HAL
open science

Apport des biomarqueurs Alzheimer au diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Élise Faraut

To cite this version:

Élise Faraut. Apport des biomarqueurs Alzheimer au diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03182150

HAL Id: dumas-03182150

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03182150v1

Submitted on 26 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE ROUEN Faculté de Médecine

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

APPORT DES BIOMARQUEURS ALZHEIMER AU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

Présentée et soutenue publiquement le 17 février 2021

Par Madame Elise FARAUT Née le 18/07/1987 à DIJON

Dirigée par M. le Professeur David WALLON

Jury :

M. le Professeur David WALLON

M. le Professeur David MALTETE

M. le Professeur Olivier MARTINAUD

Mme le Docteur Aline ZAREA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition

Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie

Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie

Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie

Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBÉ**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	***HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME***
CB - Centre Henri Becquerel	***CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray***
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	***SJ – Saint Julien Rouen***

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune improbation ni approbation.

Table des matières

PREAMBULE.....18

I – INTRODUCTION 19

1) **Les maladies à prion**.....19
2) **La maladie de Creutzfeldt-Jakob**.....24
   a. *Historique* 24
   b. *Epidémiologie* 26
   c. *La forme sporadique : la plus fréquente* 32
      - *Manifestations cliniques* 32
      - *Examens complémentaires* 33
      - *Facteurs de risque* 36
   d. *Critères diagnostiques* 38
3) **Apports des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic de la MCJ**.....39
   a. *Protéine 14.3.3* 39
   b. *Biomarqueurs Alzheimer* 41
      - Protéine Tau 41
      - Ratio phospho-Tau/Tau 44

II – METHODE 46

1) **Design de l'étude et patients** 46
2) **Analyse du LCR** 48
3) **Analyses statistiques** 49

III – RESULTATS 50

1) **Premier objectif : efficience du ratio P-Tau/Tau dans la distinction de la MCJ par rapport aux autres pathologies notamment neurodégénératives** 50
   a. *Distribution des diagnostics* 50
   b. *Données cliniques* 52
   c. *Analyses du LCR* 54
   d. *Apports du ratio P-Tau/Tau* 57
   e. *Influence des paramètres cliniques sur les biomarqueurs du LCR* *59*

2) **Second objectif : apport du ratio P-Tau/Tau aux critères actuels de MCJ** 60
   a. *Données cliniques, génétiques et neuropathologiques* 60
   b. *Analyses du LCR* 62
   c. *Apports du ratio P-Tau/Tau* 63
   d. *Influence des paramètres cliniques et génétiques sur les biomarqueurs du LCR* 64

IV – DISCUSSION.....66

CONCLUSION 74

BIBLIOGRAPHIE 75

ANNEXES 84

Liste des abréviations

AUC : Area under the curve
ARS : Agence régionale de santé
DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale
DO : déclaration obligatoire
DS : déviation standard
EEG : électroencéphalogramme
ESB : encéphalopathie spongiforme bovine
ESF : encéphalopathie spongiforme féline
EST : encéphalopathie spongiforme transmissible
ETV : encéphalopathie transmissible du vison
GFAP : protéine gliofibrillaire acide
GSS : syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
GW : encéphalopathie de Gayet-Wernicke
HAS : haute autorité de santé
IFF : insomnie fatale familiale
ISF : insomnie fatale sporadique ;
IRM : imagerie par résonance magnétique
LCR : liquide céphalo-rachidien
MA : maladie d'Alzheimer
MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob
MDC : maladie débilitante chronique
gMCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique
iMCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène
sMCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique
nvMCJ : nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
PL : ponction lombaire
PRNP : gène de la protéine prion
PrPsc : protéine prion scrapie
PrPc : protéine prion cellulaire
RNS-MCJ : Réseau National de Surveillance de la MCJ et des maladies apparentées
ROC : receiver operating characteristic
SAF : scrapie associated fibrils
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SNC : système nerveux central
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

PREAMBULE

La maladie de Creutzfeldt-Jakob est la plus fréquente des maladies à prion chez l'homme et son diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique qui révèle la présence de la protéine prion anormale. Etant donné l'importance d'un diagnostic « *in vivo* » précis pour ces patients et leur famille, des biomarqueurs fiables sont nécessaires. Les critères diagnostiques actuels reposent sur la clinique, la neuroimagerie, l'électroencéphalogramme et l'examen du liquide céphalo-rachidien mais sont parfois pris en défaut. En effet, cette maladie débute souvent par un trouble neurocognitif rapidement progressif mais pouvant poser la question du diagnostic différentiel avec d'autres maladies notamment neurodégénératives et particulièrement la maladie d'Alzheimer. Quant aux examens paracliniques, ils peuvent manquer de sensibilité et se révéler faussement normaux. Des études récentes décrivent une élévation importante de la concentration de Tau dans le liquide céphalo-rachidien chez ces patients avec une diminution du ratio P-Tau/Tau, qui se révèle parfois comme étant le seul examen paraclinique anormal. Les biomarqueurs Alzheimer du liquide céphalo-rachidien pourraient ainsi s'avérer utiles pour le diagnostic et plus spécifiquement le ratio P-Tau/Tau devant des tableaux de trouble neurocognitif rapidement progressif, que ce soit pour le diagnostic positif et différentiel de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

I - INTRODUCTION

1) Les maladies à prion

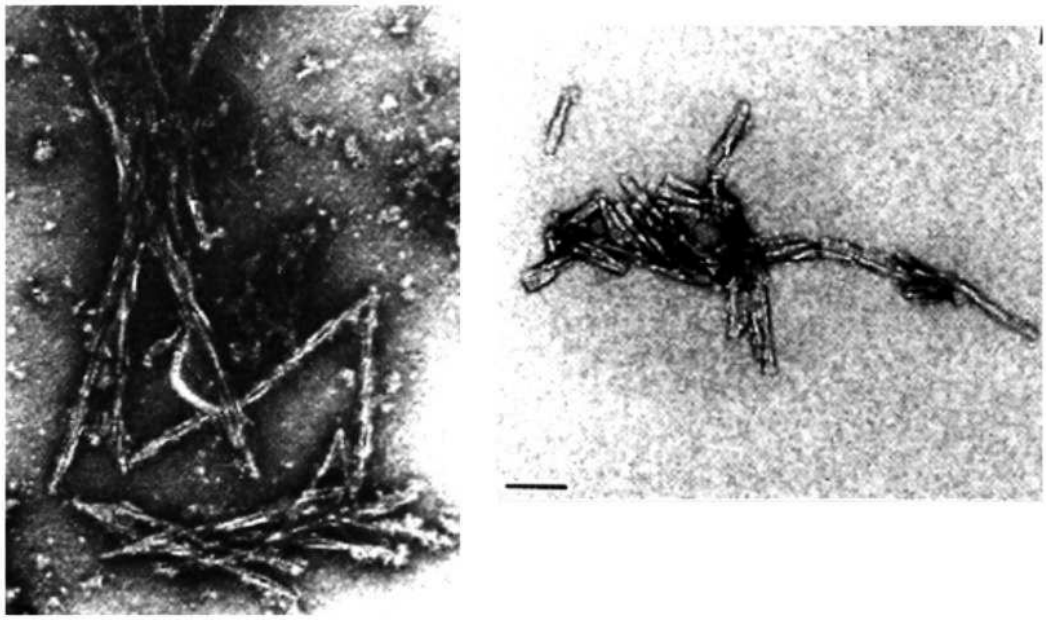
Initialement classées parmi les infections virales lentes, selon le terme utilisé pour la première fois par Björn Sigurdsson en 1954 travaillant en Islande sur le visna et la tremblante (Sigurdsson, 1954), les maladies à prion ne sont pas liées à l'infection de l'organisme par un agent pathogène conventionnel (comme les bactéries ou les virus) mais à l'accumulation dans le système nerveux central (SNC) de particules infectieuses protéiques appelées prions, acronyme de proteinaceous infectious particle (Prusiner, 1982).

Les maladies à prion humaines peuvent être sporadiques, acquises ou en lien avec des mutations génétiques causales à l'origine de formes familiales. Également appelées encéphalopathies spongiformes transmissibles, elles illustrent une relation hôte-parasite d'un genre nouveau. En effet, les prions sont le premier exemple connu d'agents pathogènes dénués d'acide nucléique et qui semblent être constitués uniquement d'une protéine modifiée (Prusiner, 1998). Les maladies à prions représentent un groupe de maladies neurodégénératives rares, d'évolution rapidement mortelle, retrouvées chez l'homme comme chez l'animal. À ce jour, aucun traitement n'est disponible, et le diagnostic de certitude repose sur l'examen neuropathologique post mortem.

Les maladies à prion sont caractérisées par l'accumulation dans le SNC de particules infectieuses de nature protéique et constituées uniquement d'une isoforme anormale (PrPsc, Sc pour scrapie du nom de la tremblante en anglais) d'un constituant cellulaire normal présent sur la surface de la majorité des cellules chez les mammifères, la protéine prion (PrPc, c pour cellulaire). Exprimée majoritairement au niveau du SNC, cette protéine dont le rôle physiologique est encore mal connu semble capable de lier le cuivre (Brown et al. 1997).

L'acquisition du caractère pathologique de la protéine avec la conversion de PrPc en PrPsc aurait lieu durant un processus post-traduction, c'est-à-dire après la synthèse de la protéine, avec un changement de conformation de la PrPc induit par la présence de PrPsc. En microscopie électronique, PrPsc apparaît sous la forme de structures fibrillaires

caractéristiques (SAF pour « scrapie associated fibrils » ou « prion rods ») (Merz et al., 1983 ; Prusiner et al., 1983) (Figure 1). Les deux protéines PrPc et PrPsc diffèrent ainsi uniquement par leur structure tridimensionnelle. Alors que PrPc est riche en hélice α, PrPsc présente une structure riche en feuillets β, favorisant alors l'agrégation de nouvelles protéines PrP dans cette conformation pathologique (Pan et al, 1993, Wille et al., 2002) (Figure 2). Même si de nombreuses inconnues subsistent, la propagation des prions repose sur la capacité de PrPsc de modifier la conformation des molécules de PrPc de l'hôte par contact. PrPsc imposerait ainsi son empreinte conformationnelle à PrPc, conformation reliée à des propriétés spécifiques et des expressions phénotypiques différentes de la maladie.



SAF **Prion rods**

Figure 1 : PrPsc purifiée observée en microscopie électronique, apparaît sous la forme de structures fibrillaires caractéristiques « scrapie associated fibrils » (d'après Merz et al., 1983) ou « prion rods » (d'après Prusiner et al., 1983).

L'introduction de PrPsc déclenche ainsi, dans les formes transmises dites acquises, la transconformation de la PrPc de l 'hôte en PrPsc. Des anomalies (mutations ou insertions) du gène de la protéine prion (*PRNP*), situé sur le chromosome 20 peuvent aussi conduire à la formation d'une PrPsc. A chaque type de mutation correspond une PrPsc propre, induisant une forme « génétique » différente. Le plus souvent, dans les formes « sporadiques », l'origine

est inconnue : une conversion stochastique (aléatoire) de la PrP dans le SNC est probable sous l'influence soit d'un facteur exogène soit d'un facteur endogène.

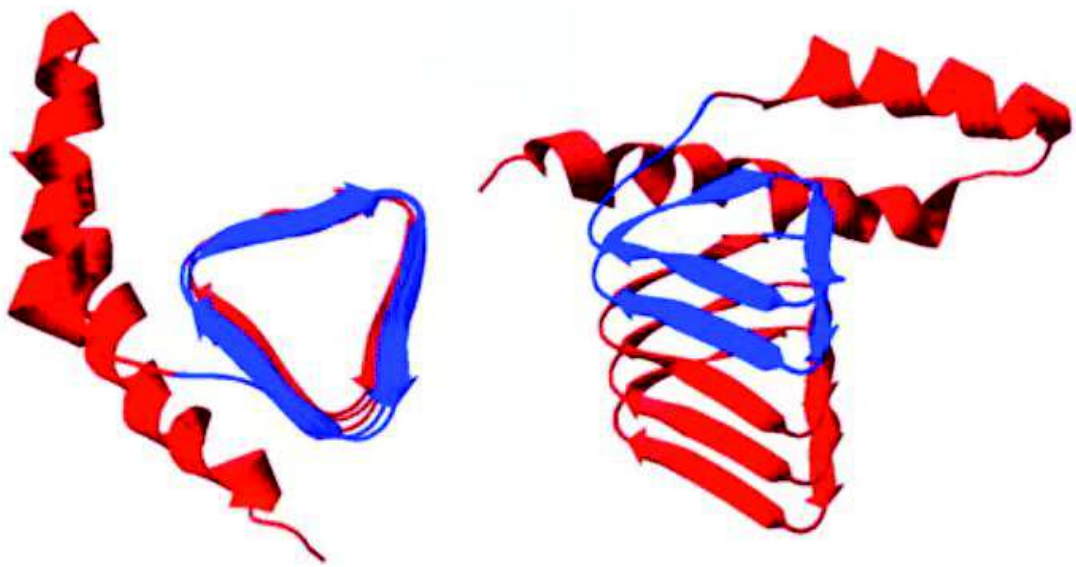


Figure 2 : Modèle 3D de la PrPsc mettant en évidence la formation d'une hélice par apposition de structures β parallèles (d'après Wille et al., 2002).

Dans toutes les maladies à prion, humaines ou animales (Tableau 1), l'accumulation de la protéine anormale, ou PrPsc, aboutit à l'apoptose ou mort neuronale pouvant conduire à un état spongieux du tissu cérébral avec la formation de cavités siégeant dans le neuropile (d'où le nom d'encéphalopathie spongiforme). L'examen microscopique du SNC retrouve cette dégénérescence spongiforme, lésion la plus fréquente de la maladie affectant le cortex cérébral, le cortex cérébelleux et les noyaux gris centraux (Jeffrey et al., 1992), ainsi qu'une intense gliose astrocytaire, c'est-à-dire une hypertrophie et une prolifération des astrocytes (Zlotnik & Stamp, 1961), objectivée par une très forte surexpression de la protéine gliofibrillaire acide (GFAP) (Dormont et al., 1981; Kordek et al., 1996), située dans les zones de substance grise et parfois dans la substance blanche. L'autre lésion caractéristique des maladies à prion est le dépôt de protéine pathologique PrPsc dont la disposition est propre à chaque forme étiologique (Figure 3).

Maladie	Hôte	Mécanisme pathogène
Kuru	Fores*	Infection à partir du cannibalisme rituel
iMCJ	Humains	Infection via l'hormone de croissance humaine, greffe de dure-mère, etc.
nvMCJ	Humains	Infection à partir de prions bovins ?
gMCJ	Humains	Mutations du gène de la PrP au niveau de la lignée germinale
GSS	Humains	Mutations du gène de la PrP au niveau de la lignée germinale
IFF	Humains	Mutation du gène de la PrP au niveau de la lignée germinale
sMCJ	Humains	Mutation somatique ou conversion spontanée de la PrPc en PrPsc ?
IFS	Humains	Mutation somatique ou conversion spontanée de la PrPc en PrPsc ?
Scrapie	Mouton	Infection chez des moutons génétiquement sensibles
ESB	Bétail	Infection avec de la farine de viande ou d'os contaminée avec le prion
ETV	Vison	Infection avec des prions de mouton ou de bétail
MDC	Cerf mulet, wapiti	Inconnu
ESF	Chat	Infection avec des tissus bovins ou de la farine de viande ou d'os contaminés avec le prion
Encéphalopathie exotique des ongulés	Grand koudou, nyala, oryx	Infection avec de la farine de viande ou d'os contaminée avec le prion

Tableau 1. Les maladies à prion (d'après Wells et al., 1987)
*Peuple de Papouasie-Nouvelle-Guinée

iMCJ, MCJ iatrogène ; nvMCJ, nouvelle variante de la MCJ ; gMCJ, MCJ génétique ; sMCJ, MCJ sporadique ; GSS, syndrome de Gerstmann–Sträussler–Sheinker ; IFF, insomnie familiale fatale ; ISF, insomnie fatale sporadique ; ESB, encéphalopathie spongiforme bovine ; ETV, encéphalopathie transmissible du vison ; MDC, maladie débilitante chronique ; ESF, encéphalopathie spongiforme féline.

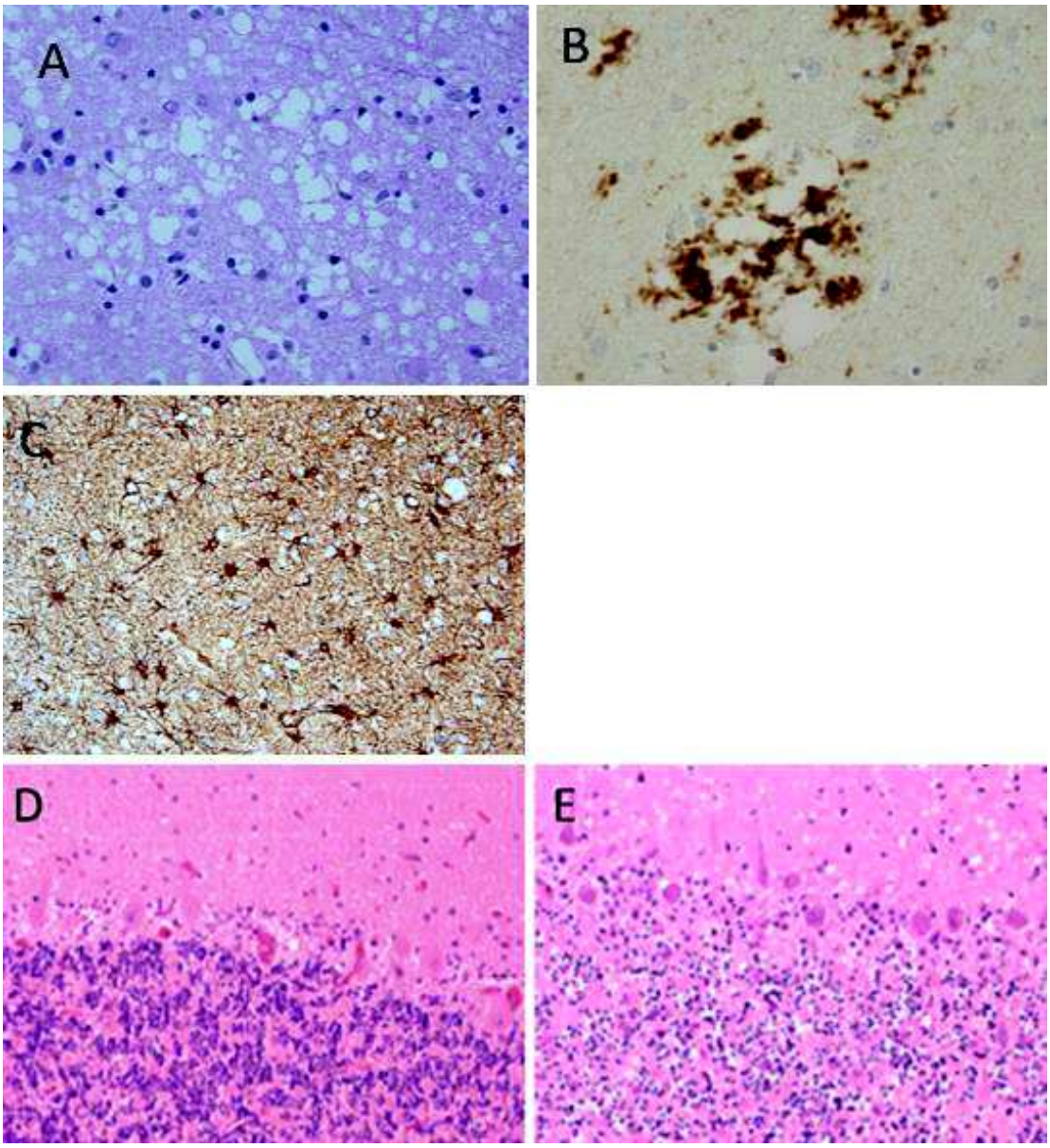


Figure 3 : Modifications neuropathologiques observées dans la MCJ. **A** : Spongiose dans le cortex occipital ; **B** : Dépôts focaux de PrPsc (marquage immunohistochimique de la PrP) ; **C** : Gliose astrocytaire (immunomarquage de la GFAP) (d'après du Plessis DG., 2008) ; **D** : Dépopulation de la couche des neurones granulaires du cervelet au cours de la MCJ sporadique chez un patient témoin et **E** : Chez un patient avec MCJ sporadique (d'après Gray et al., 1999).

Les maladies à prion humaines comportent la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) mais aussi le syndrome de Gertsmann-Straüssler-Scheinker (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF), qui sont deux formes génétiques rares liées à des mutations du gène de la protéine prion

(*PRNP)*, ainsi que le kuru, une forme acquise transmissible liée à des pratiques cannibales rituelles en Papouasie-Nouvelle-Guinée, actuellement quasiment disparue (Prusiner, 1998).

Les prions présentent la particularité d'être extrêmement résistants aux procédés physiques et chimiques habituels d'inactivation des agents microbiologiques et les techniques conventionnelles de stérilisation ne permettent pas de diminuer l'infectiosité des échantillons à des niveaux compatibles avec la sécurité hospitalière. En pratique, toute suspicion de maladie à prions est à déclaration obligatoire (DO) auprès de l'Agence régionale de santé (ARS) à qui il faut aussi déclarer d'éventuels dons de sang ou actes invasifs datant de moins de six mois par rapport au début des signes cliniques. En 2000, le Réseau National de Surveillance de la MCJ et des maladies apparentées (RNS-MCJ) a été créé. Il est composé d'un réseau de neuropathologie au sein du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (service de neuropathologie du Pr Seilhean), qui permet en facilitant la réalisation des autopsies une meilleure surveillance et la détection de formes inhabituelles ou émergentes. Enfin dans l'avenir, les principaux défis qui restent à relever concernent l'amélioration de la spécificité des critères diagnostiques, la mise au point d'un test diagnostique ayant une bonne sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) et le développement d'approches thérapeutiques efficaces (Brandel & Haïk, 2013).

2) La maladie de Creutzfeldt-Jakob

a. Historique

Creutzfeldt et Jakob firent les premiers la description d'une maladie démentielle s'accompagnant parfois d'une ataxie chez une patiente de 22 ans puis chez quatre autres patients plus âgés qui furent considérés comme étant atteints d'une pathologie neurodégénérative malgré la rapidité de l'évolution de la maladie (Creutzfeldt 1920 ; Jakob, 1921) (Figure 4). En 1922, Walter Spielmeyer, neurologue et neuropathologiste, proposa la dénomination de maladie de "Creutzfeldt-Jakob" (Spielmeyer, 1922) et dans les années 1930, des formes familiales furent également décrites (Meggendorfer, 1930 ; Stender 1930).

