
- Pas d'atrophie significative
- Hypersignaux corticaux rares

Gaudino, S., Gangemi, E., Colantonio, R. et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis. Radiol med 122, 369–385 (2017).

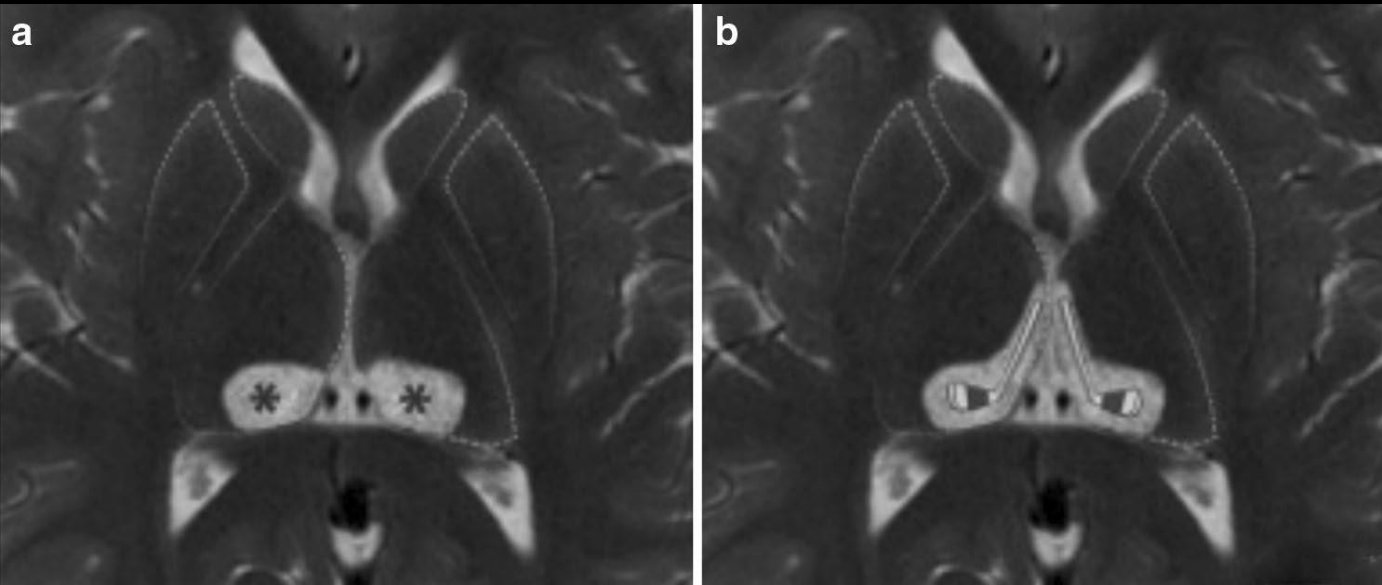


Table 3

Variant JCD diagnostic clinical criteria

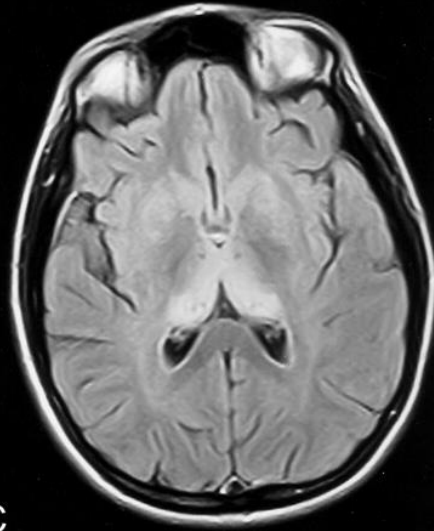
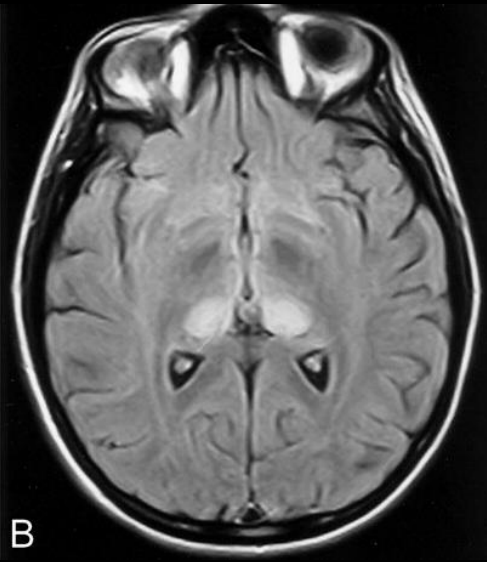
I	A	Progressive neuropsychiatric disorder
	B	Duration of illness >6 mo
	C	Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis
	D	No history of potential iatrogenic exposure
	E	No evidence of a familial form of transmissible spongiform encephalopathy
II	A	Early psychiatric symptoms ^a
	B	Persistent painful sensory symptoms ^b
	C	Ataxia
	D	Myoclonus or chorea or dystonia
	E	Dementia
III	A	EEG does not show the typical appearance of sporadic JCD ^c in the early stages of illness
	B	Bilateral pulvinar high signal on MRI scan
IV	A	Positive tonsil biopsy ^d
Definite	IA + neuropathologic confirmation of vJCD ^e	
Probable	I and 4/5 II and IIIA and IIIB OR I and IVA	
Possible	I and 4/5 II and IIIA	

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

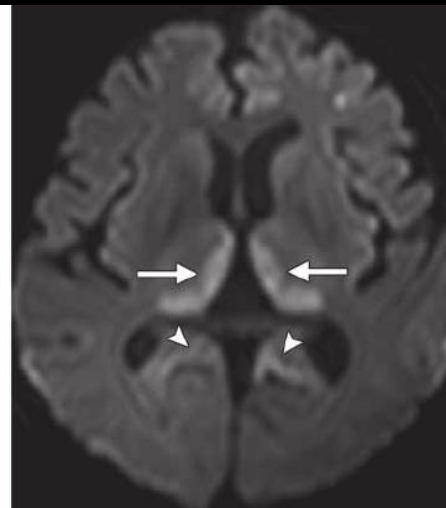
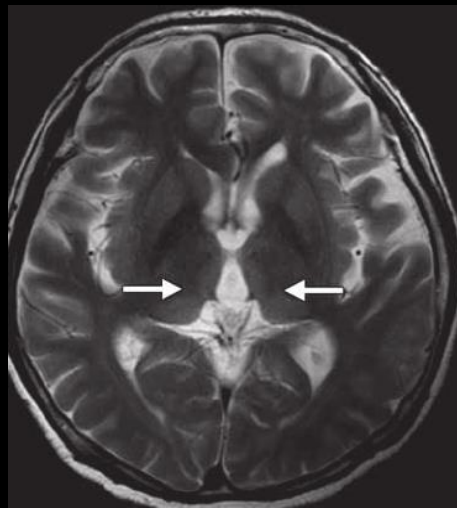
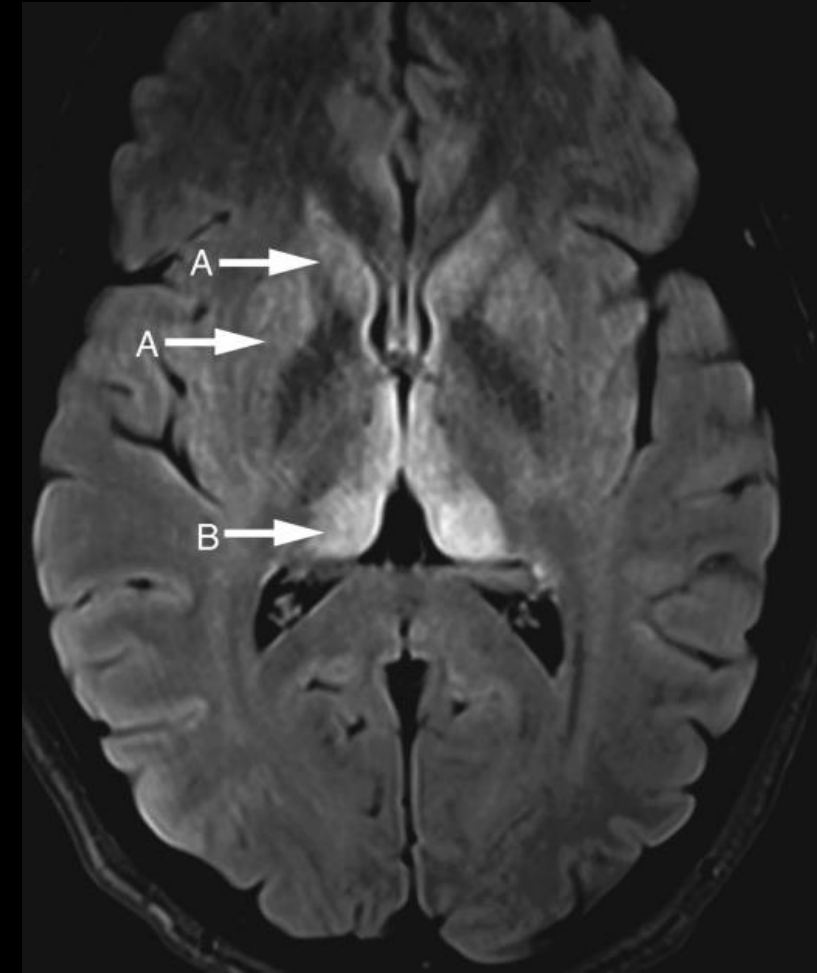
Forme nouveau Variant (vCJD)

