

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 30 septembre 2024

Par Guillaume Grosseau

MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB SPORADIQUE CHEZ LE SUJET JEUNE ET AGÉ : REVUE DE 25 ANS DE SURVEILLANCE FRANÇAISE

Thèse dirigée par le Docteur Jean-Philippe BRANDEL

Examineurs :

M. le Professeur Philippe COURATIER, Président du Jury

M. le Professeur Laurent MAGY, Membre du Jury

M. la Professeure Mathilde DUCHESNE, Membre du Jury

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 septembre 2024

Par Guillaume Grosseau

MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB SPORADIQUE CHEZ LE SUJET JEUNE ET AGÉ : REVUE DE 25 ANS DE SURVEILLANCE FRANÇAISE

Thèse dirigée par le Docteur Jean-Philippe BRANDEL

Examineurs :

M. le Professeur Philippe COURATIER, Président du Jury

M. le Professeur Laurent MAGY, Membre du Jury

M. la Professeure Mathilde DUCHESNE, Membre du Jury



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
YERA Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
VANDROUX David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
GEYL Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BAUDOT Pierre-Jean (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2023 au 31-08-2024

LACROIX Philippe du 01-09-2024 au 31-08-2026

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2024

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2023 au 31-08-2024

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2023 au 31.08.2025

VIROT Patrice du 01-09-2023 au 31-08-2024

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
BOYER Claire	NEUROLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
CUSSINET Lucie	ORL
FERRERO Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
FRAY Camille	PEDIATRIE
GRIFFEUILLE Pauline	IPR
HERAULT Etienne	PARASITOLOGIE
JADEAU Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
KHAYATI Yasmine	HEMATOLOGIE
LAIDET Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PERANI Alexandre	GENETIQUE
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ANNERAUD Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
AUBOIROUX Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BERENGER Adeline	PEDIATRIE

BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOUTALEB Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CAILLARD Pauline	NEPHROLOGIE
CATANASE Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
DELPY Teddy	NEUROLOGIE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GADON Emma	RHUMATOLOGIE
GEROME Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
GOURGUE Maxime	CHIRURGIE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
LOPEZ Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
MACIA Antoine	CARDIOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
TALLIER Maïa	GERIATRIE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNIER Thibault	NUTRITION

Chefs de Clinique – Médecine Générale

HERAULT Kévin

CITERNE Julien

VANDOOREN Maïté

Praticiens Hospitaliers Universitaires

DARBAS Tiffany ONCOLOGIE MEDICALE

HARDY Jérémie CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LAFON Thomas MEDECINE D'URGENCE

Remerciements

Aux très chers membres du jury,

Au Professeur **Philippe COURATIER**. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider ce jury. L'apport de vos connaissances sur les maladies neurodégénératives est une véritable chance pour compléter ce travail.

Au Professeur **Laurent MAGY**. Mes remerciements dépassent forcément ceux que je vous adresse déjà pour avoir accepté de participer à ce jury. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre bienveillance, le partage ininterrompu de vos connaissances. Vous faites de l'internat en neurologie à Limoges un lieu d'effervescence intellectuelle. Je vous remercie infiniment.

Au Professeur **Mathilde DUCHESNE**. Je vous remercie d'avoir accepté d'enrichir ce travail avec votre regard de neuropathologiste. En espérant ne pas laisser la formation pratique et théorique de myologie inachevée.

Au Docteur **Jean-Philippe BRANDEL**. Je ne saurais me montrer assez redevable pour l'opportunité que vous m'offrez de réaliser cette thèse sous votre direction. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre patience et la confiance que vous me portez.

A mes maîtres,

Aux Professeur Jérôme HONNORAT,

Docteur Paul-Antoine QUESNEL,

Docteur Olivier COLIN,

Docteur Marie BENAITEAU,

Docteur Antoine SEYVE,

Je vous remercie de m'avoir montré toutes les nuances de l'excellence. Vous resterez des exemples précieux auxquels je me référerai dans les moments de doute.

Enfin, aux **patients**. Vous rencontrer est une source constante d'apprentissages et de réflexions. Sans vous, ce travail n'aurait pas de sens, et ces années ne seraient qu'errance.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ATNC : Agent Transmissible Non Conventionnel
ARS : Agence Régional de Santé
CWD : anglais pour « Chronic Wasting Disease », ou maladie du dépérissement chronique des cervidés
EEG : Électroencéphalogramme
ESST : Encéphalopathie Spongiforme Subaiguë Transmissible
dCJD : sigle anglais définissant la forme iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob développée à la suite d'une exposition à une dure-mère contaminée.
FLAIR : “Fluid-attenuated inversion recovery”
gMCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique
GPI : glyphosylphosphatidylinositol
IRM : Imagerie de Résonance Magnétique
kDa : kiloDalton
LCS : Liquide cérébro-spinale
MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob
PMCA : Protein Misfolding Cyclic Amplification
Pb : Paire de bases
PrP : Protéine Prion
PrP^c : Protéine Prion cellulaire
PrP^{res} : Résidu de la protéine prion
PrP^{sc} : Protéine prion scrapie
RNS – MCJ : Réseau National de Surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées
RT- QuIC : Real-Time Quaking Induced Conversion
SAF : Scrapie Associated Fibrills
sMCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique
SNC : Système nerveux central
vMCJ : Forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Table des matières

Introduction.....	18
I.1. Découverte Protéine Prion et maladie associée / Historique :	18
I.2. Physiopathologie	18
I.2.1. Gène <i>PRNP</i>	18
I.2.2. Protéine prion cellulaire (PrP ^C) :	19
I.2.2.1. Structure :.....	19
I.2.2.2. Fonctions protéiques :.....	21
I.2.3. Protéine prion anormale (PrP ^{Sc}) :	21
I.2.4. Conversion et répllication :	23
I.2.5. Phénomène de souche :	24
I.2.6. Perte de fonction et gain de toxicité :	24
I.3. Les Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST).....	25
I.3.1. Les ESST animales :	25
I.3.2. Les ESST humaines	26
I.3.2.1. La forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob :	26
I.3.2.1.1. Clinique :.....	26
I.3.2.1.2. Diagnostic neuropathologique et étude moléculaire :	26
I.3.2.1.3. Diagnostic probabiliste :	29
I.3.2.1.4. Nouvelles méthodes diagnostiques :	30
I.3.2.1.5. Susceptibilité génétique :	30
I.3.2.1.6. Sous-types moléculaires et souches	30
I.3.2.2. Les formes génétiques d'ESST humaine	32
I.3.2.2.1. Diagnostic.....	32
I.3.2.3. Les ESST humaines acquises.....	34
I.3.2.3.1. Diagnostic :	34
I.3.2.3.2. Surveillance sanitaire :	34
I.4. Réseau National des Maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées :	36
II. ETUDE	37
II.1. Introduction :	37
II.2. Méthodes :	37
II.2.1. Patients atteints de MCJ sporadique :	37
II.2.2. Données Cliniques.....	38
II.2.3. Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) :	38
II.2.4. Électro-encéphalographie :	39
II.2.5. Analyse du LCS :	39
II.2.6. Étude du gène <i>PRNP</i>	39
II.2.7. Sous-types moléculaires :	39
II.2.8. Données anatomopathologiques :	39
II.2.9. Analyses statistiques :	39
II.3. RÉSULTATS :	40
II.3.1. Démographie :	40
II.3.2. Durée de la maladie :	40
II.3.3. Symptômes	42
II.3.4. Données IRM	45
II.3.5. Données EEG :	46

II.3.6. Analyses du LCS :	46
II.3.7. Gène <i>PRNP</i> :	47
II.3.8. Sous-Types Moléculaires :	47
II.3.9. Données Neuropathologiques	47
III. DISCUSSION :	48
III.1. Généralités	48
III.2. Signes Cliniques :	49
III.3. Investigations paracliniques et sensibilité :	49
III.4. Analyse de la temporalité :	50
III.5. Considérations Thérapeutiques	51
IV. Conclusion	52
Références bibliographiques	53
Annexes	56
Serment d'Hippocrate	62

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma de la structure du gène PRNP(Acevedo-Morantes and Wille, 2014). Les mutations présentées ici sont les plus connues, responsables de formes génétiques d'ESST humaines.....	19
Figure 2 : Schéma de la structure primaire de la protéine prion (Acevedo-Morantes, 2014). 19	
Figure 3 : Schéma de la structure tertiaire de la protéine Prion (Acevedo-Morantes, 2014). Les chaînes glucidiques liées à l'Asn 181 (bas) et 197 (haut) sont présentées en rose. L'ancre GPI en C-terminal est présentée en vert.	20
Figure 4 : Schéma illustrant les différences de conformations tertiaires de la Protéine Prion "cellulaire » et de la forme "scrapie"	22
Figure 5 : Modèles théoriques de conversion de la PrPc en PrPsc . (a) : modèle catalytique. (b) : modèle nucléation-polymérisation (Soto et Saborio 2001).....	23
Figure 6 : (A) : Cortex Frontal sain en coloration HSE. (B) : Spongiose au niveau du cortex frontal dans une sMCJ (Aguzzi et al, 2001). (C) : Cortex frontal sain en immunomarquage de la GFAP. (D) : Gliose astrocytaire chez un patient atteint de sMCJ. (E) : Cervelet sain en coloration HSE. (F) : Perte neuronale de la couche des grains du cervelet chez un patient atteint de sMCJ. (G) : Accumulation périneuronale anormale de la PrP (marquage à l'anticorps anti 12F10). (H) : Marquage d'une plaque Kuru par l'anticorps anti 12F10 (Ironsides et al., 2017).....	27
Figure 7 : Typage moléculaire de la MCJ par Western Blot : Western Blot des fragments PrPres issus du clivage de PrPsc par la protéinase K, chez des individus atteints par une sMCJ, vMCJ et ESB. Sa migration à 19 kDa correspond au type 2. Ce type est séparé en 2A (sMCJ) et type 2B (vMCJ). Ils sont distingués par la prédominance de la forme biglycosylée (flèche rouge) dans le type 2B (Watson et al., 2021).....	28
Figure 8 : Diagramme d'évolution des critères diagnostiques probables de la sMCJ depuis 1992 (Denouel et al, 2023).....	29
Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients présentant une sMCJ certaine ou probable selon l'âge de début des signes	41
Figure 10 : Diagramme en barre des fréquences de signes cliniques présents au début de la maladie dans chaque groupe d'âge. * : p-value obtenue par test de Fisher < 0,05	42
Figure 11 : Diagramme en barre des fréquences de signes cliniques présents en fin de maladie dans chaque groupe d'âge. * : p-value obtenue par test de Fisher < 0,01	43
Figure 12 : Diagramme en barre de la fréquence des signes cliniques présents au diagnostic chez les patients jeunes et âgés. * : p-value obtenue par test de Fisher < 0,01	44
Figure 13 : Diagramme en barre de la répartition des hypersignaux de Diffusion et FLAIR cérébraux chez les patients présentant une IRM anormale, pour chaque groupe d'âge. * : p-value obtenue par test de Fisher < 0,01	45
Figure 14 : Diagramme en barre de la proportion de patients avec un diagnostic de sMCJ ayant eu un EEG par groupe d'âge. La portion en couleur pleine présente la proportion de ces patients présentant un EEG caractéristique de MCJ, dit « périodique ».	46

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau présentant les différentes Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles animales connues, et leurs caractéristiques	25
Tableau 2 : Tableau des caractéristiques des différents sous-types moléculaires de Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. Les données épidémiologiques concernent la population française (Denouel et al, 2023). Le sous-type moléculaire est défini par le polymorphisme au codon 129 : MM pour une homozygotie méthionine, VV pour une homozygotie valine, et MV pour une hétérozygotie. Le type 1 ou 2 est défini par la migration en western Blot de la PrP ^{res} . L'appellation MV2K est expliquée par la présence de plaques de type Kuru à l'examen anatomopathologique.....	31
Tableau 3 : Tableau des ESST génétiques chez l'Homme, et leurs principales caractéristiques	33
Tableau 4 : Tableau des formes acquises des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles humaines.....	35
Tableau 5 : Tableau de la répartition des génotypes au codon 129 dans chaque groupe d'âge.....	47

Introduction

I.1. Découverte Protéine Prion et maladie associée / Historique :

Le terme « Prion » (pour Proteinaceous infectious particles) est utilisé par Stanley Prusiner, en 1982 (1), après avoir isolé pour la première fois la protéine infectieuse responsable des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST). Ces dernières sont décrites pour la première fois au XVIII^e siècle, chez l'animal, avec l'identification de la « tremblante du mouton » (2), puis chez l'Homme en 1920, grâce à la contribution de Gerhardt Creutzfeldt et Alfons Maria Jakob. Par la suite, les études de transmissibilité de la scrapie du mouton (3), la découverte du Kuru en Papouasie Nouvelle-Guinée dans les années 1950 (4), la transmission expérimentale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob aux primates (5) ont permis de définir le caractère transmissible de ces maladies, sans en mettre en évidence l'agent vecteur.

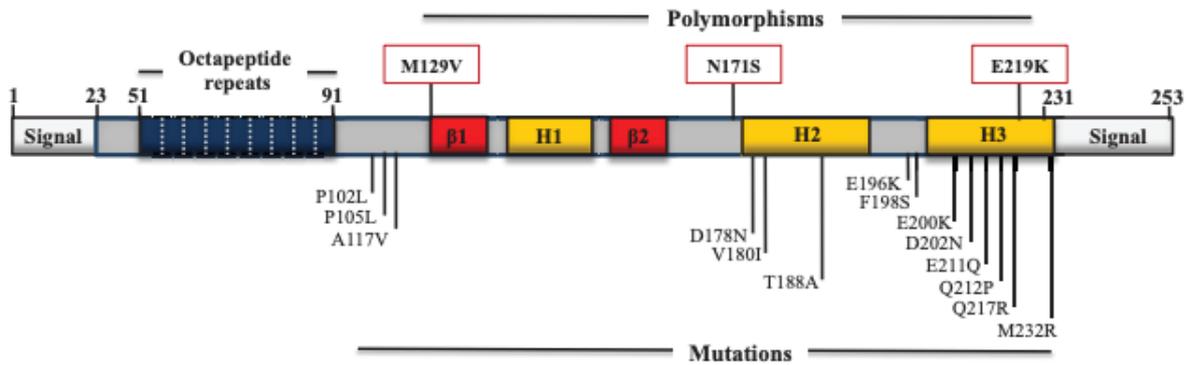
En 1982, les travaux de Prusiner lui permettent de formuler l'hypothèse du prion, qui marque alors un tournant dans la compréhension des ESST. Cette hypothèse est celle d'un agent infectieux particulièrement résistant, notamment à la protéolyse induite par la protéinase K, et ayant une taille plus petite encore que les agents infectieux connus jusqu'alors. Prusiner propose le terme « prion », pour définir ce nouvel agent infectieux, qu'il suppose uniquement protéique.

L'ensemble des ESST peut alors être défini par son vecteur infectieux, le prion. La forme humaine la plus fréquente de ces maladies sera appelée : maladie de Creutzfeldt-Jakob.

I.2. Physiopathologie

I.2.1. Gène *PRNP*

La protéine prion est codée par un unique gène, noté *PRNP* chez l'Homme, *Prnp* chez la souris. Ce gène, séquencé par Weissmann et son équipe en 1985 (6), est présent dans beaucoup d'espèces animales (mammifères, oiseaux, amphibien). Ce gène, codant la PrP^c (protéine prion cellulaire), est porté par le bras court du chromosome 20 chez l'Homme, et est composé de deux exons (dont un seul code pour la protéine prion), séparés d'introns, et d'un promoteur (Figure 1). Ce gène est le siège de nombreux polymorphismes, notamment celui du codon 129 (entre une méthionine et une valine), ainsi que de mutations, pouvant être responsables de formes génétiques d'ESST (7). Il a été démontré que ce gène permet l'expression de la forme normale, dite « cellulaire » de la protéine prion, mais également de sa forme anormale, ou scrapie, notée PrP^{sc}.



1 to 9 Octapeptide repeat inserts
 [P(H/Q)GGG(-/G)TGQ]

Figure 1 : Schéma de la structure du gène PRNP(Acevedo-Morantes and Wille, 2014). Les mutations présentées ici sont les plus connues, responsables de formes génétiques d'ESST humaines

I.2.2. Protéine prion cellulaire (PrP^c) :

I.2.2.1. Structure :

La PrP^c est une glycoprotéine de 32-35 kDa, constituée d'une région N-terminale, non structurée, et d'une région C-terminale composée de trois hélices α et de deux feuillets β antiparallèles, d'une centaine d'acides aminés chacune (Figure 2). Les modifications post traductionnelles permettant l'obtention d'une protéine PrP^c mature sont réalisées dans le réticulum endoplasmique : suppression de peptides signaux de la région N-terminale et d'une séquence de 22 acides aminés dans la région C-terminale. Son ancrage à la surface externe de la membrane cellulaire est alors possible via une ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) ajoutée sur l'extrémité C-terminale. Cette forme mature de la protéine comporte 42 % d'hélices α et 3 % de feuillets β .