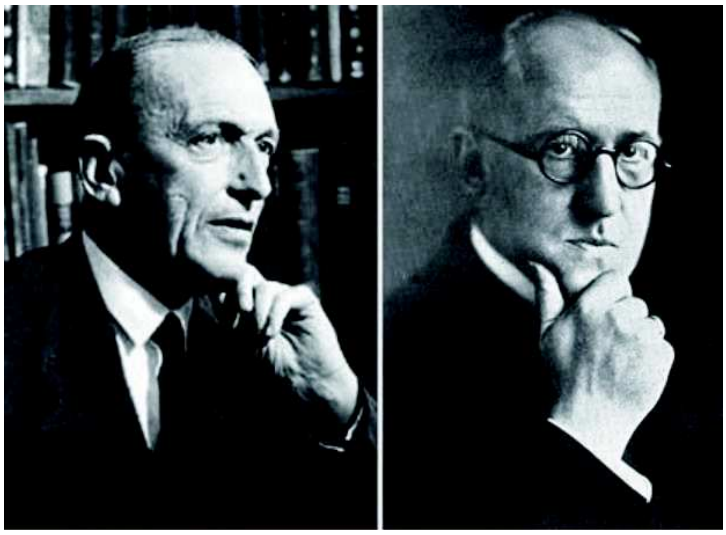


Figure 4 : De gauche à droite, Hans Gerhard Creutzfeldt (1885–1964) et Alfons Maria Jakob (1884–1931) (d'après Bloom, 2012).

Cependant la MCJ demeurait une maladie neurodégénérative rare, curieuse, dont l'étiologie demeurait inconnue (Kirschbaum, 1968). C'est la transmission de la maladie à des singes à partir de l'inoculation d'extraits de cerveau de patients décédés de la MCJ qui permit d'amorcer la connaissance de cette maladie (Gibbs, 1968), même si aucun facteur de risque prédisposant ne fut clairement identifié et ce malgré la mise en évidence de clusters géographiques (Brown et al., 1987 ; Cousens et al., 1990 ; Harries et al., 1988 ; Malmgren et al., 1979). Ainsi, les Juifs libyens vivant en Israël développèrent la MCJ 30 fois plus fréquemment que les autres israéliens (Kahana et al., 1974), et qu'ils auraient contracté en ingérant du cerveau de mouton insuffisamment cuit quand ils vivaient à Tripoli avant l'émigration. Par la suite, les Juifs libyens atteints de la MCJ ont tous été retrouvés porteurs de la mutation du codon 200 (cf. p. 26) sur le gène de la PrP (Gabizon et al., 1993).

Stanley Prusiner, neurologue récompensé par le Prix Nobel de médecine en 1997 pour son travail sur les maladies à prions, identifia la protéine prion en cherchant à isoler l'agent infectieux responsable de la tremblante du mouton. Il proposera le terme de "prion", qu'il définit comme une « particule infectieuse protéique qui résiste aux procédés détruisant les acides nucléiques » (Prusiner, 1982).

b. Epidémiologie

La MCJ est une maladie dégénérative du système nerveux central rare avec une incidence de 1,5 cas par million d'habitants et par an. Elle se décline sous trois formes sporadique, génétique avec mutation causale et acquise secondaire à une introduction accidentelle de la PrPsc dans l'organisme (Peoc'h, 2005 ; Delasnerie-Lauprêtre & Salomon, 2002) (Tableau 2).

- La forme sporadique

La plus fréquente (80-85 % des cas), cette forme est d'origine indéterminée et touche autant les hommes que les femmes, avec un âge moyen de 65 ans. Seulement 4 % des patients ont moins de 50 ans, le plus jeune cas rapporté dans la littérature avait 16 ans (Britton et al., 1995). L'évolution, toujours fatale, est en moyenne de six mois après l'apparition des premiers symptômes ; mais elle peut être très courte (un mois) et dépasse rarement deux ans. Son incidence est très faible de l'ordre de 1 cas/million d'habitants quel que soit le pays. L'incidence de la forme sporadique a plus que doublé au cours des 30 dernières années, en France comme dans les autres pays européens. Elle est de l'ordre de 1,3 cas/million d'habitants en France à l'heure actuelle, ce qui représente environ 83 cas/an. L'augmentation concerne essentiellement les patients âgés de plus de 80 ans, le prolongement de la durée de vie peut expliquer ce phénomène ainsi qu'une meilleure surveillance liée à la mise en place du réseau ; mais actuellement l'incidence semble se stabiliser.

Parmi les facteurs de risque identifiés de la sMCJ, on retrouve le polymorphisme bi-allélique au niveau du codon 129 du gène *PRNP*, codant soit une valine soit une méthionine. Chez les malades présentant une MCJ sporadique, les homozygotes représentent près de 80 % des cas avec une prédominance de génotype 129 Méthionine/Méthionine, alors que chez les témoins, les hétérozygotes représentent 50 % (Palmer et al., 1991). Ce polymorphisme du codon 129 modulerait l'expression phénotypique de la MCJ (Hauw et al., 2000).

- Les formes génétiques avec mutation causale

Les formes génétiques avec mutation causale de MCJ (10-15% des cas) sont liées à des mutations ou des insertions de nucléotides sur le gène de la protéine prion (*PRNP*) porté par le chromosome 20. La transmission se fait sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable (Bernardi & Bruni, 2019). À ce jour, plus de cinquante mutations ponctuelles et insertions ont été recensées, déterminant une symptomatologie clinique et des aspects neuropathologiques particuliers. La plus fréquente est la mutation du codon 200 résultant à la substitution du glutamate vers une lysine, qui est fréquemment rencontrée en Europe de l'Est, sur le pourtour méditerranéen et en France, où elle détermine parfois la présence de foyers comme celui de Slovaquie, des Lybiens en Israël et du département de l'Ain (Chatelain et al., 2003). Les aspects cliniques, encéphalographiques, neuropathologiques et la durée d'évolution sont comparables à ceux de la MCJ sporadique (Laplanche et al., 1994) mais avec un âge moyen de début plus précoce de 60 ans (Kovács et al., 2005). La mutation du codon 178 résultant à la substitution de l'asparagine vers l'aspartate donne un tableau clinique de MCJ sporadique, mais avec un âge de début moyen de 46 ans, donc plus précoce que dans la sMCJ, une durée d'évolution plus longue, en moyenne de 23 mois et une absence d'éléments périodiques à l'électroencéphalogramme (EEG) (Brown et al., 1992).

D'autres mutations (codons 180, 196, 210, 211, 232) sont rencontrées plus rarement, dans des cas familiaux ou isolés (l'absence de caractère familial pourrait être due au faible caractère pathogène de ces mutations).

Un tableau de MCJ a également été observé dans des familles dont les membres atteints sont porteurs d'une insertion de nucléotides de taille variable sur le gène *PRNP* entre les codons 51 et 91. Chaque insertion n'a été décrite que dans une famille et l'âge de survenue est d'autant plus précoce et la durée d'évolution plus longue que le nombre d'insertions est grand (Laplanche et al., 1995 ; Goldfarb et al., 1991).

Le syndrome de GSS et l'IFF font partie avec la gMCJ des maladies à prion génétiques et sont dus à des mutations de *PRNP*. Le syndrome de GSS lié le plus souvent aux mutations des codons 102 et 117, se caractérise par un âge de survenue très jeune, une durée

d'évolution longue, un EEG retrouvant rarement des éléments périodiques, une protéine 14.3.3 négative et à l'examen neuropathologique des plaques de PrP multicentrique (Delasnerie-Lauprêtre et al., 2002). L'IFF est liée à la mutation 178 associée sur le même allèle à une méthionine au codon 129. Une atteinte thalamique entraîne une insomnie ne répondant pas aux traitements classiques et des troubles végétatifs. L'atteinte motrice et la démence ne surviennent que tardivement. L'EEG ne retrouve pas d'éléments périodiques, quant à l'EEG de sommeil il note une diminution puis une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil et des complexes K. La recherche de la protéine 14.3.3 dans le LCR se révèle négative. A l'examen neuropathologique seul le thalamus est le siège d'une perte neuronale et d'une gliose astrocytaire (Delasnerie-Lauprêtre et al., 2002).

- Les formes acquises

Elles regroupent à la fois le kuru, les formes iatrogènes et la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nv-MCJ). Le premier exemple de transmission de l'homme a l'homme a été mis en évidence dans les années 1955-1960 dans la tribu Fore de Nouvelle-Guinée (Gajdusek, 1977). La transmission se faisait par voie orale lors de rites funéraires. Les femmes qui préparaient le rituel et qui consommaient le cerveau et les autres viscères étaient les plus touchées. Les hommes à qui étaient réservés les muscles n'étaient atteints que lorsqu'ils avaient contribué, enfants, à la préparation avec les femmes. Cette forme particulière, le kuru, est caractérisé sur le plan clinique par la prédominance d'une ataxie cérébelleuse, accompagnée de tremblements, d'une dysarthrie et de troubles oculomoteurs. La dégradation intellectuelle apparaît plus tardivement, pouvant aboutir au mutisme. La mort survient en moins d'un an. Sur le plan histologique, le kuru se distingue par ses lésions essentiellement cérébelleuses avec de nombreuses plaques « kuru » de dépôts de PrPsc disposés en spicules (Figure 5A). Quelques cas se sont déclarés bien après l'interdiction de ce cannibalisme, démontrant que la durée d'incubation peut être très longue, voisine de 40 ans.

La transmission de l'homme à l'homme peut se faire accidentellement par contamination centrale ou par contamination périphérique (Brown et al., 2000). Les formes

iatrogènes représentent approximativement 300 cas à ce jour. Le phénotype clinique varie selon le mode de contamination. Le premier cas de contamination cérébrale a été observé chez une patiente de 55 ans ayant subi une greffe de cornée 18 ans avant sa maladie ; le greffon provenait d'une patiente décédée d'une MCJ certaine. Deux autres cas secondaires a une greffe de cornée ont été publiés plus récemment. Deux cas de transmission par des électrodes de stéréotaxie, et cinq cas de contamination par des instruments de neurochirurgie, avec une incubation de 12 à 28 mois ont été publiés par divers auteurs (Brown et al., 2000). Il a également été mentionné 114 cas de MCJ survenant de un à 18 ans après une greffe de dure-mère. Cliniquement et pathologiquement, les cas liés à une contamination centrale ou cérébrale sont proches de la MCJ sporadique. L'EEG et la détection de la protéine 14-3-3 sont souvent positifs. La transmission périphérique, consécutive à l'injection d'hormone de croissance (extraite d'hypophyse humaine) a été dénombrée dans plus d'une centaine de cas dans le monde (Brown et al., 2000), d'abord aux Etats-Unis puis au Royaume-Uni. En France, 81 patients sont décédés entre 1991 et 2001 dont le plus jeune patient (11 ans) identifié par des pédiatres (Billette de Villemeur et al., 1994) ; tous ces patients avaient reçu entre décembre 1983 et juillet 1985 (environ 1 000 patients traité dans cette période à risque) de l'hormone extractive. Les cas liés à une contamination périphérique ont des signes proches du Kuru avec un tableau clinique stéréotypé comportant des signes cérébelleux précoces et un trouble neurocognitif majeur tardive. L'ataxie cérébelleuse inaugure la maladie avec des troubles de l'oculomotricité. Une fatigabilité, des troubles du comportement (euphorie, indifférence), un tremblement, des céphalées, une polyphagie et des troubles du sommeil peuvent précéder les signes neurologiques. Surviennent ensuite des signes cérébelleux et pyramidaux, parfois des myoclonies, et des troubles sensitifs et visuels ; le trouble neurocognitif majeur est tardif. Les anomalies EEG sont discrètes, mais l'électrorétinogramme est plus souvent modifié. La détection de la protéine 14-3-3 est contemporaine du trouble neurocognitif majeur (Brandel et al., 2001). Pour les patients atteints de la iMCJ avec transmission périphérique, la répartition du polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP* (66 % de patients homozygotes avec deux allèles identiques

méthionine/méthionine, 22 % de patients homozygotes valine/valine et 12 % de patients hétérozygote méthionine/valine) diffère donc de celle de la population générale et des sujets atteints de MCJ sporadique. Les premiers patients étaient homozygotes méthionine/méthionine (MM) ou valine/valine (VV) ; six ans après le début de cette affection, sont apparus les cas hétérozygotes méthionine/valine (MV) témoignant chez les cas homozygotes d'une évolution plus rapide vers l'apparition des premiers signes. Ce polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP* est un facteur de risque génétique identifié de la MCJ sporadique et acquise et modulerait donc la durée d'évolution de la maladie. Celle-ci est en moyenne de 18 mois dans la iMCJ avec transmission périphérique et survient chez des patients de plus en plus âges (36 ans). La raréfaction neuronale, la spongiose et la gliose astrocytaire se répartissent essentiellement dans le cortex cérébral et cérébelleux, les noyaux centraux et la moelle épinière. Des plaques de type kuru sont fréquentes dans le cervelet.

La nouvelle variante de la MCJ (nv-MCJ) identifiée en Grande-Bretagne en 1996 résulte de la transmission de l'animal à l'homme, probablement par voie digestive de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine. À ce jour, environ 150 patients porteurs de cette maladie ont été identifiés. Elle se manifeste le plus souvent par des signes psychiatriques au premier plan chez des patients de trente ans et moins (dépression, retrait sur soi, état délirant, hallucinations, etc.) accompagnés de dysesthésies des membres et de la face (Zeidler et al., 1997). Puis apparait l'ataxie cérébelleuse et le syndrome pyramidal. Les myoclonies sont discrètes voire absentes. L'évolution se fait progressivement vers le trouble neurocognitif majeur et la mort avec une évolution moyenne de 18 mois (Will et al., 2000). L'EEG n'est jamais périodique et la détection de la protéine 14-3-3 est positive dans 50 % des cas. En imagerie par résonance magnétique (IRM), en séquence T2 ou FLAIR, des hypersignaux sont observés au niveau du thalamus postérieur (pulvinar) et dorsomédian « en crosse de hockey » (Will et al., 2000) (Figure 6).

Les patients sont presque tous porteurs du polymorphisme homozygote méthionine/méthionine au codon 129 du gène *PRNP*. Le diagnostic de probabilité peut être apporté par la mise en évidence dans le tissu amygdalien de PrPsc. Le diagnostic de certitude est acquis à partir de l'examen neuropathologique qui montre, outre les trois signes classiques, la présence de plaques de PrPsc disposées en marguerite (plaques florides, Figure 5B). D'un point de vue épidémiologique, le nombre des cas à venir est difficile à prévoir.

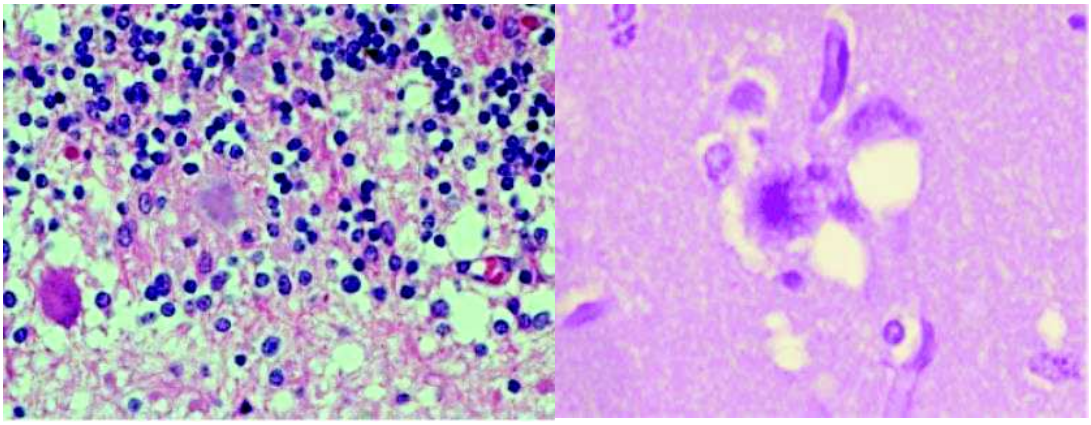


Figure 5 : **A**. Plaques de type Kuru (plaques arrondies comportant un cœur dense entouré de fibrilles radiaires) (d'après Biernat et al., 1995) ; **B**. Plaques florides constituées d'une plaque de type Kuru entourée d'une couronne de vacuoles, caractéristiques de la nouvelle variante de la MCJ (d'après Will et al., 1996).

Figure 6. Aspect IRM en séquence T2 FLAIR chez un patient atteint du nouveau variant de la MCJ. Pulvinar et thalamus dorsomédian apparaissent en hypersignal avec aspect en « crosse de hockey » (d'après Maheshwari et al., 2015).

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

Tableau 2. Les formes de MCJ et leurs caractéristiques.

c. La forme sporadique : la plus fréquente

- Manifestations cliniques

La maladie affectant tout le système nerveux central de façon diffuse, les signes neurologiques sont variés (Brandel et al., 1994) mais le trouble neurocognitif majeur d'aggravation rapide est le maitre symptôme de la maladie (Tableau 3). Elle peut débuter brutalement ou insidieusement après une phase prodromique constituée d'asthénie, d'insomnie, d'anxiété, d'anorexie, par un syndrome dépressif résistant, une agitation ou des troubles du comportement. Les troubles neurocognitifs associent de manière variable des troubles de la mémoire, de l'orientation (temporelle ou spatiale), du langage, du calcul, des praxies et des gnosies. Les myoclonies spontanées ou provoquées par un stimulus sensoriel sont présentes dans 88 % des cas. L'atteinte du cervelet se manifeste par des troubles de l'équilibre conduisant à un état grabataire et une imprécision des gestes. Le syndrome cérébelleux (60 % des cas) peut se compléter par un nystagmus ou une dysarthrie. Les troubles visuels (63 % des cas) peuvent se limiter à une simple gêne (flou visuel, acuité visuelle moins performante), à une hémianopsie, à une diplopie, à une dyschromatopsie voire à une cécité corticale complète. Les illusions et les hallucinations prennent souvent un aspect effrayant. Le syndrome pyramidal (40 % des cas) peut être limité à une exagération des réflexes

ostéotendineux ou se manifester par des troubles moteurs. Le syndrome extrapyramidal (52 % des cas) se traduit par une hypertonie, des dystonies ou des tremblements. D'autres signes neurologiques peuvent être observés plus rarement : paralysies oculomotrices, troubles de la déglutition, vertiges, état de mal épileptique ou crises d'épilepsie isolées, atteinte de la come antérieure de la moelle. Le mutisme akinétique survient fréquemment en fin d'évolution.

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

Tableau 3 : Fréquence des symptômes cliniques au début de la maladie et à un stade avancé de MCJ sporadique (d'après Mollenhauer et al., 2002).

- <u>Examens complémentaires</u>

L'importance du tableau clinique tranche avec la normalité des examens complémentaires. La MCJ ne s'accompagne d'aucune anomalie biologique particulière. La protéinorachie est normale à modérément augmentée mais reste inférieure à 1 g/L et la glycorachie est normale. Le LCR est paucicellulaire ou sans modification de la cellularité. La présence de bandes oligoclonales dans le LCR a parfois été observée. Aucune réaction immunitaire cellulaire ou humorale, ou inflammatoire n'est observée. Aucun diagnostic sérologique n'est possible. Le scanner est normal ou révèle parfois une atrophie corticale non spécifique.

Parfois normale durant les premiers stades de la maladie, l'IRM apparaît cependant plus utile que les examens précédents. Des hypersignaux peuvent être observés dans les noyaux gris centraux, dans le cortex cérébral ou cérébelleux sur les séquences T2, FLAIR ou de diffusion de l'imagerie par résonance magnétique , retrouvés chez près de 80 % des patients (Figure 7).

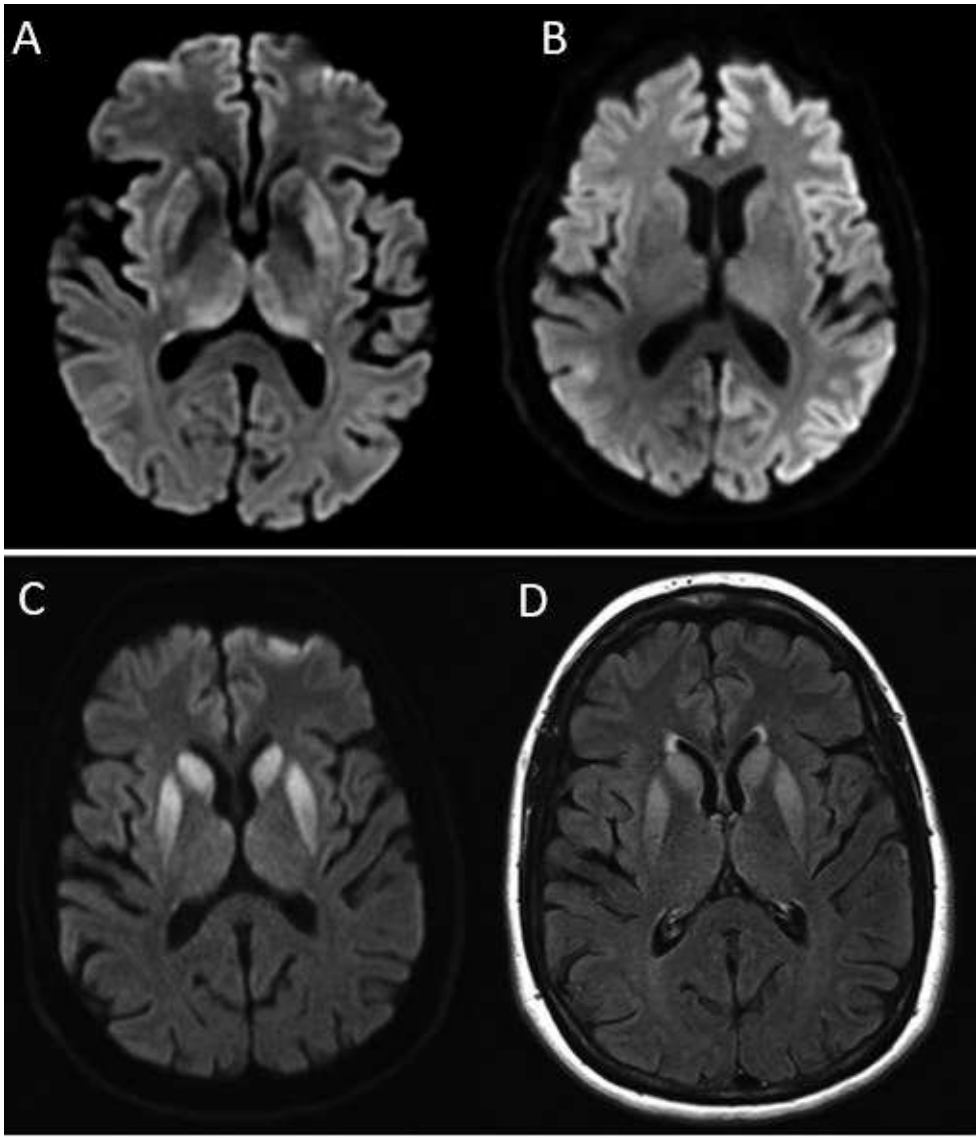


Figure 7 : IRM cérébrale en coupe axiale. **A** : Séquence diffusion, hypersignaux des noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen, thalamus) ; **B** : Séquence diffusion, hypersignaux corticaux hémisphériques gauche ; **C** et **D** : Madame P. Séquence diffusion et FLAIR, hypersignaux des noyaux caudés et des putamens de manière symétrique.