IRM



Diagnosing Variant Creutzfeldt-Jakob Disease with the Pulvinar Sign: MR Imaging Findings in 86 Neuropathologically Confirmed Cases. Donald A. Collie et al. American Journal of Neuroradiology September 2003, 24 (8) 1560-1569

Creutzfeldt-Jakob disease. Marie-Claire Porter et al. ARTICLES 11010 | VOLUME 13, ISSUE 4, P119-124, AUGUST 01, 2013



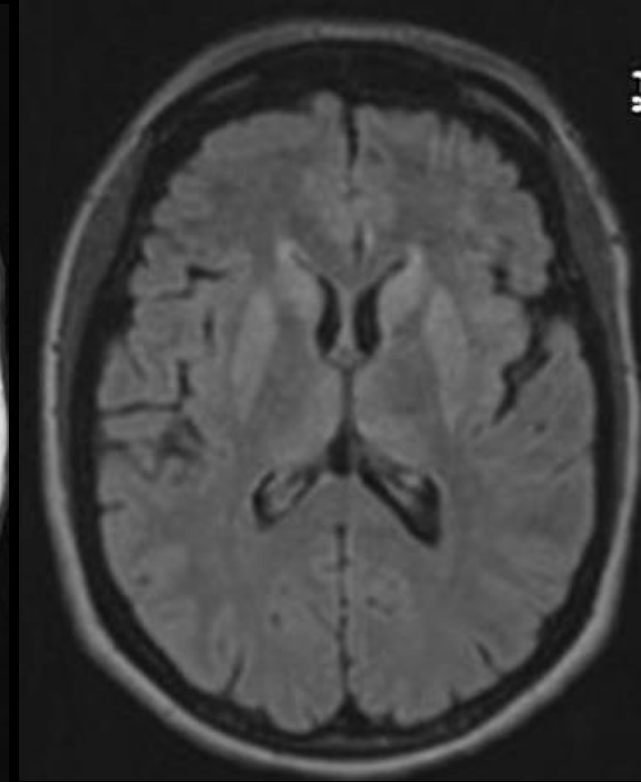
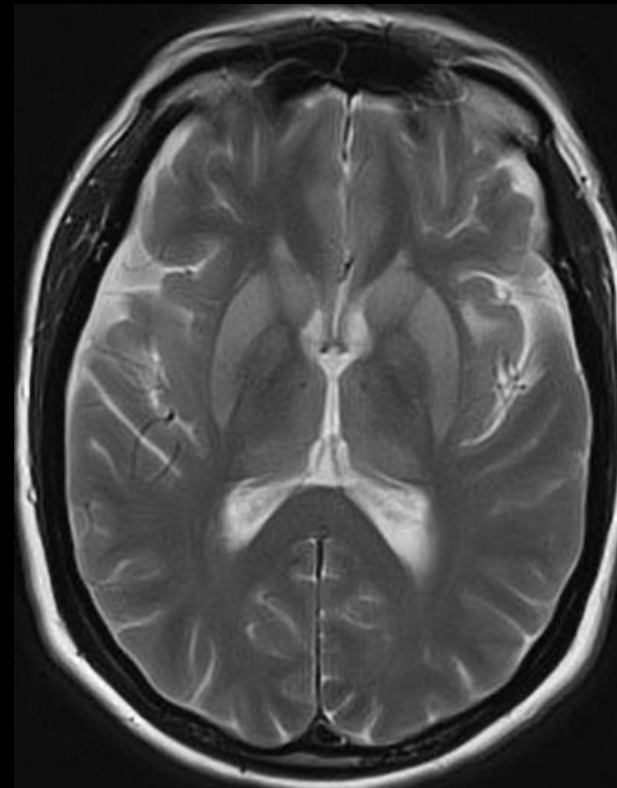
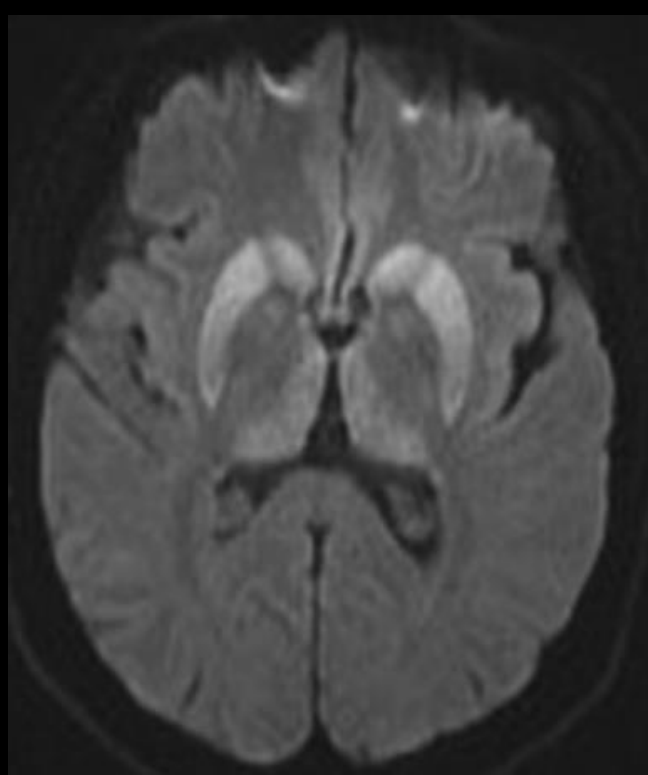
Hegde, Amogh & Mohan, Suyash & Lath, Narayan & Lim, Tchoyoson. (2011). Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 31. 5-30. 10.1148/rg.311105041.

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

IRM



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

EEG / PL

- **EEG** : pas d'anomalie caractéristiques
- **PL** : protéine 14-3-3 : détectable dans seulement 50% des cas; a peu de valeur diagnostique dans la phase initiale des formes iatrogènes et dans la vMCJ car l'évolutivité de celle-ci est moins rapide

Table 3
Variant JCD diagnostic clinical criteria

I	A	Progressive neuropsychiatric disorder
	B	Duration of illness >6 mo
	C	Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis
	D	No history of potential iatrogenic exposure
	E	No evidence of a familial form of transmissible spongiform encephalopathy
II	A	Early psychiatric symptoms ^a
	B	Persistent painful sensory symptoms ^b
	C	Ataxia
	D	Myoclonus or chorea or dystonia
	E	Dementia
III	A	EEG does not show the typical appearance of sporadic JCD ^c in the early stages of illness
	B	Bilateral pulvinar high signal on MRI scan
IV	A	Positive tonsil biopsy ^d
Definite	IA + neuropathologic confirmation of vJCD ^e	
Probable	I and 4/5 II and IIIA and IIIB OR I and IVA	
Possible	I and 4/5 II and IIIA	

