



HAL
open science

Origine des formes sporadiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : une approche épidémiologique souche-spécifique

Angéline Denouel

► **To cite this version:**

Angéline Denouel. Origine des formes sporadiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : une approche épidémiologique souche-spécifique. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2022. Français. NNT : 2022SORUS452 . tel-04011452

HAL Id: tel-04011452

<https://theses.hal.science/tel-04011452>

Submitted on 2 Mar 2023

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.

Sorbonne Université

ED 394 – Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique (P2T)

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, INSERM U1127

Équipe « Maladie d'Alzheimer, maladies à prions »

Origine des formes sporadiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : une approche épidémiologique souche-spécifique

Par Angéline DENOUEL

Thèse de doctorat en Sciences

Dirigée par Dr. Stéphane HAIK

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre 2022

Composition du jury :

Pr. Pierre AUCOUTURIER	PU-PH	SORBONNE UNIVERSITE	Invité
Dr. Thierry BARON	DR	ANSES LYON	Rapporteur
Dr. Claudine BERR	DR	INSERM	Rapporteur
Pr. Marc CHADEAU-HYAM	PU	IMPERIAL COLLEGE LONDON	Examineur
Pr. Danielle SEILHEAN	PU	SORBONNE UNIVERSITE	Présidente
Dr. Jean-Philippe BRANDEL	PH	AP-HP	Co-directeur
Dr. Stéphane HAIK	DR	INSERM	Directeur

Remerciements

Ces trois années de thèse arrivent à leur fin et je tiens à remercier toutes les personnes qui sont impliquées dans ce projet.

Tout d'abord, je remercie les membres de mon jury, qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'en faire partie. Merci au Dr Claudine Berr et au Dr Thierry Baron pour le temps consacré à la relecture et la critique de mon travail en qualité de rapporteurs. Merci au Pr Marc Chadeau-Hyam d'avoir accepté avec un réel enthousiasme de faire partie de mon jury en tant qu'examinateur. Je tiens également à remercier le Pr Danielle Seilhean pour sa présence dans mon jury en tant qu'examinatrice.

Un grand merci au Pr Pierre Aucouturier, membre invité du jury, ainsi qu'au Dr Thierry Baron qui ont suivi mon travail depuis le début avec un intérêt sincère.

Je remercie le Dr Alexis Elbaz qui m'a si bien guidée sur la partie épidémiologie du projet. Ta pédagogie, ta patience, tes connaissances scientifiques et méthodologiques m'ont beaucoup appris.

Merci aussi au Dr Sarah Gorla pour ses conseils précieux sur la dernière partie de cette thèse.

Un immense merci à mon directeur de thèse, le Dr Stéphane Haïk. Merci de m'avoir fait confiance dès le début en me permettant de réaliser cette thèse. Merci pour votre soutien et votre disponibilité pendant ces trois années et pour le temps que vous m'avez accordé pour discuter, me conseiller, lire, relire mon travail et aussi, parfois, me rassurer dans les moments de doute.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Dr Jean-Philippe Brandel, mon co-directeur de thèse, avec qui j'ai une chance inestimable de travailler depuis un peu plus de 4 ans. Merci pour votre expertise, votre temps et votre bonne humeur à toute épreuve qui m'ont énormément appris et inspirée. Merci de me laisser être moi-même, de partager mon humour, et surtout merci d'apporter une si bonne ambiance à la cellule.

Les filles de la cellule que je tiens bien sûr aussi à remercier. Merci Frédérique, Carole, Manon, Marie-Lise et Claire qui partagent mon quotidien, dans un bâtiment qui porte parfois si bien son nom. Merci pour votre écoute, votre soutien, votre bienveillance et tous ces moments de rire qui rendent les journées de travail si agréables. Merci tout particulièrement à Frédérique qui m'a tant aidé sur le réseau me permettant de dégager du temps pour travailler sur ma thèse.

Je remercie l'équipe de recherche Inserm pour son intérêt et ses conseils sur mon travail pendant les réunions d'équipe. Un merci spécial à Etienne pour ces divers moments de discussion et ces quelques dégustations improvisées mais toujours bien organisées.

Je tiens aussi à remercier mes proches, à commencer par mes amis, Clémence, Julie, Camille, Cyril, Bastien, Clarisse et Guillaume et bien sûr la Team Erasmus : Mimi, Margot, Benji, Servane, Dubdub, Thomas, Nath, Pierre-Yves et Alex. Même si on n'a heureusement pas attendu tout ce temps pour se revoir, j'espère qu'on retournera à Joensuu ensemble en 2023 comme on se l'était promis (A nous le Ilona !).

Je remercie tout spécialement Thomas, mon meilleur ami depuis cette rencontre inoubliable en TP de chimie. Un immense merci pour ton écoute et tes excellents conseils. Merci à toi et à Nath pour votre fidélité et votre intérêt sincère pour tous mes projets et particulièrement pour celui-là. Une pensée pour votre petite Louise qui a vu le jour il y a quelques mois et qui sera sans aucun doute aussi exceptionnelle que ses parents.

Merci aussi à Seb et Mélanie avec qui j'ai passé ces 4 derniers étés. Merci pour ces superbes balades à vélo que j'affectionne tant, en particulier le pont de l'île de Ré. J'avais une bonne excuse cette année pour y échapper, avec un petit regret je dois bien l'avouer.

Un grand merci à Jean-Jacques et Agnès pour votre accueil durant de nombreuses semaines au cours de ces trois dernières années. Une grande partie de ce travail a pu être rédigé au calme chez vous grâce à votre gentillesse et votre hospitalité. Et merci à Shanghai, Geronima, Haskell et Yoda pour leurs ronrons réconfortants.

Je tiens à dédier cette thèse à mes parents et mon grand frère sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Mille mercis pour votre amour, votre soutien sans faille, merci pour votre confiance dans mes choix même dans les moments où je n'étais pas sûre de moi. Merci d'avoir été derrière moi et fiers durant toutes ces années. Je remercie Anne, mon oncle, ma tante et mon cousin pour leurs encouragements à chaque étape de ma vie. Et je n'oublie pas mes neveux adorés, Robin et Maxens qui me procurent une joie immense.

Enfin, merci à toi Gabriel qui partages ma vie depuis quelques petites années déjà et durant lesquelles tu m'as fait grandir et évoluer. Merci de me pousser à toujours plus me dépasser. Merci tout particulièrement de t'être autant investi dans notre projet commun ces derniers mois. J'ai hâte de continuer ce projet avec toi et d'en construire de nouveaux dans lesquels je pourrai aussi me consacrer pleinement.

Publications

Brandel, J. P., A. Culeux, K. Grznarova, E. Levavasseur, P. Lamy, N. Privat, A. Welaratne, **A. Denouel**, J. L. Laplanche and S. Haik (2019). "Amplification techniques and diagnosis of prion diseases." Rev Neurol (Paris) **175**(7-8): 458-463.

Brandel, J. P., M. B. Vlaicu, A. Culeux, M. Belondrade, D. Bougard, K. Grznarova, **A. Denouel**, I. Plu, E. Bouaziz-Amar, D. Seilhean, M. Levasseur and S. Haik (2020). "Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure." N Engl J Med **383**(1): 83-85.

Watson, N., P. Hermann, A. Ladogana, **A. Denouel**, S. Baiardi, E. Colaizzo, G. Giaccone, M. Glatzel, A. J. E. Green, S. Haik, D. Imperiale, J. MacKenzie, F. Moda, C. Smith, D. Summers, D. Tiple, L. Vaianella, G. Zanusso, M. Pocchiari, I. Zerr, P. Parchi, J. P. Brandel and S. Pal (2022). "Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease." JAMA Netw Open **5**(1): e2146319.

Posters

Denouel, A., J.-P. Brandel, A. Elbaz and S. Haik (2022). "Étude de la mortalité de la maladie de Creutzfeldt–Jakob sporadique en France de 1992 à 2016 à l’aide d’un modèle âge–période–cohorte." Revue Neurologique **178**: S5. JNLF 2022

Prion2022 – Göttingen, Septembre 2022

Abréviations

A β	Peptide β -amyloïde
ADC	“ <i>Apparent Diffusion Coefficient</i> ”
APC	Age-Période-Cohorte (modèle)
ARS	Agence Régionale de Santé
ATNC	Agent Transmissible Non Conventionnel
BASE	“ <i>Bovine Amyloïde Spongiform Encephalopathy</i> ”
CWD	“ <i>Chronic Wasting Disease</i> ”
CDI	“ <i>Conformation Dependent Immunoassay</i> ”
DWI	“ <i>Diffusion-Weighted</i> ”
ECDC	European Center for Disease Control
EEG	Électroencéphalogramme
ESB	Encéphalopathie Spongiforme Bovine
ESF	Encéphalopathie Spongiforme Féline
ESST	Encéphalopathie Spongiforme Subaiguë Transmissible
ESV	Encéphalopathie Spongiforme du Vison
EuroCJD	European CJD surveillance network
FLAIR	“ <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i> ”
FleXScan	“ <i>Flexible spatial scan statistic</i> ”
FT-IR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GFAP	Protéine glio-fibrillaire acide
GFP	“ <i>Green Fluorescent Protein</i> ”
gMCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique
GPI	Glycosylphosphatidyl-inositol
hGH-iMCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob secondaire aux traitements par hormone de croissance hypophysaire d’origine humaine
hGN	Gonadotrophines pituitaires d’origine humaine
IFF	Insomnie Fatale Familiale
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
iMCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MA	Maladie d’Alzheimer
MCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
OPRD	“ <i>Octapeptide Repeat Deletion</i> ”
OPRI	“ <i>Octapeptide Repeat Insertion</i> ”
PCH	Pharmacie Centrale des Hôpitaux de l’assistance publique de Paris
PK	Protéinase K
PMCA	“ <i>Protein Misfolding Cyclic Amplification</i> ”
PRNP	Gène codant la protéine prion humaine
PrP	Protéine Prion
PrP*	Monomère partiellement déplié de la PrP
PrP ^c	Protéine prion cellulaire
PrP ^{res}	Fragment C-terminal de la protéine prion anormale résistant à la PK
PrP ^{sc}	Protéine prion anormale (^{sc} pour « <i>scrapie</i> »)
RNS-MCJ	Réseau National français de Surveillance des MCJ
RT-QuIC	“ <i>Real-Time Quaking Induced Conversion</i> ”