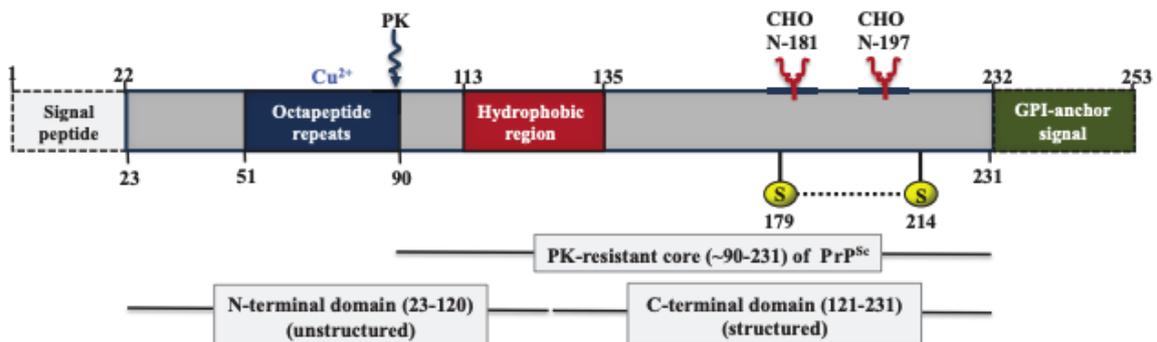


Figure 2 : Schéma de la structure primaire de la protéine prion (Acevedo-Morantes, 2014).

Le domaine N-terminal est flexible, situé entre les résidus 23 et 120 (8). Il contient une région de répétitions d'octapeptides, ayant une forte affinité avec les ions cuivre Cu^{2+} et une région hydrophobe contenant une séquence palindromique (AGAAAAGA), qui jouerait un rôle important dans le passage de la forme cellulaire à la forme scrapie PrP^{Sc} . Le domaine C-terminal est situé entre les résidus 121 et 231. Un pont disulfure entre les cystéines Cys178 et Cys213 peut se former pour connecter les hélices α et garantir la stabilité de la protéine PrP^{C} . Deux sites de glycosylation en position 181 et 197 permettent à la protéine d'exister sous trois formes : non glycosylée, monoglycosylée et biglycosylée (7).

Après quelques heures à la surface cellulaire, la protéine est dégradée. Elle est alors soit internalisée par endocytose puis dégradée dans le compartiment endolysosomal soit clivée par protéolyse entre les résidus 110 et 111. Les résidus sont alors rejetés dans le compartiment extracellulaire (8).

Cette PrP^{C} est largement exprimée dans le système nerveux central (SNC), à la surface des neurones, cellules gliales cérébrales et médullaires. L'intensité d'expression est variable, et particulièrement intense au niveau du néocortex, de l'hippocampe, du gyrus denté et du cervelet (9). De plus, cette expression semble varier dans le temps, avec une expression plus forte durant le développement par rapport à l'âge adulte (10). Ces données suggèrent une participation de la protéine PrP^{C} pour la croissance axonale. De manière plus annexe, et à des taux moindres, l'expression de cette protéine a été mise en évidence dans d'autres tissus (cardiaque, pancréas, foie) ou cellules (système immunitaire) (11).

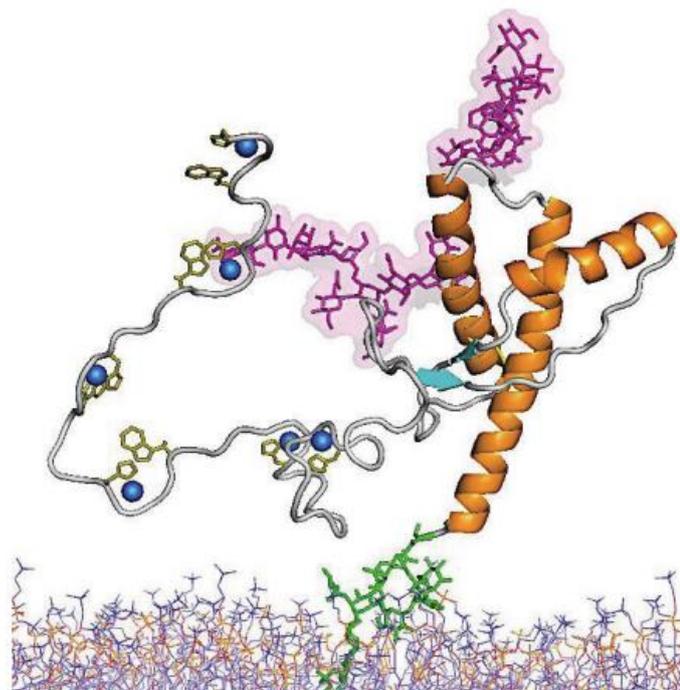


Figure 3 : Schéma de la structure tertiaire de la protéine Prion (Acevedo-Morantes, 2014). Les chaînes glucidiques liées à l'Asn 181 (bas) et 197 (haut) sont présentées en rose. L'ancrage GPI en C-terminal est présentée en vert.

I.2.2.2. Fonctions protéiques :

Les fonctions exactes de la protéine PrP^c sont mieux décrites depuis ces dernières années, mais restent incertaines. En effet, l'étude de souris Knock-out pour le gène Prnp, ne met pas en évidence d'anomalies physiologiques majeures, suggérant donc un rôle non essentiel, ou relayé par d'autres voies moléculaires.

La protéine PrP^c et certains de ses fragments, ont un rôle démontré (11,12) dans :

- La neuroprotection et excitabilité neuronale : à travers une régulation des récepteurs NMDA, AMPA, Kainate et m-Glutamate par les voies ERK1/2, PI3K/Akt, STI-1.
- La médiation de la réponse au stress : notamment à la réponse au stress induit par le réticulum endoplasmique faisant suite à une accumulation de protéine mal conformée, avec une balance entre l'induction de l'apoptose ou la survie cellulaire.
- La différentiation cellulaire et la neurogénèse, avec une régulation de l'expression du récepteur $\alpha 7nACh$ et NCAM, à travers les voies ERK1/2, PI3K/Akt et RhoA-ROCK.
- La maintenance de la myéline, via l'interaction entre la région N-terminale et le récepteur 126 couplé à une protéine G (GPR126), nouvellement connue en Adgrg6, induisant une activation de la voie cAMP.
- La régulation du rythme circadien, par une modulation de la synthèse de mélatonine.
- L'homéostasie des ions cuivre, avec un rôle de fixation de ces ions par les domaines en N-terminal.
- La régulation des taux de protéine Tau et β -amyloïde, via une réduction de l'activité de la β sécrétase 1, et de l'activation de la Fyn Kinase. De plus, les oligomères A β se fixent sur la portion N-terminale de la protéine prion, limitant leur accumulation toxique.
- La migration des cellules de Schwann
- L'homéostasie mitochondriale
- Le système immunitaire, en dehors du système nerveux central.

I.2.3. Protéine prion anormale (PrP^{sc}) :

La PrP^{sc} ou protéine prion « scrapie », est ainsi nommée depuis la description de la première maladie à prions décrite : la tremblante du mouton (13). Cette dernière se distingue de la PrP^c par ses propriétés biochimiques : elle n'est que partiellement soluble dans les détergents, et particulièrement résistante aux effets des protéases, avec une hydrolyse partielle uniquement après digestion par la protéinase K (14). Le produit de cette digestion partielle, appelé PrP^{res}, pesant de 27 à 30 kDa, correspond au fragment C-terminal. Il est capable de s'agréger en structures fibrillaires (*prion rods*). Ce résidu est défini par son profil électrophorétique sur Western Blot, où il peut apparaître sous forme non glycosylée, mono glycosylée ou bi glycosylée.

Alors qu'elle présente une structure primaire identique à la PrP^c, la PrP^{sc} présente des structures secondaire et tertiaire différentes, lui conférant sa résistance particulière aux protéases (Figure 4). Étudiée par méthode de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, la PrP^{sc} révèle une proportion plus élevée de feuillets β (43 %), lui conférant une structure β solénoïde à 4 brins (15). L'interaction des feuillets β dans la région C-terminale permet à ces monomères de s'assembler en trimères. Ces trimères forment alors des fibrilles grâce à des liaisons hydrogènes liant les feuillets β entre eux, pour finalement former des fibres amyloïdes. Elles sont un composant majeur des plaques amyloïdes, observées en microscopie électronique. Elles sont nommées « Scrapie associated fibrils » (SAF) et prion rods. Leur présence est un marqueur de la maladie à prions.

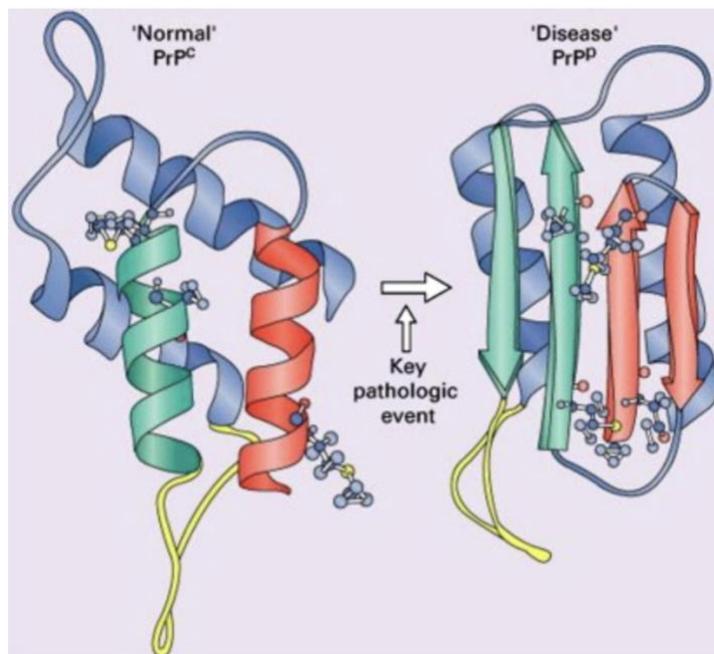


Figure 4 : Schéma illustrant les différences de conformations tertiaires de la Protéine Prion "cellulaire" et de la forme "scrapie"

I.2.4. Conversion et réplication :

Les conformations secondaire et tertiaire de la protéine pathologique résultent d'une transformation post-traductionnelle. Dans l'hypothèse « prion », la PrP^{Sc} agirait comme modèle sur lequel la PrP^C s'appuie pour s'enrichir en feuillets β par conversion de ses hélices α . Ce phénomène conduirait à la propagation de la structure PrP^{Sc}. La présence d'un cofacteur permettant cette interaction entre les deux conformations de la même protéine n'a pas été mise en évidence. L'hypothèse « prion » est confortée par :

- la résistance des souris dont le gène *Prnp* a été inactivé (knock-out) (16) ;
- le phénotype de maladie humaine développé par des souris transgéniques exprimant un gène *PRNP* avec une mutation D178N ou E200K (voir Tableau 3) et transmissible à d'autres souris exprimant un gène sauvage (17) ;
- la PMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification), méthode de réplication, reproduisant in vitro la conversion de la PrP^C en PrP^{Sc} (18).

Ce mécanisme de réplication n'est pas précisément connu, mais plusieurs modèles théoriques ont été avancés (Figure 5).

Parmi eux, le modèle « catalytique » suppose l'interaction de la PrP^C avec une forme partiellement dépliée et activée d'elle-même, la PrP^{*}. Cette forme résulterait d'interaction avec une protéine chaperonne X, ou d'une fluctuation de conformations aléatoires. Elle faciliterait un passage de la forme normale à la forme anormale de la protéine prion.

Le modèle dit « nucléation-polymérisation » également avancé, suppose que les monomères de PrP^{Sc}, instables, nécessiteraient l'agrégation de monomères de PrP^C pour se stabiliser. Les longs polymères ainsi créés se fragmenteraient de nouveau, créant plus de noyaux PrP^{Sc} et développant ainsi leur potentiel infectieux.

Le phénomène d'amplification est la conversion de la PrP^C endogène par la PrP^{Sc} exogène (ou infectieuse) ou endogène (mutée ou non) en PrP^{Sc}.

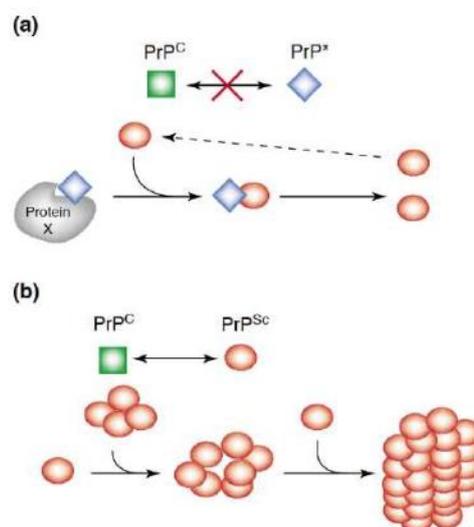


Figure 5 : Modèles théoriques de conversion de la PrPc en PrPsc . (a) : modèle catalytique. (b) : modèle nucléation-polymérisation (Soto et Saborio 2001).

I.2.5. Phénomène de souche :

La notion de souches de prions est introduite en 1973. Initialement suspectée sur des différences phénotypiques dans la tremblante de la chèvre (forme prurigineuse et somnolente) elle est par la suite étayée par la mise en évidence de différences neuropathologiques. Pour une espèce, une souche correspond à une conformation tridimensionnelle particulière de la protéine prion. Il est possible de les différencier par leurs propriétés biochimiques, leur niveau de glycosylation, leur mobilité électrophorétique. Chaque souche donne également des lésions anatomopathologiques propres, avec un degré de vacuolisation et une distribution spatio-temporelle cérébrale distinguable. A chaque souche correspond un phénotype, un temps d'incubation et une transmissibilité inter-espèces qui lui sont propres.

Il existe chez l'Homme une susceptibilité aux différentes souches, portée par le polymorphisme du codon 129.

I.2.6. Perte de fonction et gain de toxicité :

La physiopathologie de la mort cellulaire dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles est très étudiée, notamment in vitro. Les résultats doivent donc être considérés avec précaution, devant des conditions d'expérience qui pourraient ne pas correspondre aux situations physiologiques.

Une première hypothèse est la perte des fonctions de la protéine PrP^c, notamment celle de la protection contre l'apoptose induite par le stress oxydatif. Cependant les études portant sur les souris Knock-out pour *Prnp* vont à l'encontre de cette théorie, ne mettant pas en évidence pas de modifications physiologiques majeures (16).

L'autre approche est de reconnaître un caractère neurotoxique à la forme anormale de la protéine prion. La plupart des études moléculaires mettent en évidence un rôle pathogène de l'accumulation de protéines pré-fibrillaires, oligomériques. Leur agrégation induirait une mort cellulaire par apoptose. Certaines études suggèrent également que l'accumulation en larges plaques fibrillaires de ces protéines mal conformées serait un moyen de limiter leur toxicité.

De nombreux mécanismes menant à l'apoptose sont décrits : stress oxydatif, stress du réticulum endoplasmique, excitotoxicité, interruption de membrane par les oligomères, perturbation du potentiel membranaire, perturbation du transport calcique (11).

I.3. Les Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST)

Les ESST, ou maladie à prions, sont un groupe de maladies causées par un agent transmissible non conventionnel (ATNC), considéré maintenant comme étant le « prion ». Les spécificités de ces maladies, touchant l'Homme, comme les animaux, sont la transmissibilité inter et intra espèces, leur rareté, et leur longue période d'incubation asymptomatique avant une évolution rapide et fatale.

Sur le plan histologique, les caractéristiques retrouvées dans le cerveau sont une perte neuronale, une spongiose, une gliose astrocytaire, ainsi que des plaques amyloïdes dans certains cas.

I.3.1. Les ESST animales :

Le Tableau 1 présente les ESST animales les plus connues, les plus décrites et également les plus importantes sur le plan de la vigilance sanitaire (19).