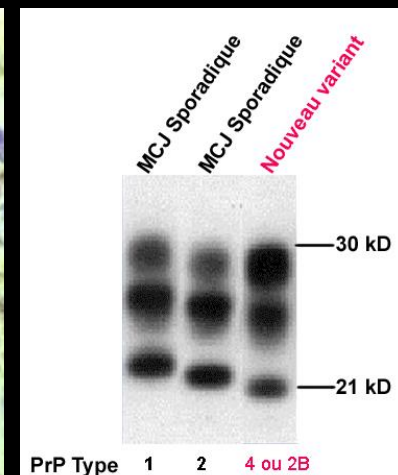
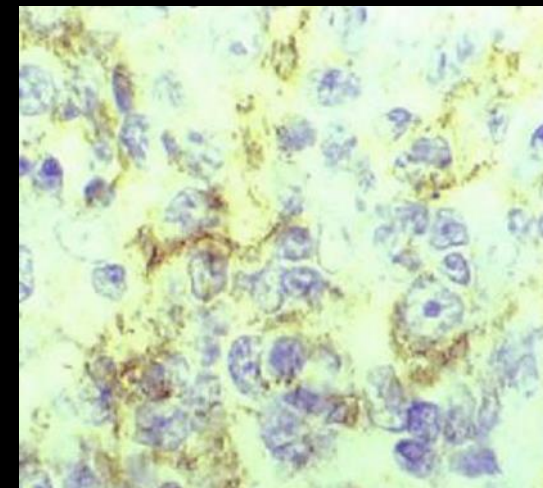
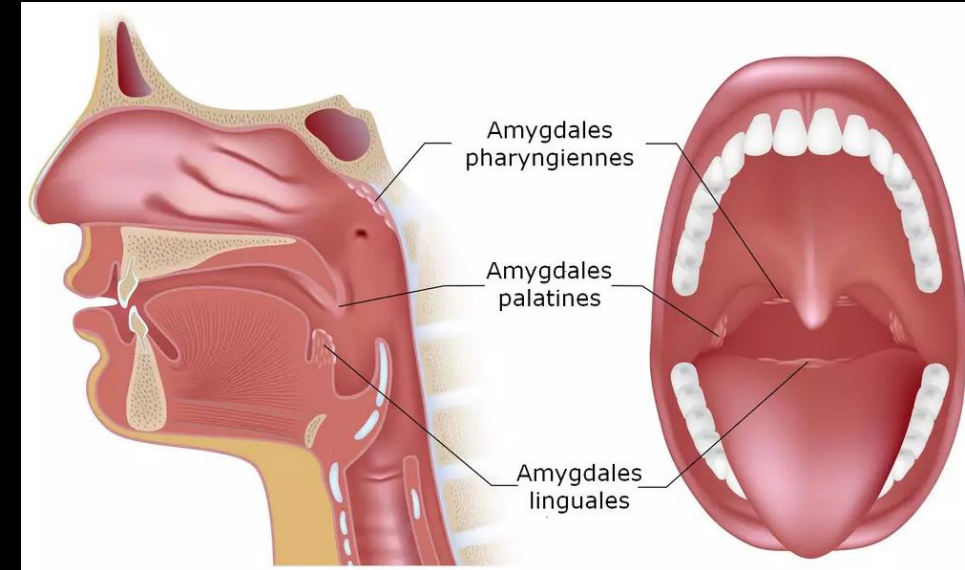
Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

Biopsie d'amygdale pharyngée

- En cas de suspicion de vMCJ, après la réalisation des examens précédents, si ceux-ci sont négatifs
- Prélèvement à faire dans un service d'ORL
- Avec du matériel à usage unique en respectant les mesures de précautions au bloc opératoire
- Résultat positif si :
 - Présence de PrP anormale en immunocytochimie dans les follicules dendritiques
 - Western-blot positif de type 2B (classification de Parchi)
- La biopsie d'amygdale n'est positive que dans la vMCJ et jamais dans les autres formes de maladies à prions



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

Caractéristiques sCJD / vCJD

Caractéristiques	sCJD	vCJD
Age moyen au décès	68 ans	29 ans
Durée moyenne de la pathologie	4-5 mois	13-14 mois
Signes cliniques	Démence Signes neurologiques précoces	Troubles psychiatriques prédominants Dysesthésies douloureuses Signes neurologiques plus tardifs
Ondes périodiques à l'EEG	Souvent présentes	Souvent absentes
Pulvinar sign à l'IRM	Non rapporté	Présent dans plus de 75% des cas
Plaques florides à l'anapath	Rares ou absentes	Présentes de façon marquée
Accumulation de PrPres	Accumulation variable	Accumulation marquée
Présence de l'agent pathogène dans le tissu lymphoïde	Difficilement détecté	Facilement détecté

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme nouveau Variant (vCJD)

Risques alimentaires

- Plusieurs mesures de santé publique ont été prises pour éviter la contamination alimentaire, notamment :
 - L'interdiction des farines de viandes et d'os dans l'alimentation animale
 - L'éviction de la chaîne alimentaire des animaux infectés
 - L'interdiction de certains aliments à risque d'origine bovine
 - L'incinération d'un animal atteint d'ESB ainsi que l'abattage des seuls bovin du troupeau de la cohorte d'âge du cas



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

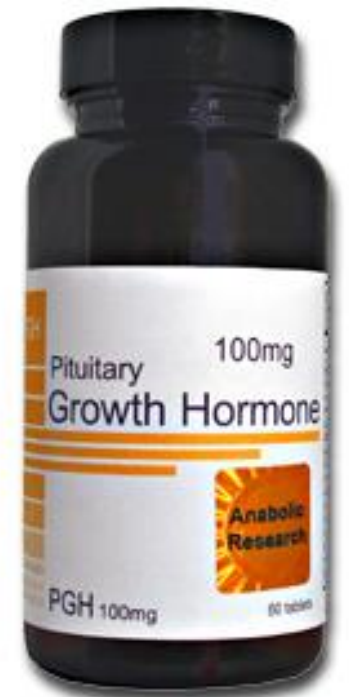
Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme latrogène (iCJD)

- 1^{er} cas en 1974 : transplantation de cornée
- 492 cas rapportés dans le monde
- Due à l'utilisation de matériel contaminé lors d'un acte médical,
 - soit par inoculation directe intracérébrale (greffes de cornée et de dure-mère, matériel chirurgical ou électrodes de stéréotaxie (13 cas)
 - Soit par inoculation périphérique (103 cas décédés après hormones hypophysaires extractives (GH/GnRH de cadavre) utilisées de décembre 1983 à juillet 1985)
- Période d'incubation variable, courte si l'inoculation est directe, plus longue par voie périphérique (Durée moyenne d'incubation entre 10 et 15 ans)
- Clinique : semblable à la MCJ sporadique mais ataxie cérébelleuse plus souvent inaugurale.
- Evolution : 7 mois en moyenne
- EEG et détection de la protéine 14-3-3 : souvent positifs
- Pas de cas depuis 2008 en France



Cadavers Were Used To Get HGH



Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme latrogène (iCJD)