SAF	“ <i>Scrapie-associated fibrils</i> ”
SGSS	Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
sMCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique
SMR	“ <i>Standardized Mortality Ratio</i> ”
SNC	Système Nerveux Central
Souris <i>Prnp</i> ^{-/-}	Souris dont le gène de la PrP a été invalidé
vMCJ	Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob
sMCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique
ESST	Encéphalopathie Spongiforme Subaiguë Transmissible
ATNC	Agent Transmissible Non Conventionnel
SNC	Système Nerveux Central
MCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
PrP	Protéine Prion
<i>PRNP</i>	Gène codant la protéine prion humaine
ESB	Encéphalopathie Spongiforme Bovine
PK	Protéinase K
PrP ^c	Protéine prion cellulaire
PrP ^{sc}	Protéine prion anormale (^{sc} pour « <i>scrapie</i> »)
vMCJ	Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob
WT	“ <i>Wild-Type</i> ” (phénotype sauvage)

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. LA PROTEINE PRION.....	2
A. Découverte	2
B. Le gène <i>PRNP</i>	2
C. Propriétés de la protéine prion cellulaire (PrP ^c).....	3
1) Structure & localisation	3
2) Rôles : Plusieurs hypothèses.....	5
D. Protéine prion anormale (PrP ^{sc}).....	7
1) Structure et propriétés.....	7
2) Réplication et processus de conversion	9
3) Perte de fonction ou gain de toxicité ?.....	12
E. Souches de prions.....	14
F. Notion de barrière d'espèce.....	17
II. LES ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORMES SUBAIGUËS TRANSMISSIBLES (ESST).....	19
A. Les ESST animales.....	19
1) La tremblante du mouton.....	19
a. Souche classique.....	19
b. Souches atypiques	21
2) L'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB).....	21
a. Souche classique.....	21
b. Souches atypiques	23
3) La maladie du dépérissement chronique des cervidés	24
4) Les autres ESST animales.....	25
B. Les ESST humaines : Caractéristiques cliniques et neuropathologiques.....	26
1) La forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob	26
a. Clinique	26
b. Neuropathologie et caractéristiques moléculaires	27
c. Susceptibilité génétique.....	30
d. Sous-types moléculaires et souches.....	30
2) Les formes génétiques d'ESST	33
a. Les MCJ génétiques (gMCJ).....	34
b. Le Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)	35
c. L'Insomnie Fatale Familiale (IFF).....	36
3) Les formes acquises	37
a. Le Kuru.....	37
b. Les MCJ iatrogènes	38
c. La variante de la MCJ (vMCJ).....	40
C. Surveillance et diagnostic des maladies à prions humaines.....	42
1) Mise en place et fonctionnement du réseau national de surveillance français	42
2) Critères diagnostiques et définition des cas d'ESST	43
a. Définition des cas de sMCJ.....	43
b. Définition des cas d'ESST d'origine génétique	46
c. Définition des cas de MCJ iatrogènes	46
d. Définition des cas de variante de la MCJ	46
e. Techniques de détection et d'amplification de la PrP	47
III. ÉPIDEMIOLOGIE DES MALADIES A PRIONS HUMAINES.....	50
A. Les ESST génétiques.....	50
1) Les maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques	50

2)	Le Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker	52
3)	L'Insomnie Fatale Familiale	53
B.	Les formes acquises	53
1)	Le Kuru	53
2)	Les MCJ iatrogènes	55
a.	Les MCJ iatrogènes liées à une contamination cérébrale	55
b.	Les MCJ iatrogènes liées à une contamination périphérique	56
3)	La variante de la MCJ	59
C.	La MCJ sporadique	63
1)	Études d'incidence/mortalité	63
a.	Systèmes de surveillance et taux de mortalité au cours du temps	64
b.	Taux de mortalité en fonction de l'âge	66
c.	Taux de mortalité en fonction du sexe	67
2)	Hypothèse d'une origine endogène de la sMCJ	67
3)	Hypothèse d'une origine exogène de la sMCJ	68
a.	Études cas-témoins	68
b.	Études temporelles et spatiales	76
c.	Potentiel zoonotique des ESST animales	78
	OBJECTIFS	83
	RESULTATS	85
	<i>I. ARTICLE 1: PROSPECTIVE 25-YEAR SURVEILLANCE OF CREUTZFELDT-JAKOB DISEASES IN FRANCE, 1992 TO 2016: A SLOW WANING OF EPIDEMICS AND AN INCREASE IN OBSERVED SPORADIC FORMS.</i>	86
A.	Introduction	86
B.	Résultats	87
C.	Discussion	110
	<i>II. ARTICLE 2: THE ROLE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON SCJD MORTALITY: EVIDENCE FROM AN AGE-PERIOD-COHORT ANALYSIS</i>	113
A.	Introduction	113
B.	Résultats	118
C.	Discussion et perspectives	157
	<i>III. ÉTUDE DE LA DISTRIBUTION SPATIALE DES CAS DE MCJ SPORADIQUE</i>	161
A.	Introduction	161
B.	Méthodes	161
1)	Données géographiques des cas	161
2)	Estimation des SMR	162
3)	Étude de clusters	162
C.	Résultats	164
1)	Étude de tous les cas de MCJ sporadique	164
a.	Ratios de mortalité standardisés – SMR	164
b.	Étude de clusters	168
2)	Étude des cas liés à la souche M1	170
a.	Ratios de mortalité standardisés – SMR	170
b.	Étude de clusters	173
3)	Étude des cas liés à la souche V2	174
a.	Ratios de mortalité standardisés – SMR	174
b.	Étude de clusters	177
D.	Perspectives	179
	DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	181
	BIBLIOGRAPHIE	188

INTRODUCTION

I. La protéine prion

A. Découverte

Le terme prion pour « *proteinaceous infectious particle* » est introduit pour la première fois en 1982 par Stanley Prusiner (Prusiner 1982) après avoir isolé la protéine responsable des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST). Ces encéphalopathies fatales ont été décrites au milieu du XVIIIème siècle chez l'animal avec l'identification de la tremblante du mouton, puis chez l'Homme en 1920 par Hans Gerhardt Creutzfeldt et par Alfons Maria Jakob en 1921 (Creutzfeldt 1920, Jakob 1921). Des études expérimentales de transmission de la scrapie des moutons aux chèvres à partir de 1936 (Cuille 1936, Aguzzi and Polymenidou 2004), la découverte du Kuru responsable de la mort d'un grand nombre de Foré de Papouasie Nouvelle-Guinée dans les années 1950 (Gajdusek and Zigas 1957), et sa transmission ainsi que celle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob aux primates dans les années 1960 (Gajdusek, Gibbs et al. 1966, Gibbs, Gajdusek et al. 1968), ont permis d'établir le caractère transmissible de ces maladies. L'agent transmissible responsable est alors encore inconnu, jusqu'aux travaux ayant conduit S.B. Prusiner à formuler l'hypothèse du prion en 1982 qui marque un tournant dans la compréhension des ESST.

Les recherches de S.B Prusiner ont permis de mettre en évidence les propriétés physico-chimiques et biologiques de l'agent. En effet, après avoir testé plusieurs procédures de dégradation des acides nucléiques sur l'agent, et estimé sa taille, il a pu émettre l'hypothèse d'une nouvelle entité infectieuse particulièrement résistante, notamment à la dégradation protéolytique par la protéinase K (PK), et ayant une taille plus petite que les agents infectieux connus (Prusiner 1982, Prusiner 1998). Contrairement à l'hypothèse majoritairement avancée à l'époque, à savoir celle d'un virus lent, l'agent serait finalement de nature exclusivement protéique et dépourvu d'acide nucléique. C'est ainsi que S.B. Prusiner a proposé le terme prion pour définir cette nouvelle entité infectieuse.

B. Le gène *PRNP*

La protéine prion cellulaire aussi appelée PrP^c est codée par un gène unique, séquencé par l'équipe de Weissmann en 1985 (Oesch, Westaway et al. 1985), présent dans beaucoup d'espèces animales (mammifères, oiseaux, amphibiens). Ce gène appelé gène *PRNP* chez

l'homme, gène *Prnp* chez la souris, a une séquence très conservée chez les mammifères comprenant plusieurs régions d'intérêt (Rongyan, Xianglong et al. 2008). Le premier mammifère dont le gène *Prnp* a été étudié est le hamster syrien dont le gène possède la même structure que le gène *PRNP* chez l'Homme (Basler, Oesch et al. 1986, Puckett, Concannon et al. 1991). Le gène codant pour la PrP^c est localisé sur le bras court du chromosome 20 chez l'Homme et se compose de deux exons dont un seul codant pour la PrP^c, d'introns séparant les exons et d'un promoteur. Il existe plusieurs sites de départ de transcription du gène sur la région du promoteur de 25 pb. L'ARNm qui en découle est ensuite traduit pour exprimer la PrP^c. Le gène *PRNP* est également le siège de polymorphismes, notamment au codon 129 codant pour une méthionine ou une valine, et de nombreuses mutations responsables des maladies à prions familiales (Acevedo-Morantes and Wille 2014). Le séquençage du gène *PRNP* a montré qu'il codait pour la forme cellulaire de la protéine prion et pour sa forme anormale (PrP^{sc}) (Basler, Oesch et al. 1986).