Tableau 1 : Tableau présentant les différentes Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles animales connues, et leurs caractéristiques

ESST	Espèces atteintes	Date de découverte	Géographie	Transmission	Temps d'incubation
Tremblante du mouton	Ovins, Caprins	XVIII° s.	Diffuse mondialement	Horizontale	2 à 5 ans
Encéphalopathie Spongiforme (ES) bovine	Bovins	1985	Royaume-Uni puis Europe	Voie alimentaire (farine animale)	4 à 6 ans
Dépérissement chroniques des cervidés (CWD)	Cervidés	1967	Amérique du Nord, Europe du Nord	Horizontale, voie alimentaire	2 à 4 ans
ES du vison	Visons	1947	Amérique du Nord, Europe du Nord et de l'Est	Voie alimentaire	7 à 12 mois
ES féline	Félins	1990	Royaume-Uni, Irlande, Italie, Suisse et Lichtenstein	Voie alimentaire, transmission maternelle	Non connue
ES des primates	Macaques, lémurins	-	-	-	-
ES des dromadaires	Dromadaires	2018	Algérie		

I.3.2. Les ESST humaines

Elles se caractérisent par le développement d'une démence et de signes neurologiques divers, rapidement progressifs, conduisant au décès du patient atteint. Trois groupes se distinguent selon leur étiologie : la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (sMCJ), les formes génétiques et les formes acquises. Selon leur forme, les manifestations cliniques et l'évolution varient.

I.3.2.1. La forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob :

C'est la plus fréquente des maladies à prions humaines, représentant plus de 80 % des cas. Elle est également la première décrite chez l'Homme, en 1920 et 1921.

I.3.2.1.1. Clinique :

Les signes cliniques neurologiques apparaissent rapidement et peuvent comprendre :

- Une démence, caractérisée par des troubles intellectuels, des troubles de la mémoire, de reconnaissance, du langage, une désorientation temporo-spatiale.
- Des myoclonies : secousses musculaires rapides, involontaires, spontanées ou induites par des stimuli externes.
- Un syndrome cérébelleux, avec troubles de l'équilibre, une ataxie, troubles de la coordination des mouvements et de l'élocution.
- Des troubles visuels, pouvant correspondre à une simple gêne visuelle, des hallucinations, une cécité corticale, une agnosie visuelle ou une diplopie.
- Un syndrome pyramidal, avec des parésies, paralysies, une hypertonie ou des réflexes vifs et polycinétiques.
- Un syndrome extrapyramidal, marqué avec des tremblements, une rigidité plastique, une hypokinésie.
- Un mutisme akinétique. La maladie conduit le plus souvent à cet état d'inertie complète et de mutisme total.

Il est également noté certains signes précurseurs neurologiques de la maladie : un état dépressif, des troubles du sommeil, une anorexie ou une asthénie. Des crises d'épilepsie ou un état de mal épileptique peuvent également survenir. En moyenne, la durée d'évolution est de 7 mois.

I.3.2.1.2. Diagnostic neuropathologique et étude moléculaire :

Le diagnostic de certitude de la maladie est neuropathologique. Sa preuve histologique est apportée soit durant la vie du patient par biopsie, soit en post-mortem par autopsie.

Les lésions caractéristiques en sont une atrophie cérébrale macroscopique, une perte neuronale, une spongiose du neuropile (correspondant à une vacuolisation intra neuronale), une gliose astrocytaire et microgliale (correspondant à une prolifération astrocytaire), et dans 10 à 15% des cas, des plaques amyloïdes formées par une accumulation de PrP anormale (Figure 6).

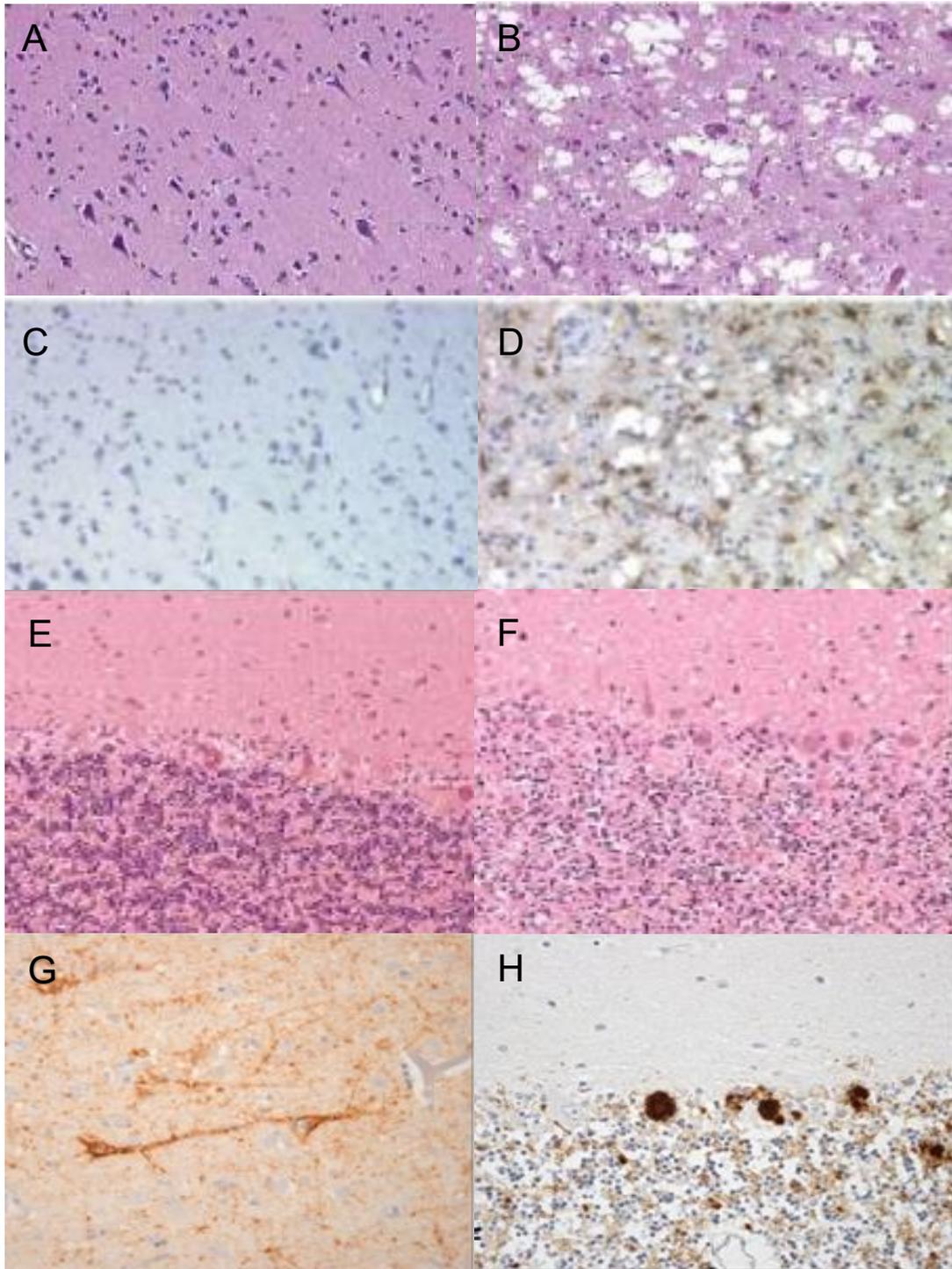


Figure 6 : (A) : Cortex Frontal sain en coloration HSE. (B) : Spongiose au niveau du cortex frontal dans une sMCJ (Aguzzi et al, 2001). (C) : Cortex frontal sain en immunomarquage de la GFAP. (D) : Gliose astrocytaire chez un patient atteint de sMCJ. (E) : Cervelet sain en coloration HSE. (F) : Perte neuronale de la couche des grains du cervelet chez un patient atteint de sMCJ. (G) : Accumulation périneuronale anormale de la PrP (marquage à l'anticorps anti 12F10). (H) : Marquage d'une plaque Kuru par l'anticorps anti 12F10 (Ironsides et al., 2017)

Le typage moléculaire se fait par l'étude de la migration en Western Blot de la PrP^{res} en fonction de son degré de glycosylation (Figure 7). La classification de Cleveland permet de distinguer le type 1, pour une migration à 21 kDa et le type 2A, pour une migration à 19 kDa. L'importance de la bande bi glycosylée permet de distinguer la forme sporadique (sMCJ), correspondant au type 2A, de la forme variante (vMCJ) correspondant au type 2B.

Enfin, il existe entre 12 et 44 % de patients atteints présentant une cooccurrence des types 1 et 2A chez les patients atteints de la forme sporadique de la maladie. On parle alors de cas dissociés.

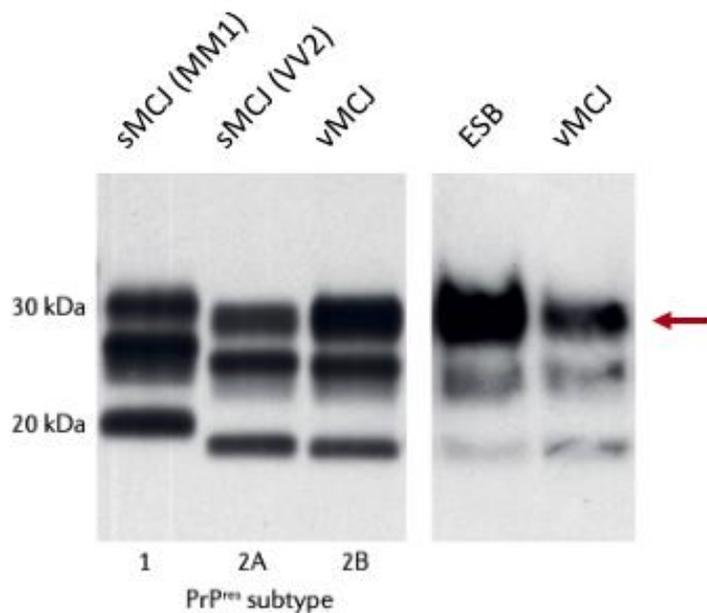


Figure 7 : Typage moléculaire de la MCJ par Western Blot : Western Blot des fragments PrP^{res} issus du clivage de PrP^{sc} par la protéinase K, chez des individus atteints par une sMCJ, vMCJ et ESB. Sa migration à 19 kDa correspond au type 2. Ce type est séparé en 2A (sMCJ) et type 2B (vMCJ). Ils sont distingués par la prédominance de la forme biglycosylée (flèche rouge) dans le type 2B (Watson *et al.*, 2021).

I.3.2.1.3. Diagnostic probabiliste :

Afin de pallier la difficulté de poser un diagnostic sans preuve histologique chez un patient atteint, des critères diagnostiques cliniques et paracliniques ont été définis. Ils ont été modifiés en 2017, afin notamment d'intégrer les techniques récentes de détection de la protéine prion anormale.

Ainsi les critères cliniques participant au diagnostic sont les troubles cognitifs rapidement progressifs, les myoclonies, les troubles visuels, le syndrome cérébelleux, le syndrome pyramidal et extrapyramidal, le mutisme akinétique.

Sur le plan paraclinique, l'EEG est dit « typique » en cas de présentation d'ondes périodiques. S'y ajouteront par la suite la détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS, les hypersignaux IRM en séquence de diffusion ou FLAIR sur les noyaux gris centraux ou en bandes corticales, et enfin un résultat positif de la technique de RT-QuIC (Real-Time Quaked Induced Conversion). L'évolution des critères diagnostiques au fil du temps est présentée dans la Figure 8.

Ces critères permettent chez un patient donné de poser le diagnostic de sMCJ probable, ou possible dans le cas où aucun examen complémentaire n'apporte d'argument en faveur de la maladie.

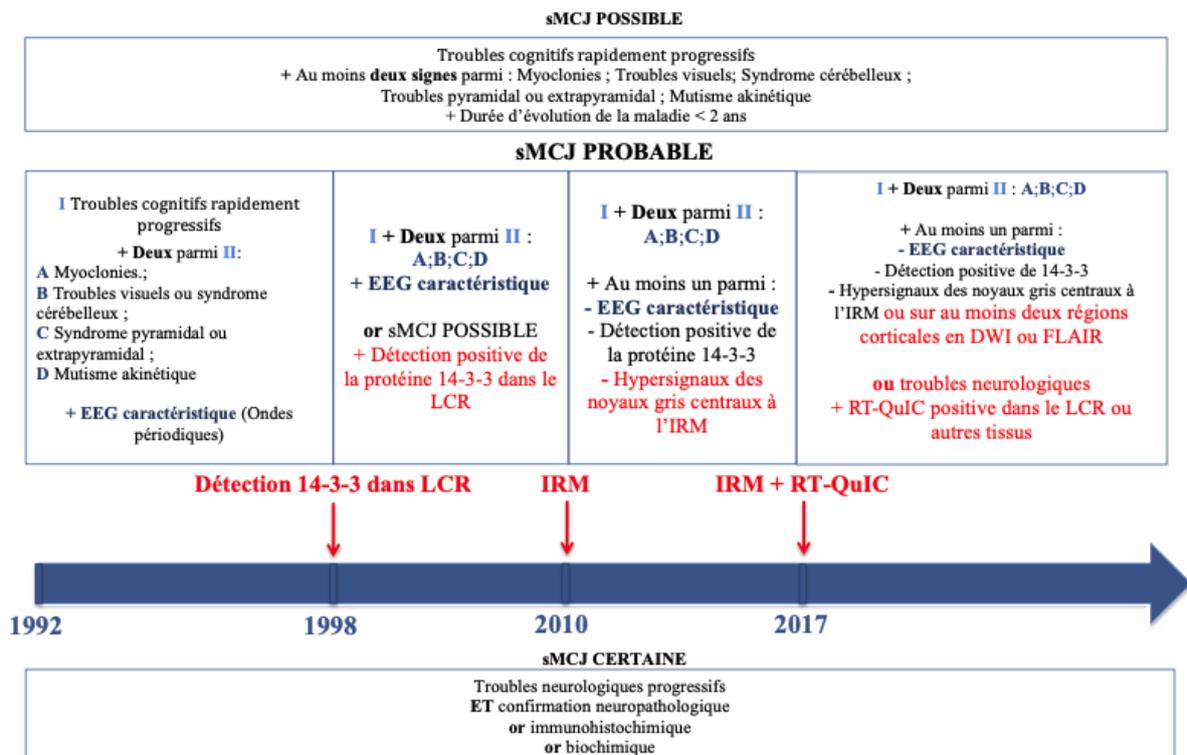


Figure 8 : Diagramme d'évolution des critères diagnostiques probables de la sMCJ depuis 1992 (Denouel et al, 2023).

I.3.2.1.4. Nouvelles méthodes diagnostiques :

Récemment, de nouvelles techniques de l'amplification de la PrP anormale ont vu le jour, permettant de réaliser avec plus de précision le diagnostic *ante-mortem* de la maladie. Elles se basent sur la capacité de la PrP anormale à induire l'agrégation de la PrP physiologique. Leur réalisation est possible à partir de LCS, de plasma ou d'urine.

- LA PMCA (Protein Misfolded Cyclic Amplification) :

Mise au point en 2001 (18), elle repose sur un mélange d'amorce de PrP^{sc} et de substrat en excès de PrP^c. Le mélange est soumis à des cycles de phase d'incubation (30 minutes) où la PrP^c est convertie en PrP^{sc}, puis de sonication (30 minutes). Durant cette phase, l'application d'ultrasons fragmente les noyaux formés, multipliant alors le nombre de noyaux d'agrégation. Cette méthode s'est révélée très efficace pour mettre en évidence la présence de très petite quantité de PrP^{sc}. Elle s'avère très sensible et spécifique dans le diagnostic de la vMCJ, mais pas celui de la sMCJ en raison du manque d'efficacité pour l'amplification de la PrP^{sc}.

- La RT-QuIC (Real Time Quaking Induced Conversion) :

Dérivée de la précédente technique, elle est décrite en 2008. La phase de sonication y est remplacée par une phase d'agitation à grande vitesse. Le substrat utilisé est une PrP recombinante. Son agrégation est suivie par la fluorescence en temps réel, grâce à l'ajout de Thioflavine T. En raison d'une spécificité proche de 100% et d'une sensibilité à 91% dans les formes sporadiques, son résultat a été inclus dans les critères diagnostics en 2017.

Peu efficace pour l'amplification en cas de vMCJ, elle constitue un autre moyen différencier les formes sporadiques des formes variantes de la maladie.

I.3.2.1.5. Susceptibilité génétique :

Le gène *PRNP* porte un polymorphisme Méthionine/Valine sur le codon 129. La population générale européenne présente une prévalence de 50% d'homozygotie pour ce codon, alors que les patients atteints d'une sMCJ présentent une surreprésentation d'homozygotie (80%), notamment pour la Méthionine. Cette homozygotie méthionine est donc un facteur de susceptibilité de survenue de la maladie, sans en être un facteur causal.