Risques de transmission

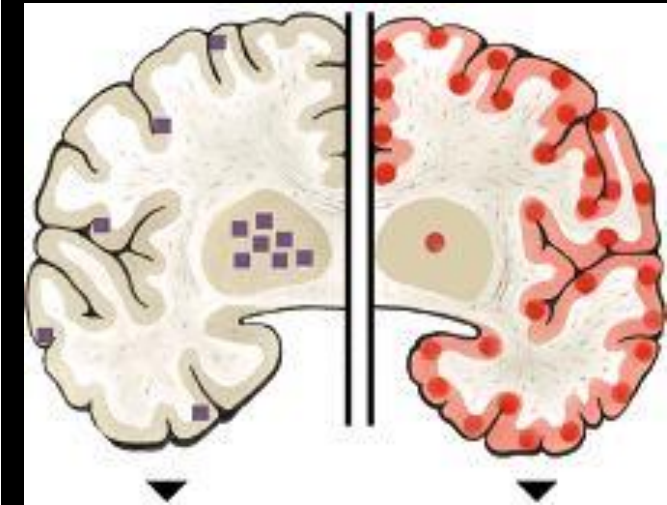
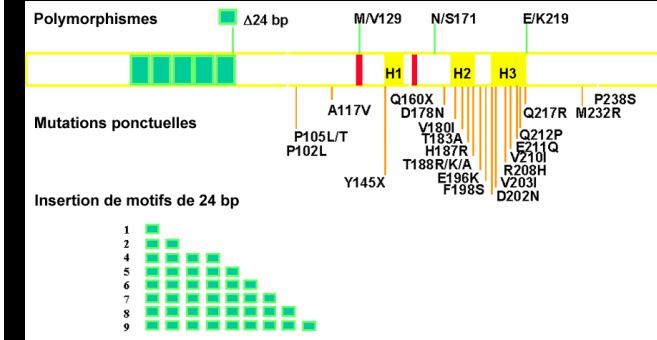
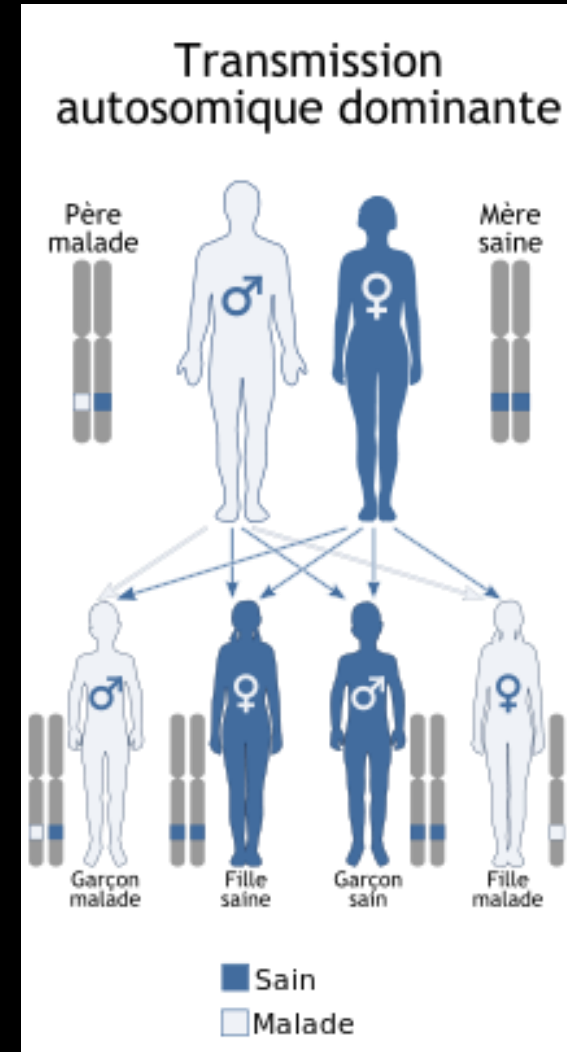
- Les précautions pour prévenir la transmission de la MCJ sont précisées dans la circulaire DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001
- Danger de contamination lors d'actes neurochirurgicaux, de greffes de tissus et d'organes et de transfusions
- Les procédures de stérilisation des dispositifs médicaux recyclables, et qui ne peuvent être remplacés par du matériel à usage unique, dépendent du degré de suspicion et d'exposition aux prions chez le patient considéré, du niveau de risque de l'acte réalisé et des procédures d'inactivation que peut supporter le matériel
- Elimination du don d'organe, de tissus et de sang les sujets ayant une ESST déclarée ou possiblement en incubation :
 - Sujets ayant reçu de l'hormone de croissance extractive
 - Sujets appartenants à une famille ayant présenté des cas d'ESST familiales
 - Sujets ayant un état démentiel évolutif non étiqueté
 - Sujets ayant subi une intervention neurochirurgicale (greffe de dure-mère ou de cornée)
 - Sujets transfusés et greffés
 - Personnes ayant séjourné en Grande-Bretagne plus d'un an entre 1980 et 1996

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Forme Familiale (fCJD)

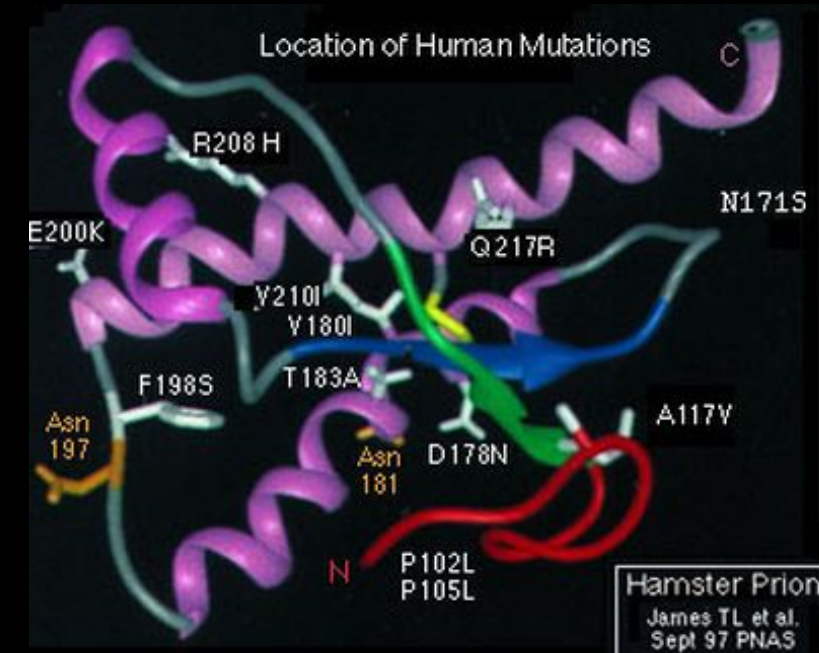
- Représentent 10 à 15% des MCJ (= 5 à 10 cas par an en France)
- Transmission de forme **autosomale dominante** avec pénétrance variable
- Liée à des mutations ou des insertions sur le gène PRNP codant la protéine prion et porté par le **chromosome 20** (mutation sur le codon 200 la plus fréquente en France)
- L'histoire familiale manque dans plus de 50% des cas; **Une centaine de famille identifiées**
- Les manifestations et la durée d'évolution sont souvent proches de celles observées dans la forme sporadique
 - Démence,
 - Troubles de l'équilibre, manque de coordination,
 - Difficultés pour parler et/ou avaler,
 - Secousses musculaires brusques, rigidité des membres,
 - Troubles visuels ou incontinence
- Survient **plus précocement à partir de 40 ans**
- IRM : **signes similaires à la forme sporadique**
- Se PL = 90%; Se EEG = 70%



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Sd de Gerstmann- Straussler-Scheinker