L'électroencéphalogramme (EEG) de veille est toujours anormal : au début le rythme de base est ralenti puis des décharges répétitives d'ondes lentes polymorphes surviennent. Dans 60 % des cas environ, l'EEG devient spécifique avec la présence de polypointes ondes triphasiques, périodiques à un cycle par seconde. Cet examen doit être renouvelé régulièrement car l'aspect caractéristique peut être transitoire (Figure 8).

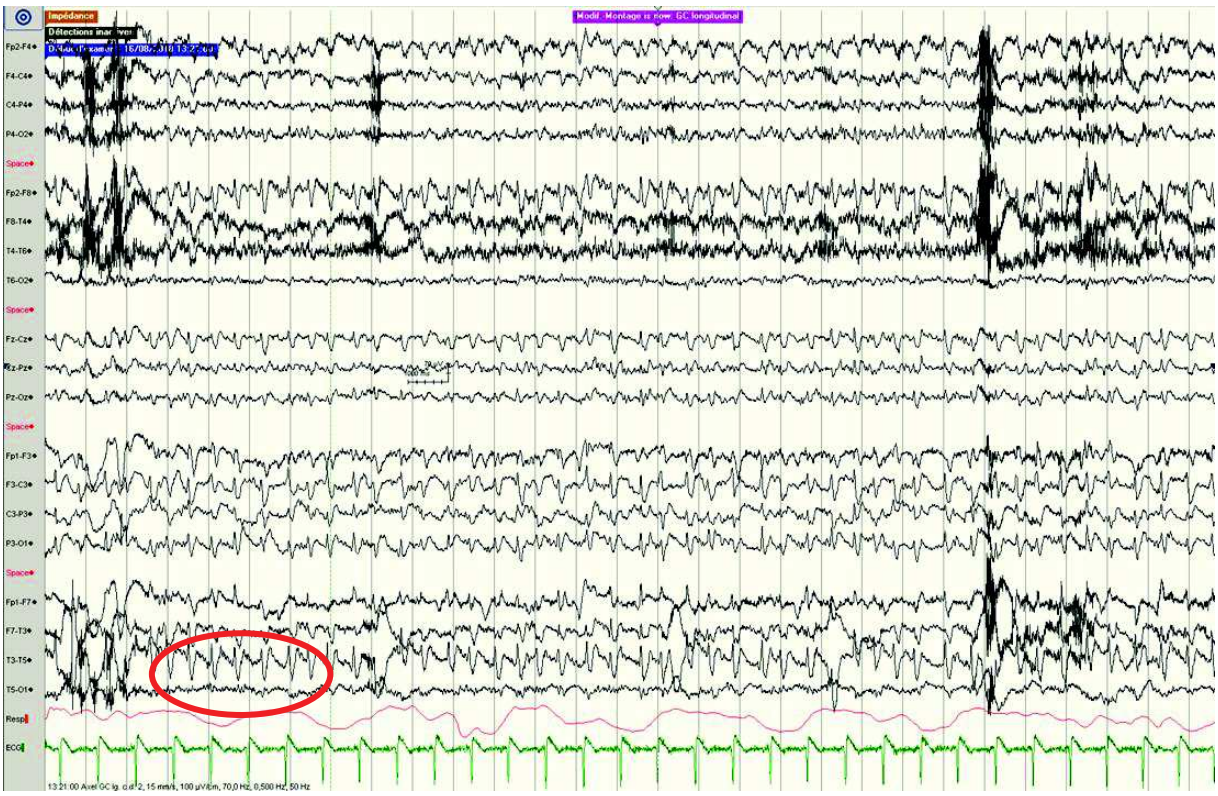


Figure 8 : Tracé EEG altéré retrouvant des ondes triphasiques diffuses mais à nette prédominance gauche, périodiques à 1 Hz environ, compatible avec une maladie de Creutzfeld-Jakob.

La détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est un test de bonne valeur diagnostique (cf. p. 41). Cependant la protéine 14.3.3 est différente de la protéine prion car elle est un témoin de la dégradation neuronale et n'est donc pas spécifique de la MCJ. En effet, la protéine 14.3.3 peut être retrouvée positive en cas d'atteintes cérébrales aiguës comme en cas d'accident vasculaire cérébral, de crise d'épilepsie, d'encéphalite infectieuse ou métabolique, de métastases cérébrales ou encore de troubles neurocognitifs majeurs d'origine autre.

L'examen neuropathologique apporte seul la certitude diagnostique avec l'histologie (spongiose, prolifération astrocytaire, perte neuronale, dépôts de PrPsc) et/ou avec la détection par la technique du Western-Blot de la PrPsc dans le tissu cérébral. PrPsc constitue le marqueur idéal en termes de spécificité mais le diagnostic de certitude est le plus souvent réalisé *post mortem*, les biopsies cérébrales du vivant des patients tendent à être abandonnées car trop invasives et incertaines. Dans le LCR et le sang, la sensibilité des techniques proposées en pratique clinique courante en France ne permet pas la mise en évidence de PrPsc.

L'étude du gène *PRNP* a aussi son intérêt dans les formes sporadiques puisqu'il permet de déterminer le génotype au codon 129, d'intérêt diagnostique, pronostic et épidémiologique puisque ce polymorphisme du codon 129 module l'expression phénotypique de la MCJ (Hauw et al., 2000).

- Facteurs de risque

La recherche de facteurs de risque exogènes a été menée dans plusieurs domaines comme l'alimentation, le contact avec les animaux, le parcours professionnel et les antécédents médicaux. La tremblante du mouton a été l'un des premiers facteurs incriminés dans la genèse des maladies à prions. Dans aucun pays, il n'a pu être établi de relation entre la fréquence de la maladie animale et la fréquence de la maladie humaine.

Plusieurs cas de MCJ ont été décrits chez des membres du personnel médical ou de laboratoire, mais aucune preuve formelle n'a pu être établie pour prouver la contamination professionnelle. Des précautions ont été dictées afin de prévenir d'éventuelles transmissions lors d'un geste professionnel (Circulaire de mars 2001). L'hypothèse d'une contamination conjugale a été soulevée par plusieurs auteurs avec le cas d'un couple atteint de MCJ sporadique à quelques années d'intervalle sans observer de facteurs de risque communs ou personnels particuliers (Brown et al., 1998).

Des études cas-témoins plus récentes confirment la difficulté d'identifier de possibles facteurs de risques environnementaux. Une étude européenne a exploré les antécédents médicaux, le parcours professionnel, le contact avec les animaux et les habitudes alimentaires chez 405 patients et chez 405 témoins (van Duijn et al., 1998). Aucune relation n'a été mise en évidence entre les antécédents médicaux et la MCJ, contrairement à une étude australienne qui a montré un lien entre MCJ et interventions chirurgicales (Collins et al., 1999). L'étude australienne différait de l'étude européenne par le choix des témoins ; ils étaient recrutés en population générale en Australie et étaient patients dans le même hôpital que les cas en Europe. Les études réalisées n'ont pas permis de suggérer que les transfusions sanguines étaient un risque majeur de MCJ (Collins et al., 1999 ; van Duijn et al., 1998).

L'étude européenne n'a pas confirmé le lien possible entre MCJ et catégories professionnelles potentiellement exposées comme le milieu médical ou le monde agricole. En revanche, elle a mis en évidence une augmentation du risque chez les patients utilisant des fertilisants à base de corne ou de sabots, chez les patients en contact avec des cuirs ou des peaux non traitées et chez les patients ayant consommé de la cervelle ou de la viande crue. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études pour être bien établis étant donné les biais possibles (sélection des témoins, recueil des données direct pour les témoins et indirect pour les patients).

Actuellement, les enquêtes épidémiologiques n'ont pas formellement identifié de facteur de risque exogène de la MCJ sporadique. En revanche, un facteur de risque endogène a été bien mis en évidence : le polymorphisme du codon 129 du gène *PRNP*. A ce niveau, l'acide aminé porté par l'allèle peut être soit une méthionine (met) soit une valine (val). Dans la population générale, un individu peut être soit homozygote met/met (49 % des témoins) ou val/val (10 %), soit hétérozygote met/val (51 %). Les patients atteints de MCJ sont le plus souvent porteurs de l'homozygotie met/met (69 %) ou val/val (17 %) que porteurs de l'hétérozygotie met/val (14 %). Ce polymorphisme modulerait également la durée d'évolution, la plus courte chez les patients met/met (six mois), intermédiaire chez les val/val, (neuf mois)

et la plus longue (12 mois) chez les met/val. Indépendamment du gène *PRNP*, d'autres facteurs génétiques pourraient être impliqués dans la survenue de la MCJ sporadique comme la présence de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine (Amouyel et al., 1995).

d. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques en vigueur pour la sMCJ sont ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2003). Actuellement ces critères ne comportent pas encore les résultats de l'IRM, mais une commission internationale a recommandé récemment de les prendre en considération (Tableau 4). En effet, une étude internationale multicentrique suggère la révision des critères pour la MCJ sporadique et inclut la détection à l'IRM cérébrale de l'hypersignal dans les ganglions de la base (noyau caudé et putamen), ou au moins dans deux régions corticales (temporal, pariétal ou occipital) (Zerr, 2009). Dans cette étude l'inclusion du critère IRM améliore la sensibilité, qui passe de 92,2% avec les critères OMS actuels à 98% en incluant l'IRM. Cela implique que la détection d'un hypersignal en séquence de diffusion ou FLAIR sera considérée au même titre que les ondes périodiques à l'EEG ou la détection de la protéine 14.3.3 dans le LCR.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

→ **sMCJ définie** : confirmation neuropathologique ou immunohistochimique

→ **sMCJ probable** : trouble neurocognitif majeur et 2 autres critères du groupe I et au moins un critère du groupe II

→ **sMCJ possible** : trouble neurocognitif majeur et 2 autres critères du groupe I et EEG atypique et durée de la maladie inférieure à 2 ans

I. Signes cliniques
- Trouble neurocognitif majeur rapidement progressif
- **Myoclonies ***
- Symptômes cérébelleux ou visuels
- Symptômes pyramidaux ou extrapyramidaux
- Mutisme akinétique

II. Examens complémentaires
- EEG avec complexes triphasiques périodiques
- LCR avec présence de la protéine 14-3-3 (chez les patients dont la durée de la maladie est inférieure à 2 ans)
- **IRM avec hypersignaux dans la séquence pondérée en diffusion et la séquence FLAIR au niveau du noyau caudé et du putamen ou d'au moins deux zones corticales (temporales, pariétales, occipitales) ****

Tableau 4. Critères de l'OMS pour le diagnostic de la MCJ sporadique (d'après OMS, 2003)

* Les myoclonies ne sont pas prise en considération dans les critères de Zerr et al. (2009)

** Les résultats de l'IRM ne sont pas encore pris en compte dans les critères de l'OMS actuels, mais leur admission est recommandée par une commission internationale (Zerr et al., 2009).

3) Apports des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic de la MCJ

a. Protéine 14.3.3

Du fait de l'hétérogénéité de ses symptômes, notamment au stade précoce de la maladie, le diagnostic clinique de MCJ est difficile et des biomarqueurs diagnostiques fiables sont nécessaires.

Plusieurs marqueurs de destruction neuronale ont été recherchés dans le LCR de patients dans le cadre du diagnostic des maladies à prions humaines (Beaudry et al., 1999). À ce jour, seule la détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR est utilisée en pratique courante en raison de sa spécificité élevée. Les protéines 14-3-3 sont des protéines régulatrices de nombreuses fonctions cellulaires particulièrement abondantes dans les neurones et détectées dans le LCR par une technique de western blot (Hsich et al., 1996) ou immunoenzymatique (Peoc'h et al., 2001).

La détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est un test de bonne valeur diagnostique avec une sensibilité (capacité d'un test à donner un résultat positif chez une personne malade) de 86%, une spécificité (capacité d'un test à donner un résultat négatif chez une personne non malade) de 74%, une valeur prédictive positive (VPP, probabilité que le patient, dont le test est positif, soit malade) de 83% et une valeur prédictive négative (VPN, probabilité que le patient, dont le test est négatif, soit non malade) de 78% (Chohan et al., 2010).

Sa sensibilité est la plus élevée comparativement aux autres biomarqueurs du LCR et semble augmenter au fur et à mesure que la maladie évolue. Dans un contexte de trouble neurocognitif majeur rapidement évolutive évoquant une forme sporadique, une détection positive de la protéine 14-3-3 dans le LCR est fortement évocatrice d'une MCJ. Cependant, il existe environ 10 % de cas de MCJ sporadiques associés à une détection négative de 14-3-3 et une étude a même retrouvé que seulement 17 des 32 patients pour lesquels l'autopsie confirmait le diagnostic de MCJ avait une protéine 14-3-3 positive (Geschwind et al., 2003). Cette absence d'élévation de la protéine 14-3-3 pourrait être en relation avec le degré d'extension des lésions cérébrales qui conditionne le relargage de protéines dans le LCR. Des faux positifs sont aussi possibles notamment dans des contextes d'accident ischémique

cérébral, d'encéphalite d'origine infectieuse, de métastases cérébrales, d'encéphalopathie métabolique et encore de trouble neurocognitif majeur telle que la MA (Zerr et al., 1998). Une autre étude a observé que 74% des patients ayant une 14-3-3 positive avait effectivement une MCJ, et qu'était retenu ce diagnostic pour moins de la moitié des patients ayant des résultats faiblement positifs (Chohan et al., 2010). Le génotype du codon 129 du gène *PRNP* aurait une influence sur la durée d'évolution de la maladie et donc sur le niveau de 14-3-3 dans le LCR (Van Everbroeck et al., 2003). Ainsi, chez les patients avec le génotype Met/Val ou Val/Val, associés à une longue durée d'évolution (plus d'un an), la répétition des analyses au cours de la maladie s'impose.

La protéine 14-3-3 a donc une bonne sensibilité et une bonne VPN notamment lorsque les prélèvements sont réalisés au « milieu » de l'évolution de la maladie.

b. Biomarqueurs Alzheimer

- *Protéine Tau*

Pendant longtemps le diagnostic de MA a reposé sur des critères cliniques (McKhann et al., 1984) et l'examen neuropathologique post-mortem était l'unique moyen de fournir un diagnostic de certitude. Le diagnostic de trouble neurocognitif majeur peut s'avérer difficile du fait de nombreux symptômes cognitifs partagés par différentes maladies neurodégénératives, particulièrement dans les formes atypiques de trouble neurocognitif majeur. Le faible niveau de spécificité pour le diagnostic clinique de MA en est le reflet, particulièrement aux stades précoces (Knopman et al., 2001). L'analyse des biomarqueurs du LCR font partie de l'arsenal diagnostique depuis quelques années. Le LCR est un continuum de l'espace extracellulaire cérébral, et les biomarqueurs du LCR sont considérés comme reflétant les conditions biochimiques péri-neuronales. De tels marqueurs devraient donc idéalement être capables d'identifier les processus neuropathologiques à l'œuvre.

Les biomarqueurs du LCR sont validés dans la MA avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 89% (Blennow et al., 2003 ; Engelborghs et al., 2008). Ils représentent un outil

diagnostique nouveau pour la MA (Dubois et al., 2010 ; McKhann et al., 2011 ; Dubois et al., 2014) et plusieurs études ont montré que leur utilisation améliorait la validité des critères cliniques (Schoonenboom et al., 2012) et leur utilisé est largement démontrée en recherche et en pratique clinique (Mouton-Liger et al., 2014). Leur prescription est guidée par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Ils sont recommandés en pratique clinique chez les patients avec une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob), ou encore en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes. Le profil des biomarqueurs du LCR dans la MA retrouve une diminution du peptide amyloïde Aβ42, une augmentation de la protéine Tau et de sa forme phosphorylée p-Tau (Gabelle et al., 2013). Le dosage de Tau, protéine neuronale associée aux microtubules, serait corrélé avec le taux de dégénérescence neuronale dans les pathologies neurodégénératives, alors que p-Tau serait un marqueur plus spécifique de la dégénérescence neurofibrillaire (Hampel et al., 2003).

Cependant la précision diagnostique dans les troubles neurocognitifs majeurs de ces biomarqueurs est limitée et ni le peptide amyloïde Aβ42 ni la protéine Tau ne sont spécifiques du diagnostic de MA. En effet une élévation de Tau est retrouvée dans d'autres trouble neurocognitif majeurs que la MA. Ce recouvrement des niveaux de Tau entre la MA et d'autres pathologies neurodégénératives peut être illustré dans le cas de la MA et de la MCJ. En effet, le dosage de Tau est élevé dans la MA et peut même être très élevé, ce qui pourrait prédire un déclin cognitif rapide (Degerman Gunnarsson et al., 2014), mais de nombreuses études retrouvent également un taux extrêmement élevé de la protéine Tau dans le LCR dans la MCJ, avec des valeurs oscillant entre 540 et 20800 pg/ml dans une étude (; Sanchez-Juan et al., 2006 ; Brunnström et al., 2010 ; Grangeon et al., 2016). Un seuil de Tau >1400 pg/ml a été proposé comme suggérant une MCJ (Blennow et al., 2005). En pratique courante, et comme cela avait été suggéré par une étude menée au CHU de Rouen (Grangeon et al., 2016), un taux très élevé de Tau devrait donc alerter le clinicien et faire envisager le diagnostic de MCJ notamment pour des patients présentant un déclin cognitif rapide.

Des faux positifs et des faux négatifs étant retrouvés respectivement à une fréquence de 0% à 26% et de 3% à 14% en fonction des études (Brown, 2008 ; Chohan et al., 2010) en utilisant le dosage de la protéine 14-3-3, le dosage de la protéine Tau a ainsi été proposé dans le diagnostic de la MCJ, avec des performances tout à fait satisfaisantes avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 84% (Tableau 5 ; Chohan et al., 2010). Cependant, le coût de ce marqueur est parfois plus important que celui de la protéine 14-3-3 dans le cadre du diagnostic de la MCJ sporadique en fonction du CHU où il est réalisé avec des disparités de tarification allant du simple au quadruple sur Tau selon le nombre de biomarqueurs Alzheimer réalisés et l'interprétation du référentiel des actes innovants hors nomenclature. La concentration de Tau dans le LCR est aussi, comme pour 14-3-3, réduite pour les patients avec une longue durée d'évolution de la maladie (patients avec Met/Val et Val/Val), avec des taux les plus bas en début et en fin d'évolution de la maladie (Van Everbroeck et al., 2003). Comparativement à la protéine 14-3-3, Tau aurait une meilleure spécificité mais avec une sensibilité moindre en utilisant un seuil de Tau> 1260 pg/ml (Chohan et al., 2010), une VPP de 90% et une VPN de 74%. Alors que la protéine 14-3-3 a une bonne sensibilité et une bonne VPN, la protéine Tau se démarque par une meilleure spécificité et VPP (Tableau 5 ; Van Everbroeck et al., 2003). Dans une étude récente a été retrouvée une corrélation négative entre le niveau de Tau et la durée de la maladie, la protéine Tau pourrait donc avoir un rôle de marqueur pronostique (Llorens et al., 2017).

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

Tableau 5 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) des examens complémentaires dans la sMCJ selon différentes études (d'après Steinhoff et al., 2004 ; Brown, 2008 ; Chohan et al., 2010)

- *Ratio phospho-Tau/Tau*

Le dosage de la protéine 14-3-3 peut comme nous l'avons vu s'avérer faussement positif dans les troubles neurocognitifs majeurs telle que la MA. La protéine Tau quant à elle même si elle présente une bonne spécificité peut être élevée dans la MCJ comme dans la MA. Pour résoudre ce problème, des études proposent le dosage combiné de la protéine Tau totale et de P-Tau pour distinguer la MCJ des autres pathologies neurologiques (Riemenschneider et al., 2003).

Comme la concentration totale de Tau pourrait refléter l'étendu du processus neurodégénératif et est habituellement très élevée dans la MCJ (Van Everbroeck et al., 2003), et que l'élévation de P-Tau, associée à la dégénérescence neurofibrillaire, serait plus spécifique de la MA (Hampel et al., 2003) et n'est habituellement pas retrouvée dans la MCJ, plusieurs auteurs ont suggéré que le ratio P-Tau/Tau pourrait améliorer la précision diagnostique entre la MCJ et la MA (Riemenschneider et al., 2003).

Dans une étude menée sur 36 patients ayant un diagnostic suspecté de MCJ, dont neuf patients pour lequel ce diagnostic a finalement été retenu avec la preuve anatomopathologique, le meilleur résultat pour distinguer MCJ et les autres diagnostics était obtenu en utilisant l'association de Tau >1400 pg/ml et le ratio P-Tau/Tau <0,04 (Blennow et al., 2005). Dans une autre étude où les données de LCR de 9765 patients décédés furent analysées, incluant 93 MCJ dont 52 cas confirmés par l'examen neuropathologique, le seuil de 0,05 pour le ratio P-Tau/Tau avait une spécificité de 99% (Skillbäck et al., 2014). Dans une cohorte récente comprenant 26 patients avec MCJ probable et 55 patients avec MA probable, un ratio <0,075 a été considéré comme hautement évocateur de MCJ avec une sensibilité de 94,2% et une spécificité de 98,8% (Dorey et al., 2015).

Avec l'objectif de décrire la distribution des diagnostics différentiels des troubles neurocognitifs majeurs chez 202 patients avec un dosage de Tau >1000 pg/ml, une étude multicentrique rétrospective menée à Rouen a montré que le ratio P-Tau/Tau avec un seuil de 0,075 catégorise correctement les quatre patients atteint de MCJ contre 90/92 patients

souffrants de MA (Grangeon et al., 2016). Ce résultat suggère que ce ratio pourrait s'avérer pertinent pour le diagnostic différentiel entre MCJ et MA notamment dans des situations où sont observées de très hautes valeurs de Tau. La robustesse de P-Tau/Tau en tant que biomarqueur de la sMCJ pour des valeurs <0,075 a été conforté par une étude récente ayant analysé les prélèvements de LCR de 106 patients dont 49 MCJ définies avec une sensibilité de 100% pour la détection des cas de sMCJ (Llorens et al, 2017).

Le diagnostic clinique précis dans un contexte de trouble neurocognitif reste parfois difficile et il n'est pas toujours cohérent avec les résultats post-mortem neuropathologiques. Restant important pour la prise en charge globale, mais aussi pour estimer le pronostic et prévenir les complications, l'amélioration de l'arsenal diagnostique est nécessaire, encore plus face à une maladie telle la MCJ où l'information du malade et de ses proches apparaît primordiale au vu du pronostic. Cependant, les examens complémentaires qui sont à ce jour à notre disposition à savoir l'EEG, l'IRM cérébrale et la protéine 14-3-3 qui font partie des critères diagnostiques ont une valeur diagnostique imparfaite et peuvent s'avérer faussement négatifs comme cela a été illustré par le cas clinique que nous allons rapporter (Faraut et al., soumis – cf annexe).