I.3.2.1.6. Sous-types moléculaires et souches

Dans la sMCJ, l'étude du polymorphisme du codon 129 et des propriétés biochimiques de la PrP^{res}, permettent de distinguer 6 sous-types moléculaires distinct : MM1, MV1, MM2, MV2, VV1, VV2. L'étude de leur transmissibilité chez la souris permet de distinguer 4 souches distinctes : M1, V2, V1, M2. Enfin l'étude des lésions anatomopathologiques induites chez les patients porteurs de la forme MM2 a permis de différencier la souche thalamique (MM2T) et la souche corticale (MM2C). Ces sous-types moléculaires et leurs caractéristiques sont présentés dans le

Tableau 2.

Concernant les cas dissociés, les sous-types MM1+2 et MM1 induisent les mêmes profils lésionnels. De même, les sous-types VV1+2 induisent un profil lésionnel de type VV2.

Du type moléculaire de la maladie dépendra également la valeur diagnostique des tests cliniques et paracliniques (EEG, IRM, protéine 14-3-3).

Tableau 2 : Tableau des caractéristiques des différents sous-types moléculaires de Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. Les données épidémiologiques concernent la population française (Denouel et al, 2023). Le sous-type moléculaire est défini par le polymorphisme au codon 129 : MM pour une homozygotie méthionine, VV pour une homozygotie valine, et MV pour une hétérozygotie. Le type 1 ou 2 est défini par la migration en western Blot de la PrP^{res}. L'appellation MV2K est expliquée par la présence de plaques de type Kuru à l'examen anatomopathologique.

Sous-Type Moléculaire	Souche	Prévalence parmi les sMCJ	Clinique	Durée moyenne d'évolution	Atteinte neuropathologique
MM1/MV1	M1	60%	Démence rapide, myoclonies, troubles visuels.	4 mois	Spongiose dans le lobe occipital. Atteinte striatum et thalamus
VV2	V2	15-20%	Syndrome cérébelleux inaugural, puis troubles cognitifs, myoclonies	6,5 mois	Dépôt de PrP ^{sc} homogène dans le cerveau, excluant le néocortex
MV2 (MV2K)		10%	Ataxie et troubles cognitifs en début de maladie.	17 mois	Présence de plaques type Kuru
VV1	V1	1%	Patient plus jeunes Troubles psychiatriques inauguraux	10 mois	Atteinte régions corticales et striatum
MM2T	M2 thalamique	5%	Insomnie, démence, ataxie, myoclonies, et troubles visuels et psychiatriques plus rares	16 mois	Atrophie thalamique, et atteinte moins prononcée du reste du cerveau
MM2C	M2 corticale		Atteinte intellectuelle isolée pendant plusieurs mois.		Atteinte des cortex et striatum, épargne du cervelet.

I.3.2.2. Les formes génétiques d'ESST humaine

La majorité des formes génétiques de maladie à prions humaines sont dues à des mutations ponctuelles, transmissibles sur le mode autosomique dominant. Il existe également des formes dues à des insertions dans le domaine des octapeptides de la partie N-terminale de la protéine prion.

Les manifestations cliniques diffèrent selon la mutation et pour la même mutation entre les membres d'une même famille atteinte. Ces formes génétiques sont présentées dans le Tableau 3.

I.3.2.2.1. Diagnostic

Un cas d'ESST génétique est défini comme probable si le patient suspect est atteint de troubles neuropsychiatriques progressifs, accompagné d'une mutation connue pathogène de *PRNP*, ou d'un antécédent familial d'ESST probable ou certaine chez un apparenté au premier degré.

Un cas d'ESST génétique est « certain », une fois le diagnostic d'ESST posé par l'étude anatomopathologique, et que le patient est porteur d'une mutation pathogène connue de *PRNP*, ou ayant un apparenté au premier degré chez lequel un diagnostic d'ESST probable ou certaine a été établi.

Tableau 3 : Tableau des ESST génétiques chez l'Homme, et leurs principales caractéristiques

ESST	Mutation	Données Cliniques		Anatomopathologie	
Maladie de Creutzfeldt Jakob génétique	E200K (> 50% des gMCJ)	Homozygotie méthionine au codon 129	Semblable au profil MM1		Caractéristiques semblables à la sMCJ, avec dépôts de PrP dans le cortex cérébelleux, et spongiose moins marquée dans les couches moléculaires. Absence de plaques de type Kuru
		Présence d'une valine au codon 129	Semblable au profil VV2		
	D178N	Si le codon 129 porté par le gène portant la mutation est une valine, profil semblable à la sMCJ. Patients jeunes, et évolution plus longue			
	Insertions de répétitions	Proche de sMCJ si insertions de moins de 4 paires de base (pb).			
	Délétions	Non pathogène			
Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker	P102L	Ataxie puis manifestations motrices et troubles intellectuels Début entre 30 et 60 ans, durée de quelques mois à années		Plaques amyloïdes multacentriques	Touchant principalement le cervelet
	A117V	Phénotypes très variables chez une même famille. Durée variable. Troubles de la personnalité et du comportement inauguraux.			Cortex, noyaux gris centraux et thalamus
	Y145X, F198S, Q217R	Comparable à la maladie d'Alzheimer. Évolution jusqu'à 21 ans.			Associée à neurodégénérescence fibrillaire (semblable à Alzheimer)
	Insertions de 192 pb	28 ans en moyenne. Troubles psychiatriques inauguraux. Évolution longue			Cortex cérébral
Insomnie Fatale Familiale	D178N sur un allèle avec une méthionine au codon 129	Début des signes de 40 à 60 ans		Perte neuronale sévère, gliose concentrée dans le thalamus Spongiose peu intense	
		Homozygotie Méthionine au codon 129	Troubles du sommeil et végétatifs, puis myoclonies, désorientation temporo-spatiale, hallucinations. Durée d'évolution plus courte		
		Hétérozygotie au codon 129	Signes visuels et ataxie, puis signes bulbaires. Signes végétatifs et hallucinations tardifs		



I.3.2.3. Les ESST humaines acquises

Les formes acquises des ESST humaines se déclarent après une contamination accidentelle, soit d'origine humaine, soit d'origine animale avec franchissement de la barrière d'espèce. Ces formes sont présentées dans le Tableau 4.

I.3.2.3.1. Diagnostic :

Les critères diagnostiques des formes iatrogènes comprennent la présence d'un syndrome cérébelleux progressif prédominant chez un patient ayant reçu un traitement par hormone de croissance hypophysaire d'origine humaine, soit par les critères d'ESST probable chez un patient ayant un antécédent d'exposition à un risque connu. Ces risques sont : un traitement par greffe de dure-mère humaine ou de cornée si le donneur était atteint d'une forme probable ou certaine de la maladie et l'exposition à des instruments de neurochirurgie préalablement utilisés chez un patient atteint d'ESST. Le cas certain de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène (iMCJ) est défini dès lors que le diagnostic certain d'ESST est posé chez un patient ayant une exposition connue.

Concernant les formes variantes, les critères diagnostic diffèrent. Un cas de vMCJ possible est défini par la présence de troubles neuropsychiatriques progressifs sur une durée de plus de 6 mois, avec au moins 4 signes parmi : l'apparition de troubles psychiatriques avant l'apparition des troubles neurologiques, de douleurs persistantes, d'une ataxie, de myoclonies, des chorées, d'une dystonie, d'une démence, d'un EEG non périodique au premier stade de la maladie. De plus, il ne doit pas y avoir de diagnostic différentiel possible, de risque iatrogène ou d'argument pour une forme génétique.

Si à ces critères s'ajoutent la présence d'hypersignaux bilatéraux des pulvinaux plus marqués que ceux du striatum à l'IRM, ou des troubles neuropsychiatriques progressifs, avec une biopsie des amygdales positive et une durée d'évolution de plus de 6 mois, le diagnostic de vMCJ sera probable. Le diagnostic certain ne sera posé qu'après analyse anatomopathologique.

I.3.2.3.2. Surveillance sanitaire :

Ces formes d'ESST acquises et leur description ont conduit à la prise de précautions sanitaires : la généralisation de l'hormone de croissance recombinante en 1985 ; l'emploi de dure-mère synthétiques depuis 1993 ; l'interdiction de l'utilisation de farine animale et la surveillance des animaux d'élevage, avec abattage de ceux atteints pour limiter la contamination par le prion bovin.

Dans la plupart des cas d'ESST acquises, il est observé une incubation et une durée d'évolution plus longue chez les patients présentant une hétérozygotie au codon 129. Ainsi, une seconde vague de cas de vMCJ hétérozygote est envisageable, justifiant la poursuite d'une surveillance active clinique et autopsique des cas suspects (20).

Tableau 4 : Tableau des formes acquises des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles humaines

ESST	Transmission		Données cliniques	Codon 129	Anatomopathologie
Kuru	Endocannibalisme dans la population native de Nouvelle Calédonie (peuple Foré). Découverte en 1950, cas jusqu'en 2009		Ataxie cérébelleuse et troubles moteurs, puis troubles intellectuels, myoclonies, astasie abasie, rigidité et syndrome bulbaire. Puis mutisme akinétique. Durée d'évolution < 1 an.	Durée d'incubation plus longue si hétérozygotie (jusqu'à 50 ans)	Spongiose, perte neuronale, prolifération astrocytaire et plaques amyloïdes, dites de « type Kuru ». Prédominance dans le cortex cérébelleux et les régions sous corticales.
MCJ latrogènes	Contamination cérébrale ou juxta cérébrale	Greffe de dure-mère, de cornée, instruments de chirurgie non suffisamment décontaminés.	Symptômes identiques à ceux de la sMCJ	Hétérozygotie est un facteur de résistance, et d'incubation plus longue	Très variable
	Contamination périphérique	Traitement par hormone de croissance, gonadotrophines (Australie), culots globulaires issus de patients décédés de vMCJ (Grande-Bretagne)	Ataxie cérébelleuse, puis troubles intellectuels, myoclonies, troubles moteurs, visuels puis mutisme akinétique		
Forme variante (vMCJ)	Contamination inter-espèces par les bovins	Épidémie dans les années 1990 suite à l'épidémie d'ESB au Royaume-Uni	Signes psychiatriques et douleurs, puis signes classiques après quelques mois (ataxie, syndrome pyramidal, troubles moteurs, intellectuels, myoclonies). Mutisme akinétique en fin de maladie.	Homozygotie Méthionine chez tous les cas recensés (excepté un au Royaume-Uni).	Présence de protéine prion dans les tissus périphériques Plaques amyloïdes de type Kuru (cortex, noyaux gris centraux, cervelet), entourées de vacuoles, appelées « <i>plaques florides</i> ». Migration de la bande non glycosylée à 19 kDa, et prédominance de la forme bi glycosylée, définissant le type 2B.

I.4. Réseau National des Maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées :

Après l'apparition des premiers cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes, à la suite d'un traitement par hormone de croissance en France, et l'inquiétude concernant la transmissibilité de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine à l'Homme, le « réseau national des Maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées » (RNS-MCJ) a été créée en France dès 1992. L'activité de surveillance s'articule autour d'une base de données sécurisée recueillant les données démographiques (dates de naissance et décès, lieu de naissance), cliniques (date de début des signes et durée de la maladie, diagnostic final, signes de début et de fin), paracliniques (résultats d'examens complémentaires inclus dans les critères diagnostiques de la maladie), génétiques (génotype du codon 129 du gène *PRNP*, présence ou non d'une mutation), neuropathologiques (diagnostic de forme) et biochimiques (présence d'un résidu PrPres dans le cerveau et typage moléculaire) pour la grande majorité des cas suspects.

Les cas suspects sont signalés principalement par les cinq laboratoires de biochimie réalisant la détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide cébrospinal (LCS) mais également directement par les neurologues chargés du RNS-MCJ, ou par la déclaration obligatoire faite aux Agences Régionales de Santé (ARS). Ainsi, tous les cas inclus dans le réseau de surveillance sont considérés comme des patients suspects d'ESST jusqu'à l'obtention du diagnostic final. Chaque mois, le nombre de nouveaux cas probables et certains d'ESST après classement par étiologie, est mis à jour sur le site de Santé Publique France.

Ce réseau français de surveillance est inclus dans le réseau européen (EuroCJD) depuis 1993. EuroCJD a permis de décrire la variante de la MCJ (vMCJ) et d'en définir les critères diagnostiques.



II. ETUDE

II.1. Introduction :

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), est une maladie à prions humaine, létale, caractérisée par une démence rapidement progressive, des troubles neuropsychiatriques ainsi que des troubles moteurs et de coordination.

Les maladies à prions sont définies par l'accumulation et la propagation d'une protéine prion mal conformée et transmissible. La distribution et la nature des agrégats protéiques dans le tissu cérébral diffèrent selon l'étiologie. Les maladies à prions sont un groupe hétérogène, différant par leur étiologie : génétique, iatrogène, sporadique, zoonotique.

A ce jour, la forme sporadique de ces maladies est la plus fréquente (85%), avec une incidence mondiale de 1 à 2 cas par millions d'habitants par an (21), qui a tendance à augmenter ces dernières années. Une surveillance continue reste nécessaire pour repérer de nouvelles formes de ces maladies et prendre des mesures de santé publique adaptée.

Les formes sporadiques MCJ sont connues pour avoir un pic d'incidence entre 60 et 80 ans. Cependant, elles ont été observées chez des patients plus jeunes ou plus âgées. Leur rareté a conduit à un manque de connaissances sur les potentielles particularités cliniques et paracliniques des formes pouvant apparaître aux âges extrêmes. En 2022, Tam et al. ont publié une étude portant sur 46 patients de moins de 50 ans, présentant une MCJ sporadique probable ou certaine, issus du réseau de surveillance britannique (22). Cette étude a permis de préciser certaines spécificités cliniques de ces patients jeunes et notamment une plus haute fréquence des troubles comportementaux et psychiatriques et des céphalées. Elle soulignait un rôle important de l'IRM et plus limité de la RT-QuIC dans le diagnostic des MCJ sporadiques du sujet jeune.

L'étude présentée ici a pour but de décrire sur les plans clinique, paraclinique, génotypique et histologique les patients jeunes (≤ 50 ans), mais aussi âgés (≥ 90 ans) issus du réseau de surveillance français, avec un diagnostic certain ou probable de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.

II.2. Méthodes :

II.2.1. Patients atteints de MCJ sporadique :

Les données cliniques et paracliniques sont issues du réseau de surveillance français, pour les patients ayant présenté les premiers signes de la maladie entre le 01/01/1992 et le 31/10/2019. Seuls les cas de diagnostic certain et probable sont examinés. Les patients sont séparés en deux groupes : les patients jeunes, avec un âge de début des signes inférieur ou égale à 50 ans, et les patients âgés, avec un âge de début supérieur ou égal à 90 ans. Certaines de leurs caractéristiques seront comparées à une population de patients témoins, âgés strictement de plus de 50 ans et de moins de 90 ans durant la même période.

II.2.2. Données Cliniques

Les données cliniques des patients jeunes et âgés sont recueillies à partir du dossier clinique conservé dans les locaux du réseau de surveillance. Le dossier clinique est composé de différents questionnaires comme la déclaration obligatoire, la demande de détection de la protéine 14-3-3, des rapports d'examens cliniques des neurologues et médecins référents de chaque patient, des comptes rendus d'hospitalisation, des données recueillies par les neurologues du RNS-MCJ (compte-rendu de consultation, courriers, mails, résumés des entretiens téléphoniques avec la famille des patients).

Les symptômes de présentation de la maladie sont réunis en différentes classes : troubles psychiatriques et du comportement ; démence rapidement progressive ; troubles visuels ; myoclonies ; syndrome pyramidal ; syndrome extrapyramidal ; syndrome cérébelleux ; mutisme akinétique ; troubles du sommeil ; épilepsie ; douleurs diffuses ; mouvements anormaux ; troubles végétatifs ; troubles de la mémoire ; troubles de la marche ; troubles de l'équilibre ; troubles du langage. Le détail des signes cliniques décrits dans chacune de ces classes est détaillé en Annexe 2.

En raison du grand nombre de patients témoins, il n'est pas possible de revenir au dossier source, et les données cliniques sont résumées en 7 catégories seulement utilisées par le réseau national de surveillance pour la classification des cas : démence rapidement progressive, syndrome cérébelleux, syndrome extrapyramidal, mutisme akinétique, myoclonies, syndrome pyramidal, troubles visuels.