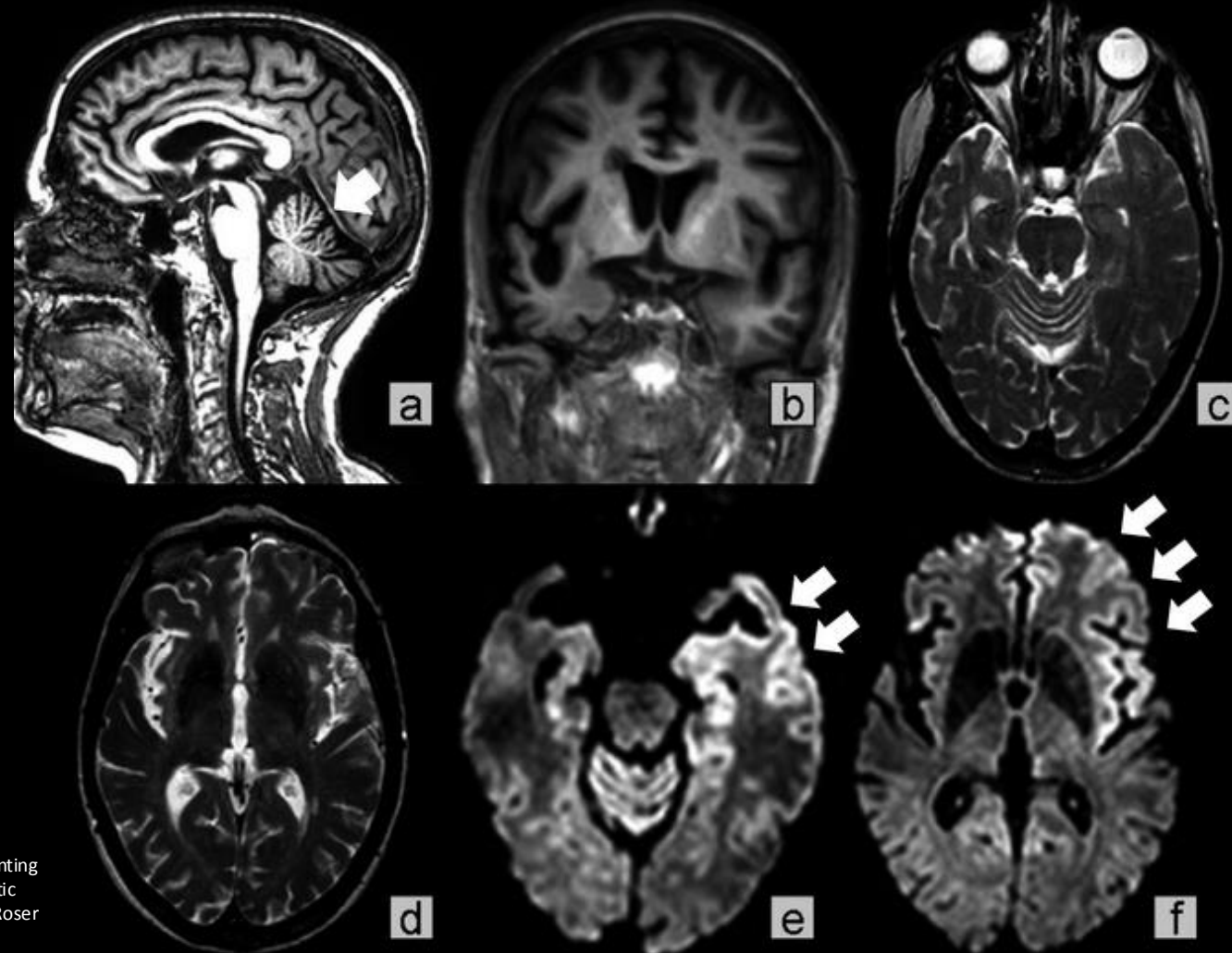
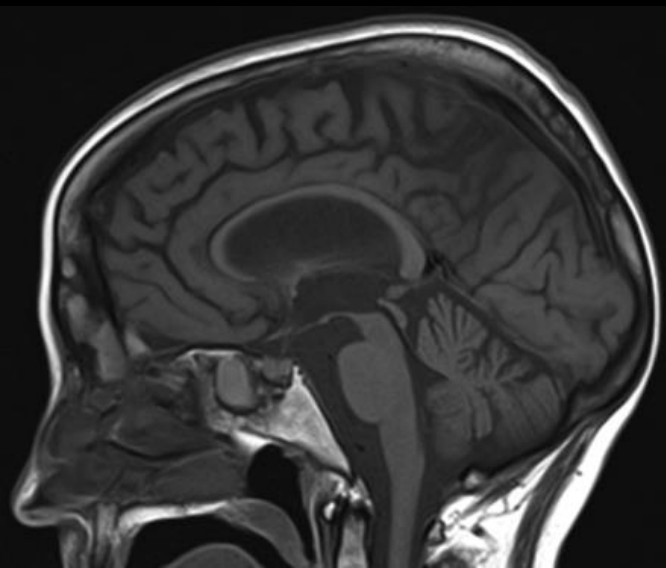
- Forme particulière et rare d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) humaine, toujours liée à une **mutation ou des insertions de nucléotides sur le gène codant la protéine prion (gène PRNP)**, avec, à l'examen neuropathologique, des plaques amyloïdes particulières (multicentriques)
 - La mutation 102 est la plus fréquente, existant dans plusieurs pays d'Europe et au Japon. Elle est responsable de la forme ataxique de SGSS : syndrome cérébelleux inaugural, troubles oculomoteurs, pyramidaux et intellectuels. Le décès survient dans un délai de 1 à 11 ans. Les plaques amyloïdes sont nombreuses dans le cervelet
 - La mutation 117, décrite dans 2 familles (allemande et alsacienne), se traduit par une démence associée à des signes pyramidaux ou pseudobulbaires. Les plaques amyloïdes sont uni- ou multicentriques
 - Les autres mutations sont exceptionnelles : 198 (une famille américaine), 217 (une famille suédoise), 145 (une patiente japonaise) et 105 (un cas au Japon). Les mutations 198 et 217 sont particulières par la coexistence de plaques multicentriques et de dégénérescences neurofibrillaires identiques à celles de l'Alzheimer
- **Symptômes** : **Perte de coordination motrice souvent suivie de démence**
- **Mode d'acquisition** : **Mutation héréditaire du gène PrP**
- **Répartition** : **plus de 50 familles identifiées**
- **Durée de la maladie déclarée** : **2 à 6 ans**



Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

Sd de Gerstmann- Straussler-Scheinker

- **IRM :**
 - Généralement normale
 - Atrophie diffuse ou préférentiellement sur le cervelet
- **PL :** Habituellement négative
- **EEG :** Non spécifique



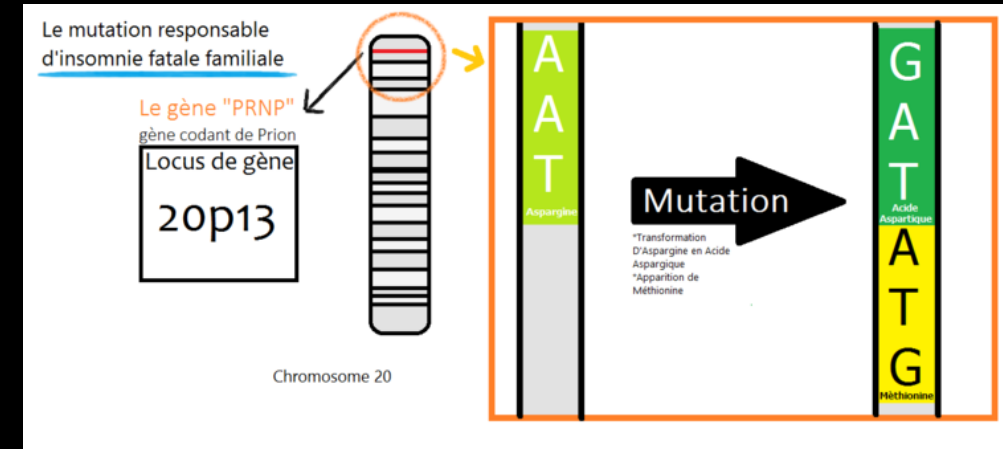
Keuss SE, Ironside JW, O'Riordan J Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with atypical presentation Case Reports 2017;2017:bcr-2017-220907

Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease Presenting with Atypical Parkinsonism, but Typical Magnetic Resonance Imaging Findings of Prion Disease. Roser Ribosa-Nogué et al. DOI: 10.1002/mdc3.12228

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

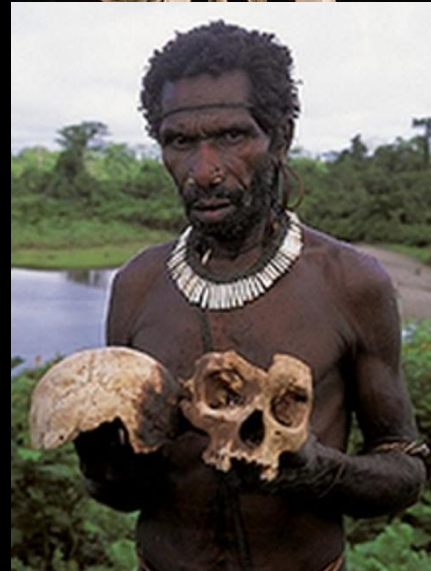
Insomnie Fatale Familiale

- **Mode d'acquisition** : Mutation héréditaire du gène PrP
- Toujours liée à une mutation 178 associée, sur le même allèle, à un codon 129 codant une méthionine
- **Répartition** : plus de 25 familles identifiées
- **Symptômes** : Troubles du sommeil, perturbations du système nerveux autonome (perte des rythmes circadiens, hyperactivité sympathique, troubles sphinctériens), insomnie, démence
- L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes varie entre 18 et 60 ans, l'âge médian est de 51 ans. L'IFF commence par des insomnies, l'incapacité à dormir dans la journée, puis par l'incapacité complète de trouver le sommeil, même la nuit. La mort par manque de sommeil survient après six à trente-deux mois
- **Durée de la maladie déclarée** : environ 1 an
- **Paraclinique** :
 - PL et IRM sans particularité
 - EEG de veille perturbé mais non caractéristique
 - EEG de sommeil caractérisé par une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil, des complexes K et des phases anormales de sommeil paradoxal
- Les lésions neuropathologiques sont localisées dans le thalamus (noyaux antérieur et dorsomédian)



Kuru

- Signifie « **trembler de peur** », en foré
- **Symptômes stéréotypés** : **perte de coordination motrice, ataxie cérébelleuse, dysarthrie aboutissant au mutisme, hypertonie extrapyramidale**, prédominantes par rapport à la démence
- **Mode d'acquisition** : **Contamination au cours de rites mortuaires cannibales** dans certaines tribus de Papous, les **Fores**, qui ont cessés en 1958
- Ce rituel consistait, pour le clan, à consommer des parents décédés afin de s'imprégner de leur force physique et spirituelle
- La maladie touchait surtout les femmes et les enfants qui mangeaient le système nerveux central. Les hommes, consommant les muscles, étaient épargnés
- **Répartition** : **Uniquement en Papouasie-Nouvelle-Guinée**; quelques 2700 cas ont été diagnostiqués depuis 1957. **Dernier cas en 2003, plus de 45 ans après la contamination**
- **Incubation de 4 à 40 ans; Durée de la maladie déclarée : 1 an**



Smart cannibals don't eat brains!