L'intérêt des biomarqueurs Alzheimer et notamment du ratio P-Tau/Tau a été soulevé par plusieurs études récentes (Dorey et al., 2015 ; Grangeon et al., 2016 ; Llorens et al, 2017). Comme illustré par le cas de Mme H. (Faraut et al., soumis – cf annexe) et par une étude préliminaire menée à Rouen (Grangeon et al., 2016), un taux élevé de Tau dans le LCR chez des patients ayant un trouble neurocognitif rapidement évolutif devrait inciter le praticien à vérifier le ratio P-Tau/Tau. Le seuil de 0,075 pour ce ratio permettant de catégoriser correctement MCJ et MA, principal diagnostic différentiel de la MCJ dans ce contexte. Si le ratio est inférieur le diagnostic probable de MCJ devrait être considéré (Llorens et al, 2017). Cependant le peu de données disponibles ne permettent pas de conclure à la validité du ratio comme biomarqueur pour le diagnostic clinique de MCJ.

Ainsi les 2 objectifs de cette étude étaient de : 1) évaluer l'efficience du ratio P-Tau/Tau à distinguer la MCJ des autres étiologies dans une cohorte de patients présentant un trouble neurocognitif rapidement évolutif et ayant bénéficié de la réalisation des biomarqueurs du LCR (avec une valeur seuil de Tau >1000 pg/ml) et 2) comparer l'apport du ratio à celui des critères diagnostiques actuellement définis dans la MCJ.

II - METHODE

1) Design de l'étude et patients

Pour répondre à notre premier objectif, nous avons inclus les patients pris en charge dans le Centre Mémoire de Ressource et de Recherche du CHU de Rouen qui présentaient les critères d'inclusion suivants : i) déclin cognitif rapide (< 1 an), ii) ayant bénéficié d'une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs Alzheimer et iii) avec un dosage de Tau > 1000 pg/ml. L'appréciation de la rapidité du déclin cognitif était sous la responsabilité du médecin en charge du patient et retenu pour l'étude dès lors qu'elle était mentionnée comme tel dans le dossier médical.

Les patients dont le diagnostic final demeurait incertain ou ayant des antécédents récents d'AVC, de traumatisme crânien ou de crise d'épilepsie dans les trois mois qui ont précédé la ponction lombaire ont été exclus, ces pathologies pouvant être à l'origine d'une élévation de Tau dans le LCR.

Afin de répondre à notre second objectif, une étude rétrospective complémentaire multicentrique a permis l'inclusion de patients pour lesquels un diagnostic de MCJ avait été retenu et ayant bénéficié d'une ponction lombaire entre mars 2008 et décembre 2020. Les centres étaient les CHU de Rouen, Besançon, Caen, Lyon, Montpellier, Nantes et Paris. Tous les centres ont utilisé les mêmes critères diagnostiques pour la MCJ. Les critères d'inclusion de cette étude complémentaire étaient les suivants : i) diagnostic de MCJ (forme sporadique) selon les critères diagnostiques OMS en vigueur (OMS 2003 ; Zerr et al., 2009), ii) ayant

bénéficié d'une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs Alzheimer et de la protéine 14.3.3. L'anatomopathologie n'était pas un critère d'inclusion mais ces données étaient relevées lorsqu'elles étaient disponibles.

Pour répondre à ces deux objectifs, les données des dossiers médicaux des patients ont été relevés comportant notamment : le recueil des antécédents personnels et familiaux, un examen neurologique, une évaluation neuropsychologique, une ponction lombaire (PL) avec une analyse des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) et le dosage de la protéine 14.3.3, une imagerie cérébrale anatomique avec une IRM 1.5T ou 3T ainsi que les résultats de l'EEG s'il était réalisé.

Pour chaque patient, le diagnostic était posé selon les critères diagnostiques validés que ce soit pour la MA probable (McKhann et al., 2011), la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) probable (Rascovsky et al., 2011), l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (GW) (Caine et al., 1997 ; Galvin et al., 2010) ainsi que selon les critères OMS en rigueur pour la MCJ sporadique, génétique ou iatrogène, probable ou définie. Actuellement, les critères diagnostiques retenus par l'OMS pour la MCJ sporadique (OMS, 2003) (Tableau 4) ne comportent pas encore les résultats de l'IRM, mais une commission internationale a proposé récemment leur ajout parmi les critères actuels (Zerr et al., 2009). Ces critères IRM ont donc été pris en considération dans cette étude. Nous avons également retenu le diagnostic de MCJ probable pour les patients MCJ qui ne remplissaient que deux critères cliniques sur trois incluant un trouble neurocognitif majeur associés à au moins une exploration complémentaire en faveur.

L'examen neuropathologique lorsqu'il était disponible était réalisé en utilisant les procédures standard, le tableau lésionnel caractéristique comportant une spongiose du neuropile, une importante gliose astrocytaire accompagnée d'une activation micro gliale, une mort neuronale probablement apoptotique et la présence, inconstante, de plaques de dépôts amyloïdes (Budka et al., 1995).

Dans chaque centre, deux neurologues et un biologiste expert pour les biomarqueurs du LCR ont fourni un diagnostic consensuel. L'évaluation diagnostique impliquait une revue de l'anamnèse, de l'évaluation neuropsychologique, de l'analyse de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et des résultats des biomarqueurs du LCR. S'il y avait un désaccord sur le diagnostic final les patients étaient exclus de l'analyse.

2) Analyses du LCR

Le LCR a été obtenu en réalisant une ponction lombaire de niveau intervertébral L3/L4 ou L4/L5, avec une aiguille de 22 ou 25 gauges. Afin de réduire la variabilité inter centres pour la lecture du LCR, tous les centres ont utilisé un tube Sarstedt 62.610.201 en polypropylène de 10 ml pour collecter le LCR. Tous les échantillons ont été aliquotés après centrifugation dans des tubes en polypropylène puis congelés à -80°C dans les quatre heures. La mesure des protéines Aβ42, Tau et p-Tau était réalisée en utilisant la technique immuno-enzymatique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) avec les trousses Fujirebio INNOTEST® hTau Ag, INNOTEST® Phospho-Tau (181P) et INNOTEST® beta-amyloïd (1-42). L'analyse a été réalisée en duplicate dans les échantillons de LCR et un coefficient de variation inférieur à 15% était considéré comme acceptable. Dans ce cas, la moyenne des deux valeurs mesurées était prise en compte comme résultat final. Lorsque le coefficient de variation était au-dessus de 15%, les échantillons étaient réanalysés. Pour le dosage de Tau, si la concentration était au-dessus de 1200 pg/ml, l'échantillon était dilué si cela était possible et un nouveau dosage était réalisé selon les instructions industrielles pour la mesure de Tau dans le LCR. La qualité des résultats était assurée par l'utilisation de procédures opératoires standard validées et par des contrôles de qualité internes. Enfin, tous les CHU appartiennent au même programme ePLM national, qui a été créé pour favoriser l'harmonisation des procédures concernant les biomarqueurs du LCR dans la MA.

Pour déterminer le seuil optimal pour chaque biomarqueur, concernant la signature biochimique de la MA, les valeurs de l'aire sous la courbe (AUC) étaient calculées dans chaque

centre en utilisant un groupe de patients MA distinct, non impliqué dans l'étude, et des sujets contrôles selon une méthode publiée précédemment (Lehmann et al., 2014). Les seuils optimaux pour chaque biomarqueur étaient définis en utilisant l'index de Youden le plus élevé, qui était sélectionné pour maximiser la sensibilité et la spécificité sur la base de l'analyse des courbes ROC. Pour le CHU de Rouen, les seuils compatibles avec une MA étaient Aβ42: <500 pg/ml, Tau: >450 pg/ml, and P-Tau: >60 pg/ml. Dans tous les centres, le ratio P-Tau/Tau ratio était considéré comme étant en faveur du diagnostic de MCJ s'il était inférieur à 0,075.
Concernant la mise en évidence de la protéine 14.3.3, elle était réalisée au laboratoire de Biochimie du Pr Laplanche à l'hôpital Lariboisière par Western Blot, à l'aide d'un anticorps pour 14.3.3 et d'une révélation chimiluminescente.

3) Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels BioStatTGV et GraphPad Prism 9.0.0.
Concernant notre premier objectif, les patients ont été divisés en 2 groupes, MCJ et autres maladies notamment neurodégénératives (MA, DLFT et GW). Les groupes de patients ont été caractérisés par la moyenne (+/- déviation standard ; DS). Du fait de la petite taille des échantillons, nous avons utilisé des tests non paramétriques pour la comparaison des échantillons indépendants, avec le test exact de Fisher pour les données qualitatives nominales et le test U de Mann-Whitney pour les données quantitatives. La sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision diagnostique ont été calculées en utilisant les seuils de biomarqueurs prédéfinis et ont été comparées en utilisant le test exact de Fisher. Afin d'évaluer la précision diagnostique des critères actuels de MCJ et celle des biomarqueurs et notamment du ratio P-Tau/Tau pour discriminer MCJ des autres pathologies notamment neurodégénératives, des courbes ROC ont été réalisées avec le calcul des AUC avec un intervalle de confiance à 95%. Une étude de corrélation pour déterminer des associations

entre concentrations des biomarqueurs et les caractéristiques cliniques de la maladie a été réalisée avec le test de Pearson pour les variables quantitatives.

Concernant notre second objectif, les patients MCJ ont été stratifiés en fonction du caractère sporadique, génétique ou iatrogène de la maladie pour certaines des analyses et les caractéristiques cliniques ont été décrites par le biais de la moyenne (+/- DS). Les sensibilités des différents critères diagnostiques ont été comparées en utilisant le test exact de Fisher. Du fait de la petite taille des échantillons, nous avons utilisé des tests non paramétriques pour la comparaison des échantillons indépendants, avec le test exact de Fisher pour les données qualitatives nominales et le test U de Mann-Whitney pour les données quantitatives. Une étude de corrélations pour déterminer des associations entre concentrations des biomarqueurs et les caractéristiques cliniques de la maladie a été réalisée avec le test de Pearson pour les variables quantitatives.

Le seuil de significativité statistique était fixé à 0,05 (*P <0,05; **P <0,01; et ***P <0,001).

III- RESULTATS

1) Premier objectif : efficience du ratio P-Tau/Tau dans la distinction de la MCJ par rapport aux autres pathologies notamment neurodégénératives

a. Distribution des diagnostics

Concernant la première partie de notre étude, disposant d'une cohorte de 1693 patients présentant un trouble neurocognitif et qui ont bénéficié d'une ponction lombaire entre mars 2008 et décembre 2020 dans le service de Neurologie du CHU de Rouen, 173 présentaient une valeur de Tau > 1000 pg/ml parmi lesquels 25 patients présentaient des troubles neurocognitifs rapidement évolutifs avec diagnostic final établi et qui ont été inclus dans cette étude (Figure 9). Un patient a été exclu du fait d'une incertitude diagnostique. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion et les diagnostics qui avaient été retenus sont décrits dans le Tableau 6. Parmi les 24 patients, 11 ont reçu un diagnostic de MCJ,

dont 10 probables et 1 définie grâce à un examen neuropathologique. Onze patients ont reçu un diagnostic de MA probable, un patient un diagnostic de DLFT probable et un patient un diagnostic d'encéphalopathie de GW (Tableau 6).

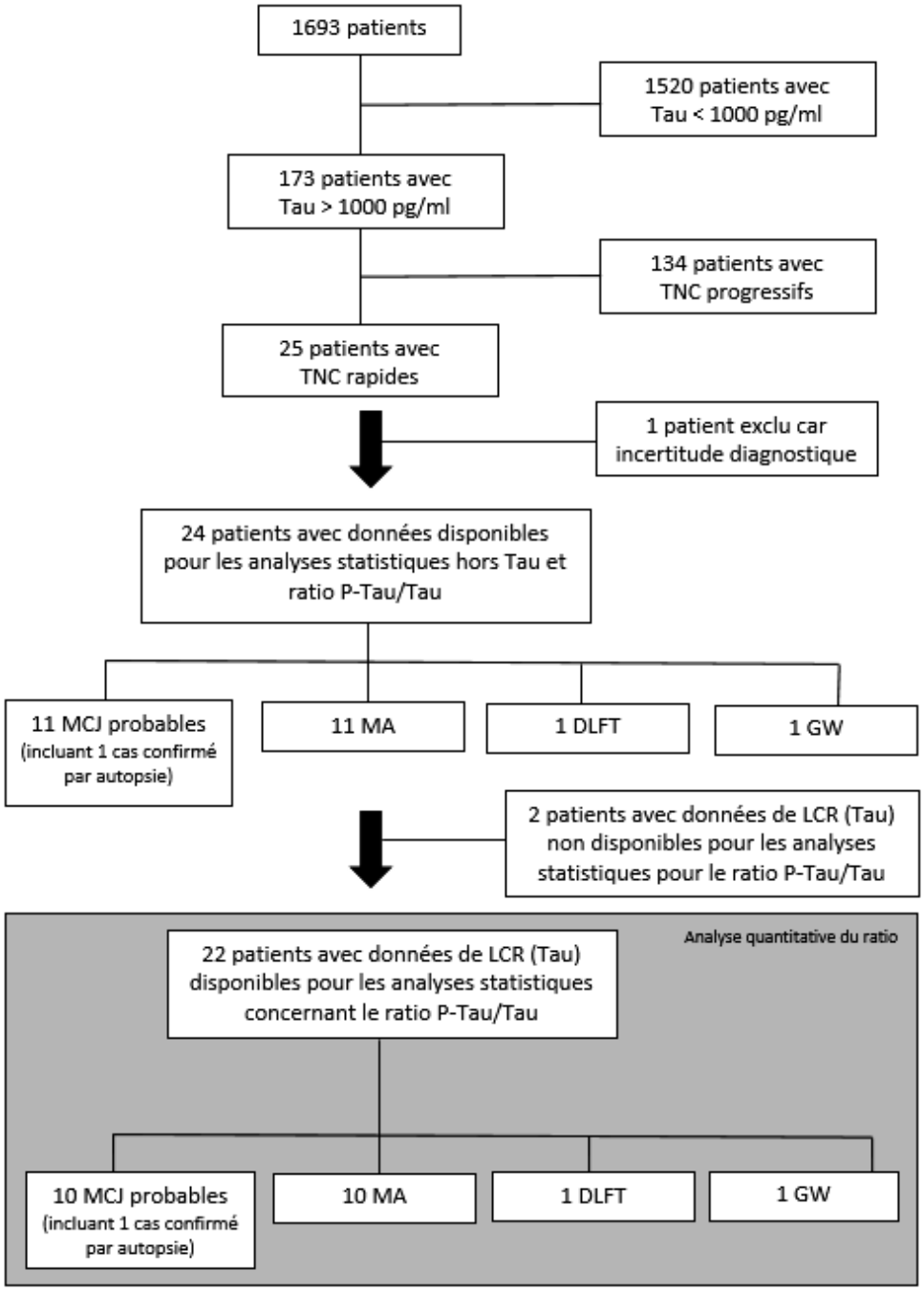


Figure 9 : Flow Chart des patients de la première partie de l'étude inclus au CHU de Rouen. TNC, trouble neurocognitif ; MCJ, maladie de Creutzfeldt-Jakob ; MA, maladie d'Alzheimer ; DLFT, dégénérescence lobaire fronto-temporale ; GW, Gayet-Wernicke.

	MCJ	MA	DLFT	GW
Total (%)	11 (45,8%)	11 (45,8%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)
Genre F/M	8/3	8/3	1/0	0/1
Age de début moyen [+/- DS]	66,0 [12,0]	68,1 [8,8] (10*)	64,0	42,5
Délai entre le premier symptôme et la PL en mois, moyenne [+/- DS]	7,3 [7,7]	9,1 [4,8] (10*)	16,7	18,9
Délai entre le premier symptôme et le décès en mois, moyenne [+/- DS]	11,7 [16,0] (9*)	28,6 [22,8] (2*)	/	/
MMSE initial, moyenne [+/- DS]	14,3 [6,9] (6*)	12,6 [6,3] (10*)	21	/

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients. MCJ, maladie de Creutzfeldt-Jakob ; MA, maladie d'Alzheimer ; DLFT, dégénérescence lobaire fronto-temporale ; GW, Gayet-Wernicke.

N* Nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles

b. Données cliniques

L'âge moyen de début des symptômes des patients était de 65,8 ans [+/- 11,2] et 20,8% des patients avaient moins de 60 ans. 70,8% des patients étaient des femmes. Les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 14 mois.

Concernant les 11 patients MCJ, les critères cliniques de MCJ qu'ils remplissaient sont décrits dans la Tableau 7. Six patients MCJ (54,6%) remplissaient ces critères. Concernant les 5 autres patients, ils présentaient tous un trouble neurocognitif et un autre signe clinique, mais il manquait un second signe clinique autre que le déclin cognitif pour répondre complètement aux critères cliniques de MCJ probable. Compte tenu que les examens complémentaires pour ces 5 patients remplissaient les autres critères de MCJ, ils ont été également considérés comme MCJ probable dans cette étude.

Patients	Déclin cognitif	Myoclonies	Syndrome cérébelleux	Troubles visuels	Syndrome pyramidal	Syndrome extrapyramidal	Mutisme akinétique
1	+	+	+	+		+	
2	+		+	+	+		+
3	+	+	+	+			
4	+	+			+	+	
5	+	+	+				
6	+		+		+		
7	+						+
8	+		+				
9	+				+		
10	+				+		
11	+					+	

Tableau 7 : Signes cliniques des 11 patients MCJ. + : présent. Zone grisée : patients répondant aux critères cliniques de MCJ.

Les patients pour lesquels la date de décès était connue (n=9) ont présenté une évolution rapidement défavorable avec un décès dans l'année qui suivait le début des signes. Le MMSE moyen (n=6) était de 14,3 [+/- 6,9]. Tous les patients ont bénéficié de la réalisation d'une IRM cérébrale, 10 d'entre eux (90,9%) avait une imagerie en faveur du diagnostic de MCJ avec des hypersignaux en séquence de diffusion et/ou en séquence FLAIR corticaux et/ou au niveau des ganglions de la base. Tous les patients ont bénéficié d'un EEG mais des complexes triphasiques périodiques généralisés à environ 1 cycle /seconde n'étaient rencontrés que chez 4 patients (36,4%).

Concernant les 11 patients MA, 2 patients (18,2%) présentaient un tableau clinique compatible avec les critères de MCJ. Le MMSE moyen était de 12,6 [+/- 6,3] (n=10). Aucun patient MA n'avait une IRM retrouvant des hypersignaux pouvant être évocateurs de MCJ ni un EEG remplissant les critères de MCJ. Concernant le patient DLFT, il ne remplissait aucun des critères cliniques, d'imagerie ou électroencéphalographique de MCJ. Le patient avec

encéphalopathie de GW remplissait les critères cliniques de MCJ, mais il n'avait pas une IRM et un EEG évocateurs. Le diagnostic d'encéphalopathie de GW a été retenu sur la base du contexte avec un patient éthylique chronique avec à la clinique un syndrome confusionnel, des trouble mnésiques et un déficit de l'oculomotricité et une évolution vers l'amélioration.

c. Analyses du LCR

Le délai moyen pour les biomarqueurs du LCR était de 9,0 mois [+/- 6,7] après le début des premiers symptômes et il n'était pas significativement différent entre le groupe MCJ et le groupe « Autres maladies notamment neurodégénératives » (p=0,1) (Tableau 6). Deux dosages de Tau était au-delà des seuils de concentration sans dilution (> 1200 pg/ml) et n'ont pas été dosés après dilution limitant la connaissance de la valeur exacte. Il s'agissait de LCR provenant d'un patient MCJ et d'un patient MA. Faute de donnée quantitative, ils n'ont pas été inclus dans les analyses statistiques concernant le ratio P-Tau/Tau (Figure 9).

Les niveaux des 3 biomarqueurs Alzheimer et le résultat de la 14.3.3 dans LCR pour chaque groupe sont regroupés dans le Tableau 8. Les valeurs des biomarqueurs Alzheimer différaient significativement entre le groupe MCJ et le groupe Autres maladies notamment neurodégénératives (Tableau 8). La dispersion des valeurs de Tau présentait un chevauchement entre MCJ et les autres maladies (Figure 10). Cependant, le niveau moyen de Tau était significativement plus élevé pour les patients atteints de MCJ (6128,0 pg/ml) comparativement aux patients atteints d'une autre pathologie (1606,1 pg/ml) (p <0,01). Six des 11 MCJ et 1 des 13 autres patients (GW) avait un niveau extrêmement élevé de Tau (> 2000 pg/ml). Aβ42 était plus élevée dans le groupe MCJ (p<0,05) comparativement au groupe Autres et P-Tau était plus basse chez les patients MCJ (p <0,001) et ne dépassait pas 111,0 pg/ml (Tableau 8, Figure 11).

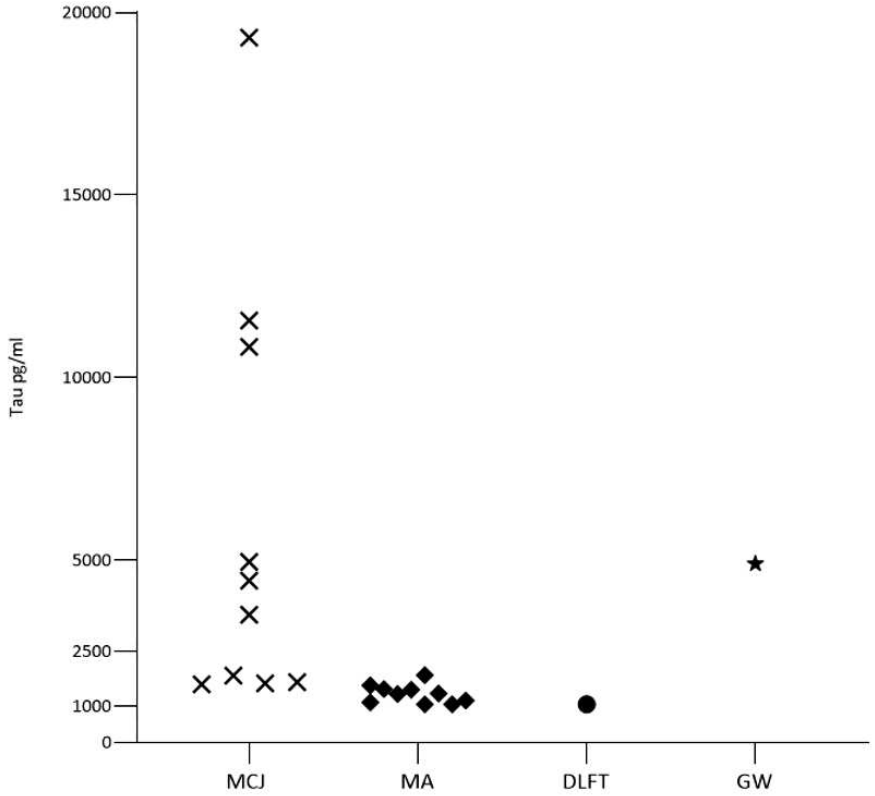


Figure 10 : Dispersion des concentrations de Tau en fonction du diagnostic. Tau, Tau protein (pg/ml) ; MCJ, maladie de Creutzfeldt-Jakob ; MA, maladie d'Alzheimer ; DLFT, dégénérescence lobaire fronto-temporale ; GW, Gayet-Wernicke.