A chaque signe clinique observé chez un patient est associée la date de début de ce signe. Elle correspond à la date de début rapportée, ou à défaut par la première mention datée de ce signe. La date du diagnostic correspond à la date de sa première évocation, ou de pose du diagnostic de sMCJ chez un patient donné. A défaut, si le diagnostic n'est pas suspecté avant le décès du patient, elle correspond à celle du décès, ne prenant pas en compte les délais d'interprétation des examens complémentaires *post-mortem* permettant le diagnostic. La latence diagnostique correspond aux nombres de jours séparant la date du début des signes de la maladie, et la date du diagnostic. La durée d'évolution de la maladie est définie par le nombre de jours qui séparent la date du début des signes et la date de décès. En cas de patients perdus de vue, la date de décès correspond à la dernière mention d'observation du patient en vie.

II.2.3. Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) :

Les données d'IRM sont fournies par les hôpitaux, neurologues et médecins référents de chaque patient, et transmises au réseau de surveillance sous forme de comptes rendus d'imageries, de réponse à un questionnaire, ou de données déclaratives. Une IRM est considérée positive si elle comporte un hypersignal en séquence de diffusion ou FLAIR compatible avec le diagnostic de MCJ : cortical en ruban, des ganglions de la base (putamen et noyau caudé) et du thalamus. Les dates de réalisation d'IRM sont recueillies. La « positivation » d'une IRM chez un patient donné est définie par le passage d'une IRM initiale considérée comme négative, à une IRM considérée comme positive chez un patient. La latence de « positivation » est le nombre de jours séparant la date de début des signes de la maladie et la date d'une première IRM considérée positive chez un patient ayant déjà eu une IRM négative dans son suivi.

II.2.4. Électro-encéphalographie :

Les données des électro-encéphalogrammes (EEG) sont recueillies par le réseau de surveillance, et pouvant prendre un aspect « périodique », « pseudopériodique », « ralenti » ou « normal ». Sont considérés comme positifs pour le diagnostic de sMCJ les EEG prenant un aspect « périodique » uniquement. La date de réalisation d'EEG est également recueillie.

II.2.5. Analyse du LCS :

Les échantillons de LCS ont été obtenus par ponction lombaire dans l'hôpital référent du patient. Les recherches de la protéine 14-3-3 ont été réalisées dans les cinq laboratoires partenaires en France (Lariboisière, Lyon, Montpellier, Bordeaux, Reims). Les résultats de cette recherche sont classés comme « fortement positif », « positif », « faiblement positif », « douteux » ou « négatif ». Sont considérées comme positives pour le diagnostic de MCJ les détections fortement positives, positives et faiblement positives.

Les réalisations de RT-QuIC ont été faites dans le laboratoire de l'unité INSERM 1127 à la Salpêtrière.

II.2.6. Étude du gène *PRNP*

L'étude du gène *PRNP* de la protéine prion a été réalisée dans le service de biochimie de Lariboisière chez les patients dont le consentement a été recueilli directement ou auprès de la personne de confiance désignée. Elle a permis de déterminer le polymorphisme au codon 129. Chaque patient pouvait être homozygote méthionine (MM), ou valine (VV) ou hétérozygote (MV).

II.2.7. Sous-types moléculaires :

Pour les cas confirmés par autopsie ou biopsie, le résidu PrP^{res} est étudié par Western Blot, après utilisation de la protéinase K. Le type de résidu est classé en « type 1 », « type 2 », ou « cooccurrence » des deux types.

S'il est connu, l'association avec le polymorphisme du codon 129 de *PRNP* permet de classer les patients par sous-types moléculaires : MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2, MM1(+2), MV1(+2) et VV1(+2).

II.2.8. Données anatomopathologiques :

Les données neuropathologiques des patients ayant été biopsiés ou autopsiés sont fournies par le réseau national de neuropathologie. Elles permettent de définir le diagnostic de MCJ comme certain, et d'étudier une éventuelle pathologie cérébrale associée.

II.2.9. Analyses statistiques :

Python 3.11.5 (23,24) et Excel 16.77.1 ont été utilisés pour les calculs statistiques et création de diagrammes et courbe de survie, avec les bibliothèques Pandas 2.0.3 (25); NumPy 1.24.3 ; Matplotlib 3.9.2 et SciPy 1.11.1. Les variables catégorielles sont comparées avec un test exact de Fisher ou un test direct des proportions. Les tests de Fisher multiples sont réalisés avec correction de Bonferroni appliquée sur la p-value. Les données paramétriques sont comparées par un test U de Mann-Whitney. Les courbes de survie sont comparées avec la méthode de Kaplan Meier. Les analyses statistiques sont bilatérales avec un niveau de significativité fixé à 0,05.

II.3. RÉSULTATS :

II.3.1. Démographie :

Durant la période d'observation de 28 ans (du 01/01/1992 au 31/10/2019), 2988 patients ont présenté une MCJ sporadique certaine ou probable. Parmi eux, 102 (3,38%) patients jeunes, et 12 (0,4%) patients âgés.

Dans le groupe des patients jeunes, 69 (68%) avaient un diagnostic certain (vs 48% dans la population témoin de 2874 individus, $p\text{-value} < 0,001$), les 33 autres avaient un diagnostic probable. Le sexe ratio des patients jeunes était égal à 0,72 (43/59) ne différant pas de celui de la population témoin égal à 0,80 (1276/1598, $p\text{-value} = 0,66$).

Dans le groupe de patients âgés, 6 avaient un diagnostic certain et 6 un diagnostic probable, sans différence avec la population témoin ($p\text{-value} = 0,88$). Le sexe ratio était de 0,5 (4/8), sans différence avec la population témoin ($p\text{-value} = 0,44$).

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des patients jeunes, témoins et âgés (*) : différence significative avec les patients témoins ($p\text{-value} < 0,05$) (**) différence significative entre les groupes de patients jeunes et âgés

		≤ 50 ans	50 – 90 ans	≥ 90 ans
n		102	2874	12
	Hommes	42 (43)	1276 (44)	4 (33)
	Femmes	59 (58)	1598 (56)	8 (67)
Diagnostic	Certains (%)	69 (68)*	1375 (48)	6 (50)
	Probable(%)	33 (32)	1499 (52)	6 (50)
Durée d'évolution de la maladie (médiane et interquartile) en mois		7 (4 – 17)*	4 (2 – 7)	2 (1 – 3)*
Latence	au diagnostic (en jours)	92 (61 – 205)**		31 (12 – 69)**
	à la notification (en jours)	141 (78 – 243)*	102 (69 – 178)	93 (47 – 139,5)

II.3.2. Durée de la maladie :

Chez les patients jeunes, la médiane de survie est de 7 mois, significativement plus longue que celle des patients témoins (médiane de 4 mois, $p\text{-value} < 0,001$). Chez les patients âgés, cette médiane de survie est de 2 mois, significativement plus courte que celle des patients témoins ($p\text{-value} < 0,01$) [Figure 9].

La latence au diagnostic est évaluée que pour les patients jeunes et âgés. Elle est significativement plus longue (médiane = 92 jours) chez les patients jeunes que chez les patients âgés (médiane = 31 jours) ($p\text{-value} < 0,01$) [Annexe 3].

La médiane de latence à la notification est de 141 jours chez les patients jeunes. Elle diffère significativement de celle des patients témoins (102 jours) et des patients âgés (93 jours) ($p\text{-value} < 0,001$).

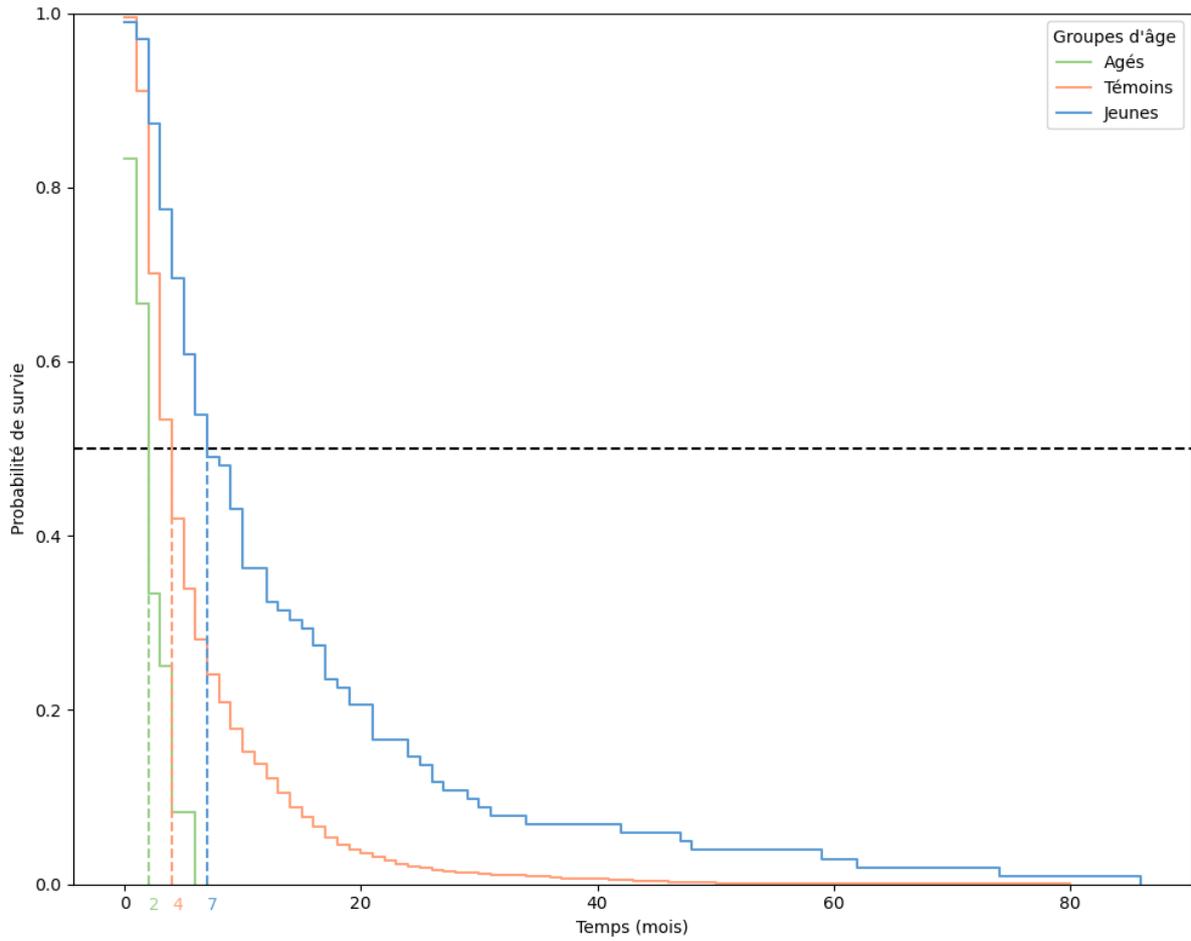


Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier des patients présentant une sMCJ certaine ou probable selon l'âge de début des signes

II.3.3. Symptômes

Les signes cliniques de début de la maladie ont été recueillis pour 61% des patients jeunes, et pour 67% des patients témoins. Ils ont été recueillis pour tous les patients âgés.

En début de maladie, il est observé une moins grande proportion de patients jeunes présentant un mutisme akinétique comparé aux patients témoins (4% contre 23%, $p\text{-value} < 0,05$). Il n'est pas mis en évidence d'autre différences significatives entre les groupes sur les signes présents au début de la maladie.

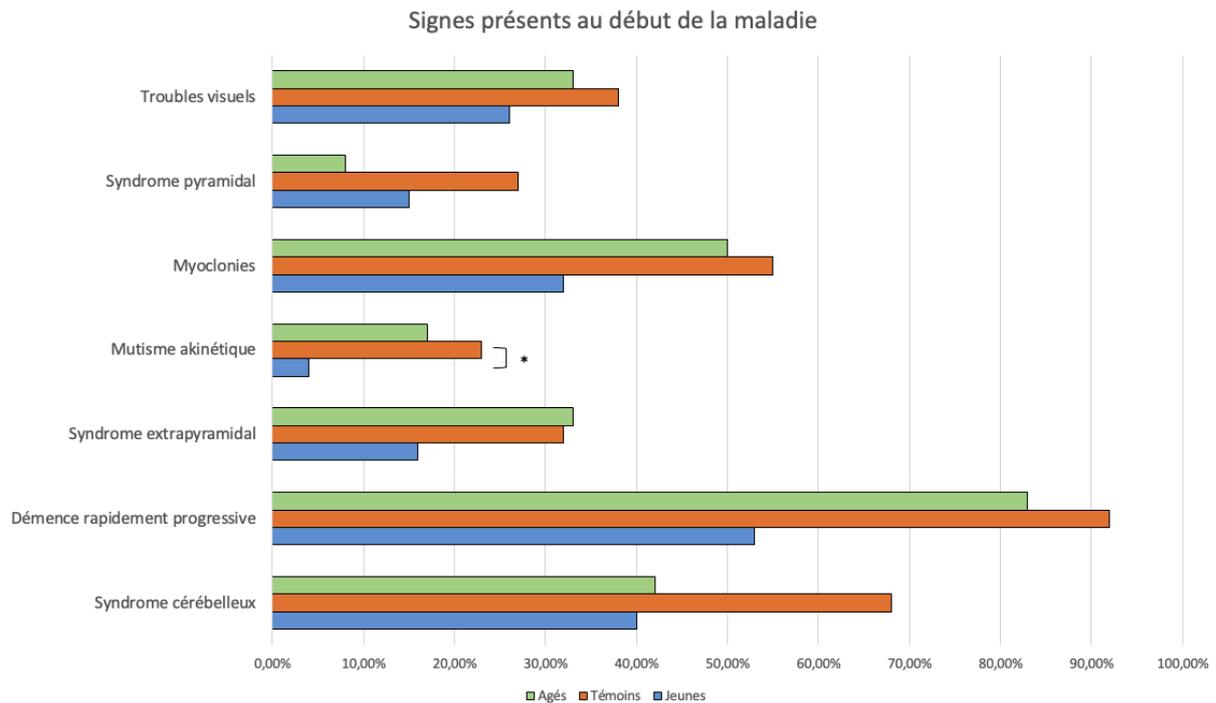


Figure 10 : Diagramme en barre des fréquences de signes cliniques présents au début de la maladie dans chaque groupe d'âge. * : $p\text{-value}$ obtenue par test de Fisher $< 0,05$

Les signes cliniques présents en fin de maladie sont connus pour tous les patients jeunes et âgés. Ils manquent pour 5 patients témoins. En fin de maladie, les patients jeunes présentaient plus souvent un syndrome pyramidal que les patients témoins (69% contre 42%, $p\text{-value} < 0,01$). Ils présentaient plus souvent un syndrome extrapyramidal (62% contre 45%, $p\text{-value} < 0,01$) que les patients témoins et plus souvent un syndrome cérébelleux (84% contre 72%, $p\text{-value} < 0,01$) et âgés (25%, $p\text{-value} < 0,01$) [Figure 11].

Les patients âgés présentaient moins souvent un syndrome cérébelleux que les patients témoins ($p\text{-value} < 0,01$).