(A public service announcement from
the Association for Informed Anthropophagy and the Cannibal Anti-Defamation Society)

Conclusion

Table 2: Clinical, Paraclinical, and MR Imaging Findings of the Main Molecular Subtypes of Prion Diseases

			Results of Paraclinical Tests*		
Prion Diseases by Group	Molecular Subtypes	Main Clinical Features	CSF Analysis	EEG	MR Imaging Lesion Profile
Idiopathic					
Sporadic	MM1 (46%–88%)	Classic sCJD [†]	90%–96%	57%–80%	BG ± frontal lobes, parietal lobes, cingulate gyri Hippocampus and thalamus spared
sFI	VV2 (14%–17%)	Atypical sCJD [‡]	88%–100%	0%–7%	BG and thalamus
	MM2 thalamic	Autonomic dysfunction, bulbar and gait motor signs	20%	0%–20%	Generally negative
Inherited					
Familial	Dominant point mutation at codon 200 of the <i>PRNP</i> [§]	Similar to those of sCJD MM1	>90%	70%	Similar to that of sCJD
GSS	M (on the mutated allele)	Progressive ataxia, incoordination, dysarthria, pyramidal/extrapyramidal signs, late dementia	Usually negative	Nonspecific	Usually normal or may demonstrate atrophy, either diffuse or confined to the cerebellum
FFI	M (on the mutated allele)	Insomnia, autonomic dysfunction, bulbar and gait motor symptoms	Negative	Nonspecific	Conventional images usually normal Increased quantitative ADC and myoinositol at MR spectroscopy in the thalamus
Acquired					
Variant	MM (99%)	Early psychiatric symptoms, persistent painful sensory symptoms, ataxia, myoclonus/chorea/dystonia, later dementia	50%	Nonspecific	Pulvinar and hockey stick sign
Iatrogenic	MM (57%)	Similar to sCJD, but usually with peripheral infections and dementia onset with intracerebral infections	77%	Similar to those of sCJD	Similar to that of sCJD
Kuru	MM preferentially	Progressive ataxia, tremors, emotional lability, choreoathetotic involuntary movements; dementia not a dominant feature	...	...	Not described

Note.—ADC = apparent diffusion coefficient, BG = basal ganglia, CSF = cerebrospinal fluid, EEG = electroencephalography, FFI = fatal familial insomnia, GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, sFI = sporadic fatal insomnia.

*Percentages represent the sensitivity of the test.

[†]Classic sCJD: rapidly progressive dementia and neurologic signs (myoclonus, visual or cerebellar signs, and pyramidal/extrapyramidal signs).

[‡]Atypical sCJD: ataxia, dementia later in the course.

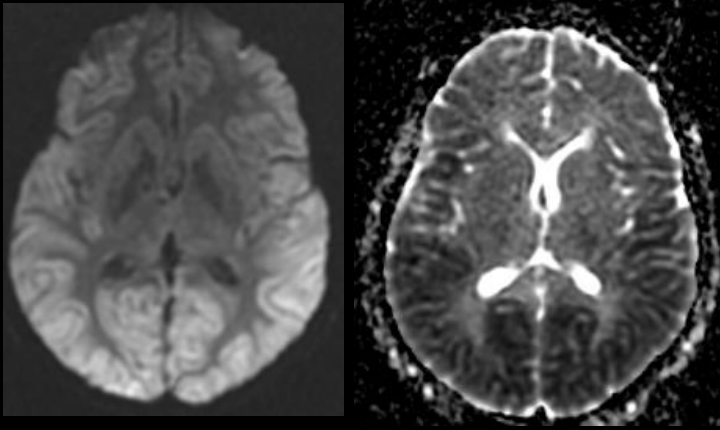
[§]The most frequent mutation in familial CJD.

Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

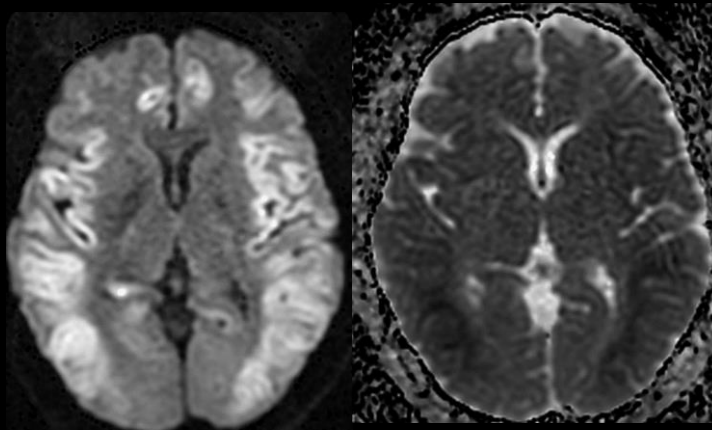
Diagnostics différentiels

Pattern d'atteinte corticale cérébrale prédominant

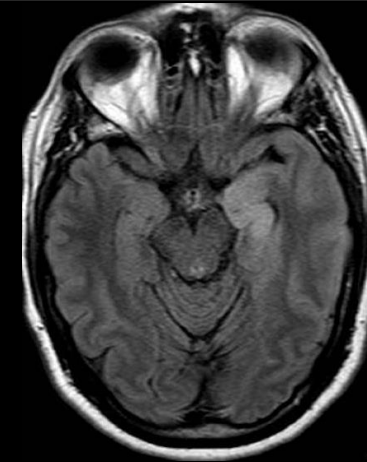
Encéphalopathie anoxo-ischémique



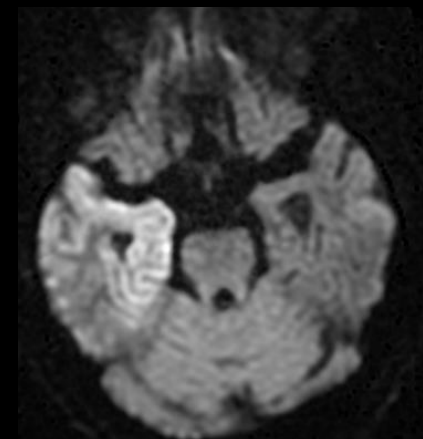
Encéphalopathie hypoglycémique



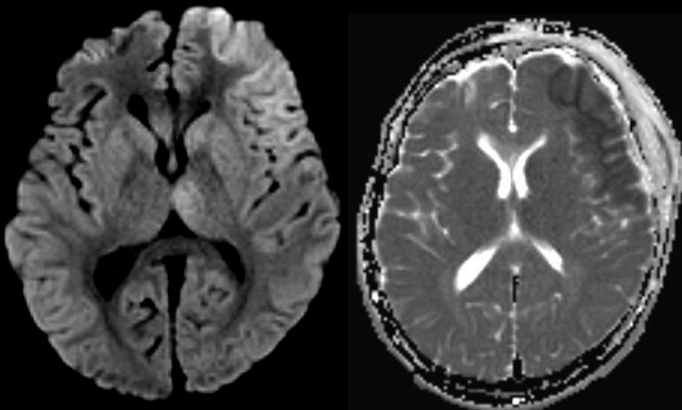
Encéphalite auto-immune



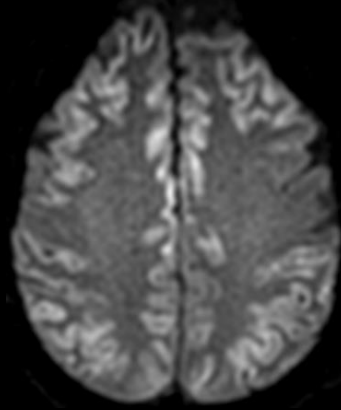
Encéphalite infectieuse



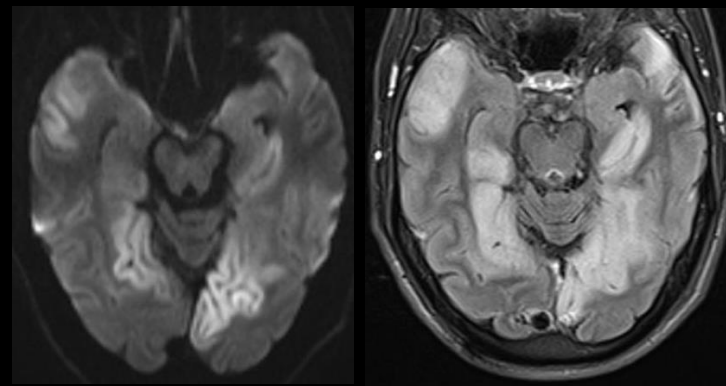
Status epilepticus



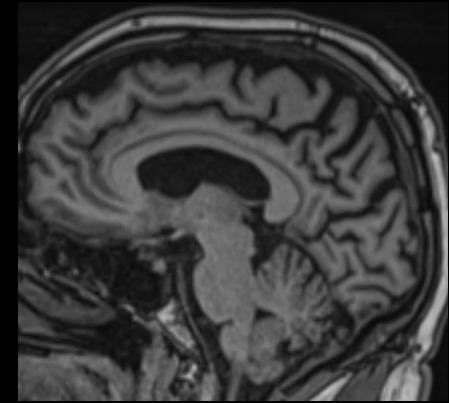
Encéphalopathie hépatique



Pathologie mitochondriale



Atrophie corticale postérieure

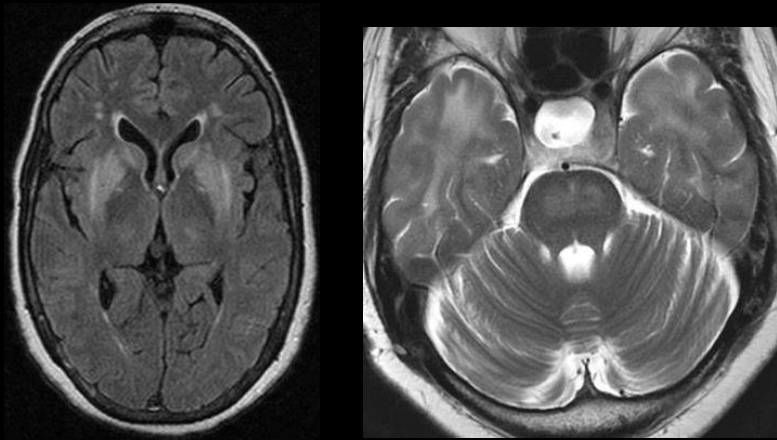


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

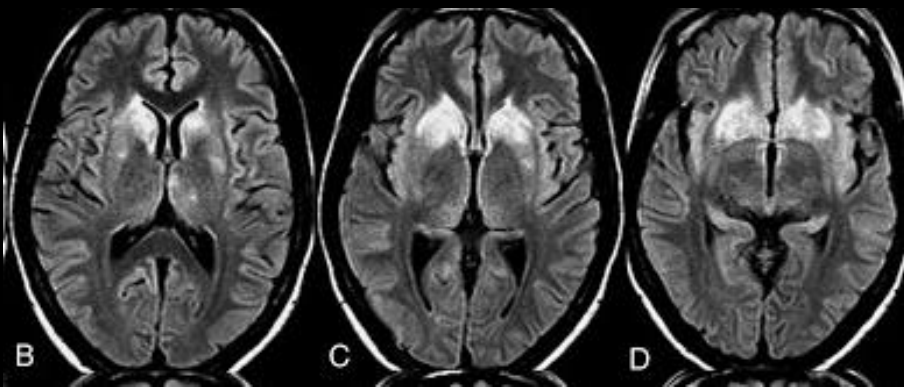
Diagnostics différentiels

Pattern d'atteinte striatale prédominant

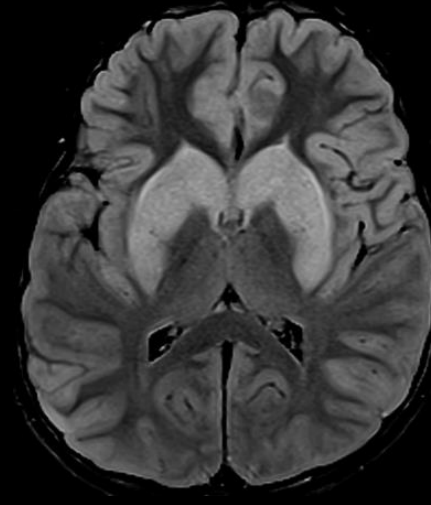
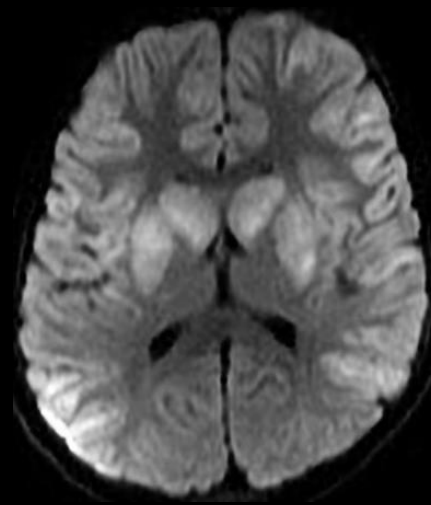
Myélinolyse extra-pontine



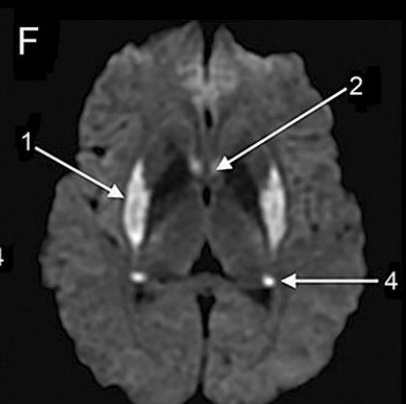
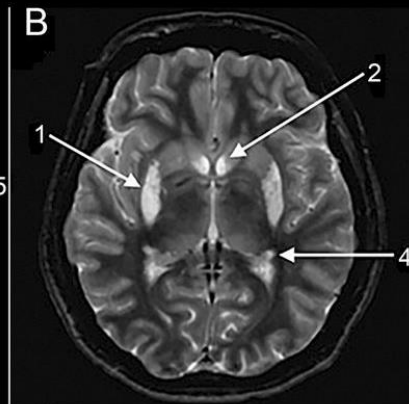
Encéphalite auto-immune



Encéphalite à EBV



Dégénérescence striée autosomique dominante

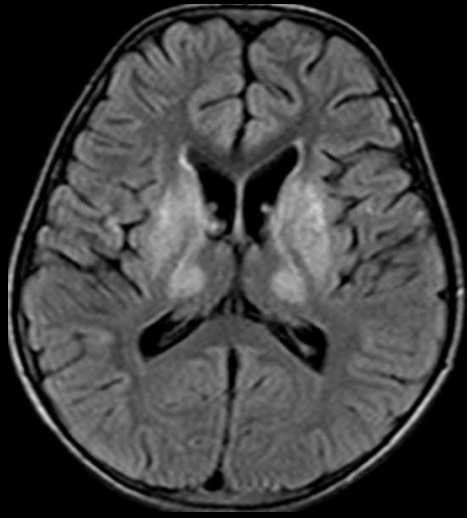


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

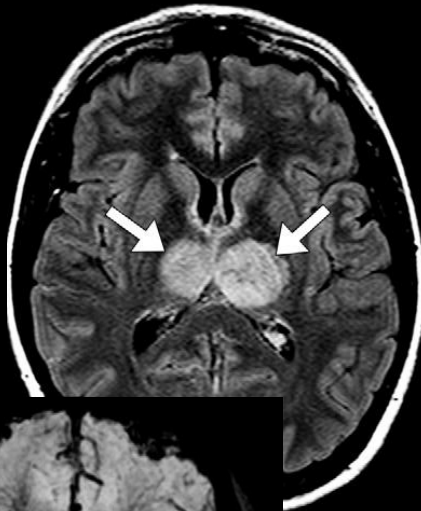
Diagnostics différentiels

Pattern d'atteinte thalamique prédominant

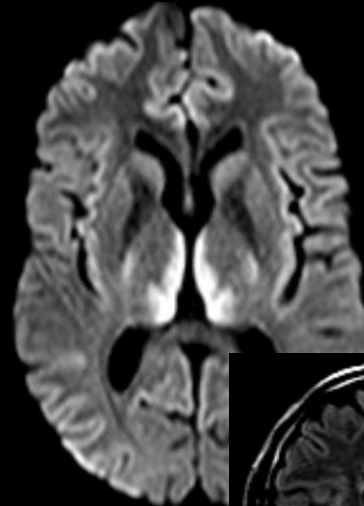
Maladie de Wilson



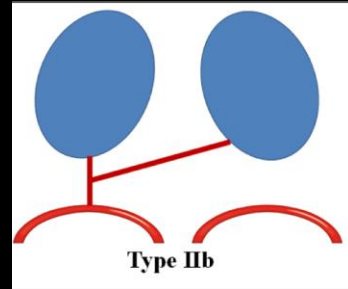
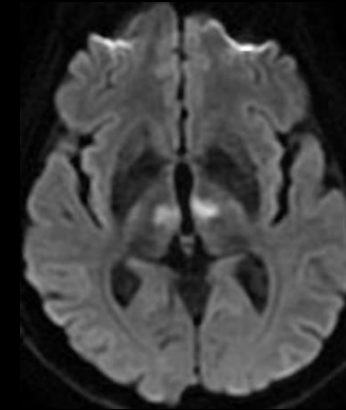
Infarctus veineux profond