Le dosage de la protéine 14.3.3 fut réalisé pour tous les MCJ et pour 5 des autres patients (4 MA et 1 GW). Pour les 11 patients MCJ, seulement 6 était positives (54,6%), 1 douteuse et 4 négatives (Tableau 8). Quant aux 5 patients avec un autre diagnostic chez qui elle a été réalisée, la 14.3.3 était faussement positive chez 1 d'entre eux (GW), douteuse chez 2 (MA) et négative chez les 2 autres.

	MCJ	MA	DLFT	GW
Tau (pg/ml) Moyenne [+/-DS]	6128,0 [5926,4] (10*)	1332,9 [258,6] (10*)	1048,0	4896,0
P-Tau (pg/ml) Moyenne [+/-DS]	69,5 [29,2]	151,2 [40,8]	107,0	46,0
Aβ42 (pg/ml) Moyenne [+/-DS]	865,1 [333,6]	473,4 [168,2]	1389,0	1366,0
Ratio p-Tau/Tau Moyenne [+/-DS]	0,03 [0,03] (10*)	0,11 [0,04] (10*)	0,10	0,01
14.3.3 n selon P-D-N**	6-1-4	0-2-2 (4*)	/	1-0-0

Tableau 8 : Dosages dans le liquide cérébrospinal de Tau, P-Tau, Aβ42, 14.3.3 et valeurs du ratio P-Tau/Tau. MCJ, maladie de Creutzfeldt-Jakob ; MA, maladie d'Alzheimer ; DLFT, dégénérescence lobaire fronto-temporale ; GW, Gayet-Wernicke. P-D-N : positif-négatif-douteux.

N* Nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles

**P-D-N : positif-négatif-douteux

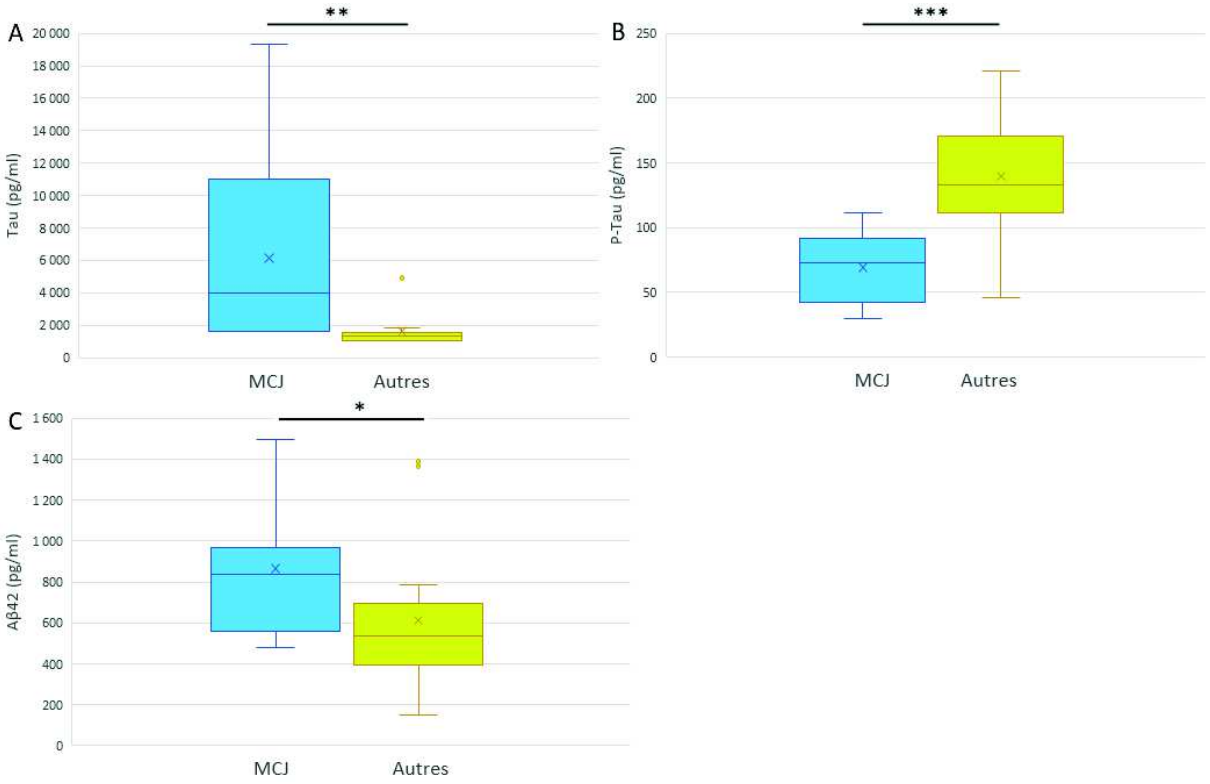


Figure 11 : Dosage des biomarqueurs Alzheimer dans les groupes MCJ et Autres maladies notamment neurodégénératives. (A) Tau ; (B) P-Tau ; (C) Aβ42. MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Autres : patients avec maladie d'Alzheimer, dégénérescence lobaire fronto-temporale et Gayet-Wernicke.

d. Apports du ratio P-Tau/Tau

Le ratio P-Tau/Tau était significativement diminué dans le groupe MCJ (moyenne = 0,03) en comparaison au groupe avec un autre diagnostic (moyenne = 0,11) ($p < 0,001$) (Tableau 8). En utilisant le ratio P-Tau/Tau avec un seuil < 0,075 pour les MCJ, tous les patients atteints de MCJ étaient correctement catégorisés. Aucun patient MA n'avait un ratio < 0,075, et seulement 1 patient atteint d'une autre pathologie (GW) avait un ratio < 0,075 (Figure 12). Un ratio P-Tau/Tau inférieur à 0,075 était significativement associé avec le diagnostic de MCJ comparativement à la MA en utilisant un test exact de Fisher ($p <0,0001$).

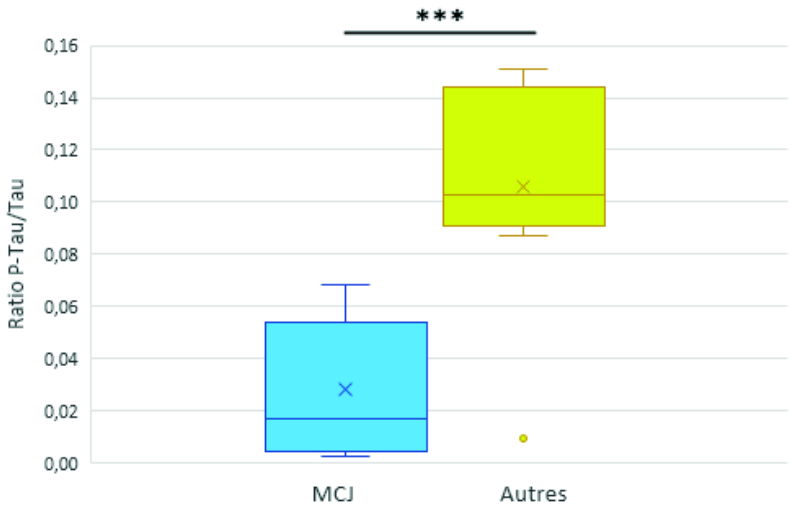


Figure 12 : Ratio P-Tau/Tau dans les groupes MCJ et Autres maladies notamment neurodégénératives. MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Autres : patients avec maladie d'Alzheimer, dégénérescence lobaire fronto-temporale et Gayet-Wernicke.

Les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN pour le ratio P-Tau/Tau (avec Tau > 1000 pg/ml) étaient respectivement de 100%, 91,7%, 91,7% et 100% (Tableau 9). En comparaison, les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN pour la protéine 14.3.3 étaient de 54,6%, 76,9%, 66,7% et 66,7%. La précision diagnostique, c'est-à-dire la probabilité qu'un patient soit correctement classé, était pour le test combiné ratio P-Tau/Tau < 0,075 avec Tau > 1000 pg/ml (95,7%) significativement plus élevée que pour la protéine 14.3.3 (62,5% ; $p <0,05$). Le ratio avait également une meilleure précision diagnostique que les critères cliniques

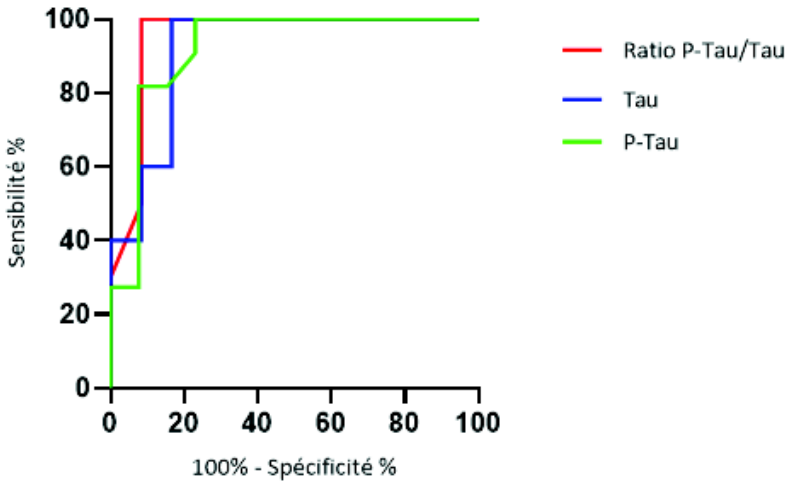
(66,7% ; p <0,05) et électroencéphalographiques (53,3% ; p <0,01). En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative en termes de précision diagnostique avec les critères d'IRM, et même si la sensibilité et la VPN du ratio étaient plus grandes que celles de l'IRM, les différences n'étaient pas significatives.

	MCJ*	Autres*	Sensibilité %	Spécificité %	VPP %	VPN %	Précision %
Clinique	6/11	3/13	54,6	76,9	66,7	66,7	66,7
IRM	10/11	0/11	90,9	100	100	91,7	95,5
EEG	4/11	0/4	36,4	100	100	36,4	53,3
14.3.3	6/11	1/5	54,6	80	85,7	44,4	62,5
Ratio P-Tau/Tau	11/11	1/12	100	91,7	91,7	100	95,7

Tableau 9 : Sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision diagnostique des critères actuels de MCJ et du ratio P-Tau/Tau. MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

*Cas positifs sur le total de patients évalués

Afin de déterminer la précision diagnostique du ratio P-Tau/Tau pour discriminer MCJ des autres pathologies notamment neurodégénératives, ainsi que celle de Tau et P-Tau, les aire sous la courbe des courbes ROC ont été calculées (Figure 13). Une bonne précision diagnostique pour distinguer MCJ des autres maladies était retrouvée pour le ratio P-Tau/Tau (AUC 95%, IC 95% 0,85-1,0). Cependant la précision diagnostique du ratio n'était pas significativement plus élevée que Tau (p=0,36) ni que P-Tau (p=0,22). La précision diagnostique optimale du ratio P-Tau/Tau était obtenue pour un seuil de 0,087, qui correspondait à l'index de Youden le plus élevé.



	Ratio P-Tau/Tau	Tau	P-Tau
Aire sous la courbe	0,95	0,92	0,92
Erreur standard	0,05	0,06	0,06
Intervalle de confiance à 95%	0,85-1.0	0,79-1,0	0,80-1,0

Figure 13 : Précision diagnostique du ratio P-Tau/Tau, de Tau et de P-Tau pour discriminer MCJ et les autres maladies notamment neurodégénératives. Courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) avec aire sous la courbe (AUC, *Area Under the Curve*), erreur standard et intervalle de confiance fixé à 95%.

e. Influence des paramètres cliniques sur les biomarqueurs du LCR

Tous patients confondus, il n'y avait pas de corrélation entre les biomarqueurs Alzheimer (Tau, P-Tau, Aβ42) et le délai entre le début des symptômes et la PL.

Dans le groupe MCJ, les valeurs de Aβ42, Tau, P-Tau et du ratio P-Tau/Tau n'étaient pas influencées par l'âge lors de la ponction lombaire (PL) (respectivement p=0,34, p=0,08, p=0,08 et p=0,08). Il n'était pas retrouvé de corrélation entre Aβ42, Tau, P-Tau et la ratio P-Tau/Tau et le délai entre le début des symptômes et la PL (respectivement p=0,12, p=0,1, p=0,82 et p=0,36). Il n'était pas non plus retrouvé de corrélation entre Aβ42, Tau, P-Tau et la ratio P-Tau/Tau et la durée de la maladie (respectivement p=0,29, p=0,13, p=0,11 et p=0,07).

Dans le groupe Autres maladies notamment neurodégénératives, la valeur de Aβ42 dans le groupe n'était pas influencée par l'âge lors de la PL (p=0,26). Une corrélation positive était retrouvée pour Tau, P-Tau et pour le ratio P-Tau/Tau avec l'âge lors de la PL (respectivement $p < 0,05$, $p < 0,01$ et $p < 0,05$). Il n'était pas retrouvé de corrélation entre Aβ42, Tau, P-Tau et le ratio P-Tau/Tau et le délai entre le début des symptômes et la PL (respectivement p=0,12, p=0,1, p=0,82 et p=0,36). Les corrélations entre le dosage des biomarqueurs du LCR et la durée de la maladie n'a pu être réalisé du fait de dates de décès non connues pour 10 des 12 patients du groupe Autres maladies notamment neurodégénératives.

2) Second objectif : apport du ratio P-Tau/Tau aux critères actuels de MCJ

a. Données cliniques, génétiques et neuropathologiques

La seconde partie de notre étude a porté sur 49 patients recrutés dans 7 CHU français (13 patients à Rouen, 5 à Besançon, 3 à Caen, 18 à Lyon, 7 à Montpellier, 2 à Nantes et 1 à Paris Lariboisière) avec un diagnostic final de MCJ probable ou définie. Les caractéristiques cliniques à l'inclusion et génétiques sont décrites dans le Tableau 10. L'âge moyen de début des symptômes des patients était de 67,2 ans [+/-10,0] et 18,4% avaient moins de 60 ans.

Concernant la clinique, 47 (95,9%) patients MCJ présentaient un trouble neurocognitif, 26 (53,1%) des myoclonies, 33 (67,4%) un syndrome cérébelleux, 16 (32,7%) un trouble visuel, 25 (51,0%) un syndrome pyramidal, 25 (51,0%) un syndrome extrapyramidal et 14 (28,6%) un mutisme akinétique au cours du suivi. 40 patients (81,6%) remplissaient les critères cliniques de MCJ probable ou définie, dont 34 (82,9%) avec une forme sporadique, 5 (71,4%) avec une forme génétique et 1 (100%) avec une forme iatrogène. La sensibilité des critères cliniques semblait plus grande pour la MCJ sporadique mais la différence n'était pas significative (p=0,60) (Tableau 11). Les patients pour lesquels la date de décès était connue (n=39) ont présenté une évolution rapidement défavorable avec un décès moyen à 8,3 mois d'évolution après le début des symptômes. Quarante-huit patients ont bénéficié de la réalisation d'une

IRM cérébrale, parmi eux 44 (91,7%) avait une imagerie en faveur du diagnostic de MCJ avec des hypersignaux en séquence de diffusion et/ou en séquence FLAIR corticaux et/ou au niveau des ganglions de la base, dont 38 (95%) avec une forme sporadique, 5 (71,4%) avec une forme génétique et 1 (100%) avec la forme iatrogène. La sensibilité des critères IRM tendait à être légèrement plus grande pour la MCJ sporadique par rapport à la forme génétique mais la différence n'était pas significative (p=0,09) (Tableau 11). Quarante-huit ont bénéficié d'un EEG qui retrouvait des complexes triphasiques périodiques généralisés à environ 1 cycle /seconde chez 24 patients (50%) dont 19 (47,5%) avec une forme sporadique, 4 (57,1%) avec une forme génétique et 1 (100%) avec la forme iatrogène. La différence entre la sensibilité des critères EEG n'était pas significativement différente entre MCJ sporadique et MCJ génétique (p=0,70) (Tableau 11).

Parmi les 49 patients, 41 (83,7%) souffraient d'une forme sporadique probable ou définie, 7 (14,3%) d'une forme génétique (dont 5 avec neuropathologie) probable ou définie et 1 patient d'une forme iatrogène avec neuropathologie (2,04%) selon les critères diagnostiques OMS en rigueur (OMS, 2003) et en prenant en considération les critères IRM recommandés (Zerr et al., 2009). L'âge de début moyen des symptômes tendait à être légèrement plus bas chez les patients avec une MCJ génétique (62,4) que chez les patients avec MCJ sporadique (68,5) mais la différence n'était pas significative (p=0,09). Parmi les patients souffrant d'une forme sporadique chez qui le génotypage du codon 129 du gène *PRNP* a été réalisé (n=11), le génotype méthionine/méthionine était le plus fréquemment retrouvé avec 7 patients, le génotype méthionine/valine chez un patient et le génotype valine/valine chez 3 patients. Le patient atteint d'une MCJ iatrogène présentait le génotype méthionine/méthionine au codon 129. Pour les 7 patients atteints d'une forme génétique, la mutation E200K du gène *PRNP* était la plus fréquente. Elle était en effet retrouvée chez 5 patients, contre 1 patient pour la mutation D178N et 1 patient pour la mutation T188R. L'examen neuropathologique conduit chez 13 patients confirmait le diagnostic de MCJ.

	MCJ total	MCJ sporadique (définie ou probable)	MCJ génétique (définie ou probable)	MCJ iatrogène (définie ou probable)
Effectif	49	41 (8 définie, 33 probables)	7 (5 définies, 2 probables)	1 (1 définie, 0 probable)
Age de début moyen [+/- DS]	67,2 [10,0]	68,5 [10,0]	62,4 [4,5]	45,3
Délai entre le premier symptôme et la PL en mois, moyenne [+/- DS]	4,9 [5,1]	5,0 [5,3]	4,3 [4,9]	3,5
Délai entre le premier symptôme et le décès en mois, moyenne [+/- DS]	8,3 [10,4] (38*)	7,6 [9,6] (31*)	12,6 [15,1]	5,3
Génotype PRNP codon 129		(11*)	(6*)	
MM	/	7	4	1
MV	/	1	2	0
VV	/	3	0	0

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et génétiques des patients selon la forme sporadique, génétique ou iatrogène. MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; MM : méthionine/méthionine ; MV : méthionine/valine ; VV : valine/valine.

N* Nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles

b. Analyses du LCR

Le délai moyen pour les biomarqueurs du LCR était de 4,9 mois [+/- 5,1] après le début des premiers symptômes. Neuf dosages de Tau était au-delà des seuils de concentration sans dilution (> 1200 pg/ml) et n'ont pas été redosés après dilution. Ils n'ont donc pas pu être pris en compte lors des analyses quantitatives concernant Tau et le ratio P-Tau/TauP-Tau/Tau.

Les niveaux des 3 biomarqueurs Alzheimer et le résultat de la 14.3.3 dans LCR sont regroupés dans le Tableau 12. Vingt-cinq des 45 patients (55,6%) pour lesquels la valeur exacte de Tau était disponible avaient un niveau extrêmement élevé de Tau (> 2000 pg/ml). La concentration moyenne de Tau n'était pas significativement supérieure dans le groupe MCJ sporadique (5157,8) comparativement au groupe MCJ génétique (2104,7) (p= 0,21), de même pour les concentrations de Aβ42 et P-Tau.

Le dosage de la protéine 14.3.3 fut réalisé pour tous les MCJ et était retrouvé positif chez 27 patients (55,1%), douteux chez 5 patients (10,2%) et négatif chez 17 patients (34,7%) (Tableau 12). La présence de 14.3.3 dans le LCR ne différait pas significativement entre le groupe MCJ sporadique dans lequel elle était retrouvée positive chez 23 patients (56,1%) et le groupe MCJ génétique où elle était positive chez 3 patients (42,9%) (p=0,69).

c. *Apports du ratio P-Tau/Tau*

Le ratio P-Tau/Tau était inférieur à 0,075 chez tous les patients MCJ. La sensibilité du ratio P-Tau/Tau < 0,075 était donc de 100% (Tableau 11). Il n'y avait pas de différence significative pour la valeur du ratio selon la forme sporadique ou génétique (p=0,71) (Tableau 12). La sensibilité du ratio P-Tau/Tau était de 100%, significativement supérieure à celle des critères cliniques (p <0,05), de l'EEG (p <0,0001) et de la protéine 14.3.3 (p <0,0001). La sensibilité du ratio était aussi supérieure à celle de l'IRM mais la différence n'était pas significative (p = 0,056) (Tableau 11).

	MCJ*	Sensibilité %
Clinique	40/49	81,6
IRM	44/48	91,7
EEG	24/48	50,0
14.3.3	27/49	55,1
Ratio p-Tau/Tau	49/49	100

Tableau 11 : Sensibilité des différents critères cliniques, d'imagerie, électroencéphalographiques, biologique pour le diagnostic de MCJ et du ratio P-Tau/Tau

*Cas positifs sur total patients évalués

	MCJ total (n=49)	MCJ sporadique (n=41)	MCJ génétique (n=7)	MCJ iatrogène (n=1)
Tau (pg/ml), moyenne [+/- DS]	4890,9 [6122,3] (40*)	5157,8 [6471,7] (33*)	2104,7 [1419,2] (6*)	12800,0
P-Tau (pg/ml), moyenne [+/- DS]	57,6 [26,4]	59,7 [27,6]	48,4 [16,3]	32,0
Aβ42, moyenne [+/- DS]	853,7 [322,0]	854,7 [326,2]	926,9 [251,7]	303,0
Ratio p-Tau/Tau, moyenne [+/- DS]	0,03 [0,02] (40*)	0,03 [0,02] (33*)	0,03 [0,02] (6*)	0,00
14.3.3 n selon P-D-N**	27-5-17	23-4-14	3-1-3	1-0-0

Tableau 12 : Niveaux de Tau, P-Tau, Aβ42 et ratio P-Tau/Tau chez les patients MCJ et dans chaque groupe (MCJ sporadique, MCJ génétique et MCJ iatrogène).

N* Nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles

**P-D-N : positif-négatif-douteux

d. Influence des paramètres cliniques et génétiques sur les biomarqueurs du LCR

Les dosages de Tau et de Aβ42 dans la MCJ n'étaient pas corrélés à l'âge lors de la PL (respectivement p=0,15 et p=0,61). Nous avons par contre retrouvé une corrélation positive significative entre l'âge lors de la PL et la valeur de P-Tau (p <0,01). Il n'était cependant pas retrouvé de corrélation entre le ratio P-Tau/Tau et l'âge lors de la PL (p=0,50). Nous n'avons pas observé de corrélation entre les biomarqueurs Alzheimer (Tau, P-Tau, Aβ42) et le délai entre le début des symptômes et la PL (respectivement p=0,09, p=0,10, p=0,44). Une corrélation positive était observée entre le ratio P-Tau/Tau et le délai entre le début des symptômes et la PL (p <0,01) (Figure 14). Il n'était pas retrouvé de corrélation significative entre Aβ42, Tau, P-Tau et le ratio P-Tau/Tau et la durée de la maladie (respectivement p=0,99, p=0,09, p=0,29 et p=0,07).