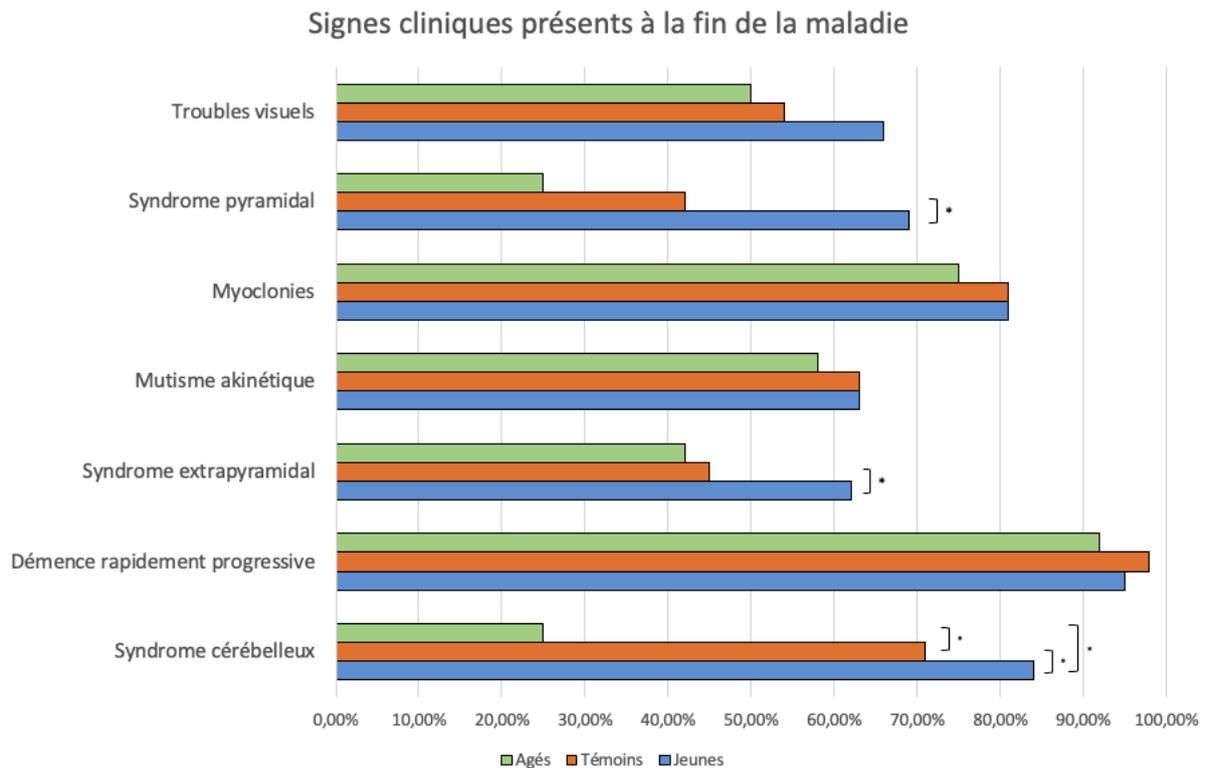


Figure 11 : Diagramme en barre des fréquences de signes cliniques présents en fin de maladie dans chaque groupe d'âge. * : $p\text{-value}$ obtenue par test de Fisher $< 0,01$

Les signes cliniques présents au diagnostic sont précisés pour les patients jeunes et âgés dans la Figure 12. Les données cliniques au diagnostic ont été recueillies pour tous les patients. La totalité des patients âgés présentaient un syndrome démentiel au diagnostic, contre 37% chez les patients jeunes ($p\text{-value} < 0,01$). De même, les patients âgés présentaient plus de myoclonies que les jeunes au diagnostic (91 % contre 40%, $p\text{-value} < 0,01$).

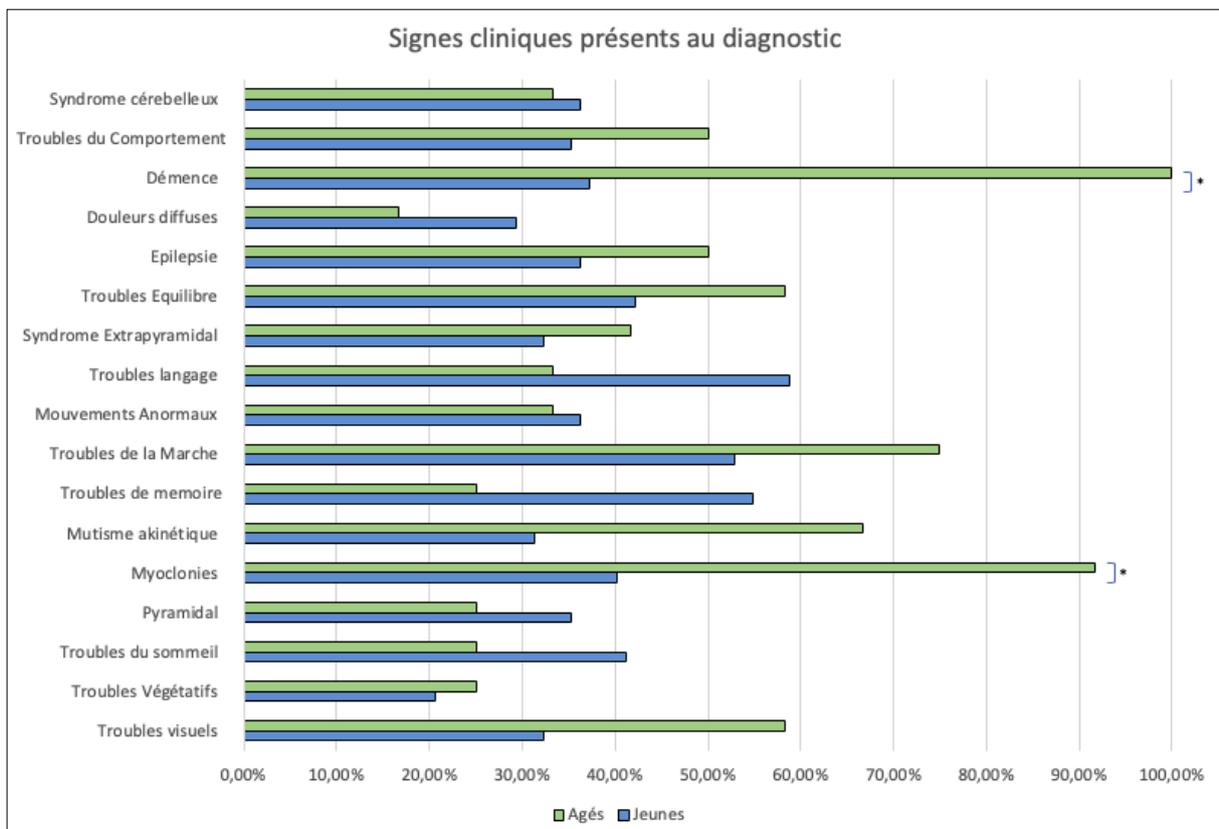


Figure 12 : Diagramme en barre de la fréquence des signes cliniques présents au diagnostic chez les patients jeunes et âgés. * : $p\text{-value}$ obtenue par test de Fisher $< 0,01$

II.3.4. Données IRM

Un total de 151 IRM a été réalisé chez 95 patients jeunes, 10 chez 9 patients âgés, et 2084 patients témoins ont eu une IRM durant leur suivi. Une plus grande proportion de patients jeunes a eu une IRM au cours du suivi, par rapport aux patients témoins (92% contre 72%, $p\text{-value} < 0,01$). Il n'y a pas de différence significative concernant la proportion de patients présentant au moins une IRM pathologique entre les patients jeunes, témoins et âgés (respectivement 71%, 76% et 56%).

On note également que parmi les 67 patients jeunes présentant au moins une IRM pathologique durant leur suivi, 11 ont présenté initialement une IRM non pathologique, avec une médiane de « positivation » de l'imagerie de 122 jours (interquartile : 96-272,5).

La localisation des atteintes IRM est détaillée dans la Figure 13. Les patients jeunes présentaient une plus grande fréquence d'hypersignaux que les patients témoins au niveau du putamen (44% contre 28%, $p\text{-value} < 0,01$) et du thalamus (25% contre 12%, $p\text{-value} < 0,01$). Il n'existait pas de différence significative de répartitions des lésions entre les patients âgés et jeunes, ni entre les patients âgés et témoin.

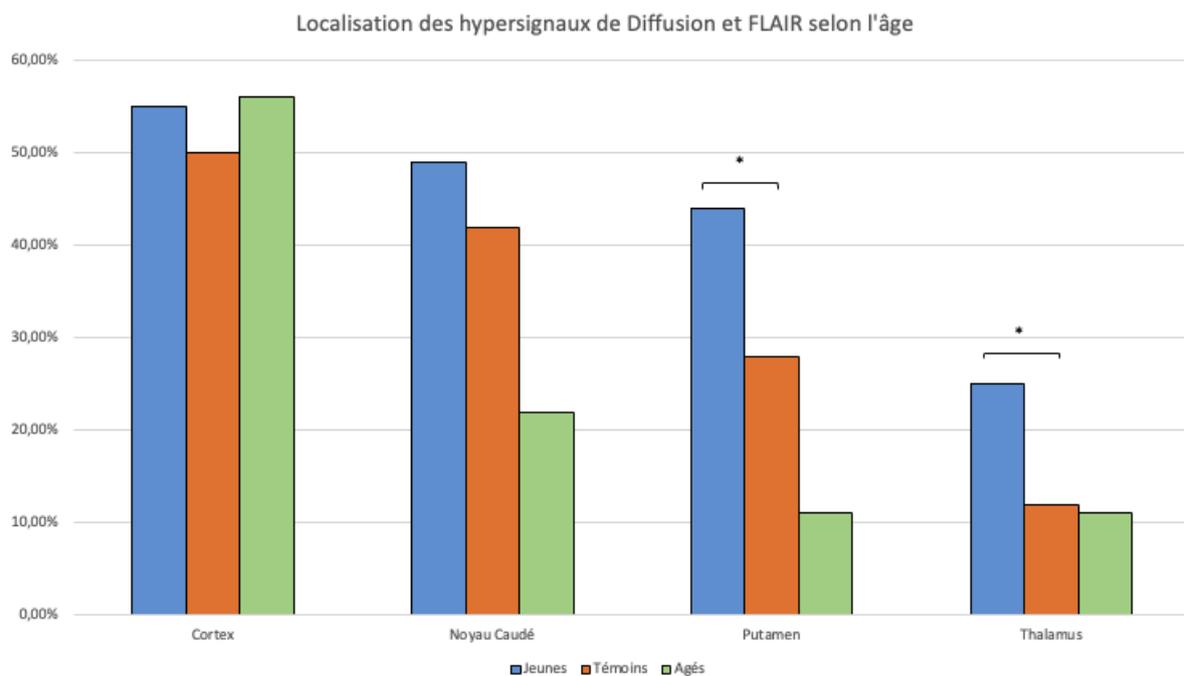


Figure 13 : Diagramme en barre de la répartition des hypersignaux de Diffusion et FLAIR cérébraux chez les patients présentant une IRM anormale, pour chaque groupe d'âge. * : $p\text{-value}$ obtenue par test de Fisher $< 0,01$

II.3.5. Données EEG :

Les proportions de patients ayant eu un EEG durant leur suivi ne différaient pas statistiquement : 101/102 chez les patients jeunes ; 2774/2874 chez les patients témoins ; et 12/12 chez les patients âgés. Parmi eux, 25% des patients jeunes, 33% des patients témoins et 25% des patients âgés ont présentés un EEG positif [Figure 14].

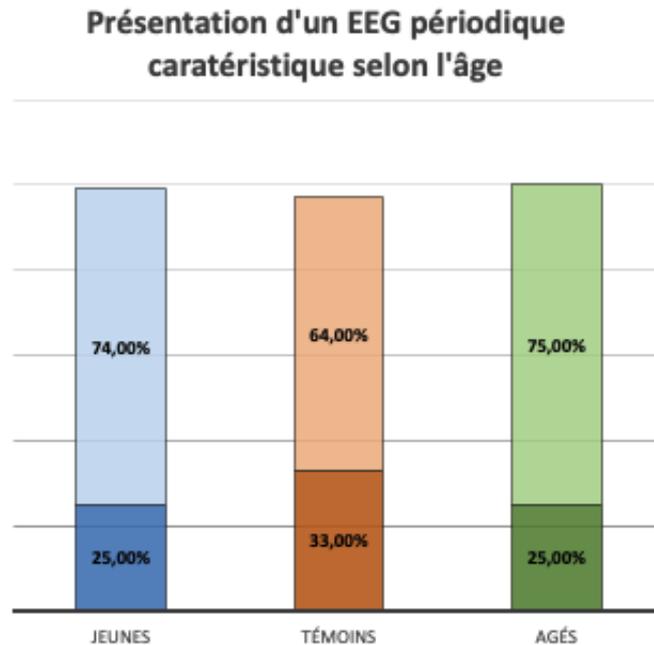


Figure 14 : Diagramme en barre de la proportion de patients avec un diagnostic de SMCJ ayant eu un EEG par groupe d'âge. La portion en couleur pleine présente la proportion de ces patients présentant un EEG caractéristique de MCJ, dit « périodique ».

II.3.6. Analyses du LCS :

Une ponction lombaire a été faite pendant le suivi pour 99/102 patients jeunes, 2599/2874 patients témoins et 10/12 patients âgés. Une recherche de protéine 14-3-3 dans le LCS a été faite pour 90% des patients jeunes et 75% des patients âgés ayant eu une ponction lombaire. Les ponctions lombaires rapportées dans le groupe témoin correspondent à la recherche de la protéine 14-3-3. La détection de la protéine 14-3-3 était positive chez 85 patients jeunes (96%) contre 2149 (83%) chez les patients témoins ($p\text{-value} < 0,05$). Cette proportion ne différait pas des deux autres groupes dans la population âgée (89%).

Parmi les patients ayant une détection positive de la protéine 14-3-3, 5 patients jeunes et 184 témoins avaient préalablement présenté une recherche négative. La médiane de latence de « positivation » de ce marqueur clinique était de 115 jours (interquartile : 107-279) chez les patients jeunes et de 134 (73-229) jours chez les patients témoins [Annexe 4].

La RT-QuIC a été réalisée chez un seul patient jeune avec un résultat positif, et chez 137 patients témoins avec 111 résultats positifs.

II.3.7. Gène *PRNP* :

Le séquençage et l'analyse du gène *PRNP* ont été réalisés chez 85 % (87/102) des patients jeunes, soit significativement plus que chez les patients témoins (65%, 1868/2874, p -value < 0,001). Ces techniques ont été réalisées chez 5 des 12 patients âgés (42%), sans différence significative avec les deux groupes précédents.

La répartition des génotypes du codon 129 est précisée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Tableau de la répartition des génotypes au codon 129 dans chaque groupe d'âge.

Profil PRNP connus	Jeunes (n=87)	Contrôles (n=1868)	Âgés (n=5)
MM (%)	45 (52)	1108 (59)	4 (80)
MV (%)	20 (23)	408 (22)	1 (20)
VV (%)	22 (25)	352 (19)	0 (0)

II.3.8. Sous-Types Moléculaires :

Le western Blot du résidu PrP^{res}, a été plus réalisé chez les patients jeunes (85%), que chez les patients témoins (33%, p -value < 0,001) et les patients âgés (50%, p -value < 0,01). Malgré sa réalisation, son résultat n'est pas précisé chez deux patients jeunes.

Le sous-type moléculaire complet (incluant identification du Type Parchi du résidu PrP^{res} au Western Blot et le polymorphisme au codon 129) est davantage connu chez les patients jeunes (50%) que chez les patients témoins (23%) (p -value < 0,001). Il est connu chez 3 patients âgés (25%). Les résultats sont détaillés en Annexe 5.

Il existe une plus grande proportion de patients avec une souche MM2 chez les patients jeunes comparés aux patients témoins (14% contre 7%, p -value < 0,01). Il semble également exister une plus grande fréquence du sous-type VV1 chez les jeunes en comparaison aux témoins (6% contre 1%, p -value = 0,06) sans que cette différence ne soit statistiquement démontrée.

II.3.9. Données Neuropathologiques

La confirmation neuropathologique du diagnostic est plus fréquente chez les patients jeunes que chez les patients témoins. Il en est de même pour la réalisation d'une biopsie (9% contre 1%, p -value < 0,0001). Aucune biopsie n'a été réalisée chez les patients âgés.

Il est parfois décelé à l'autopsie une pathologie associée. Ainsi chez les patients âgés, 5 sur 6 présentaient des lésions de maladie d'Alzheimer, dont 2 avec une angiopathie amyloïde. Chez les patients jeunes, 4 des 69 patients présentaient des lésions associées : Gayet-Wernicke pour un patient et Alzheimer pour trois, associés dans un cas avec une angiopathie amyloïde, et dans un autre avec une synucléinopathie limitée au tronc cérébral.

III. DISCUSSION :

III.1. Généralités

Notre étude montre que les caractéristiques de la MCJ sporadique chez les patients jeunes sont différentes des patients témoins. Pour les patients âgés, aucune différence n'a pu être mise en évidence en raison de leur faible nombre. La faible représentation des patients âgés s'explique par le faible nombre de personnes dans cette tranche d'âge. Selon l'INSEE, sur la période d'étude, les moins de 50 ans représentaient 65,75% de la population française (0,087 cas / million de patients à risque), les 50- 90 ans 33,43% (4,9 cas / million), et les plus de 90 ans, moins de 1% (0,836 cas par million). D'autre part, la sMCJ est une maladie rare (21).

Cette étude portant sur des données recueillies pendant 28 ans est l'étude nationale européenne incluant le plus grand nombre de patients, jeunes ou âgés. Cependant, le nombre de patients est faible, surtout pour les patients âgés avec 12 cas recueillis, expliquant le manque de puissance pour les comparaisons statistiques.