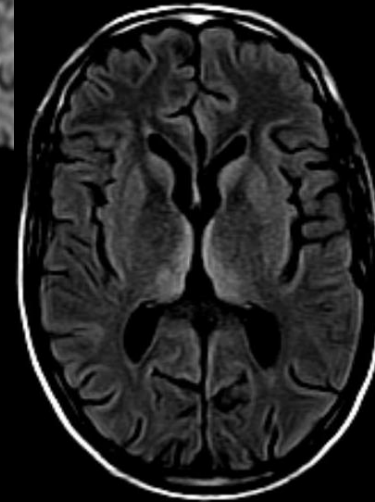
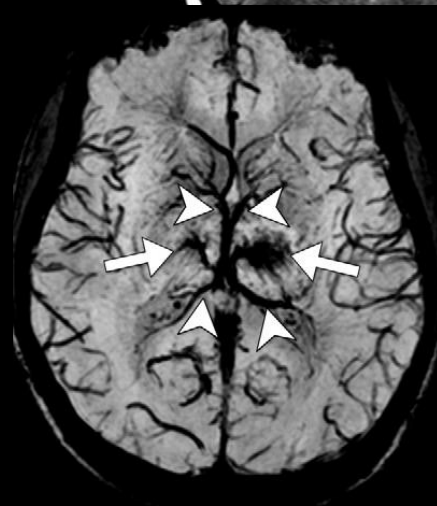
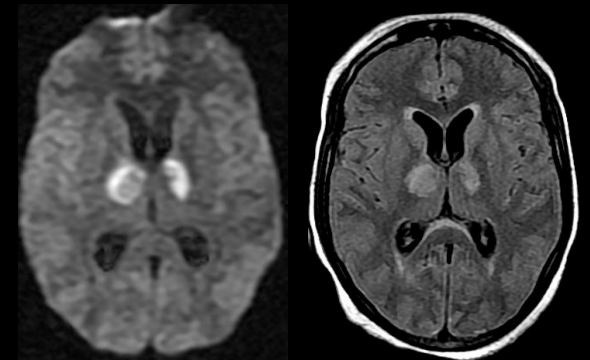
Encéphalopathie de Gayet Wernicke



AVC de Percheron



Encéphalite infectieuse

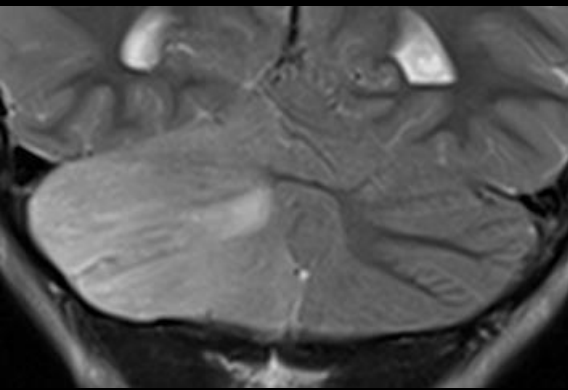


Introduction – ESST animales – ESST humaines - Conclusion

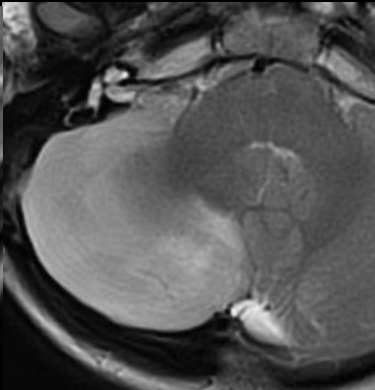
Diagnostics différentiels

Pattern d'atteinte cérébelleuse prédominant

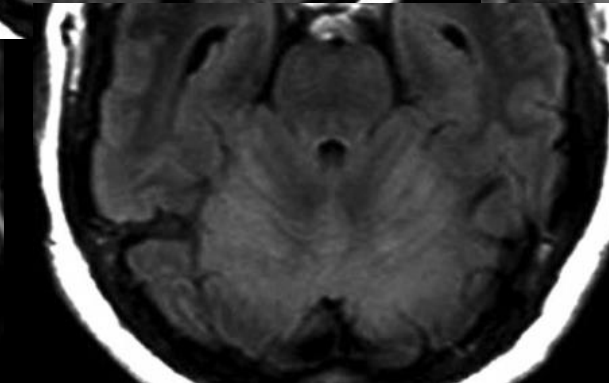
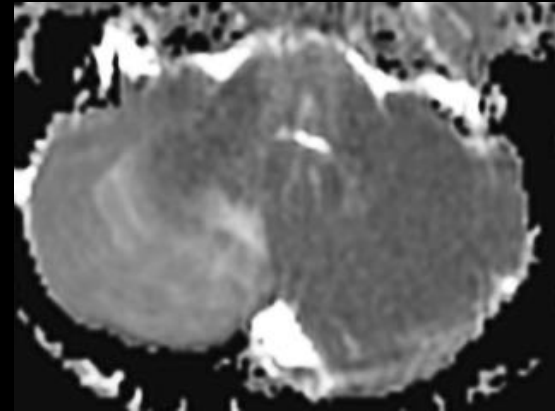
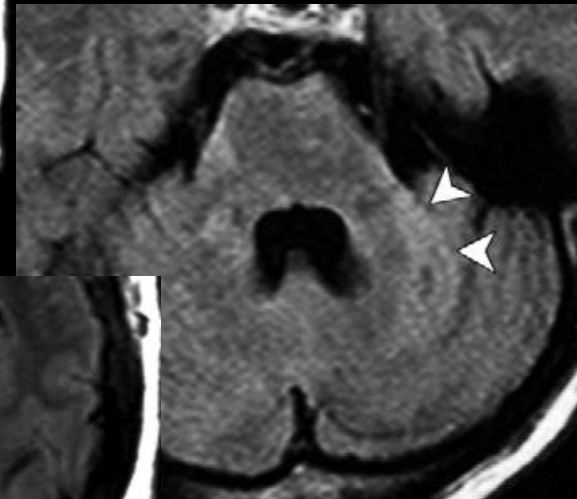
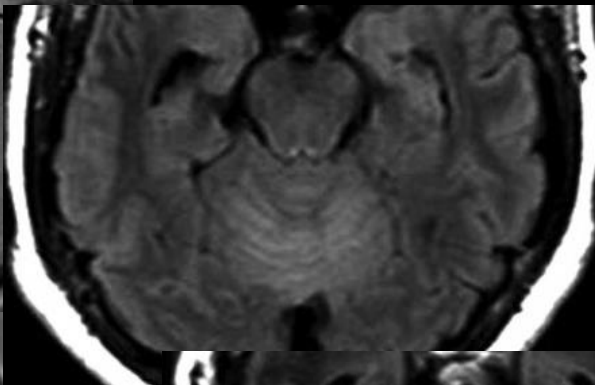
Cérébellite aiguë infectieuse



Cérébellite paranéoplasique



Neuronopathie des cellules granulaires



Suri V, Khan NI, Jadhao N, Gupta R. Paraneoplastic cerebellar degeneration in Hodgkin's lymphoma. Ann Indian Acad Neurol 2012;15:205-7

Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. Diego Cardoso Fragoso et al. RadioGraphics 2017; 37:234-257