L'âge de début et le délai entre les premiers symptômes et la PL ne différaient pas significativement chez les patients ayant une 14-3-3 positive comparativement aux autres patients (p=0,09, p=0,13). La durée de la maladie était quant à elle significativement plus basse chez les patients ayant une 14-3-3 positive (moyenne = 6,4 mois) comparativement aux autres patients (moyenne = 11,2 mois) (p=0,04).

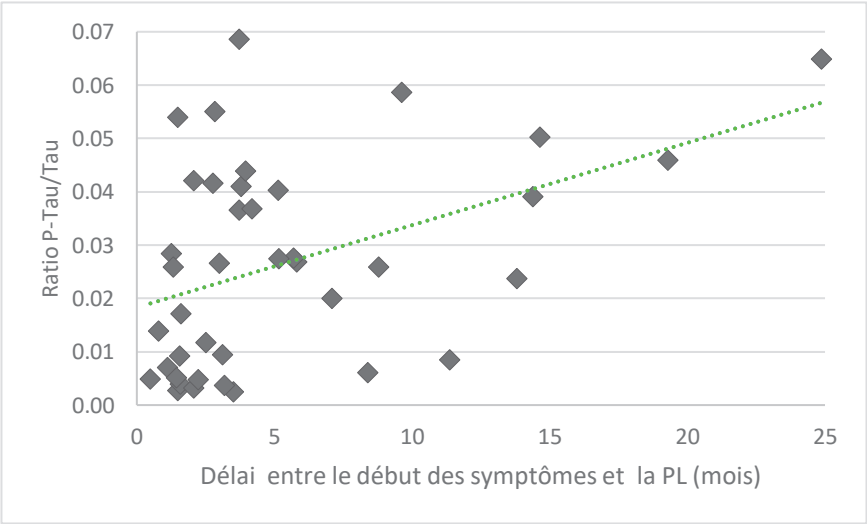


Figure 14 : Corrélation entre le délai entre le début des symptômes et la PL (mois) et le ratio P-Tau/Tau. PL : ponction lombaire

Peu de données étaient disponibles pour le polymorphisme au codon 129 pour les patients MCJ de forme sporadique, nous décrirons donc succinctement les résultats observés concernant le dosage des biomarqueurs, leur sensibilité et l'âge de début en fonction du génotype au codon 129 du gène *PRNP*. Il était disponible pour 11 des 41 patients avec MCJs (7 patients MM, 3 patients VV et 1 patient MV) (Tableau 10). Les dosages des biomarqueurs en fonction du génotype au codon 129 sont décrits dans le tableau 13. Concernant leur sensibilité en fonction du polymorphisme au codon 129, le ratio P-Tau/Tau était < 0,075 pour tous les patients MCJ. Concernant la sensibilité de 14-3-3 en fonction du génotype au codon 129, elle était de 71,4% pour les patients MM, 100% pour les patients VV et pour le patient MV la protéine 14-3-3 était retrouvée négative. L'âge de début moyen des symptômes était pour les patients VV de 76,2 [+/- 8,0] ans, pour les patients MM de 63,4 [+/- 10,6] ans et pour le patient MV de 53,6 ans. La durée d'évolution de la maladie était pour le patients MV de 42,0 mois, pour les patients MM de 9,5 mois [+/- 15,3], et pour les patients VV de 7,1 mois [+/- 4,7].

Concernant les 7 patients avec MCJ génétique, la mutation E200K était la plus fréquemment retrouvée (Tableau 10).

	MM (n=7)	VV (n=3)	MV (n=1)
Tau (pg/ml) Moyenne [+/- DS]	5591,6 [7736,8]	20890,0 [14863,4]	1649,0
P-Tau (pg/ml) Moyenne [+/- DS]	61,3 [31,3]	82,3 [42,7]	107,0
Ratio p-Tau/Tau Moyenne [+/- DS]	0,03 [0,02]	0,01 [0,0]	0,06
14.3.3 n selon P-D-N**	5-1-1	3-0-0	0-1-0

Tableau 13 : dosage des biomarqueurs chez les patients avec MCJ sporadique en fonction du génotype au codon 129.

**P-D-N : positif-négatif-douteux

IV- DISCUSSION

Le premier objectif de cette étude était d'évaluer l'efficience du ratio P-Tau/Tau à distinguer la MCJ des autres étiologies dans une cohorte de patients présentant un trouble neurocognitif rapidement évolutif et ayant bénéficié de la réalisation des biomarqueurs du LCR avec une valeur seuil de Tau >1000 pg/ml défini dans la littérature (Degerman Gunnarsson et al., 2014). En effet, comme recommandé par la HAS pour la pratique clinique, les biomarqueurs Alzheimer du LCR doivent être réalisés chez les patients avec une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive (dans l'hypothèse d'une maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob), ou encore en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.

Dans un premier temps, nous avons montré que la MCJ représentait un diagnostic étiologique chez 45,8% des patients présentant un trouble neurocognitif rapidement évolutif avec une valeur de Tau > 1000 pg/ml. Les autres diagnostics étaient dominés par la MA (45,8%) contre 8,3% pour le reste des patients. En accord avec la littérature, nous avons montré que la protéine Tau dans le LCR n'est pas suffisante pour distinguer les patients avec MCJ des patients présentant une autre pathologie et notamment des patients MA. En effet, même si la concentration de Tau était significativement plus élevée dans la MCJ que dans les autres pathologies notamment neurodégénératives, avec six des 11 MCJ qui présentaient un niveau extrêmement élevé de Tau (> 2000 pg/ml), nous observions un chevauchement de ces dosages entre MCJ et les autres pathologies, comme déjà décrit dans de précédentes études (Blennow et al., 2005 ; Grangeon et al., 2016). De plus, comme déjà retrouvé dans ces études, nous observions une concentration de P-Tau significativement plus basse et de Aβ42 plus élevée dans la MCJ comparativement aux autres étiologies et notamment à la MA. L'élévation de P-Tau serait étroitement liée à la pathologie Alzheimer car plus spécifique de la dégénérescence neurofibrillaire et donc de la MA (Hampel et al., 2003). Cependant P-Tau peut

être retrouvée également élevée dans la MCJ du fait d'une mort neuronale importante accompagnant alors l'élévation de Tau. Dans notre étude, 6 patients MCJ présentaient une élévation anormale de P-Tau. Même si les biomarqueurs Alzheimer différaient significativement entre la MCJ et les autres maladies notamment neurodégénératives, chaque biomarqueur pris isolément n'était pas suffisant du fait d'un chevauchement dans la dispersion des valeurs. Selon certains auteurs, l'association de Tau > 1400 pg/ml et de P-Tau/Tau < 0,04 pourrait améliorer la précision diagnostique entre MCJ et MA (Blennow et al., 2005). Pour d'autres, le seuil de 0,05 pour le ratio P-Tau/Tau avait une spécificité de 99% (Riemenschneider et al., 2003 ; Skillbäck et al., 2014). Dans une autre étude de cohorte, un ratio <0,075 a été considéré comme hautement évocateur de MCJ avec une sensibilité de 94,2% et une spécificité de 98,8% (Dorey et al., 2015). Dans notre étude, en utilisant un seuil pour Tau > 1000 pg/ml, le ratio P-Tau/Tau était significativement diminué dans le groupe MCJ en comparaison au groupe avec un autre diagnostic. La valeur la plus élevée de ce ratio dans le groupe MCJ était de 0,07. Nous avons constaté que le ratio < 0,075 catégorisait correctement tous les patients MCJ, et seul un patient a été classé à tort dans le groupe MCJ. Un ratio P-Tau/Tau inférieur à 0,075 avait en outre les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN toutes supérieures à 91%. La réalisation d'une courbe ROC avec le calcul de l'AUC permettait également de considérer la très bonne précision diagnostique du ratio P-Tau/Tau pour discriminer MCJ des autres pathologies notamment neurodégénératives.

Ce test combiné ratio p-Tau/Tau < 0.075 avec Tau > 1000 pg/ml pourrait être d'une aide précieuse en pratique clinique pour les patients présentant des troubles neurocognitifs rapidement progressif avec une valeur élevée de Tau > 1000 pg/ml, d'autant que la sensibilité et la spécificité des critères cliniques sont faibles, avec dans notre étude seulement 54.6% des patients MCJ qui remplissaient les critères cliniques et 23.1% de patients non MCJ qui présentaient un tableau compatible avec une MCJ selon les critères diagnostiques. Concernant les critères IRM, nos résultats étaient en accord avec certains travaux de la littérature (Schröter et al., 2000 ; Zerr et al., 2009), nous avons en effet retrouvé une bonne sensibilité de 90,9%, inférieure à celle du ratio P-Tau/Tau mais la différence n'était pas

significative, et une spécificité de 100%. La sensibilité de l'EEG, comme souvent rapporté dans la littérature (Zerr et al., 2000), était mauvaise (36,4%) mais avec une spécificité de 100%. Concernant la protéine 14-3-3, sa sensibilité (54,6%) et spécificité (80%) étaient suboptimales, corroborant les travaux de Blennow et al. (2005). En effet, l'utilité clinique de la protéine 14-3-3 est sujet à controverse avec certaines études rapportant une sensibilité et/ou spécificité élevées (Chohan et al., 2010) et d'autres basses (Geschwind et al., 2003). Non rare, cette absence d'élévation de la protéine 14-3-3 pourrait être en relation avec le degré d'extension des lésions cérébrales qui conditionne le relargage de protéines dans le LCR. Des faux positifs sont aussi possibles notamment dans des contextes d'accident ischémique cérébral, d'encéphalite d'origine infectieuse, de métastases cérébrales, d'encéphalopathie métabolique et encore de trouble neurocognitif majeur telle que la MA (Zerr et al., 1998). Dans cette étude, nous avons donc mis en évidence une meilleure précision diagnostique pour le test combiné ratio P-Tau/Tau < 0,075 avec Tau > 1000 pg/ml (95,7%) pour différencier MCJ des autres maladies notamment neurodégénératives comparativement à celle des critères cliniques (66,7%) et électroencéphalographiques (53,3%). Le ratio avait également une meilleure précision diagnostique que la protéine 14.3.3 (62,5%). En revanche, nous n'avons pas observé de différence significative en termes de précision diagnostique avec les critères d'IRM, et même si la sensibilité et la VPN du ratio étaient plus grandes que celles de l'IRM, les différences n'étaient pas significatives. Même si la valeur de 0,075 pour le ratio P-Tau/Tau apparait pertinente et est celle qui a été souvent retenue dans la littérature pour discriminer la MCJ des autres étiologies, un seuil encore supérieur à 0,087 permettait une précision diagnostique optimale dans cette étude, ce qui n'a jamais été décrit à notre connaissance, mais qui n'aurait néanmoins pas permis d'améliorer la spécificité du ratio.

Dans un second temps, nous avons cherché à préciser l'apport diagnostique du ratio par rapport aux critères actuellement définis dans la MCJ. La sensibilité des critères cliniques n'était que de 81,6% pour le diagnostic de MCJ, plus grande que celle observée dans la première partie de l'étude qui était de 54,6% mais la différence n'était pas significative. Parmi les examens utilisés en routine (IRM, EEG et 14-3-3), l'IRM cérébrale représentait celui qui

avait la meilleure sensibilité (91,7%), contre seulement 50% pour l'EEG et 55,10% pour la protéine 14-3-3. Ces résultats confirment ceux de la première partie de notre étude et sont en accord avec des études précédemment citées, qui retrouvent souvent des résultats décevants pour la protéine 14-3-3 (Geschwind et al., 2003) et pour l'EEG (Zerr et al., 2000), et une meilleure sensibilité pour l'IRM (Meissner et al., 2008 ; Zerr et al., 2009).

Concernant les biomarqueurs du LCR, 55,6% des patients avaient un niveau extrêmement élevé de Tau. La sensibilité du ratio P-Tau/Tau < 0,075 était optimale, 100% des 49 patients MCJ ayant un ratio < 0,075, et significativement supérieure à la sensibilité des critères cliniques (81,6%), de l'EEG (50%) et de la protéine 14.3.3 (55,1%). Ce dernier résultat pourrait toutefois être à nuancer par le stade de sévérité lors de réalisation de la ponction lombaire, en effet une étude avait mis en évidence une sensibilité variable de la protéine 14-3-3, avec une proportion de faux négatifs plus importante au début et à la fin de la maladie et de meilleurs résultats lorsque les prélèvements étaient réalisés à la moitié de l'évolution de la maladie (Van Everbroeck et al., 2003). Concernant l'IRM cérébrale, 91,7% des patients avaient une IRM compatible mais la différence avec le ratio (100%) n'était pas significative.

Concernant l'influence des paramètres cliniques, une corrélation positive significative était retrouvée entre le ratio P-Tau/Tau et le délai entre le début des symptômes et la PL. Et contrairement à ce qui a été décrit dans la littérature (Llorens et al., 2017), nous observions une tendance à la significativité pour la corrélation entre le dosage de Tau et le délai entre le début des symptômes et la PL. Ainsi, plus le temps écoulé entre le début des symptômes et le prélèvement de LCR était important, plus Tau avait tendance à diminuer et la valeur du ratio augmentait. Ce résultat est en accord avec une étude qui observait une sensibilité moindre du ratio P-Tau/Tau lorsque la ponction lombaire était réalisée après 12 mois du début des symptômes (Leitão et al., 2016). Les biomarqueurs et notamment Tau ne seraient donc pas stables tout au long de la maladie. Dans une autre étude, le rôle de Tau comme potentiel biomarqueur pronostique était suggéré car il était retrouvé une influence du dosage de Tau sur la durée de la maladie, avec une maladie d'évolution plus courte chez les patients avec des

dosages de Tau plus élevés, Tau étant le reflet du taux de dégénérescence neuronale (Llorens et al., 2017). Dans notre étude, le dosage de Tau tendait à être plus élevé et le ratio P-Tau/Tau bas chez les patients avec une durée d'évolution plus courte. Cela pourrait être un élément d'explication à l'association retrouvée entre le ratio et le délai entre le début des symptômes et la PL, les patients ayant bénéficié d'une PL plus tardive par rapport au début de leurs symptômes étant probablement ceux qui avait une maladie d'évolution plus lente et donc une plus faible valeur de Tau, un ratio plus élevé et donc moins sensible. Les biomarqueurs Alzheimer dans le LCR, qui sont le reflet du processus pathologique sous-jacent, doivent donc être réalisés de manière la plus précoce possible pour conserver une bonne précision diagnostic.

Concernant l'influence des paramètres génétiques, l'âge de début moyen des symptômes tendait à être légèrement plus bas chez les patients avec une MCJ génétique (62.4) que chez les patients avec MCJ sporadique (68,5) mais sans différence significative. La sensibilité des critères cliniques et électroencéphalographiques n'était pas significativement différente entre MCJ sporadique et génétique. Concernant l'IRM, la sensibilité des critères d'imagerie tendait à être légèrement plus grande pour la forme sporadique (95%) que pour la forme génétique (71,4%). Les résultats retrouvés dans la littérature concernant la sensibilité de l'IRM dans la MCJ sont variables, certaines études retrouvant une sensibilité similaire entre MCJ sporadique et génétique, respectivement de 72% et 79% (Breithaupt et al., 2013), quand d'autres indiquent que l'IRM aurait une sensibilité moindre (50%) dans la MCJ génétique due à la mutation E200K (Kovács et al., 2005). Les faux négatifs à l'IRM peuvent être expliqués par une évolution des résultats de l'IRM au cours de l'évolution de la maladie (Ukisu et al., 2005), suggérant que la répétition de l'IRM est importante après une IRM initiale négative si l'hypothèse est forte. Il reste possible que l'IRM dans le groupe MCJ génétique ait été réalisée de manière plus précoce par rapport au groupe MCJ sporadique, ce qui expliquerait une sensibilité moindre. Pour les 7 patients atteints d'une forme génétique, la mutation E200K du gène *PRNP* était la plus fréquente comme décrit dans la littérature (Kovács et al., 2005). Le

niveau des biomarqueurs Alzheimer, du ratio P-Tau/Tau et de la 14-3-3 dans le LCR ne semblait pas différer significativement entre la MCJ sporadique et génétique.

Pour le polymorphisme au codon 129 qui constitue un facteur de risque connu de MCJ, peu de données dans notre étude étaient disponibles. Comme retrouvé dans la littérature, la sensibilité du ratio P-Tau/Tau ne semblait pas être influencée par le polymorphisme au codon 129 (Leitão et al., 2016). Concernant la sensibilité de 14-3-3 en fonction du génotype au codon 129, elle était positive chez 8 des 10 patients homozygotes et s'avérait douteuse chez le patient MV. Cela pourrait concorder avec les résultats retrouvés dans la littérature qui mettent en évidence une sensibilité plus élevée de 14-3-3 chez les patients homozygotes au codon 129 (Leitao et al., 2016). Quant à la durée d'évolution de la maladie, elle semblait plus longue pour le patient MV (42 mois) que pour les patients homozygotes (MM 9,5 mois +/- 15,3 ; VV 7,1 mois +/- 4,7). Même si le faible effectif pour chaque sous-groupe ne nous permet pas de conclure, ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature puisqu'il a été décrit que le génotype du codon 129 du gène *PRNP* aurait une influence sur la durée d'évolution de la maladie avec une plus longue durée d'évolution (plus d'un an) chez les patients hétérozygotes MV (Van Everbroeck et al., 2003 ; Leitao et al., 2016). Selon ces auteurs, le génotype du codon 129 aurait une influence sur la durée d'évolution de la maladie et donc sur le niveau de 14-3-3 dans le LCR. Ainsi, chez les patients avec le génotype MV, associés à une longue durée d'évolution, la répétition des analyses au cours de la maladie s'impose. De la même façon le dosage moyen de Tau semblait être plus élevé pour les patients homozygotes que pour le patient hétérozygote et le ratio P-Tau/Tau plus bas. Même si nous ne pouvons pas conclure du fait des faibles effectifs de patients dans cette étude, cela pourrait rejoindre les résultats décrits plus tôt. Il semblerait que le génotype au codon 129 ait, comme cela a déjà été décrit, une influence sur la durée de la maladie par le biais d'un mécanisme physiopathologique dont les biomarqueurs seraient le reflet, avec pour les patients hétérozygotes un mécanisme dégénératif moins « agressif » avec des niveaux de biomarqueurs plus bas et donc moins sensibles, et *in fine* une plus longue durée d'évolution de la maladie.

Une force de la première partie de cette étude est d'avoir évalué la valeur diagnostique des biomarqueurs du LCR en se basant sur la présentation clinique initiale et sur la valeur de Tau, et non en recrutant les patients en se basant sur le diagnostic final comme dans la plupart des études évaluant la valeur diagnostique des biomarqueurs de LCR. Une des limites de notre étude concerne l'appréciation du caractère rapide du déclin cognitif. En effet, l'évaluation neuropsychologique était rarement réalisée et répétée chez ces patients car peu appropriée en soins courant compte tenu de la rapidité du déclin cognitif. Ce critère reposait donc sur l'appréciation du médecin responsable de la prise en charge et était retenu pour l'étude dès lors qu'elle était mentionnée comme tel dans le dossier médical. Dans cette étude, la petite taille des échantillons de patients MCJ et non MCJ a contraint les comparaisons de groupe et l'extrapolation des résultats, raison pour laquelle la seconde étude a été prévue pour compléter l'appréciation des biomarqueurs. Une autre limitation était le faible pourcentage de patients pour lesquels une confirmation anatomopathologique était disponible (4,2% dans la première et 26,5% dans la seconde partie de l'étude). Du fait du caractère rétrospectif de l'étude entraînant un manque d'exhaustivité des données cliniques inhérentes à ce type d'approche, nous avons considéré comme MCJ probable des patients pour lesquels il manquait un critère clinique dès lors que les examens complémentaires étaient en accord avec les critères de MCJ (proportion de 45,4% patient dans la première étude et 18,4% dans la seconde). La dernière limite de cette étude concerne le dosage de Tau, pour lequel les données étaient parfois manquantes (1 dosage d'un patient MCJ et 1 dosage d'un patient MA pour la première partie de l'étude, et 9 dosages parmi les 49 patients MCJ de la seconde partie de l'étude), car hors limites avec la technique ELISA et non disponibles pour dilution. Cela souligne l'importance de la dilution permettant un dosage précis de Tau et ainsi de calculer le ratio P-Tau/Tau.

En pratique, cette étude pourrait mener à la mise en place d'un algorithme décisionnel automatique reposant sur la valeur de Tau dans le LCR et le ratio P-Tau/Tau (Figure 15). Ainsi si un patient présente une valeur de Tau > 1000 pg/ml ET un ratio P-Tau/Tau < 0,075, il existe une forte probabilité de MCJ. Dans cette situation, une mention d'attention particulière pourrait être mise en place par le service de biologie pour renforcer l'information au clinicien. Il restera au praticien impliqué à réaliser la déclaration à l'ARS et au Réseau National de Surveillance de la MCJ et des maladies apparentées si le diagnostic semble probable.

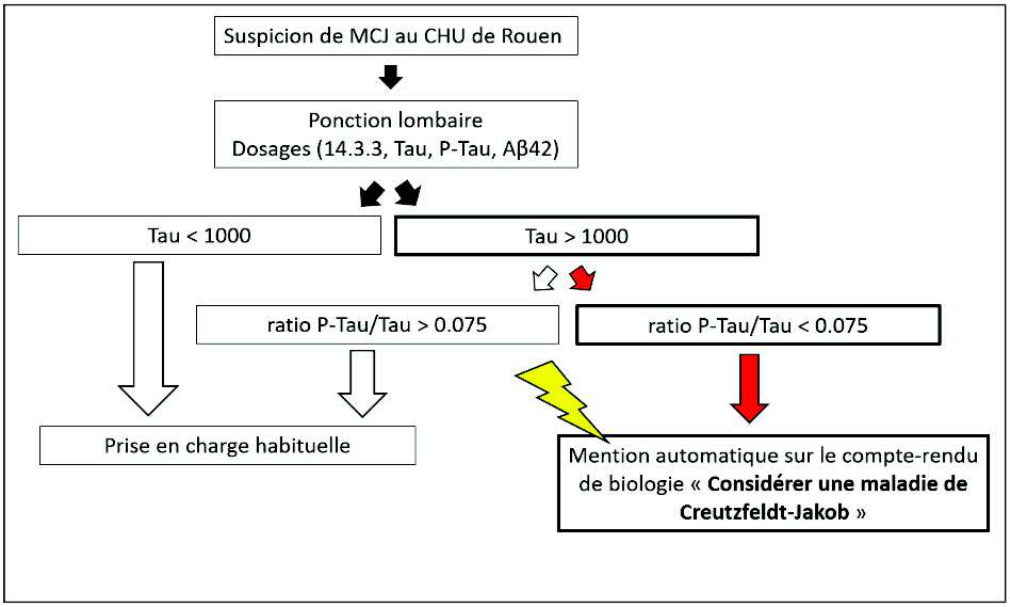


Figure 15 : Algorithme décisionnel pour la MCJ probable basé sur la valeur de Tau dans le LCR et le calcul du ratio P-Tau/Tau.