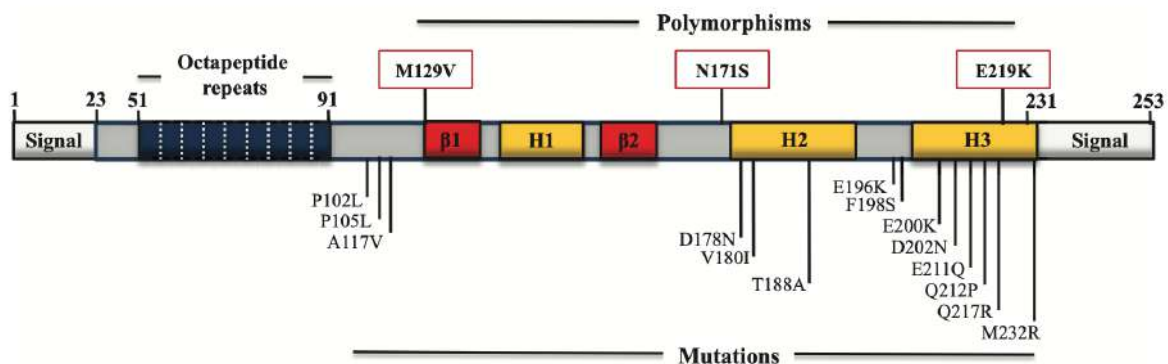


Figure 1. Représentation schématique du gène *PRNP* chez l'Homme. (Acevedo-Morantes and Wille 2014).

C. Propriétés de la protéine prion cellulaire (PrP^c)

1) Structure & localisation

La PrP^c codée par le gène *PRNP* est une glycoprotéine de 32-35 kDa, constituée d'une région N-terminale non structurée et d'un domaine C-terminal composé de 3 hélices α et de deux feuillets β antiparallèles. Des modifications post-traductionnelles donnent naissance à une protéine PrP^c mature. Ces modifications ont lieu dans le réticulum endoplasmique (RE) des cellules dans lesquelles la PrP^c est exprimée par la suppression de peptides signaux dans la région N-terminale et d'une séquence de 22 acides aminés dans la région C-terminale. L'ancrage de la protéine sur la surface externe de la membrane cellulaire est alors possible

grâce à une ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) ajoutée sur l'extrémité C-terminale (Linden, Martins et al. 2008, Atkinson, Zhang et al. 2016).

Après quelques heures à la surface de la membrane de la cellule, la protéine est internalisée par endocytose et dégradée dans le compartiment endolysosomal (Acevedo-Morantes and Wille 2014). Dans certains cas, la PrP^c peut subir des clivages par protéolyse entre les résidus 110 et 111, ou proche du site d'ancrage GPI, et les résidus clivés sont alors relâchés dans le milieu extracellulaire (Atkinson, Zhang et al. 2016).

La PrP^c mature comporte 42% d'hélices α et 3% de feuillets β , et contient deux régions d'environ 100 acides aminés chacune : le domaine N-terminal et le domaine C-terminal. Le domaine N-terminal est un domaine flexible situé entre les résidus 23 et 120. Il contient une région de répétitions d'octapeptides qui possède une forte affinité de liaison avec les ions cuivre (Cu^{2+}), et une région hydrophobe incluant une séquence palindromique (AGAAAAGA) qui jouerait un rôle important dans la conversion de la PrP^c en PrP^{Sc} (Aguzzi, Sigurdson et al. 2008, Acevedo-Morantes and Wille 2014). Le domaine C-terminal situé entre les résidus 121 et 231, est composé de 3 hélices α , de deux feuillets β antiparallèles et de la séquence de fixation de l'ancre GPI. Un pont disulfure entre les cystéines en position 178 (Cys178) et 213 (Cys213) peut se former pour connecter les hélices α de ce domaine et ainsi garantir la stabilité de la protéine PrP^c (Atkinson, Zhang et al. 2016). Enfin, il existe deux sites de glycosylation en position 181 et 197 permettant à la protéine d'exister sous trois formes (non glycosylée, monoglycosylée et biglycosylée) (Cervia, Sowemimo-Coker et al. 2006).

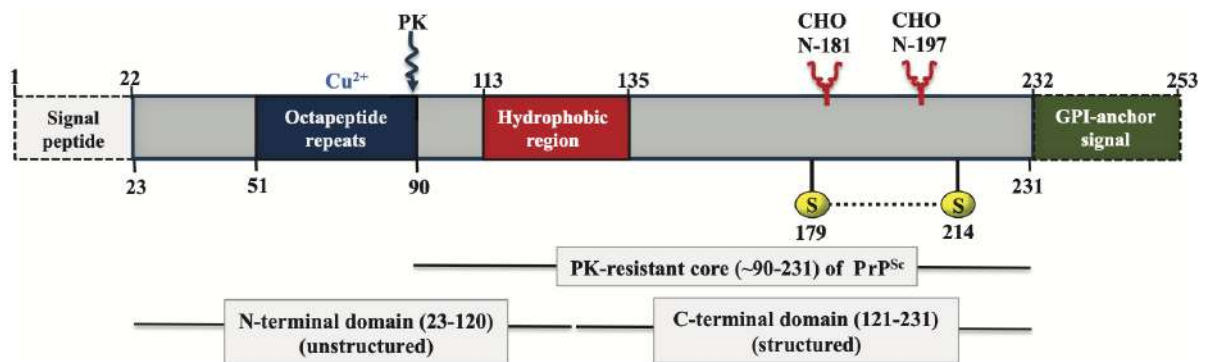


Figure 2. Représentation schématique de la structure de la PrP^c dans les cellules humaines (Acevedo-Morantes and Wille 2014).

La PrP^c est largement exprimée dans le système nerveux central (SNC), plus spécifiquement à la surface des neurones et des cellules gliales du cerveau et de la moelle épinière, avec un niveau d'expression variant d'une région à l'autre (Manson, West et al. 1992).

Barmada et collaborateurs ayant développé un modèle de souris transgénique exprimant une protéine de fusion PrP-GFP ont mis en évidence un haut niveau de PrP^c dans les régions synaptiques du néocortex, de l'hippocampe, du gyrus denté et du cervelet (Barmada, Piccardo et al. 2004). L'étude de Barmada *et al.* a ainsi permis d'apporter un nouvel éclairage aux études immunocytochimiques précédemment réalisées, notamment sur des cerveaux de rongeurs et de primates non humains (Fournier, Escaig-Haye et al. 1995, Sales, Rodolfo et al. 1998, Ford, Burton et al. 2002). Par ailleurs, l'expression de la PrP^c dans le cerveau humain, plus particulièrement dans le champ axonal, semble être plus importante lors du développement qu'à l'âge adulte. Ceci suggère que la PrP^c pourrait jouer un rôle dans la croissance axonale au cours du développement (Adle-Biassette, Verney et al. 2006).

L'expression de la PrP^c a également été détectée, à des niveaux plus faibles, dans divers autres tissus et cellules telles que les cellules du système immunitaire, ou des organes comme le cœur, le pancréas ou encore le foie (Peralta and Eyestone 2009, Castle and Gill 2017).

2) Rôles : Plusieurs hypothèses

Les fonctions physiologiques exactes de la PrP^c restent encore incertaines.

L'utilisation de souris transgéniques n'exprimant pas la PrP (souris *Prnp*^{-/-} ou souris knock-out, dont le gène *Prnp* a été invalidé) a montré une résistance de ces souris à l'infection par la PrP^{sc} (Büeler, Aguzzi et al. 1993) mais n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalies physiologiques, suggérant une fonction non essentielle de la PrP^c ou une prise en charge de ses fonctions par d'autres protéines (Büeler, Fischer et al. 1992, Manson, Clarke et al. 1994). En revanche, certaines études des mêmes modèles murins ont décrit une altération du cycle circadien et des déficits cognitifs liés à l'apprentissage non spatial situé dans l'hippocampe (Tobler, Gaus et al. 1996, Criado, Sánchez-Alavez et al. 2005). De manière plus spécifique, la délétion du domaine N-terminal de la PrP^c a également été étudiée. Des souris transgéniques exprimant une PrP dont une partie N-terminale a été supprimée présentent une ataxie sévère associée à une perte neuronale au niveau du cervelet (Shmerling, Hegyi et al. 1998).

D'autres hypothèses existent quant aux fonctions de la protéine prion cellulaire :

- Elle jouerait un rôle dans la détoxification de la synapse en luttant contre le stress oxydatif induit par une forte concentration en cuivre (Qin, Zhao et al. 2009).
- La PrP^c semblerait également être impliquée dans la protection contre la mort cellulaire programmée ou apoptose induite par *Bax* (protéine pro-apoptotique qui accélère la mort

des cellules neuronales). En effet, la PrP^c montre des similitudes structurelles avec les protéines de la famille des *B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)* capables d'inhiber l'apoptose et des études ont suggéré que la co-expression de la PrP^c avec *Bcl-2* pourrait prévenir la mort cellulaire induite par un changement conformationnel de la protéine *Bax* (Roucou, Giannopoulos et al. 2005, Roucou and LeBlanc 2005).