Nous retrouvons ici une relation significative entre l'âge au début des symptômes et la durée d'évolution de la maladie, déjà décrite (22,26,27). Ainsi l'évolution est plus longue de trois mois chez les patients jeunes par rapport aux patients témoins. Cette relation est également vraie chez les patients âgés qui présentent une évolution plus courte, concordant avec les résultats britanniques et allemands (28,29). Ce résultat peut être mis en relation avec une plus forte prévalence des cas MM2 qui ont une durée d'évolution longue (30–32). La prévalence plus forte de ce sous-type moléculaire chez les jeunes avait déjà été évoquée (29), elle est ici démontrée. Notre étude semble également manquer de puissance pour affirmer une plus grande proportion de sous-type VV1 chez les patients jeunes, eux aussi associé à une durée de vie plus longue.

La survie plus longue chez les patients jeunes pourrait être liée à d'autres facteurs : des réserves cognitives plus importantes, une résistance plus forte aux événements intercurrents, comme les infections, un emploi plus fréquent d'assistance médicale à l'alimentation (par sonde nasogastrique) et à la respiration (ventilation non-invasive). Ces assistances médicales, particulièrement employées au Japon pour des raisons culturelles (33,34), y expliquent des survies plus longues (médiane de 15 mois) chez les patients atteints de MCJ sporadique, tous âges confondus (35,36).

La latence au diagnostic chez les patients jeunes est plus longue que chez les patients âgés dans notre étude. Cette relation avait déjà été décrite dans l'étude allemande de Karch et al. (29). Elle peut s'expliquer par un tableau plus typique chez les patients âgés, conduisant à un diagnostic plus rapide. La date de diagnostic n'étant pas disponible chez les patients témoins, nous avons comparé les latences à la notification, qui se sont avérées plus longues chez les patients jeunes. Cette nouvelle donnée témoignerait de la difficulté pour les cliniciens d'évoquer un tel diagnostic devant un tableau moins typique. Elle rappelle aussi la nécessité d'éliminer les diagnostics différentiels avant d'évoquer une sMCJ au pronostic sombre chez un patient jeune. Notons que la latence au diagnostic (médiane à 3 mois chez les patients jeunes) reste du même ordre que précédemment décrite (4,8 mois) dans la population britannique (22).

III.2. Signes Cliniques :

Les patients jeunes présentent moins fréquemment un mutisme akinétique au début de la maladie que les patients témoins. Contrairement à ce qui avait été décrit jusqu'à présent (28), ils présentent plus de syndrome pyramidal, de syndromes extrapyramidaux et de syndromes cérébelleux en fin de maladie que les patients témoins. Ces données sont nouvelles.

Les patients âgés présentent moins de syndrome cérébelleux que les patients témoins et jeunes en fin de maladie. Cette donnée est cohérente avec l'étude britannique récente (28). A la date de suspicion diagnostique, les patients âgés présentent une plus grande proportion de myoclonies, et de syndrome démentiel. Ces résultats avaient déjà été décrits (28,29).

Si de nombreuses équipes s'accordent sur les signes cliniques étudiés dans la MCJ sporadique (22,26,28,28,35,38), Tam et al. les ont détaillé davantage chez les patients jeunes (22). C'est pour cette raison que nous sommes revenus au dossier source afin d'étudier précisément la présentation clinique des patients jeunes et âgés. Cependant nous n'avons pas observé de différence entre les patients jeunes et âgés. Le manque de puissance dû au faible nombre de patients âgés pourrait en être une explication. Les céphalées, décrites comme un symptôme initial fréquent chez les patients jeunes en début de maladie au Royaume-Uni (22), ne le sont pas dans notre étude. Il en est de même pour les troubles du langage, les troubles de la marche, et les troubles de mémoire, bien que leur fréquence soit comparable dans les populations jeunes françaises et britanniques.

III.3. Investigations paracliniques et sensibilité :

Dans cette étude, la sMCJ avant 50 ans est rare, avec un patient jeune pour presque 30 patients témoins. Les données d'imagerie, de recherche de protéine 14-3-3, de polymorphisme du codon 129, de sous-types moléculaires et de confirmation neuropathologique du diagnostic de sMCJ étaient significativement plus disponibles chez les patients ayant présenté un début des signes avant ou à 50 ans. Cette différence s'explique probablement par la difficulté à poser un tel diagnostic chez un patient d'âge jeune, mais aussi par l'évolution plus lente de la maladie, permettant la réalisation de davantage d'exams paracliniques durant le suivi du patient et de proposer peut-être plus facilement une confirmation diagnostique par autopsie. Cette différence de disponibilité des données paracliniques n'apparaît pas dans les études précédemment citées.

La sensibilité de l'IRM ne diffère pas significativement entre les trois groupes (de 56 à 76%). Elle est inférieure à celle décrite dans les cohortes anglaises, japonaises et allemandes (de 80 à 91%). La tendance à la moins bonne sensibilité chez les patients âgés, décrite sur la cohorte britannique, n'a pu être mise en évidence avec un degré de significativité suffisant. Chez les patients jeunes, il y a une plus grande fréquence d'hypersignaux au niveau du thalamus et du putamen, déjà décrit en 2014 par Karch et al.

La sensibilité de l'EEG, avec la présence d'ondes lentes triphasiques périodiques, est globalement faible (25 à 33%). Il n'existe pas de différence selon l'âge sur cette étude. La sensibilité de cet examen pour le diagnostic rapportée dans la littérature varie selon les pays et les études de 25% dans la population anglaise en 2024 (28), à 97% dans la population japonaise en 2010 (36). La difficulté dans l'interprétation des résultats EEG provient de la définition de la positivité. L'EEG typique et participant au diagnostic de MCJ est l'observation d'ondes triphasiques périodiques, nous n'avons pas considéré d'autres aspects EEG comme participant au diagnostic, pour rester en accord avec la littérature internationale. Cependant l'études des dossiers de patients disponibles met en évidence que si l'EEG ne prend pas cet aspect typique, il permet tout de même aux cliniciens en charge du patient de suspecter le diagnostic. Le recueil déclaratif des données EEG concernant les patients suspects en France est alors plus nuancé, incluant les aspects « pseudopériodiques » et « ralentis ». L'analyse fine de l'EEG et de son évolution au cours de la maladie, comme présentée par Ravindranadh et al. (39) pourrait permettre d'augmenter la sensibilité et d'obtenir une meilleure contribution au diagnostic.

La sensibilité de la détection de la protéine 14-3-3 est plus importante chez les patients jeunes que chez les patients témoins. C'est la première fois qu'une telle différence est présentée. Le faible effectif des patients âgés ne permet pas de conclure pour cette tranche d'âge. On note une différence importante de recherche de prion par la méthode RT-QuIC dans la population française par rapport à la population britannique (22). Ajoutée en 2017 aux critères diagnostiques de la MCJ sporadique, elle est réalisée à hauteur de 80% chez les patients britanniques, contre 5% dans la cohorte française. Cette différence majeure s'explique par la réalisation conditionnelle de cet examen en France, réservée aux formes atypiques de la maladie, aux patients en réanimation ou ayant une détection de la protéine 14-3-3 ininterprétable en raison d'une pathologie associée (40).

Le recours à la biopsie diagnostique au cours de la vie du patient est plus important chez les patients jeunes que chez les patients témoins ou âgés (9% contre 1%). Ces données sont peu détaillées dans la littérature. La biopsie permet cependant de lever un doute diagnostique (41), certaines équipes proposant même des arbres d'investigations incluant son recours (42).

III.4. Analyse de la temporalité :

Les délais de « positivation » de l'IRM et de la protéine 14-3-3, n'ont pour autre but que de participer à la description clinique et paraclinique, avec précision de la temporalité d'apparition des différents marqueurs de la maladie. Ces approches, largement diffusées aujourd'hui, depuis les travaux de Boesenberg et al en 2005 (26), permettent aux cliniciens de pouvoir se repérer dans la progression d'une maladie dont le diagnostic de certitude n'est souvent porté qu'après le décès du patient. Ces repères permettront des décisions médicales et un accompagnement éclairé.

III.5. Considérations Thérapeutiques

Il n'existe à ce jour aucun traitement de la MCJ sporadique, ni d'aucune autre maladie à prion. Cependant, l'utilisation de différents traitements rapportés chez les patients jeunes et âgés marque le caractère de « diagnostic d'exclusion », que prend ce diagnostic, et la difficulté des cliniciens à ne pouvoir proposer aucun traitement. Ces « possibilités thérapeutiques » sont parfois permises par la mise en évidence d'auto-immunité chez les patients (43–46). L'explication pathophysiologique de cette immunité acquise serait l'immunisation contre des antigènes du système nerveux central, relâchés dans les suites d'un processus de lyse neuronale, dont l'élévation de la protéine Tau est un marqueur. Les encéphalites auto-immunes restants un diagnostic différentiel important des maladies humaines à prions, le test thérapeutique par immunomodulateur reste une possibilité, en cas d'argument biologique consistant (47).

Enfin, la recherche thérapeutique reste active dans les ESST, malgré des résultats décevants (48). Elle reste également guidée par les études descriptives des populations atteintes, pour cibler les populations d'intérêt, comme actuellement pour l'étude de sécurité de l'ION717 (49). Aussi, la recherche se base sur les progrès scientifiques médicaux, avec notamment la description récente d'un système antigénique KANNO, basé sur le gène de la protéine prion (50).

IV. Conclusion

Notre étude met en évidence une évolution plus longue de la MCJ sporadique chez les patients jeunes. En cause, la plus grande proportion des sous-types MM2 et peut-être VV1, mais également des prises en charge plus « invasives » chez les patients jeunes, avec un recours plus fréquents aux techniques de suppléance des fonctions vitales. Les patients jeunes présentent des signes cliniques et paracliniques différents des patients témoins : moins de mutisme akinétique en début de maladie, et plus fréquemment un syndrome pyramidal, un syndrome extrapyramidal et un syndrome cérébelleux en fin de maladie, des atteintes du putamen et du thalamus sur l'IRM plus fréquentes et une détection de la protéine 14-3-3 plus sensible. Par ailleurs, notre étude ne permet pas de retrouver les récents résultats britanniques chez les patients jeunes. En effet, les céphalées et les troubles psychiatriques ne peuvent être décrits ici comme des symptômes initiaux fréquents.

Nous démontrons également que la MCJ sporadique se présente sous sa forme plus typique chez les sujets âgés, avec une démence rapidement progressive et des myoclonies très fréquentes, dès le stade du diagnostic, et notamment plus fréquentes que chez les patients jeunes. Nous rapportons ici 12 cas de patients âgés, malgré une surveillance sur 28 ans. Ce recrutement s'explique par le faible nombre de personnes dans cette tranche d'âge en France. Il ne saurait s'expliquer par un défaut de diagnostic, ce dernier étant facilité par les formes cliniques typiques.

Références bibliographiques

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 9 avr 1982;216(4542):136-44.
2. Scrapie I. Transmission and Pathogenesis - PubMed [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649434/>
3. EXPERIMENTAL TRANSMISSION OF SCRAPIE TO RATS - PubMed [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14072925/>
4. Hornabrook RW. Kuru. *Contemp Neurol Ser*. 1975;12:71-90;294.
5. Espana C, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Lock K. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to the patas monkey (*Erythrocebus patas*) with cytopathological changes in in vitro cultivated brain cells. *Intervirology*. 1976 1975;6(3):150-5.
6. Kretzschmar HA, Stowring LE, Westaway D, Stubblebine WH, Prusiner SB, Dearmond SJ. Molecular cloning of a human prion protein cDNA. *DNA Mary Ann Liebert Inc*. août 1986;5(4):315-24.
7. Acevedo-Morantes CY, Wille H. The Structure of Human Prions: From Biology to Structural Models — Considerations and Pitfalls. *Viruses*. 20 oct 2014;6(10):3875-92.
8. Atkinson CJ, Zhang K, Munn AL, Wiegmanns A, Wei MQ. Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein. *Prion*. 2016;10(1):63-82.
9. McLennan NF, Rennison KA, Bell JE, Ironside JW. In situ hybridization analysis of PrP mRNA in human CNS tissues. *Neuropathol Appl Neurobiol*. oct 2001;27(5):373-83.
10. Adle-Biassette H, Verney C, Peoc'h K, Dauge MC, Razavi F, Choudat L, et al. Immunohistochemical Expression of Prion Protein (PrPC) in the Human Forebrain During Development. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1 juill 2006;65(7):698-706.
11. Castle AR, Gill AC. Physiological Functions of the Cellular Prion Protein. *Front Mol Biosci*. 2017;4:19.
12. Kovač V, Čurin Šerbec V. Prion Protein: The Molecule of Many Forms and Faces. *Int J Mol Sci*. 22 janv 2022;23(3):1232.
13. Parry HB. Scrapie: a transmissible and hereditary disease of sheep. *Heredity*. févr 1962;17:75-105.
14. McKinley MP, Prusiner SB. Ultrastructural Studies of Prions. In: Chesebro BW, éditeur. *Transmissible Spongiform Encephalopathies: Scrapie, BSE and Related Human Disorders* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1991 [cité 2 août 2024]. p. 75-91. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-76540-7_5
15. Baskakov IV, Caughey B, Requena JR, Sevillano AM, Surewicz WK, Wille H. The prion 2018 round tables (I): the structure of PrP^{Sc}. *Prion*. 15 janv 2019;13(1):46-52.
16. Steele AD, Lindquist S, Aguzzi A. The Prion Protein Knockout Mouse. *Prion*. 2007;1(2):83-93.
17. Jackson WS, Borkowski A, Faas H, Steele A, King OD, Watson N, et al. Spontaneous generation of prion infectivity in fatal familial insomnia knock-in mice. *Neuron*. 27 août 2009;63(4):438-50.
18. Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature*. 14 juin 2001;411(6839):810-3.
19. Aguilar-Calvo P, García C, Espinosa JC, Andreoletti O, Torres JM. Prion and prion-like diseases in animals. *Virus Res*. 2 sept 2015;207:82-93.
20. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(6):362-79.

21. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis.* janv 2020;20(1):e2-10.
22. Tam J, Centola J, Kurudzhu H, Watson N, MacKenzie J, Leitch M, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in the young (50 and below): 10-year review of United Kingdom surveillance. *J Neurol.* févr 2023;270(2):1036-46.
23. van Rossum G. Python reference manual. 1 janv 1995 [cité 7 juill 2024]; Disponible sur: <https://ir.cwi.nl/pub/5008>
24. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python. In 2010. p. 56-61.
25. Reback J, McKinney W, jbrockmendel, Bossche JV den, Augspurger T, Cloud P, et al. pandas-dev/pandas: Pandas 1.0.1 [Internet]. Zenodo; 2020 [cité 7 juill 2024]. Disponible sur: <https://zenodo.org/records/3644238>
26. Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, et al. Clinical course in young patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* oct 2005;58(4):533-43.
27. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain J Neurol.* oct 2004;127(Pt 10):2348-59.
28. McDermott EA, Watson N, Tam J, Centola J, Kurucu King H, Mackenzie J, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in adults over 80 years: a 10-year review of United Kingdom surveillance. *Age Ageing.* 1 mai 2024;53(5):afae086.
29. Karch A, Raddatz LM, Ponto C, Hermann P, Summers D, Zerr I. Diagnostic profiles of patients with late-onset Creutzfeldt-Jakob disease differ from those of younger Creutzfeldt-Jakob patients: a historical cohort study using data from the German National Reference Center. *J Neurol.* mai 2014;261(5):877-83.
30. Chen Z, Kong Y, Zhang J, Chu M, Liu L, Xie K, et al. Toward an early clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Clin Transl Neurol.* juill 2023;10(7):1209-18.
31. Carrasco AE, Appleby BS, Cali I, Okhravi HR. Atypical Case of VV1 Creutzfeldt-Jakob Disease Subtype: Case Report. *Front Neurol.* 9 mai 2022;13:875370.
32. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* août 1999;46(2):224-33.
33. Bito S, Matsumura S, Singer MK, Meredith LS, Fukuhara S, Wenger NS. Acculturation and end-of-life decision making: comparison of Japanese and Japanese-American focus groups. *Bioethics.* juin 2007;21(5):251-62.
34. Bito S, Asai A. Attitudes and behaviors of Japanese physicians concerning withholding and withdrawal of life-sustaining treatment for end-of-life patients: results from an Internet survey. *BMC Med Ethics.* 19 juin 2007;8:7.
35. Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol.* 2011;21(4):255-62.
36. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain J Neurol.* oct 2010;133(10):3043-57.
37. Baiardi S, Magherini A, Capellari S, Redaelli V, Ladogana A, Rossi M, et al. Towards an early clinical diagnosis of sporadic CJD VV2 (ataxic type). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2017;88(9):764-72.
38. Yamada M. [Surveillance of prion diseases in Japan: analysis of 409 patients]. *Rinsho Shinkeigaku.* nov 2003;43(11):806-9.