CONCLUSION

Cette étude suggère que les biomarqueurs Alzheimer et notamment le ratio P-Tau/Tau possèdent une précision diagnostique satisfaisante pour le diagnostic positif et différentiel de la MCJ. Nous savons que dans la MA, cause la plus fréquente de trouble neurocognitif rapidement progressif, le dosage de Tau peut être très élevé. Un trouble neurocognitif rapide avec un haut dosage de Tau devrait amener le clinicien à considérer la MCJ et la MA comme deux diagnostics possibles. Cette étude apporte de nouveaux éléments devant encourager la réalisation des biomarqueurs Alzheimer dans le LCR en pratique clinique courante et supporte le rôle du ratio P-Tau/Tau chez les patients présentant un tableau évocateur de MCJ avec un déclin cognitif rapide, même dans les cas où les autres critères diagnostiques de MCJ ne sont pas remplis, et met en avant sa valeur ajoutée pour l'amélioration de la précision diagnostique entre MCJ et MA. Toutefois, même si la sensibilité semble très élevée et supérieure aux critères diagnostiques actuels, la spécificité n'est pas sans limite. Il semblerait en effet que le ratio P-Tau/Tau puisse être pris en défaut, notamment chez des patients atteints d'une pathologie non MA responsable d'une dégénérescence neuronale massive avec un dosage très élevé de Tau. En pratique, le dosage de la protéine Tau > 1000 pg/ml doit constituer un « drapeau rouge » pour le clinicien, avec un ratio P-Tau/Tau venant compléter la démarche diagnostique mais permettant aussi à l'inverse d'exclure une MCJ s'il est supérieur à 0,075. Notre étude a permis également de souligner que les biomarqueurs Alzheimer devraient être réalisés le plus tôt possible pour conserver une bonne précision diagnostique compte tenu de la sensibilité du ratio P-Tau/Tau au délai de réalisation de la ponction lombaire. De même, la durée de la maladie, dépendante notamment du génotype au codon 129, pourrait avoir une influence sur le niveau de Tau et sur le ratio P-Tau/Tau, entraînant une sensibilité moindre pour les patients hétérozygotes avec plus longue durée d'évolution de la maladie. Enfin, nos résultats ouvrent la voie à d'autres études de plus grande ampleur qui devrait permettre de valider la valeur du ratio P-Tau/Tau au sein des critères diagnostiques de MCJ.

BIBLIOGRAPHIE

1.

Amouyel, P., Alpérovitch, A., Delasnerie-Lauprêtre, N., & Laplanche, J. L. (1995). Apolipoprotein E in Creutzfeldt-Jakob disease. French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Lancet (London, England)*, *345*(8949), 595-596.

Beaudry, P., Cohen, P., Brandel, J. P., Delasnerie-Lauprêtre, N., Richard, S., Launay, J. M., & Laplanche, J. L. (1999). 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*(1), 40-46.

Bernardi, L., & Bruni, A. C. (2019). Mutations in Prion Protein Gene : Pathogenic Mechanisms in C-Terminal vs. N-Terminal Domain, a Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(14).

Biernat, W., Liberski, P. P., Guiroy, D. C., Yanagihara, R., & Gajdusek, D. C. (1995). Proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry in astrocytes in experimental Creutzfeldt-Jakob disease and in human kuru, Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurodegeneration: A Journal for Neurodegenerative Disorders, Neuroprotection, and Neuroregeneration*, *4*(2), 195-201.

Billette de Villemeur, T., Gelot, A., Deslys, J. P., Dormont, D., Duyckaerts, C., Jardin, L., Denni, J., & Robain, O. (1994). Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in three growth hormone recipients : A neuropathological study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *20*(2), 111-117.

Blennow, K., & Vanmechelen, E. (2003). CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease : Diagnostic implications and use in clinical neurochemistry. *Brain Research Bulletin*, *61*(3), 235-242.

Blennow, K., Johansson, A., & Zetterberg, H. (2005). Diagnostic value of 14-3-3beta immunoblot and T-tau/P-tau ratio in clinically suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *International Journal of Molecular Medicine*, *16*(6), 1147-1149.

Bloom, S. (2013). The Foundations of Virology : Discoverers and Discoveries, Inventors and Inventions, Developers and Technologies. *Emerging Infectious Diseases*, *19*(4), 693.

Brandel, J.P., Delasnerie-Laupretre, N., Loplanche, J.L. Dormont, D., Hauw, J.J., Alperovatch, A. (1994). Réseau d'études des encéphalopathies spongiformes humaines : Premiers résultats. *Revue Neurologique*; 15 : 684-8.

Brandel, J. P., Peoc'h, K., Beaudry, P., Welaratne, A., Bottos, C., Agid, Y., & Laplanche, J. L. (2001). 14-3-3 protein cerebrospinal fluid detection in human growth hormone-treated Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Annals of Neurology*, *49*(2), 257-260.

Brandel, J.-P., & Haïk, S. (2013). Le point sur les maladies à prions. *Pratique Neurologique - FMC*, *4*(3), 131-142.

Breithaupt, M., Romero, C., Kallenberg, K., Begue, C., Sanchez-Juan, P., Eigenbrod, S., Kretzschmar, H., Schelzke, G., Meichtry, E., Taratuto, A., & Zerr, I. (2013). Magnetic resonance imaging in E200K and V210I mutations of the prion protein gene. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *27*(1), 87-90.

Britton, T. C., al-Sarraj, S., Shaw, C., Campbell, T., & Collinge, J. (1995). Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet (London, England)*, *346*(8983), 1155.

Brown, P., Cathala, F., Raubertas, R. F., Gajdusek, D. C., & Castaigne, P. (1987). The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease : Conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology*, *37*(6), 895-904.

Brown, P., Goldfarb, L. G., Kovanen, J., Haltia, M., Cathala, F., Sulima, M., Gibbs, C. J., & Gajdusek, D. C. (1992). Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation. *Annals of Neurology*, *31*(3), 282-285.

Brown, P., Cervenáková, L., McShane, L., Goldfarb, L. G., Bishop, K., Bastian, F., Kirkpatrick, J., Piccardo, P., Ghetti, B., & Gajdusek, D. C. (1998). Creutzfeldt-Jakob disease in a husband and wife. *Neurology*, *50*(3), 684-688.

Brown, P., Preece, M., Brandel, J. P., Sato, T., McShane, L., Zerr, I., Fletcher, A., Will, R. G., Pocchiari, M., Cashman, N. R., d'Aignaux, J. H., Cervenáková, L., Fradkin, J., Schonberger, L. B., & Collins, S. J. (2000). Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*, *55*(8), 1075-1081.

Brown, P. (2008). Transmissible spongiform encephalopathy in the 21st century : Neuroscience for the clinical neurologist. *Neurology*, *70*(9), 713-722.

Brunnström, H., Rawshani, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Minthon, L., Passant, U., & Englund, E. (2010). Cerebrospinal fluid biomarker results in relation to neuropathological dementia diagnoses. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 6(2), 104-109.

Budka, H., Aguzzi, A., Brown, P., Brucher, J.-M., Bugiani, O., Gullotta, F., Haltia, M., Hauw, J.-J., Ironside, J. W., Jellinger, K., Kretzschmar, H. A., Lantos, P. L., Masullo, C., Schlote, W., Tateishi, J., & Weller, R. O. (1995). Neuropathological Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Other Human Spongiform Encephalopathies (Prion Diseases). *Brain Pathology*, *5*(4), 459-466.

Caine, D., Halliday, G. M., Kril, J. J., & Harper, C. G. (1997). Operational criteria for the classification of chronic alcoholics : Identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *62*(1), 51-60.

Chatelain, J., Delasnerie-Lauprêtre, N., Lemaire, M.-H., Cathala, F., Launay, jean-marie, & Laplanche, J.-L. (2003). Cluster of Creutzfeldt–Jakob disease in France associated with the codon 200 mutation (E200K) in the prion protein gene. *European Journal of Neurology*, *5*, 375-379.

Chohan, G., Pennington, C., Mackenzie, J. M., Andrews, M., Everington, D., Will, R. G., Knight, R. S. G., & Green, A. J. E. (2010). The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK : A 10-year review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(11), 1243-1248.

Circulaire relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels. DGS/5C/ DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001.

Collins, S., Law, M. G., Fletcher, A., Boyd, A., Kaldor, J., & Masters, C. L. (1999). Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : A case-control study. *Lancet (London, England)*, *353*(9154), 693-697.

Cousens, S.N., Harries-Jones, R.,Knight, R.,Will, R.G., Smith, P.G.& Matthews, W.B.(1990). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 53, 459–465.

Creutzfeldt HG. (1920). Uber eine eigenartige herdförmige Erkrankung desZentralnervensystems. Z *Neurol Psychiatr*, 57:1–18

Day, G. S., Musiek, E. S., & Morris, J. C. (2018). Rapidly Progressive Dementia in the Outpatient Clinic : More Than Prions. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 32(4), 291-297.

Degerman Gunnarsson, M., Lannfelt, L., Ingelsson, M., Basun, H., & Kilander, L. (2014). High tau levels in cerebrospinal fluid predict rapid decline and increased dementia mortality in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 37(3-4), 196-206.

Delasnerie-Lauprêtre, N., & Salomon, D. (2002). Maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées : Données épidémio-cliniques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, *15*(6), 326-332.

Dorey, A., Tholance, Y., Vighetto, A., Perret-Liaudet, A., Lachman, I., Krolak-Salmon, P., Wagner, U., Struyfs, H., De Deyn, P. P., El-Moualij, B., Zorzi, W., Meyronet, D., Streichenberger, N., Engelborghs, S., Kovacs, G. G., & Quadrio, I. (2015). Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurology*, 72(3), 267-275.

Dormont, D., Delpech, B., Delpech, A., Courcel, N.M., Viret, J., Markovits, P., Court, L. (1981). Hyperproduction de protéine gliofibrillaire acide (GFAP) au cours de l'évolution de la tremblante expérimentale de la souris. *C R Acad Sc Paris*, 293: 53-56.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., … Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : The IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614-629.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., … Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease : A new lexicon. *The Lancet. Neurology*, 9(11), 1118-1127.

Engelborghs, S., De Vreese, K., Van de Casteele, T., Vanderstichele, H., Van Everbroeck, B., Cras, P., Martin, J.-J., Vanmechelen, E., & De Deyn, P. P. (2008). Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiology of Aging*, 29(8), 1143-1159.

Faraut, E., Grangon, L., Marguet, F., Seilhean, D., Bourre, B., Quillard-Muraine, M., Maltete, D., Wallon, D. (2021). High CSF Tau-protein as unique marker supporting Creutzfeldt-Jakob disease (*soumis*).

Gabelle, A., Dumurgier, J., Vercruysse, O., Paquet, C., Bombois, S., Laplanche, J.-L., Peoc'h, K., Schraen, S., Buée, L., Pasquier, F., Hugon, J., Touchon, J., & Lehmann, S. (2013). Impact of the 2008-2012 French Alzheimer Plan on the use of cerebrospinal fluid biomarkers in research memory center : The PLM Study. *Journal of Alzheimer's Disease*: JAD, 34(1), 297-305.

Gabizon, R., Rosenmann, H., Meiner, Z., Kahana, I., Kahana, E., Shugart, Y., Ott, J., & Prusiner, S. B. (1993). Mutation and polymorphism of the prion protein gene in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *American Journal of Human Genetics*, *53*(4), 828-835.

Gajdusek, D. C. (1977). Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science (New York, N.Y.)*, *197*(4307), 943-960.

Galvin, R., Bråthen, G., Ivashynka, A., Hillbom, M., Tanasescu, R., Leone, M. A., & EFNS. (2010). EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*, *17*(12), 1408-1418.

Geschwind, M. D., Martindale, J., Miller, D., DeArmond, S. J., Uyehara-Lock, J., Gaskin, D., Kramer, J. H., Barbaro, N. M., & Miller, B. L. (2003). Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology*, 60(6), 813-816.

Gibbs, C. J., Gajdusek, D. C., Asher, D. M., Alpers, M. P., Beck, E., Daniel, P. M., & Matthews, W. B. (1968). Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy) : Transmission to the chimpanzee. *Science (New York, N.Y.)*, *161*(3839), 388-389.

Goldfarb, L. G., Brown, P., Mitrovà, E., Cervenáková, L., Goldin, L., Korczyn, A. D., Chapman, J., Gálvez, S., Cartier, L., & Rubenstein, R. (1991). Creutzfeldt-Jacob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation : An analysis of 45 families. *European Journal of Epidemiology*, *7*(5), 477-486.

Grangeon, L., Paquet, C., Bombois, S., Quillard-Muraine, M., Martinaud, O., Bourre, B., Lefaucheur, R., Nicolas, G., Dumurgier, J., Gerardin, E., Jan, M., Laplanche, J.-L., Peoc'h, K., Hugon, J., Pasquier, F., Maltête, D., Hannequin, D., Wallon, D., & collaborators of the ePLM.fr group. (2016). Differential Diagnosis of Dementia with High Levels of Cerebrospinal Fluid Tau Protein. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51(3), 905-913.

Gray, F., Chrétien, F., Adle-Biassette, H., Dorandeu, A., Ereau, T., Delisle, M. B., Kopp, N., Ironside, J. W., & Vital, C. (1999). Neuronal apoptosis in Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *58*(4), 321-328.

Hampel, H., Goernitz, A., & Buerger, K. (2003). Advances in the development of biomarkers for Alzheimer's disease : From CSF total tau and Abeta(1-42) proteins to phosphorylated tau protein. *Brain Research Bulletin*, 61(3), 243-253.

Hauw, J. J., Sazdovitch, V., Laplanche, J. L., Peoc'h, K., Kopp, N., Kemeny, J., Privat, N., Delasnerie-Lauprêtre, N., Brandel, J. P., Deslys, J. P., Dormont, D., & Alpérovitch, A. (2000). Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology*, *54*(8), 1641-1646.

Hsich, G., Kenney, K., Gibbs, C., Lee, K., & Harrington, M. (1996). The 14-3-3 Brain Protein in Cerebrospinal Fluid as a Marker for Transmissible Spongiform Encephalopathies. The New *England journal of medicine*, 335, 924-930.

Huang, Z., Prusiner, S. B., & Cohen, F. E. (1996). Scrapie prions : A three-dimensional model of an infectious fragment. *Folding & Design*, *1*(1), 13-19.

Jakob, A. (1921). Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befund. *Med. Klin*. 17, 372–376

Jeffrey, M., Scott, J. R., Williams, A., & Fraser, H. (1992). Ultrastructural features of spongiform encephalopathy transmitted to mice from three species of bovidae. *Acta Neuropathologica*, *84*(5), 559-569.

Kahana, E., Alter, M., Braham, J., & Sofer, D. (1974). Creutzfeldt-jakob disease : Focus among Libyan Jews in Israel. *Science (New York, N.Y.)*, *183*(4120), 90-91.

Kirschbaum, W. R. (1968) Jakob-Creutzfeldt Disease (Elsevier, Amsterdam), 251.

Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G. W., Miller, B., & Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *56*(9), 1143-1153.

Kordek, R., Nerurkar, V. R., Liberski, P. P., Isaacson, S., Yanagihara, R., & Gajdusek, D. C. (1996). Heightened expression of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 alpha, and glial fibrillary acidic protein in experimental Creutzfeldt-Jakob disease in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(18), 9754-9758.

Kovács, G. G., Puopolo, M., Ladogana, A., Pocchiari, M., Budka, H., van Duijn, C., Collins, S. J., Boyd, A., Giulivi, A., Coulthart, M., Delasnerie-Laupretre, N., Brandel, J. P., Zerr, I., Kretzschmar, H. A., de Pedro-Cuesta, J., Calero-Lara, M., Glatzel, M., Aguzzi, A., Bishop, M., … EUROCJD. (2005). Genetic prion disease : The EUROCJD experience. *Human Genetics*, *118*(2), 166-174.

Laplanche, J. L., Delasnerie-Lauprêtre, N., Brandel, J. P., Chatelain, J., Beaudry, P., Alpérovitch, A., & Launay, J. M. (1994). Molecular genetics of prion diseases in France. French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Neurology*, *44*(12), 2347-2351.

Laplanche, J. L., Delasnerie-Lauprêtre, N., Brandel, J. P., Dussaucy, M., Chatelain, J., & Launay, J. M. (1995). Two novel insertions in the prion protein gene in patients with late-onset dementia. *Human Molecular Genetics*, *4*(6), 1109-1111.

Lehmann, S., Schraen, S., Quadrio, I., Paquet, C., Bombois, S., Delaby, C., Dorey, A., Dumurgier, J., Hirtz, C., Krolak-Salmon, P., Laplanche, J.-L., Moreaud, O., Peoc'h, K., Rouaud, O., Sablonnière, B., Thouvenot, E., Touchon, J., Vercruysse, O., Hugon, J., … Perret-Liaudet, A. (2014). Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(5 Suppl), S390-S394.e2.

Llorens, F., Karch, A., Golanska, E., Schmitz, M., Lange, P., Sikorska, B., Liberski, P. P., & Zerr, I. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarker-Based Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease : A Validation Study for Previously Established Cutoffs. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(1-2), 71-80.

Maheshwari, A., Fischer, M., Gambetti, P., Parker, A., Ram, A., Soto, C., Concha-Marambio, L., Cohen, Y., Belay, E. D., Maddox, R. A., Mead, S., Goodman, C., Kass, J. S., Schonberger, L. B., & Hussein, H. M. (2015). Recent US Case of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease-Global Implications. *Emerging Infectious Diseases*, *21*(5), 750-759.

Mead, S., Stumpf, M. P. H., Whitfield, J., Beck, J. A., Poulter, M., Campbell, T., Uphill, J. B., Goldstein, D., Alpers, M., Fisher, E. M. C., & Collinge, J. (2003). Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kurulike epidemics. *Science (New York, N.Y.)*, 300(5619), 640-643.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-944.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P.,

Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 263-269.

Meggendorfer, F. (1930). Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, *128*(1), 337-341.

Meissner, B., Kallenberg, K., Sanchez-Juan, P., Krasnianski, A., Heinemann, U., Varges, D., Knauth, M., & Zerr, I. (2008). Isolated cortical signal increase on MR imaging as a frequent lesion pattern in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *29*(8), 1519-1524.

Malmgren, R., Kurland, L., Mokri, B. & Kurtzke, J., Prusiner, S. B. & Hadlow, W. J. (1979). Slow Transmissible Diseases of the Nervous System. *Academic Press (New York),* Vol. 1, pp. 93–112.

Mattsson, N., Andreasson, U., Persson, S., Arai, H., Batish, S. D., Bernardini, S., Bocchio-Chiavetto, L., Blankenstein, M. A., Carrillo, M. C., Chalbot, S., Coart, E., Chiasserini, D., Cutler, N., Dahlfors, G., Duller, S., Fagan, A. M., Forlenza, O., Frisoni, G. B., Galasko, D., … Blennow, K. (2011). The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(4), 386-395.e6.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269.

Merz, P. A., Somerville, R. A., Wisniewski, H. M., Manuelidis, L., & Manuelidis, E. E. (1983). Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*, *306*(5942), 474-476.

Mollenhauer, B., Zerr, I., Ruge, D., Krause, G., Mehnert, W. H., Kretzschmar, H. A., & Poser, S. (2002). Epidemiology and clinical symptomatology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, *127*(7), 312-317.

Mouton-Liger, F., Wallon, D., Troussière, A.-C., Yatimi, R., Dumurgier, J., Magnin, E., de la Sayette, V., Duron, E., Philippi, N., Beaufils, E., Gabelle, A., Croisile, B., Robert, P., Pasquier, F., Hannequin, D., Hugon, J., & Paquet, C. (2014). Impact of cerebro-spinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice : A multicentric study. *Journal of Neurology*, 261(1), 144-151.

Murray, K. (2011). Creutzfeldt-Jacob disease mimics, or how to sort out the subacute encephalopathy patient. *Practical Neurology*, 11(1), 19-28.

Palmer, M. S., Dryden, A. J., Hughes, J. T., & Collinge, J. (1991). Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*, *352*(6333), 340-342.

Pan, K. M., Baldwin, M., Nguyen, J., Gasset, M., Serban, A., Groth, D., Mehlhorn, I., Huang, Z., Fletterick, R. J., & Cohen, F. E. (1993). Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(23), 10962-10966.

Peoc'h, K., Schröder, H. C., Laplanche, J., Ramljak, S., & Müller, W. E. (2001). Determination of 14-3-3 protein levels in cerebrospinal fluid from Creutzfeldt-Jakob patients by a highly sensitive capture assay. *Neuroscience Letters*, 301(3), 167-170.

Peoc'h, K. (2005). Le mystère des protéines prions : Des maladies neurodégénératives à la biologie de la reproduction. *Annales de Biologie Clinique*, 63(2), 121-126.

du Plessis, D. G. (2008). Prion protein disease and neuropathology of prion disease. *Neuroimaging Clinics of North America*, *18*(1), 163-182.

Poser, S., Mollenhauer, B., Kraubeta, A., Zerr, I., Steinhoff, B. J., Schroeter, A., Finkenstaedt, M., Schulz-Schaeffer, W. J., Kretzschmar, H. A., & Felgenhauer, K. (1999). How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 12), 2345-2351.

Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* (New York, N.Y.), 216(4542), 136-144. https://doi.org/10.1126/science.6801762.

Prusiner, S. B. (1989). Scrapie prions. *Annual Review of Microbiology*, *43*, 345-374.

Prusiner, S. B. (1998). Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(23), 13363-13383.

Prusiner, S. B., McKinley, M. P., Bowman, K. A., Bolton, D. C., Bendheim, P. E., Groth, D. F., & Glenner, G. G. (1983). Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell*, 35(2 Pt 1), 349-358.

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., … Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, *134*(Pt 9), 2456-2477.

Riemenschneider, M., Wagenpfeil, S., Vanderstichele, H., Otto, M., Wiltfang, J., Kretzschmar, H., Vanmechelen, E., Förstl, H., & Kurz, A. (2003). Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Molecular Psychiatry*, 8(3), 343-347.

Sanchez-Juan, P., Green, A., Ladogana, A., Cuadrado-Corrales, N., Sáanchez-Valle, R., Mitrováa, E., Stoeck, K., Sklaviadis, T., Kulczycki, J., Hess, K., Bodemer, M., Slivarichová, D., Saiz, A., Calero, M., Ingrosso, L., Knight, R., Janssens, A. C. J. W., van Duijn, C. M., & Zerr, I. (2006). CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 67(4), 637-643.

Schoonenboom, N. S. M., Reesink, F. E., Verwey, N. A., Kester, M. I., Teunissen, C. E., van de Ven, P. M., Pijnenburg, Y. a. L., Blankenstein, M. A., Rozemuller, A. J., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2012). Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*, 78(1), 47-54.

Stender, A. (1930). Weitere Beiträge zum Kapitel "Spastische Pseudosklerose Jakobs". *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, *128*(1), 528-543.