- Selon plusieurs études expérimentales, la PrP^c serait principalement localisée le long des axones et sur les terminaisons pré-synaptiques (Sales, Rodolfo et al. 1998, Moya, Sales et al. 2000, Laine, Marc et al. 2001, Sales, Hassig et al. 2002). Elle interviendrait dans la structure et la fonction des synapses. En effet, l'étude de Jeffrey et collaborateurs a montré que dans les modèles murins exposés à la tremblante, des dysfonctionnements et des pertes synaptiques étaient observés (Jeffrey, Halliday et al. 2000).
- De nombreuses autres fonctions ont été étudiées et la PrP^c pourrait être impliquée dans divers processus physiologiques et biochimiques comme le système immunitaire en jouant un rôle, par exemple, dans la formation des lymphocytes T. Elle pourrait également participer au développement du système nerveux central (Linden, Martins et al. 2008, Atkinson, Zhang et al. 2016).

La protéine prion cellulaire a été identifiée comme étant impliquée dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson mais également dans certains cancers en ayant un effet sur la prolifération, la migration cellulaire et la résistance aux agents anti-cancéreux (Linden, Martins et al. 2008, Saá, Harris et al. 2016, Manni, Lewis et al. 2020).

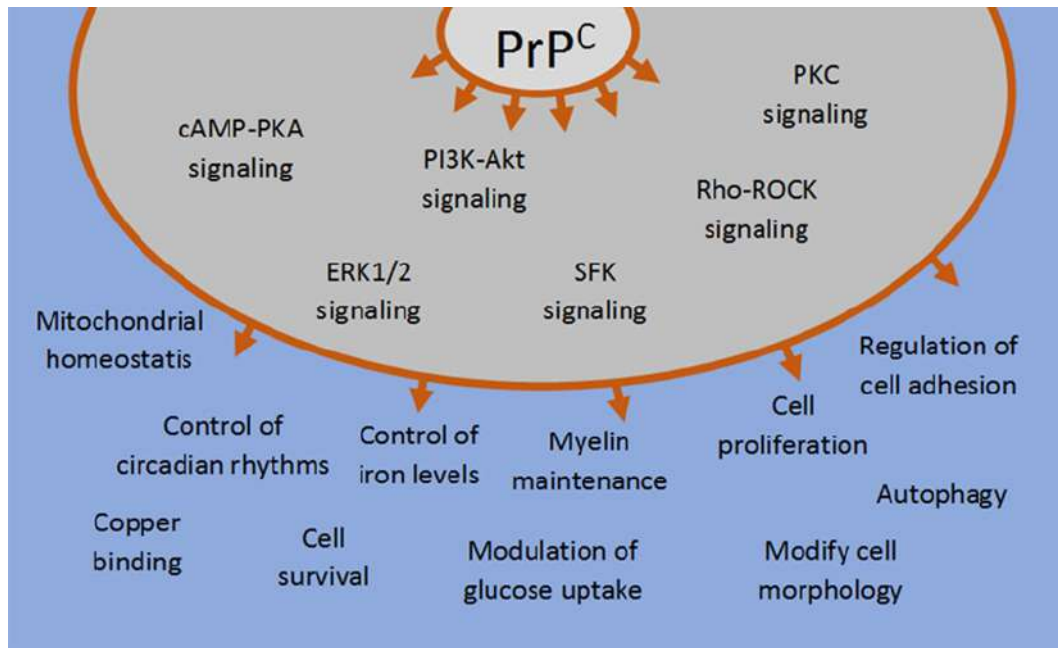


Figure 3. Fonctions putatives de la protéine prion cellulaire et impacts directs ou indirects sur différents chemins signalétiques (Gill and Castle 2018).

D. Protéine prion anormale (PrP^{sc})

1) Structure et propriétés

La PrP^{sc} ou protéine prion « scrapie » doit son nom à la première maladie à prion décrite : la tremblante du mouton (Cuille 1936). Elle est la forme anormale de la protéine prion cellulaire et se distingue par des propriétés biochimiques différentes. La PrP^{sc} n'est en effet que partiellement soluble dans les détergents contrairement à la PrP^c, et particulièrement résistante aux protéases (Prusiner 1982, McKinley, Meyer et al. 1991). Après digestion par la protéinase K (PK), la PrP^c est entièrement hydrolysée alors que la PrP^{sc} ne l'est que partiellement. Ainsi le fragment N-terminal de la protéine est clivé générant un fragment d'un poids moléculaire de 27 à 30 kDa appelé PrP^{res} (ou PrP 27-30) correspondant au fragment C-terminal de la protéine résistant à la PK, capable de s'agréger en structures fibrillaires (*prion rods*). Les caractéristiques de la PrP^{res} sont définies par son profil de migration électrophorétique visible par western-blot où la protéine apparaît sous forme de trois bandes qui représentent ses trois glycoformes : non-, mono- et biglycosylés.

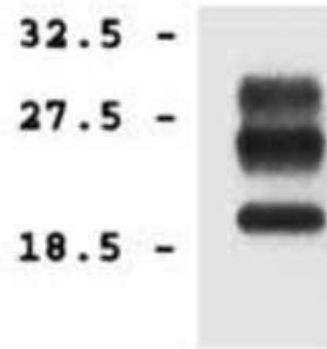


Figure 4. Pattern de migration de la protéine prion résistante à la PK (PrP^{res}) observé par western-blot et issu d'un échantillon de cerveau d'un patient atteint d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.

Isoformes de bas en haut : non-glycosylé, mono-glycosylé et bi-glycosylé (Parchi, Castellani et al. 1996).

La PrP^{sc} doit sa résistance à sa structure spatiale secondaire et tertiaire tandis que sa structure primaire est identique à celle de la PrP^c avec la présence d'une ancre GPI (Stahl, Baldwin et al. 1993). Elle diffère de la PrP^c , comme suggéré notamment par une méthode de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR), par une proportion plus élevée de feuillets- β : 43% contre 3% pour la structure de la PrP^c (Caughey, Dong et al. 1991, Pan, Baldwin et al. 1993, Rodriguez, Jiang et al. 2017).

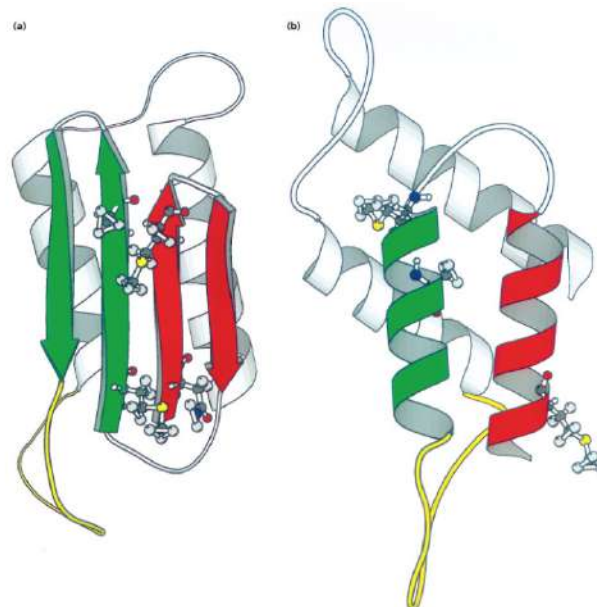


Figure 5. Structure tertiaire de la PrP^{sc} (a) et PrP^c (b) proposée par Huang et al. (Huang, Prusiner et al. 1996).

C'est cette modification conformationnelle qui conférerait le caractère pathologique à la PrP^{sc} . En effet, des monomères s'assemblant en trimères, seraient formés grâce à l'interaction des

feuillet- β présents dans la région C-terminale de la protéine (région résistante à la PK). Des fibrilles seraient ensuite créées grâce à des ponts hydrogènes capables de lier les feuillet- β de chacun des trimères, pour finalement s'organiser en fibres amyloïdes (Govaerts, Wille et al. 2004). Ces structures fibrillaires sont des composants majeurs des plaques amyloïdes observées en microscopie électronique, qui sont formées d'agrégats caractéristiques s'accumulant dans le milieu extracellulaire du cerveau des individus malades (Prusiner 1998). Les SAF, pour « *Scrapie-associated fibrils* » et les « *prion rods* », sont des structures fibrillaires et amyloïdes extraites par des méthodes biochimiques du cerveau des animaux atteints de tremblante, quelle que soit la souche de l'agent ou l'espèce d'hôte atteinte (Merz, Somerville et al. 1981). Des études récentes combinant microscopie électronique, cryo-EM et microscopie à force atomique ont mis en évidence que les « *prions rods* » isolés à partir de différentes souches avaient une structure commune et que la PrP pathologique était assemblée sous forme de deux fibres de sous-structures répétitives en double hélice (Terry, Wenborn et al. 2016, Terry, Harniman et al. 2019). Le groupe de Byron Caughey a montré que les fibres isolées dans le cerveau d'animaux infectés par les souches de tremblante RML et 263K étaient constituées d'un monobrin de PrP avec un empilement parallèle et « *in register* » de chaque monomère (Caughey, Standke et al. 2022).