39. Mundlamurri RC, Shah R, Adiga MS, Chatterjee A, Gautham B, Raghavendra K, et al. EEG Observations in Probable Sporadic CJD. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(6):760-6.
40. Brandel JP, Grznarova K, Culeux A, Levavasseur E, Peckeu L, Welaratne A, et al. Les marqueurs du liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic des maladies à prions. *Prat Neurol - FMC.* 1 sept 2018;9(3):186-91.
41. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol.* mars 2004;251(3):298-304.
42. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus.* nov 2015;39(5):E2.
43. Anudeep DDS, Padmanabha H, Mailankody P, Mathuranath P, Mahale RR. Autoimmune Antibodies Positivity in Probable Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease: A Mini-Review of Literature. *Ann Indian Acad Neurol.* 2023;26(5):822-5.
44. Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Sako W, Koizumi H, et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neuroimmunol.* 15 oct 2012;251(1-2):90-3.
45. Jammoul A, Lederman RJ, Tavee J, Li Y. Presence of voltage-gated potassium channel complex antibody in a case of genetic prion disease. *Case Rep.* 5 juin 2014;2014:bcr2013201622.
46. Salazar R. Atypical presentation of probable Creutzfeldt-Jakob disease associated with anti-Zic4 antibody: Literature review of neuronal antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1 mai 2018;168:72-6.
47. Rossi M, Mead S, Collinge J, Rudge P, Vincent A. Neuronal antibodies in patients with suspected or confirmed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2015;86(6):692-4.
48. Shim KH, Sharma N, An SSA. Prion therapeutics: Lessons from the past. *Prion.* 16(1):265-94.
49. Study Details | PrProfile: A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ION717. | [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06153966?cond=Prion%20Disease&intr=Treatment&rank=2) [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06153966?cond=Prion%20Disease&intr=Treatment&rank=2>
50. Wang SS, Meng ZL, Zhang YW, Yan YS, Li LB. Prion protein E219K polymorphism: from the discovery of the KANNO blood group to interventions for human prion disease. *Front Neurol.* 2024;15:1392984.

Annexes

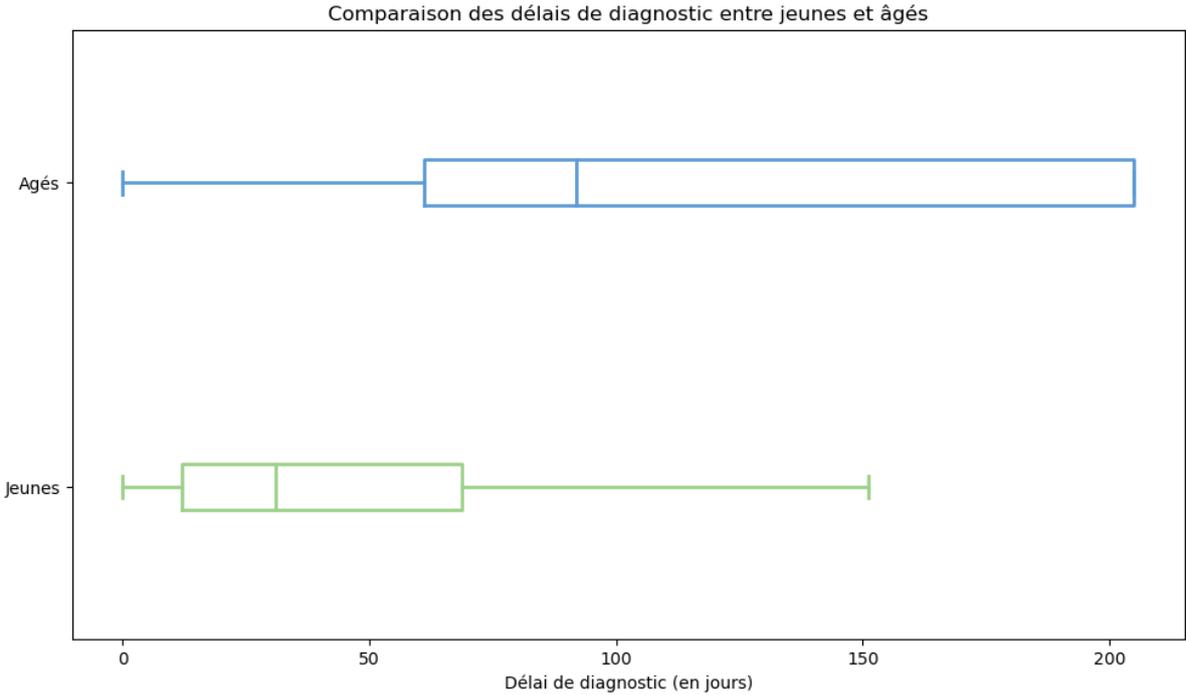
Annexe 1. Tableau des catégories de signes cliniques et leurs symptômes associés.....	57
Annexe 2. Latence au diagnostic	58
Annexe 3. Latence à la notification dans les groupes d'âge.	59
Annexe 4. Latences à la «positivation» de l'IRM et de la détection de la protéine 14-3-3 .	60
Annexe 5. Répartition des types de Parchi connus	61

Annexe 1. Tableau des catégories de signes cliniques et leurs symptômes associés

Catégories de signes cliniques	Symptômes
Démence / Troubles cognitifs	Désorientation temporo-spatiale, défaut d'anticipation, déficit d'attention, troubles de la mémoire, dyscalculie, syndrome frontal, syndrome dysexécutif
Troubles du Comportement / Psychiatrique	Dépression, apathie, anxiété, altération du comportement et/ou de la personnalité, changement d'humeur, agressivité, Tentative de suicide, syndrome de persécution
Mouvements Anormaux	Tremblements, chorées, mouvements athétosiques, dyskinésies bucco faciales
Troubles visuels	Diplopie, Hallucinations visuelles, paralysie supra nucléaire, paralysie de la verticalité, paralysie de l'horizontalité, troubles visuospatiaux, nystagmus, quadranopsie, cécité corticale, dyschromatopsie, dysmorphopsie, métamorphopsies, trouble du suivi oculaire, déconjugaison oculaire.
Syndrome Extrapyramidal	Akinésie, tremblement de repos, rigidité, avec au moins deux symptômes présents ou rapporté expressément.
Troubles du sommeil	Insomnie, Hypersomnie, agitation nocturne.
Troubles de la Marche	Rapporté comme troubles de la marche, astasie-abasie, dysmétrie, démarche ébrieuse, chute, marche à petit pas.
Troubles du langage	Aphasie, dysphasie, dysphémie, écholalie, diminution de la fluence verbale, bradylalie, jargonophasie
Troubles végétatifs	Dysautonomie, constipation, troubles de l'érection, globe urinaire, accès hyperthermiques, hypersudation

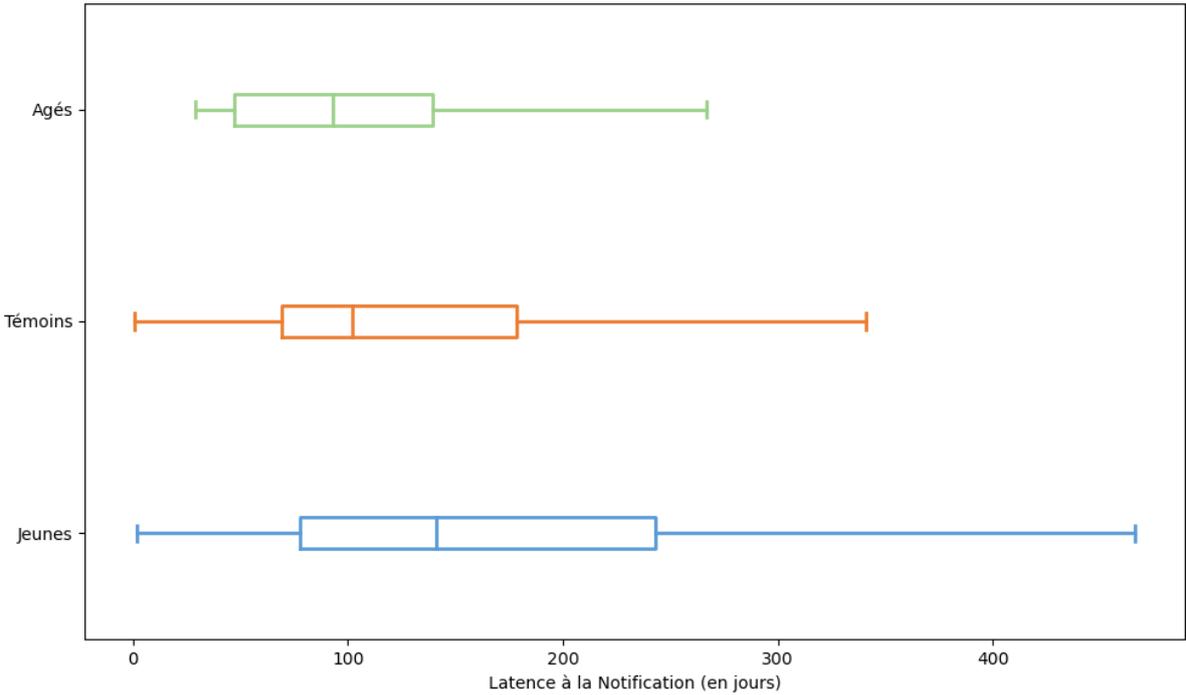
Annexe 1 : Tableau des différents symptômes s'intégrant dans chaque catégorie de signes cliniques

Annexe 2. Latence au diagnostic



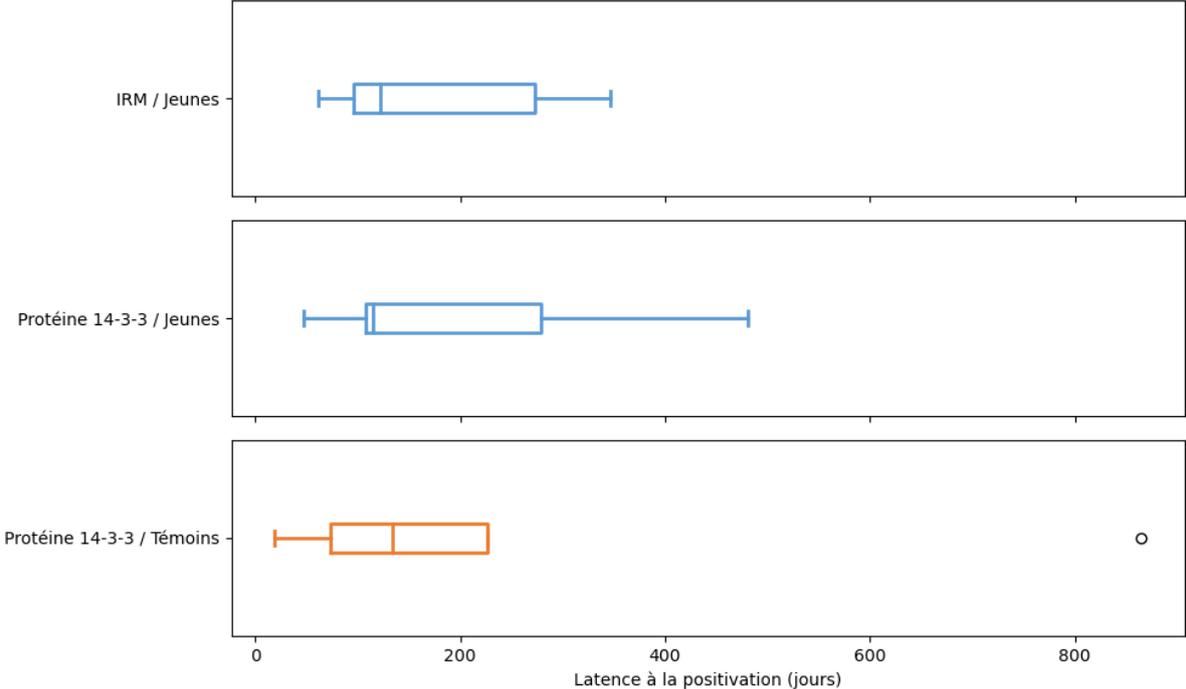
Annexe 2 : Diagramme en boîte à moustache de la latence au diagnostic en fonction de l'âge. Valeurs aberrantes retirées pour les patients jeunes

Annexe 3. Latence à la notification dans les groupes d'âge.



Annexe 3 Latence à la notification selon l'âge. Valeurs aberrantes retirées pour les patients jeunes et les patients témoins

Annexe 4. Latences à la «positivation» de l'IRM et de la détection de la protéine 14-3-3



Annexe 4 : Latence de "positivation" de l'IRM chez les jeunes, et de la détection de la protéine 14-3-3 chez les jeunes et témoins, exprimées en jours.

Annexe 5. Répartition des types de Parchi connus

	Jeunes (n= 51)	Témoins (n= 671)	Âgés (n=3)
M1 (MM1 + MV1) (%)	21 (41)	384 (57)	2 (67)
VV1 (%)	3 (6)	10 (1)	0 (0)
MM2 (%)	7 (14)	28 (4)	0 (0)
V2 (MV2+VV2) (%)	10 (20)	163 (24)	0 (0)
MM1 (+2) (%)	4 (8)	52 (8)	1 (33)
MV1 (+2) (%)	3 (6)	23 (4)	0 (0)
VV1(+2) (%)	1 (2)	11 (2)	0 (0)

Annexe 5 : Tableau des fréquences observés des types de Parchi connus, en fonction de l'âge. * : p-value < 0,05

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

[Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique chez le patient jeune et âgé : revue de 25 ans de surveillance française]

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est la forme humaine des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST). Rare et létale, elle présente plusieurs formes. Sa forme sporadique, qui représente 85% des cas, voit son incidence augmenter depuis quelques années. Grâce aux données recueillies en France depuis plus de 30 ans par le Réseau National de Surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées (RNS-MCJ), nous avons pu caractériser les cas de sMCJ survenant en dehors du pic d'incidence situé entre 60 et 80 ans. Nous décrivons donc les cas de sMCJ survenus avant 50 ans (patients jeunes) et après 90 ans (patients âgés) dans la population française. Le but de cette étude est d'étudier les différences entre patients jeunes et âgés par comparaison aux patients entre 50 et 90 ans (patients témoins). L'étude des 114 cas (102 patients jeunes et 12 patients âgés) permet de montrer une plus faible fréquence du syndrome cérébelleux chez les patients âgés en début et fin de maladie. En début de maladie, le mutisme akinétique est moins fréquent chez les jeunes que chez les témoins. En fin de maladie, les syndromes pyramidal, extrapyramidal et cérébelleux sont plus fréquents chez les patients jeunes. Au diagnostic, les patients âgés présentent plus de myoclonies et de démences. Dans le groupe des patients jeunes, la sensibilité de la détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS est plus importante, les hypersignaux thalamiques et des ganglions de la base à l'IRM sont plus fréquents et la forme MM2 plus souvent observée que chez les patients témoins. Ces résultats confirment pour certains ceux de la littérature, tandis que d'autres sont nouveaux.

Mots-clés : maladie sporadique de Creutzfeldt-Jakob, jeune, âgé, prion surveillance

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in young and elderly patients: a review of 25 years of French surveillance

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the human form of transmissible subacute spongiform encephalopathy (TSE). Rare and lethal, it takes several forms. The sporadic form, which accounts for 85% of the cases, has seen an increase in incidence in recent years. Thanks to data collected in France over more than 30 years by the "Réseau National de Surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées" (RNS-MCJ), we have been able to characterize cases of sCJD occurring outside the peak incidence period between the ages of 60 and 80. We therefore describe cases of sCJD occurring before the age of 50 (young patients) and after the age of 90 (elderly patients) in the French population. The aim of this study is to investigate the differences between young and elderly patients, in comparison with patients between 50 and 90 years of age (control patients). The study of 114 cases (102 young patients and 12 elderly patients) revealed a lower frequency of cerebellar syndrome in elderly patients at the beginning and end of the disease. At the beginning of the disease, akinetic mutism was less frequent in young patients than in controls. At the end of the disease, pyramidal, extrapyramidal and cerebellar syndromes are more frequent in younger patients. At diagnosis, older patients have more myoclonus and dementia. In the young patient group, the sensitivity of 14-3-3 protein detection in the CSF is greater, thalamic and basal ganglia hypersignals on MRI are more frequent, and the MM2 form is more frequently observed than in control patients. Some of these findings confirm those reported in the literature, while others are new.

Keywords : Creutzfeldt-Jakob sporadic disease, young, elder, prion, surveillance