Sigurdsson, B. (1954). RIDA, A Chronic Encephalitis of Sheep : With General Remarks on Infections Which Develop Slowly and Some of Their Special Characteristics. *British Veterinary Journal*, *110*(9), 341-354.

Sanchez-Juan, P., Green, A., Ladogana, A., Cuadrado-Corrales, N., Sáanchez-Valle, R., Mitrováa, E., Stoeck, K., Sklaviadis, T., Kulczycki, J., Hess, K., Bodemer, M., Slivarichová, D., Saiz, A., Calero, M., Ingrosso, L., Knight, R., Janssens, A. C. J. W., van Duijn, C. M., & Zerr, I. (2006). CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 67(4), 637-643.

Skillbäck, T., Rosén, C., Asztely, F., Mattsson, N., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2014). Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease : Results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurology*, 71(4), 476-483.

Spielmeyer, W. (1922). Die Histopathologische Forschung in der Psychiatrie. *Klinische Wochenschrift*, *1*(37), 1817-1819.

Steinhoff, B. J., Zerr, I., Glatting, M., Schulz-Schaeffer, W., Poser, S., & Kretzschmar, H. A. (2004). Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology*, *56*(5), 702-708.

Ukisu, R., Kushihashi, T., Kitanosono, T., Fujisawa, H., Takenaka, H., Ohgiya, Y., Gokan, T., & Munechika, H. (2005). Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR. American Journal of Roentgenology*, *184*(2), 560-566.

van Duijn, C. M., Delasnerie-Lauprêtre, N., Masullo, C., Zerr, I., de Silva, R., Wientjens, D. P., Brandel, J. P., Weber, T., Bonavita, V., Zeidler, M., Alpérovitch, A., Poser, S., Granieri, E., Hofman, A., & Will, R. G. (1998). Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet (London, England)*, 351(9109), 1081-1085.

Van Everbroeck, B., Quoilin, S., Boons, J., Martin, J. J., & Cras, P. (2003). A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(9), 1210-1214.

Wells, G. A., Scott, A. C., Johnson, C. T., Gunning, R. F., Hancock, R. D., Jeffrey, M., Dawson, M., & Bradley, R. (1987). A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *The Veterinary Record*, *121*(18), 419-420.

Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S. N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A., & Smith, P. G. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet (London, England)*, *347*(9006), 921-925.

Will, R. G., Zeidler, M., Stewart, G. E., Macleod, M. A., Ironside, J. W., Cousens, S. N., Mackenzie, J., Estibeiro, K., Green, A. J., & Knight, R. S. (2000). Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology*, *47*(5), 575-582.

Wille, H., Michelitsch, M. D., Guenebaut, V., Supattapone, S., Serban, A., Cohen, F. E., Agard, D. A., & Prusiner, S. B. (2002). Structural studies of the scrapie prion protein by electron crystallography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(6), 3563-3568.

World Health Organisation (WHO) (2003). WHO manual for surveillance of human transmissible spongioform encephalopathies, including variant Creutzfeldt-Jakob disease.

Zeidler, M., Stewart, G. E., Barraclough, C. R., Bateman, D. E., Bates, D., Burn, D. J., Colchester, A. C., Durward, W., Fletcher, N. A., Hawkins, S. A., Mackenzie, J. M., & Will, R. G. (1997). New variant Creutzfeldt-Jakob disease : Neurological features and diagnostic tests. *Lancet (London, England),* 350(9082), 903-907.

Zerr, I., Bodemer, M., Gefeller, O., Otto, M., Poser, S., Wiltfang, J., Windl, O., Kretzschmar, H. A., & Weber, T. (1998). Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology*, 43(1), 32-40.

Zerr, I., Kallenberg, K., Summers, D. M., Romero, C., Taratuto, A., Heinemann, U., Breithaupt, M., Varges, D., Meissner, B., Ladogana, A., Schuur, M., Haik, S., Collins, S. J., Jansen, G. H., Stokin, G. B., Pimentel, J., Hewer, E., Collie, D., Smith, P., … Sanchez-Juan, P. (2009). Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 10), 2659-2668.

Zlotnik, I., & Stamp, J. T. (1961). Scrapie disease of sheep. *World Neurology*, *2*, 895-907.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification de l'OMS pour les cas possibles, probables et définis de MCJ

1. MCJ sporadique

Possible

- Trouble neurocognitif majeur progressif et
- EEG atypique ou non connu et
- Durée <2 ans et
- Au moins 2 des caractéristiques cliniques suivantes :
    - Myoclonies
    - Trouble visuel ou syndrome cérébelleux
    - Syndrome pyramidal ou extrapyramidal
    - Mutisme akinétique.

Probable (en l'absence d'un diagnostic différentiel d'après les examens de routine)

- Trouble neurocognitif majeur progressif et
- Au moins 2 des 4 caractéristiques cliniques suivantes :
    - Myoclonies
    - Trouble visuel ou syndrome cérébelleux
    - Syndrome pyramidal ou extrapyramidal
    - Mutisme akinétique et

    Un EEG typique, quelle que soit la durée d'évolution clinique, et/ou

    Une protéine 14-3-3 positive dans le LCR et une durée d'évolution clinique jusqu'au décès <2 ans.

MCJ définie

- Confirmation neuropathologique ; et/ou

- Confirmation de la protéine prion résistante aux protéases (immunocytochimie ou western blot) et/ou

2. MCJ iatrogène

Probable

a. Syndrome cérébelleux progressif chez des receveurs d'hormone de croissance d'origine humaine.

b. MCJ probable avec un risque iatrogène reconnu.

Définie

MCJ définie avec un risque iatrogène reconnu.

3. Encéphalopathies spongiformes transmissibles (ESTs) humaines génétiques

Probable

a. EST probable et EST définie ou probable chez un apparenté de premier degré.

b. Trouble neuropsychiatrique progressif et mutation spécifique de la maladie.

Définie

EST défini avec une mutation pathogène reconnue de la PrP et EST définie ou probable chez un apparenté de premier degré.

A noter : A des fins de surveillance, ceci inclut le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) et l'Insomnie Fatale Familiale (IFF).

4. Nouvelle variante de la MCJ (nvMCJ)

I A. Trouble neuropsychiatrique progressif

B. Durée de la maladie >6 mois

C. Les examens de routine ne suggèrent pas un diagnostic différentiel

D. Pas d'antécédent d'exposition iatrogène potentielle

E. Pas de preuve de forme familiale d'EST

Définie : I A et confirmation neuropathologique de vMCJ[1]

Probable : I et 4/5 de II et III A et III B OU I et IV A

Possible : I et 4/5 de II et III A

II A. Symptômes psychiatriques précoces[2]

B. Symptômes sensoriels douloureux persistants[3]

C. Ataxie

D. Myoclonies ou chorée ou dystonie

E. Trouble neurocognitif majeur

III A. EEG ne retrouve pas l'aspect typique de sMCJ[4] (ou EEG non réalisé)

B. IRM cérébrale montre un hypersignal bilatéral symétrique du pulvinar[5]

IV A. Biopsie d'amygdale positive[6]

[1] Modifications spongiformes et dépôts de PrP avec des plaques florides, dans le cerveau et le cervelet

[2] Dépression, anxiété, apathie, retrait, délire.

[3] Cela inclut une douleur franche et/ou dysesthésies.

[4] Complexes périodiques triphasiques généralisés à une fréquence approximative de 1/s.

[5] En comparaison à l'intensité du signal des autres noyaux profonds de matière grise et à la matière grise corticale.

[6] La biopsie d'amygdale n'est pas recommandée en pratique courante, ou dans les cas avec un EEG typique de sMCJ, mais peut être utile pour les cas suspects avec des caractéristiques cliniques compatible avec la vMCJ et où l'IRM ne montre pas d'hypersignal bilatéral du pulvinar.

ANNEXE 2 : Case report (Faraut et al., *soumis*)

High CSF Tau-protein

as unique marker supporting Creutzfeldt-Jakob disease

Elise Faraut[1], Lou Grangeon[1,2], Florent Marguet[3], Danielle Seilhean[4], Bertrand Bourre[1], Muriel Quillard-Muraine[5], David Maltete[1], David Wallon[1,2]

1 Department of Neurology, Rouen University Hospital and University of Rouen, France

2 Normandie University, UNIROUEN, Inserm U1245 and Rouen University Hospital CNR-MAJ, F 76000, Normandy Center for Genomic and Personalized Medicine, Rouen, France.

3 Department of Pathology, Rouen University Hospital and University of Rouen, France

4 Neuropathology Department, Hôpital de La Salpetrière, AP-HP Sorbonne-University, Paris, France.

5 Department of Biology, IBC Rouen University Hospital and University of Rouen, France

Corresponding author:

Prof. David Wallon

Neurology Department, Rouen University Hospital, 76031, Cedex, France

Phone: +33 2 32 88 87 40

Fax: +33 2 32 88 87 41

Email: david.wallon@chu-rouen.fr

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, Biomarkers, Tau protein

ABSTRACT

The definite diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) requires a neuropathological examination revealing the presence of the pathologic prion protein. To improve *in vivo* diagnostic accuracy, current criteria rely on clinical symptoms associated with neuroimaging, cerebrospinal fluid (CSF) and electroencephalogram (EEG) findings. Nevertheless, these criteria may sometimes not be met. We report a 60-year-old woman, neuropathologically CJD confirmed, with a 3-months rapidly progressive dementia, akinesia, diffuse pyramidal and static cerebellar syndrome. Neither did the EEG show periodic discharges nor did the cerebral MRI demonstrate any typical signal abnormalities. CSF 14-3-3 protein was doubtful. Alzheimer's disease CSF biomarkers found a highly elevated Tau level at 4950 ng/L with a P-Tau/Tau ratio < 0.075. This case illustrates the underestimated role of CSF high Tau levels and the P-Tau/Tau ratio as a potential marker to help CJD diagnosis when all other tests are normal.

INTRODUCTION

Prion diseases are rare neurodegenerative disorders caused by a protease resistant, abnormally shaped prion protein (PrPsc). They affect both humans and animals. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is the most frequent in humans and causes rapidly progressive dementia. Worldwide, the number of cases of CJD diagnosed each year is estimated at one per million people. This disease is generally fatal within 12 months and is characterised by rapidly progressive dementia, myoclonus, pyramidal syndrome or cerebellar ataxia. The probabilistic clinical ante-mortem diagnosis of CJD involves the exclusion of rapidly progressive non-prion related dementias as Alzheimer's Disease (AD) or Lewy body disease (LBD) and relies on published diagnosis criteria[1]. However, the definite diagnosis requires brain tissue confirmation. Complementary examinations are useful to enhance clinical diagnosis certainty. Magnetic resonance imaging showing typical hypersignals in caudate nucleus, putamen or at least two cortical regions in either DWI or FLAIR, electroencephalogram (EEG) with periodic sharp wave complexes and cerebrospinal fluid (CSF) 14-3-3 protein[2] are the most frequent but have a low sensitivity or specificity[1,3,4]. The inclusion of MRI abnormalities in the most recent criteria for sporadic CJD improved the diagnosis accuracy[1]. However, some patients with rapidly progressive dementia and atypical phenotype as normal MRI, or doubtful 14-3-3 results, might not meet these criteria.

CASE REPORT

A 60-year-old woman was referred for a gait disorder and loss of memory evolving for three months, without any family history of movement disorder or dementia. Her neurological examination revealed a gait disorder gathering postural trouble and akinesia. She was suffering from spatial and temporal misorientation, oculomotor dysfunction with vertical oculomotor palsy, pyramidal syndrome and static

cerebellar syndrome. A few weeks later she presented with chorea, mainly of the cephalic extremity. After 3 months, the disease worsened quickly to a severe dementia with spatial and temporal misorientation, anterograde and retrograde amnesia, apraxia, aphasia, then mutism. She then lost the ability to walk.

Blood analyses were normal, including a basic metabolic profile, complete blood count, thyroid and liver explorations, vitamin B1, vitamin B12 and folate levels. Serologies for the human immunodeficiency virus, hepatitis B and C, Lyme and the herpes virus group were negative. Anti-neuronal antibody, tumour markers with CA 125, CA 15.3, CA 19.9, thoracic and abdomen–pelvic CT scans, were also normal. No autoimmune, Huntington and Whipple disease were found. In CSF, cell count, glucose and protein levels were within the normal range. Anti-neuronal antibodies and oligoclonal bands were negative. The 14-3-3 protein level was considered as doubtful by the French National Reference Centre for Prion Diseases in Paris Lariboisière. To explore all possible causes of dementia, AD CSF biomarkers were performed using Fujirebio Innotest® Enzyme-linked immunosorbent assays. Aβ42 level was 488 ng/l (normal > 500 ng/l), Tau level was 4950 ng/l (normal < 450 ng/l) and P-Tau (abnormally phosphorylated Tau) level was 30 ng/l (normal < 60 ng/l). The P-Tau/Tau ratio was 0.006.

During the 6-month follow-up, three MRI of the brain were successively performed and did not show any signal abnormalities in deep grey nuclei or cortical regions either in DWI or FLAIR. An electroencephalogram (EEG) performed after three months of disease course, showed a partly reactive trace, overloaded with predominantly bifrontal diffuse slow bursts, compatible with encephalopathy. There were no periodic discharges noted. The EEG performed a few days before death was slow, unresponsive without any specific sign for Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathological post-mortem examination of the brain confirmed CJD. The lesions were characterized by a thin, cortical spongiosis

distributed over all layers, in the frontal, temporal and insular cortex. The spongiosis was more confluent in the occipital cortex, forming morulae (Fig. 1A). Status spongiosus related to severe neuronal loss was observed in the head of the caudate nucleus. In the cerebellum, spongiosis was mild in the molecular layer. Astrocytic gliosis of the dentate nucleus was associated with a pallor of the cerebral white matter. The prion protein immunohistochemistry (monoclonal mouse antibody 12F10, BertinPharma,1/200) was positive in cerebellum, striatum, frontal and occipital cortex (Fig. 1B). There was no argument for a new variant of the disease. Tau immunohistochemistry showed minimal punctiform deposits in the parahippocampal gyrus but there was no neurofibrillary tangle. Other neurodegenerative diseases as AD, LBD and frontotemporal dementia were excluded by negative immunohistochemistry analyses of Aβ, α-synuclein and TDP43. There was no frozen sample available for western blot PrP analysis.

DISCUSSION

Although definite diagnosis of sCJD requires brain samples for neuropathological and western blot analysis, the diagnosis of probable CJD can be supported by periodic sharp wave complexes on EEG present in 44% of cases, positive 14-3-3 protein in the CSF in 86% of cases and abnormal signal changes on DWI or FLAIR MRI in 83% of cases[1]. However, this sCJD-confirmed case showed some of the usual neurological clinical symptoms without any of the supportive paraclinical results. To our best knowledge, this is the first time such situation was reported so far. Therefore, lack of significantly elevated CSF 14.3.3 protein, EEG and MRI should not lead clinicians to exclude sCJD. In such situation, neuropathological studies are highly recommended to confirm the diagnosis. Interestingly, in this case, the CSF Tau was particularly elevated. Such results were also described in a few studies with Creutzfeldt-Jakob disease[4]. Levels of CSF biomarkers in patients with different dementia disorders were compared to CJD. Mean Tau dosages were significantly more elevated ranging from 540 to 20800

ng/L. Moreover, seven of nine patients with CJD exhibited pronounced elevation (superior to 1000 ng/L) in Tau concentration. When the diagnosis sensitivity and specificity of various brain-derived proteins were analyzed, 86% (704/819) of sporadic CJD patients had Tau levels superior to 1300 ng/L[4]. Even if not already implemented in diagnosis criteria, high CSF Tau levels appear to be a “red flag” for clinicians[5]. A low P-Tau/Tau ratio has been proposed as a potential marker in favor for probable sCJD[6] with a threshold of 0.075 for some studies[7,8]. Following the suggested sequential diagnosis algorithm of Grangeon et al., our case showed i) a very high level of Tau and ii) a P-Tau/Tau ratio of 0.006. That result was therefore the unique paraclinical abnormal test that could have been indicative of the underlying sCJD pathology. It should be noticed that AD is the most common cause of rapidly progressive dementia, especially in the older patients and it has been showed that Tau levels may be very high in AD[9]. Rapidly progressive dementia with high level of Tau should lead the clinician to consider both CJD and AD as main possible diagnoses. The current case supports the role of the CSF Tau protein and P-Tau / Tau ratio in the diagnosis when there are clinical arguments for Creutzfeldt-Jakob disease but no other abnormal results on MRI, EEG or elevated 14.3.3 protein[10-12] and highlights an added valuable of that ratio to improve diagnostic accuracy between CJD and AD.

ACKNOWLEDGMENT

The authors acknowledge Dr. Romain Lefaucheur for his support to this study

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain. 2009;132(Pt 10):2659-2668.
2. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol. 1998;43(1):32-40.
3. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain. 2006;129(Pt 9):2278-2287.
4. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology. 2006;67(4):637-643.
5. Lehmann S, Paquet C, Malaplate-Armand C, et al. Diagnosis associated with Tau higher than 1200 pg/mL: Insights from the clinical and laboratory practice. Clinica Chimica Acta. 2019;495:451-456.
6. Llorens F, Karch A, Golanska E, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarker-Based Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Validation Study for Previously Established Cutoffs. Dement Geriatr Cogn Disord. 2017;43(1-2):71-80.
7. Dorey A, Tholance Y, Vighetto A, et al. Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease. JAMA Neurol. 2015;72(3):267-275.
8. Grangeon L, Paquet C, Bombois S, et al. Differential Diagnosis of Dementia with High Levels of Cerebrospinal Fluid Tau Protein. J Alzheimers Dis. 2016;51(3):905-913.

9. Degerman Gunnarsson M, Lannfelt L, Ingelsson M, Basun H, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict rapid decline and increased dementia mortality in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;37(3-4):196-206.

10. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. JAMA Neurol. 2014;71(4):476-483.

11. Abu Rumeileh S, Lattanzio F, Stanzani Maserati M, Rizzi R, Capellari S, Parchi P. Diagnostic Accuracy of a Combined Analysis of Cerebrospinal Fluid t-PrP, t-tau, p-tau, and Aβ42 in the Differential Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease from Alzheimer's Disease with Emphasis on Atypical Disease Variants. J Alzheimers Dis. 2017;55(4):1471-1480.

12. Lattanzio F, Abu-Rumeileh S, Franceschini A, et al. Prion-specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p-tau and Aβ42 levels. Acta Neuropathol. 2017;133(4):559-578.

FIGURE:

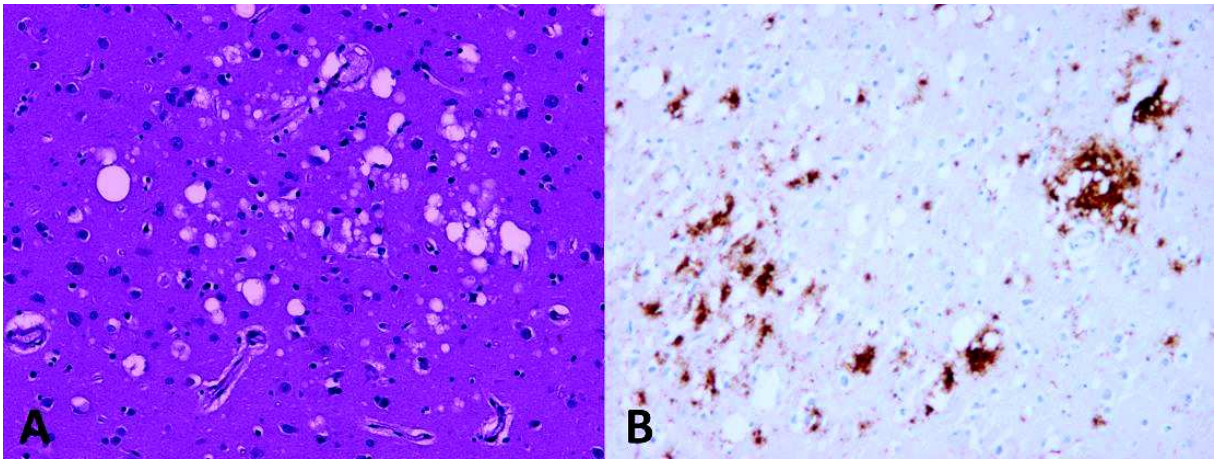


Fig. 1. Neuropathological study of the occipital cortex showing spongiform degeneration (A: magnification x 200) and positive immunohistochemistry of the prion protein (B: x200).

RESUME

Introduction : Le diagnostic de certitude des maladies à prion repose sur l'examen anatomopathologique du système nerveux central. Un diagnostic du vivant du patient précis et fiable étant nécessaire pour une information et une prise en charge adéquate, des critères diagnostiques internationaux pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ont été proposés. Toutefois leur précision diagnostique reste imparfaite. La protéine Tau dans le liquide cérébrospinal (LCS) est rapportée comme très élevée dans cette pathologie et une étude préliminaire a montré un rôle possible du ratio protéine Tau hyperphosphorylée sur Tau (P-Tau/Tau) pour le diagnostic positif et différentiel. Les biomarqueurs Alzheimer dans le LCS pourraient avoir un intérêt dans le diagnostic de MCJ.

Objectif : Evaluer l'efficience du ratio P-Tau/Tau à distinguer la MCJ des autres étiologies chez des patients présentant un trouble neurocognitif rapidement évolutif ayant un dosage dans le LCS de Tau >1000 pg/ml et comparer l'apport diagnostique du ratio aux critères diagnostiques actuels.

Méthode : Vingt-quatre patients avec un trouble neurocognitif rapidement évolutif et un dosage de Tau > 1000 pg/ml ont été inclus. Afin secondairement d'évaluer l'apport du ratio en comparaison aux critères diagnostiques actuels, 49 patients MCJ qui avaient bénéficié des biomarqueurs Alzheimer ont été inclus dans 7 CHU français. Tous les centres ont utilisé les mêmes critères diagnostiques.

Résultats : Les diagnostics étiologiques des patients étaient une MCJ (*n* = 11), une maladie d'Alzheimer (*n* = 11), une dégénérescence lobaire fronto-temporale (*n* = 1) et une encéphalopathie de Gayet-Wernicke (*n* = 1). En utilisant le seuil de 0,075 pour le ratio P-Tau/Tau, tous les patients avec MCJ ont été correctement catégorisés. Seul un patient atteint d'une autre pathologie (7.7%) a été classé à tort comme MCJ. La sensibilité du ratio P-Tau/Tau était de 100% chez les 49 patients MCJ alors qu'elle était de 81.6% pour les critères cliniques, 91.7% pour l'IRM, 50% pour l'EEG et 55.10% pour la protéine 14-3-3.

Conclusion : Les biomarqueurs Alzheimer et notamment le ratio P-Tau/Tau semblent avoir une précision diagnostique satisfaisante pour le diagnostic positif et différentiel de MCJ ainsi qu'une valeur ajoutée en comparaison des critères actuels de MCJ. Ils devraient être réalisés en pratique clinique courante chez les patients présentant un déclin cognitif rapide permettant d'alerter le clinicien sur une forte présomption de MCJ en cas de valeurs de Tau élevé associée à un ratio faible.