2) Réplication et processus de conversion

Les structures primaires de la PrP^{sc} et de la PrP^c étant identiques, la PrP^{sc} résulterait donc d'un processus de transformation post-traductionnel de la PrP cellulaire en PrP anormale (Caughey, Dong et al. 1991). Selon « l'hypothèse prion », la PrP^{sc} agirait comme un modèle sur lequel la PrP^c s'appuierait pour enrichir sa structure en feuillet- β par la conversion de ses hélices- α , permettant la propagation de la structure de la PrP^{sc}, avec ou sans l'intervention d'un intermédiaire (Huang, Prusiner et al. 1996, Prusiner 1998). Cette hypothèse est en accord avec la résistance à l'infection par la protéine scrapie des souris dont le gène *Prnp* a été inactivé (souris knock-out) (Büeler, Aguzzi et al. 1993). L'équipe de Lindquist a quant à elle développé des modèles de souris knock-in exprimant soit un équivalent de la mutation D178N (responsable de l'IFF chez l'Homme) soit un équivalent de la mutation E200K (responsable de la MCJ génétique) ce qui a permis de montrer que les animaux porteurs de ces mutations développaient de manière spontanée une maladie à prion, et ce avec des phénotypes et des lésions neuropathologiques semblables à ceux de l'IFF chez l'Homme pour la mutation D178N

et à la MCJ pour la mutation E200K. Ces maladies étaient transmissibles par inoculation à des souris exprimant une PrP sauvage en premier et second passages (Jackson, Borkowski et al. 2009, Jackson, Borkowski et al. 2013).

Un système de réplique de prions *in vitro*, la PMCA pour *Protein Misfolding Cyclic Amplification*, a également permis de reproduire la conversion de la PrP^c en PrP^{sc} supportant l'hypothèse prion (Saborio, Permanne et al. 2001). L'équipe de Supattapone a montré que la PrP^{sc} produite grâce à cette technique à partir d'un mélange de PrP extraite de cerveaux de hamsters sains et de polyA était infectieuse après injection par voie intracérébrale à des hamsters (Deleault, Harris et al. 2007). Une autre équipe a apporté des arguments en faveur de l'hypothèse prion en générant *de novo* un isoforme de la PrP^{sc} à partir d'une protéine recombinante produite dans *E. coli* et soumise à des rounds de PMCA en présence de cofacteurs (ARN totaux extraits de foie de souris, lipides de synthèse). Les caractéristiques biochimiques, physiologiques et infectieuses de cette protéine recombinante étaient celles d'un prion. Son inoculation à des souris « *wild-type* » (*WT*) a engendré le développement d'une encéphalopathie spongiforme transmissible confirmant ainsi l'hypothèse selon laquelle un prion infectieux peut être produit *de novo* dans le tube à essai à partir de protéine prion cellulaire et sans acides nucléiques spécifiques (Wang, Wang et al. 2010). Enfin, des prions synthétiques ont été développés par S.B. Prusiner et collaborateurs à partir de PrP recombinantes en faisant varier les conditions physico-chimiques et leur inoculation par voie intracérébrale à des souris WT et transgéniques a montré que de nouvelles souches de prion pouvaient être créées. Ces études ont fourni une preuve supplémentaire en faveur de l'infectiosité des prions (Legname, Baskakov et al. 2004).

Le mécanisme précis qui intervient dans le processus de conversion conformationnelle de la PrP^c en PrP^{sc} est encore incertain bien qu'il ait été proposé plusieurs modèles théoriques incluant le modèle auto-catalytique et le modèle de nucléation-polymérisation (Figure 6).

Le modèle autocatalytique

Selon ce modèle, un intermédiaire interviendrait dans le processus de conversion de la PrP^c en PrP^{sc}. Il s'agirait d'un monomère partiellement déplié de la PrP^c, appelé PrP*, activé avant son association avec la PrP anormale, et dont la génération serait réversible (Ng and Doig 1997). La PrP* pourrait être formée après interaction avec une protéine chaperonne (protéine X) ou pourrait simplement être issue de fluctuations conformationnelles aléatoires (Soto and Saborio 2001).

Suivant ce modèle, dans le cas des formes infectieuses de maladies à prions, la PrP^{sc} présente chez l'hôte par apport exogène agirait comme un modèle pour la conversion de la PrP^c en PrP^{sc}. Concernant les formes héréditaires d'ESST, une mutation présente sur le gène *PRNP* déstabiliserait la PrP^c permettant sa conversion en sa forme intermédiaire PrP* puis la formation de PrP^{sc}. Enfin, la forme sporadique suivant l'hypothèse d'une origine endogène, résulterait soit d'une accumulation aléatoire et suffisante de PrP* soit de mutations somatiques dont le processus serait le même que dans les formes héréditaires (Ng and Doig 1997, Cohen and Prusiner 1998).

Le modèle de nucléation-polymérisation

Cette hypothèse repose sur le fait que la PrP^{sc} est instable sous sa forme monomérique et que son agrégation est indispensable à sa stabilisation. Les monomères de la PrP^c se lieraient au noyau de la PrP^{sc}, favorisant leur conversion en forme pathologique stable par le franchissement d'une barrière d'équilibre cinétique (Soto and Saborío 2001). Ensuite, les longs polymères de PrP^{sc} se fragmenteraient augmentant ainsi le nombre de noyaux de PrP^{sc} capables à leur tour de recruter et de convertir d'autres molécules de PrP^c. L'infectiosité des oligomères de la PrP^{sc} reposerait sur cette capacité à catalyser les processus de mal conformation et d'agrégation (Soto 2011).

L'introduction de noyaux de PrP^{sc} chez un hôte serait à l'origine des formes infectieuses de maladies à prions alors que, selon l'hypothèse d'une origine endogène, les formes sporadiques d'ESST pourraient résulter d'une conversion spontanée de PrP^c en PrP^{sc} (Ng and Doig 1997).

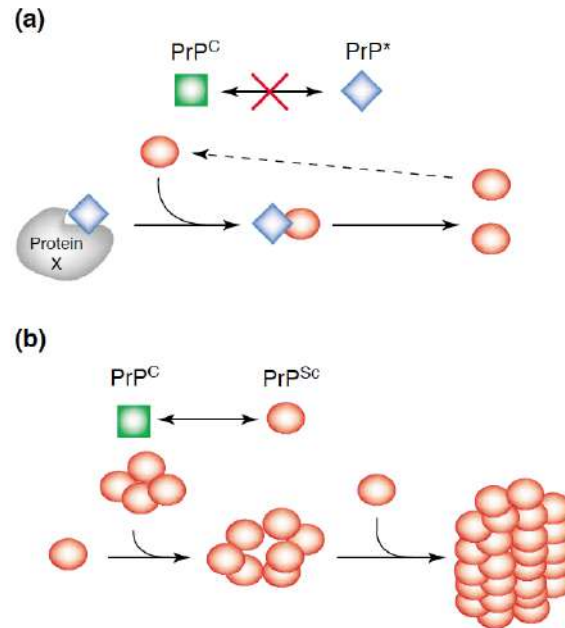


Figure 6. Modèles théoriques de conversion de la PrP^c en PrP^{sc}.
(a) Modèle autocatalytique. **(b)** Modèle de nucléation-polymérisation (Soto and Saborío 2001).

3) Perte de fonction ou gain de toxicité ?

Des dépôts de protéine prion anormale ont des effets délétères pour le système nerveux central, mais les mécanismes de toxicité de la PrP^{sc} sont encore difficiles à établir, un lien direct avec la perte neuronale ne pouvant être affirmé avec certitude (Hetz, Maundrell et al. 2003, Gill and Castle 2018). Il pourrait en effet aussi bien s'agir d'une perte de fonction biologique de la PrP^c, que d'un gain de toxicité de la PrP^{sc} (Winklhofer, Tatzelt et al. 2008, Saá, Harris et al. 2016). La première hypothèse repose sur les différentes fonctions pouvant être attribuées à la PrP^c, notamment son rôle dans la protection contre l'apoptose induite par le stress oxydatif des cellules. Néanmoins, les études menées sur les souris « knock-out » qui ne montraient pas de modifications physiologiques majeures tendent à contredire cette hypothèse (partie C.2)). Reste alors la seconde hypothèse, qui s'appuie sur la présence de lésions neuropathologiques à proximité des dépôts de PrP^{sc} dans le cerveau des personnes atteintes d'ESST mais aussi des animaux naturellement ou expérimentalement infectés, conduisant à imputer le caractère toxique à la forme anormale de la protéine (Saá, Harris et al. 2016). Cette agrégation de PrP^{sc} sensibiliserait les neurones à la mort cellulaire programmée (Linden, Martins et al. 2008). Des études *in vitro* corroborent ce postulat en montrant une neurotoxicité vis-à-vis de neurones de l'hippocampe en culture exposés à différents fragments insolubles de PrP^{sc} (Le, Wu et al. 2019). La relation entre accumulation de PrP^{sc} et neurodégénérescence est à nuancer. Chez les patients

de type 2 par exemple (partie II), l'intensité de la perte neuronale dans la couche des cellules granulaires du cervelet varie selon la quantité et le type de dépôts de PrP^{Sc} : si la perte neuronale est globalement positivement corrélée à la charge en PrP^{Sc}, elle est plus faible en présence de dépôts de grande taille suggérant un rôle protecteur de ce type de dépôts (Faucheux, Privat et al. 2009, Faucheux, Morain et al. 2011).

Une autre hypothèse a également été émise : la toxicité pourrait être due à une forme intermédiaire de PrP^{Sc} formée d'oligomères solubles (Gill and Castle 2018). Ces oligomères perturberaient les membranes des neurones en affectant le niveau de calcium intracellulaire (Simoneau, Rezaei et al. 2007) et le potentiel membranaire (Quist, Doudevski et al. 2005).

Des études *in vivo* et *in vitro* ont également suggéré une dissociation entre la phase répliquative et la phase toxique au cours de l'infection (Sandberg, Al-Doujaily et al. 2011, Hannaoui, Maatouk et al. 2013).

Quoi qu'il en soit, il semble indiscutable que l'expression de la PrP^c dans les cellules neuronales est indispensable à la neurotoxicité de la PrP^{Sc} (Brandner, Isenmann et al. 1996, Mallucci, Dickinson et al. 2003, Winklhofer, Tatzelt et al. 2008)

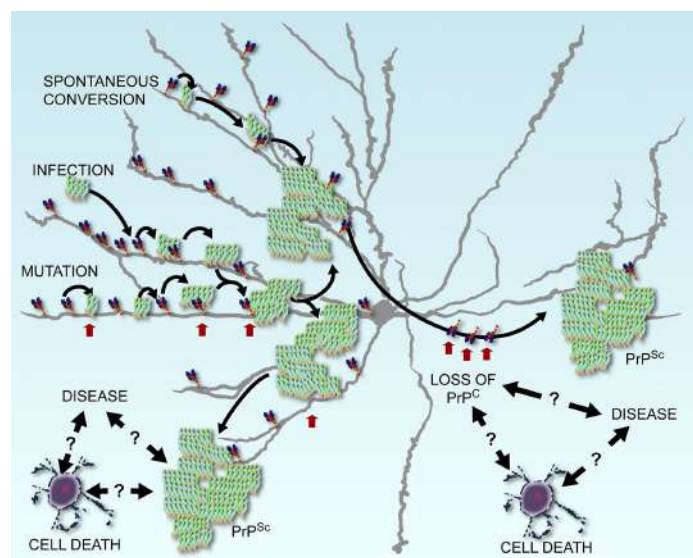


Figure 7. Hypothèses schématisées de la perte de fonction et du gain de toxicité. La forme anormale de la protéine (PrP^{Sc}) présente dans le système nerveux central peut avoir soit une origine endogène (conversion spontanée de la PrP^c en PrP^{Sc}, mutation génétique ou somatique), soit une origine exogène (infection) (Linden, Martins et al. 2008).

E. Souches de prions

La notion de souches de prions a été introduite en 1973 par l'expérience de Dickinson qui a montré, à partir d'isolats de tremblante de la chèvre inoculés à des souris, que les souches se différençaient selon le degré de vacuolisation et la distribution des lésions de spongiose dans plusieurs régions du cerveau (Fraser and Dickinson 1973). L'existence de plusieurs souches de prions semble donc être responsable de la variabilité des phénotypes neuropathologiques et cliniques observées dans les ESST. La diversité de souches de prions a été un argument contre l'hypothèse d'un agent de nature exclusivement protéique dépourvu d'acide nucléique dont la variabilité aurait pu expliquer l'émergence de souches différentes. Cependant, une explication plausible serait que la diversité des souches s'appuierait sur une diversité conformationnelle de la PrP^{sc}. A chaque souche de prion correspondrait une conformation spécifique majoritaire de la PrP anormale. Selon S.B. Prusiner, ce serait la structure tertiaire de la PrP^{sc} qui coderait l'information biologique associée à chaque souche (Prusiner 1982). Une étude s'intéressant aux propriétés biochimiques de la PrP^{sc} de deux souches de l'encéphalopathie du vison (souches HY et DY) ayant des phénotypes distincts (HY pour « *hyper* » définissant un phénotype d'hyperexcitabilité et DY pour « *drowsy* » décrivant un phénotype léthargique), va notamment dans le sens de cette hypothèse. La structure de la protéine déterminerait en effet la base moléculaire supportant les variations de souche. Les auteurs ont observé des différences de sensibilité à la protéinase K (sites de clivages), et de vitesse de dégradation de la PrP^{sc} différentes entre ces deux souches. Ces observations suggèrent l'existence de conformations secondaires ou tertiaires distinctes de la PrP^{sc} selon la souche (Bessen and Marsh 1994). Un modèle expérimental de souris transgéniques exprimant une protéine chimère homme-souris renforce cette hypothèse. L'inoculation d'extraits de cerveaux issus de patients atteints d'IFF ou de sMCJ à ces souris montre en effet la conservation, après plusieurs passages successifs, des caractéristiques biochimiques de la PrP^{sc} associées à chacun de ces extraits : avec une migration de la bande non-glycosylée à 19kDa pour l'IFF et à 21kDa pour la sMCJ. La protéine prion chimère homme-souris est donc capable d'adopter au moins deux structures tridimensionnelles. La diversité des souches serait donc encryptée directement dans la conformation de la PrP^{sc} qui est transmise à la PrP de l'hôte lors du phénomène de conversion (Telling, Parchi et al. 1996).

Des études de conformation indirecte ont été menées afin de documenter cette hypothèse. Certains épitopes de la PrP^{sc} sont difficilement accessibles, en particulier dans le domaine

globulaire de la protéine. La méthode de « *conformation dependent immunoassay* » (méthode de CDI), s'appuyant sur une dénaturation de la PrP^{sc} par les sels chaotropiques, a notamment permis de rendre accessibles ces épitopes à l'aide de différents anticorps et ainsi de distinguer des structures spécifiques de souche. Grâce à cette méthode, l'existence de 8 conformères correspondants à 8 souches de prions de hamsters a pu être révélée (Safar, Wille et al. 1998). Enfin, Peretz et collaborateurs se sont intéressés à la stabilité relative des différents conformères soumis à des concentrations croissantes de guanidine (« *conformational stability assay* ») comme marqueur de l'état de la PrP^{sc}. La caractérisation des 8 isolats de prions de hamster a montré que ces 8 souches pouvaient être divisées en 4 groupes en fonction de la stabilité conformationnelle relative et de la période d'incubation. Ces observations supportent l'hypothèse selon laquelle la PrP^{sc} peut adopter différentes conformations et que celles-ci encrypteraient les diverses propriétés biologiques des souches de prions (Peretz, Scott et al. 2001). L'équipe de Peretz a également réalisé une étude de transmission de deux souches de prions de hamster à des souris transgéniques. La transmission d'une des deux souches a conduit à une modification des propriétés structurales de la PrP^{sc} (accompagnée d'une période d'incubation prolongée et d'une modification du phénotype de la maladie) alors que la transmission de l'autre souche a montré une conservation des propriétés conformationnelles. Le phénomène de barrière d'espèce semble avoir eu lieu lors de la transmission de la première souche uniquement suggérant l'existence d'une relation causale entre le franchissement d'une barrière d'espèce, le changement conformationnelle de la PrP^{sc} et l'émergence d'une nouvelle souche de prions (Peretz, Williamson et al. 2002).

Outre ces différences conformationnelles de la PrP^{sc} spécifiques de souche, il existe une susceptibilité aux différentes souches chez un même hôte qui dépend principalement chez l'Homme du polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP*. En effet, le lien entre susceptibilité et polymorphisme a été montré dans plusieurs études expérimentales, notamment dans un modèle de souris transgénique sur-exprimant la PrP humaine (Wadsworth, Asante et al. 2004) et dans la tremblante du mouton et de la chèvre (Baylis, Chihota et al. 2004).

Les souches sont caractérisées par l'induction d'une maladie dont les caractéristiques sont reproductibles chez un groupe d'animaux ayant le même fond génétique (Bruce, Dickinson et al. 1976). Ainsi, une souche est définie, après plusieurs passages successifs à un même hôte d'une dose infectante donnée, par une période d'incubation constante, un profil lésionnel, et

une distribution des dépôts de PrP^{sc} dans le cerveau. Lorsqu'une souche est transmise pour la première fois à un nouvel hôte, au moins 2 voire 3 passages sont nécessaires avant d'établir ses caractéristiques. En effet, la période d'incubation est généralement plus longue lors d'une transmission primaire. Lors de plusieurs passages sériés chez un même hôte, la période d'incubation diminue puis se stabilise et les profils lésionnels deviennent constants et caractéristiques. La souche est alors dite « stabilisée » (Dickinson 1975, Bruce, McBride et al. 1989, Bruce, McConnell et al. 1991).

C'est ainsi que plusieurs souches ont été identifiées dans la forme sporadique de la MCJ, à partir du sous-type moléculaire défini par le polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP* et le profil de migration de la PrP^{sc} après digestion à la PK (partie II).

Un déterminant des souches de prions est ce que l'on appelle le tropisme de souche, suggéré par les différences de distributions des dépôts de PrP^{sc} dans le SNC spécifiques à la souche. Mais certaines souches de prions peuvent également se répliquer dans les organes lymphoïdes ou dans les tissus périphériques, ce qui est le cas par exemple dans la forme variante de la MCJ. Ce tropisme pourrait être gouverné par la structure tertiaire ou quaternaire de la PrP anormale lui permettant d'interagir avec des cofacteurs cellulaires afin de cibler des types cellulaires spécifiques (Aguzzi, Baumann et al. 2008). Les mécanismes pouvant expliquer ce tropisme de souche ne sont pas connus mais il se pourrait que les voies de propagation de la PrP^{sc} diffèrent selon la souche entraînant des diversités dans la distribution des lésions en fin de maladie. En effet, la propagation temporelle et spatiale de la PrP^{sc} dans le SNC est en accord avec une propagation le long des voies neuro-anatomiques, et ce quel que soit le site d'inoculation (Kimberlin and Walker 1989, Beekes, McBride et al. 1998, Bartz, Kincaid et al. 2003, Kincaid and Bartz 2007). Cependant, des différences spécifiques à la souche dans la distribution de la PrP^{sc} dans le SNC de hamsters inoculés avec les deux souches HY et DY de l'encéphalopathie du vison, via le nerf sciatique, ont été observées au stade final de la maladie. Pourtant il avait été montré que ces deux souches étaient spécifiquement transportées le long des quatre voies motrices descendantes. Ceci suggère que les différences de distributions de PrP^{sc} entre les souches ne dépendent pas uniquement du transport de la protéine et à des différences de sensibilité des neurones à l'infection, mais également de la durée pendant laquelle la PrP^{sc} se propage dans le SNC avant la phase finale de la maladie (Ayers, Kincaid et al. 2009).

Une autre équipe a étudié le rôle de la réplication dans les tissus lymphoïdes dans la neuro-invasion après inoculation périphérique (par voies orale et intrapéritonéale) des deux souches d'encéphalopathie du vison (Bartz, Dejoia et al. 2005). La souche DY n'a pas induit de pathologie contrairement à la souche HY. L'inoculation de la souche HY était associée à une réplication de l'agent infectieux en périphérie. Les deux souches ont ensuite été inoculées dans la langue montrant cette fois l'induction de la maladie par la souche DY. Des dépôts de PrP^{sc} ont été trouvés dans la langue et le SNC, mais non dans les structures lymphoïdes (rate ou ganglions lymphatiques). La souche DY serait donc capable de se propager de la langue au cerveau le long des nerfs crâniens, sans avoir besoin de répliquer l'agent infectieux dans le tissu lymphoïde.

F. Notion de barrière d'espèce

Comme discuté précédemment, l'une des caractéristiques principales des prions est leur transmissibilité, propriété très étudiée notamment à travers divers modèles de transmission expérimentale depuis le début du XX^{ème} siècle. Cette transmission peut se faire au sein d'une même espèce, c'est le cas par exemple du Kuru et des formes iatrogènes de la MCJ, mais également d'une espèce à une autre comme dans le cas de la variante de la MCJ provenant d'une contamination accidentelle par l'agent de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) après franchissement de la barrière d'espèce.

La barrière d'espèce peut être totale ou relative. Dans ce dernier cas, elle se traduit par un allongement de la période d'incubation et par une diminution du taux d'attaque (nombre d'individus atteints par la maladie divisé par le nombre d'animaux inoculés) (Prusiner 1998). Ce phénomène peut en partie être expliqué par des différences de séquence de la PrP^c et son degré de compatibilité conformationnelle avec la protéine prion anormale infectante. Dans chaque espèce, la PrP^c pourrait n'adopter qu'un nombre limité de conformations et la barrière d'espèce ne serait franchie que si la PrP^{sc} infectante a une conformation compatible avec celles autorisées par la PrP^c de l'hôte (Chen and Gambetti 2002, Vanik, Surewicz et al. 2004, Jones and Surewicz 2005, Igel-Egalon, Beringue et al. 2018). Par exemple, le phénomène de barrière d'espèce s'observe entre la souris et le hamster. Les prions de hamster ne se transmettent pas à la souris sauvage alors qu'ils se propagent chez des souris transgéniques surexprimant la PrP de hamster (Scott, Foster et al. 1989). Dans le cas où la souris transgénique exprime les deux

PrP, murine et de hamster, il a été observé que les animaux étaient sensibles aux prions des deux espèces et c'est la souche infectante qui dicte le type de PrP^{sc} s'accumulant dans le cerveau. Chez les souris infectées par la souche de hamster, une accumulation majoritaire de PrP^{sc} de hamster est observée couplée à des lésions neuropathologiques caractéristiques de cette souche. A l'inverse, l'accumulation de PrP^{sc} murine et des lésions caractéristiques de la souche murines sont observées chez les souris infectées par la souche murine (Prusiner, Scott et al. 1990). Un autre exemple est celui de la transmission de l'agent de la MCJ sporadique à la souris qui est facilitée par l'inactivation du gène murin *Prnp* alors que les souris sauvages ayant le même fond génétique ne propagent pas les prions humains (Telling, Scott et al. 1994). Le franchissement de la barrière d'espèce semble donc être facilité par l'homologie de la séquence de la PrP^c de l'hôte et celle de la PrP^{sc} infectante.

L'étude du phénomène de barrière d'espèce entre la souris et le hamster a permis de mettre en évidence une autre notion, celle de la persistance de l'infectiosité, même chez des espèces résistantes. Comme nous l'avons vu, les prions de hamster ne se propagent pas chez les souris sauvages et il n'y a pas d'accumulation de PrP^{sc} détectée.

Après un deuxième passage à partir d'homogénats de cerveaux de ces souris, aucune manifestation clinique n'est observée après inoculation chez le même hôte. En revanche, ces mêmes homogénats semblent infecter les hamsters inoculés puisque tous les animaux de cette espèce meurent rapidement (Race and Chesebro 1998). L'équipe de Collinge a montré qu'effectivement, la souche du hamster n'induisait pas de manifestation clinique de la maladie chez la souris, mais qu'il existait un haut niveau de PrP^{sc} dans le cerveau. Ces observations soulèvent l'existence d'un risque de transmission iatrogénique à partir d'un individu ne présentant aucun signe de la maladie et qui serait porteur de l'agent infectieux (Hill, Joiner et al. 2000).

II. Les Encéphalopathie Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST)

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), aussi appelées maladies à prions, sont un groupe de maladies neuro-dégénératives rares causées par un agent transmissible non conventionnel (ATNC) appelé prion pour « *proteinaceous infectious particle* ». L'agent se réplique principalement dans le SNC de l'hôte. Les principales caractéristiques de ces maladies qui touchent aussi bien l'Homme que l'animal sont leur transmissibilité, intra- et inter-espèces, leur rareté, leur longue période d'incubation asymptomatique (pouvant aller jusqu'à 50 ans chez l'Homme), et leur évolution généralement rapide et fatale. D'un point de vue neuropathologique, les ESST sont caractérisées par une perte neuronale associée à une spongiose, une gliose astrocytaire, ainsi que des plaques amyloïdes dans certains cas.

A. Les ESST animales

1) La tremblante du mouton

a. Souche classique

La tremblante du mouton, ou scrapie est la première ESST décrite, dès le XVIII^{ème} siècle. Elle est aussi la première ESST étudiée en raison de l'importance de l'industrie de la laine au XIX^{ème} siècle et de l'impact de la maladie sur cette industrie (Aguzzi and Polymenidou 2004). En 1898, des lésions nerveuses de spongiose sont observées chez un mouton malade alors que l'étiologie de la maladie est encore inconnue. Les deux hypothèses principales sont une origine infectieuse ou une origine génétique.

C'est en 1936 que Cuillé et Chelle réussissent la première transmission expérimentale de scrapie à partir de broyat de cerveau de brebis malades inoculé dans les globes oculaires de brebis saines, étayant ainsi l'hypothèse infectieuse. Ces mêmes chercheurs, deux ans plus tard, en parvenant à transmettre la maladie à des chèvres montrent que la barrière d'espèce pouvait être franchie. Ils indiquent par la même occasion que la période d'incubation de l'agent responsable de la scrapie est très longue (jusqu'à deux ans) (Cuille 1936, Cuille 1938). Ces travaux ne sont confirmés que quelques années plus tard lors de la transmission accidentelle de la tremblante au cours d'une campagne de vaccination en Ecosse en 1946 contre une

encéphalite virale ovine, le *louping ill*. Le vaccin était produit à partir de rates et de cerveaux de moutons dont certains étaient atteints de tremblante. Le taux d'attaque au sein des animaux vaccinés était de 8% (Gordon 1946).

La tremblante est observée dans la plupart des pays du monde et touche les ovins et les caprins avec une incidence intra-troupeau variable située entre 1 et 20% (Detwiler and Baylis 2003). Le décès des animaux survient entre 2 semaines et 6 mois suivant le début de la maladie, après une période d'incubation de 2 à 5 ans. Les signes cliniques observés sont généralement un prurit conduisant à une perte de laine, des changements de comportement (hyperexcitabilité, inquiétude), une perte de poids, des troubles de la vue et des troubles locomoteurs (ataxie, tremblements). Lors de l'examen neuropathologique, une spongiose, une astrogliose, une perte neuronale et des dépôts de protéine prion sous la forme de plaques amyloïdes sont observés dans le SNC (Jeffrey and Gonzalez 2007, Imran and Mahmood 2011). Cependant ces caractéristiques peuvent varier en fonction de la souche de tremblante.

Des dépôts de PrP^{sc} sont parfois observés en dehors du SNC de l'animal (système nerveux périphérique, système lympho-réticulaire) (Jeffrey and Gonzalez 2007). Des traces de PrP^{sc} peuvent également être observées dans les excréments ce qui pourrait participer à la transmission horizontale au sein du troupeau (Imran and Mahmood 2011). Les facteurs de risque associés à la propagation de la scrapie au sein d'un troupeau ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques mais restent à ce jour mal expliqués. Plusieurs hypothèses existent dont les principales sont liées à la taille du troupeau, les pratiques d'élevage et la susceptibilité génétique (Detwiler and Baylis 2003). L'étude génétique de différents troupeaux a révélé l'existence de polymorphismes présents sur 3 codons du gène codant la PrP, qui influenceraient la susceptibilité des ovins à la tremblante. La valine (V) pour le codon 136, la glutamine (Q) pour le codon 171, et l'histidine (H) pour les codons 171 et 154 seraient des facteurs de susceptibilité. A l'inverse, l'alanine (A) pour le codon 136 et l'arginine (R) aux codons 171 et 154 seraient des facteurs protecteurs. Ainsi, les moutons ayant pour génotype ARR/ARR seraient les plus résistants à la scrapie tandis que les animaux ayant pour génotypes AHQ/VRQ, ARQ/VRQ, ARH/VRQ et VRQ/VRQ seraient les plus susceptibles de développer la maladie (Baylis, Goldmann et al. 2002, Detwiler and Baylis 2003). Grâce à ces observations, un programme européen a été mis en place depuis les années 1990 afin d'éradiquer la tremblante dans les cheptels de moutons, en sélectionnant les animaux homozygotes ARR/ARR. Toutefois, ce programme a eu des effets hétérogènes selon les pays sur la

diminution du nombre de cas de tremblante classique ([European Food Safety Authority](#)). Notons notamment qu'au moins trois cas d'infection naturelle par l'agent de l'ESB ont été rapportés chez des animaux ARR/ARR (Andreoletti, Morel et al. 2006, Groschup, Lacroux et al. 2007). Plus récemment, une étude a mis en évidence la possibilité d'une transmission par voie intracérébrale de la tremblante classique à des moutons ARR/ARR. Cela confirme que même si la propagation et l'adaptation de la scrapie aux individus ARR/ARR restent limitées, la résistance n'est pas pour autant totale (Lacroux, Cassard et al. 2017).

De plus, ces observations ne concernent que la tremblante classique. Or, il existe également des souches atypiques de tremblantes (Madec, Simon et al. 2004, Le Dur, Beringue et al. 2005).

b. Souches atypiques

Les premiers cas de tremblante atypique ont été mis en évidence en Norvège en 1998 (souche Nor98) (Benestad, Sarradin et al. 2003). Grâce au renforcement de la surveillance européenne de la tremblante à partir de 2002 par l'introduction de tests rapides, ces cas atypiques sont rapportés dans la plupart des pays européens. La souche Nor98 se distingue de la souche classique par ses caractéristiques cliniques et biochimiques. Les manifestations cliniques de la forme atypique sont moins bruyantes que dans la forme classique, la plus courante étant la présence d'une ataxie avec plus rarement une perte de poids et un comportement anxieux. Les propriétés biochimiques diffèrent de la tremblante classique, spécifiquement par une résistance moins importante de la PrP^{sc} à la protéinase K (PK) et la présence de bandes de plus faible poids moléculaire (de 7 à 12kDa) observées en western-blot (Benestad, Arsac et al. 2008). La tremblante atypique touche des animaux plus âgés et a été identifiée chez des animaux résistants à la tremblante classique en raison de leur génotype (Madec, Simon et al. 2004, Saunders, Cawthraw et al. 2006, Benestad, Arsac et al. 2008).

2) L'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB)

a. Souche classique

L'ESB, connue aussi sous le nom la « maladie de la vache folle » apparaît en Grande-Bretagne en 1985 (Wells, Scott et al. 1987) et se diffuse rapidement en Europe (Imran and Mahmood 2011). L'épidémie atteint son pic en Grande-Bretagne en 1993 avec plus de 1000 cas par semaine. Le pic est atteint dans les autres pays d'Europe jusqu'à 10 ans plus tard selon

les pays (Ducrot, Arnold et al. 2008). Un système européen d'épidémiologie-surveillance de l'ESB est mis en place en 2001 reposant sur la surveillance clinique et le test systématique des animaux (Ducrot, Arnold et al. 2008, Ducrot, Sala et al. 2010). L'épidémie décroît jusqu'à atteindre aujourd'hui un nombre de cas quasiment nul grâce à l'application de mesures de contrôles efficaces ([Organisation mondiale de la santé animale](#)).

Les études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence la cause de l'épidémie. L'émergence de l'ESB est due à l'alimentation des bovins, faite en partie de farines animales contaminées provenant de carcasses d'animaux d'élevage (farines de viande et d'os). L'extrême résistance de la protéine prion anormale à la chaleur, aux solvants et aux rayonnements ionisants, couplée à la modification des procédures de fabrication de ces farines à partir des années 1970 (baisse de la température de chauffage des farines et arrêt de l'utilisation de solvants organiques), a permis la persistance de l'infectiosité dans ces suppléments alimentaires et la propagation de l'agent au sein des exploitations bovines au Royaume-Uni (Wilesmith, Ryan et al. 1992).

L'origine exacte de la contamination n'est pas parfaitement établie. Elle pourrait être liée soit à l'agent responsable de la tremblante ce qui sous-entend un franchissement de la barrière d'espèce, soit à une souche d'ESB apparue spontanément chez les bovins. La première hypothèse a été testée par l'inoculation de bovins, par voies intramusculaire, sous-cutanée, intracérébrale et orale, à l'aide d'homogénat de cerveaux issus d'ovins atteints de scrapie. Seulement quelques animaux déclarent la maladie, et celle-ci diffère de l'ESB d'un point de vue clinique et neuropathologique (Clark, Hourrigan et al. 1995). La seconde hypothèse repose sur la mise en évidence de souches atypiques d'ESB (ESB-L et ESB-H) dont la transmission à des souris exprimant la PrP ovine a été montrée. Plus particulièrement, il a été observé un glissement phénotypique de ces souches atypiques après un second passage, avec des caractéristiques de souche très proches de l'ESB classique (Beringue, Andreoletti et al. 2007). Ces observations ont soulevé la possibilité d'une forme sporadique d'ESB préexistante à l'épidémie d'ESB qui aurait été recyclée et amplifiée et qui serait à l'origine de cette épidémie. Afin de stopper l'épidémie, les autorités britanniques interdisent l'utilisation des farines de viandes et d'os pour nourrir les bovins à la fin des années 1980. L'importation dans les pays européens de farines animales pour l'alimentation des ruminants en provenance de Grande-Bretagne est dans un premier temps limitée, puis leur utilisation, quelle que soit la provenance, est interdite en 1994 (Ducrot, Arnold et al. 2008).

La période d'incubation de l'ESB est comprise entre 4 et 6 ans et la maladie touche les animaux adultes âgés de 3 à 5 ans, aussi bien mâles que femelles. Les bovins atteints présentent des troubles du comportement comprenant agressivité, appréhension et hyperréactivité aux stimuli, ainsi que des troubles moteurs telles que des myoclonies et une ataxie. Le décès survient après une durée d'évolution allant de quelques jours à plusieurs mois (Wilesmith, Wells et al. 1988, Scott, Aldridge et al. 1989).

La transmission naturelle, notamment orale, de l'agent de l'ESB à d'autres espèces tels que les ovins, les caprins et les félins a été décrite (Foster, Parnham et al. 2001, Sigurdson and Miller 2003). Ceci résulte de sa forte capacité à franchir la barrière d'espèce. La description d'une nouvelle forme de maladie de Creutzfeldt-Jakob, appelée variante de la MCJ (vMCJ) en 1996 en Grande-Bretagne, pays le plus exposé à l'ESB, a fortement suggéré le passage à l'Homme de l'agent de l'ESB (Chazot, Broussolle et al. 1996, Will, Ironside et al. 1996) (partie III).

b. Souches atypiques

Des cas atypiques d'ESB ont été identifiés au début des années 2000 grâce à l'implémentation de larges campagnes de surveillance fondées sur le dépistage systématique et la détection de protéine prion anormale dans les tissus nerveux des animaux d'élevage. Deux formes atypiques ont été mises en évidence : la forme H (ESB-H) (Biacabe, Laplanche et al. 2004) et la forme L (ESB-L) (Casalone, Zanusso et al. 2004). Ces souches sont définies selon leurs profils électrophorétiques qui diffèrent de la souche classique (ESB-C). Le poids moléculaire de la bande non-glycosylée du fragment résistant à la PK (PrP^{res}) est supérieur pour la forme H (*High*), et inférieur pour la forme L (*Low*). Cette dernière est également appelée souche BASE pour « *Bovine Amyloïde Spongiform Encephalopathy* » en raison des plaques amyloïdes observées notamment dans les régions olfactives (Casalone, Zanusso et al. 2004). Le profil lésionnel, les dépôts de PrP^{sc} dans le cerveau et la moindre résistance à la PK permettent de distinguer les souches atypiques de l'ESB-C (Baron, Biacabe et al. 2006, Beringue, Bencsik et al. 2006, Buschmann, Gretschel et al. 2006).

Les formes atypiques sont détectées chez des bovins plus âgés que dans la forme classique (8 ans ou plus). Leur étiologie est inconnue et les cas sembleraient survenir de manière spontanée dans les troupeaux, étant ainsi comparables à la MCJ sporadique chez l'Homme (Casalone, Zanusso et al. 2004). Le risque de transmission des souches ESB-H et ESB-L à d'autres espèces animales, et plus particulièrement à l'Homme, ne peut être exclu. L'étude de Casalone et son équipe (Casalone, Zanusso et al. 2004) a notamment mis en évidence des

similitudes moléculaires et neuropathologiques entre l'ESB-L et le sous-type moléculaire MV2 de la forme sporadique de la MCJ. Cette observation est d'autant plus importante que l'ESB-L a été transmise expérimentalement à des primates non humains par voie intracérébrale, au moins aussi efficacement que l'EBS-C, et de manière plus efficace à des souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine (Béringue, Herzog et al. 2008, Comoy, Casalone et al. 2008, Kong, Zheng et al. 2008). Ces souris transgéniques semblent en revanche résistantes à la souche d'ESB-H.

3) La maladie du dépérissement chronique des cervidés

Les premiers cas de maladie du dépérissement chronique, en anglais « *Chronic Wasting Disease* » (CWD) sont notifiés à partir de 1967 dans le Colorado puis dans plusieurs états des Etats-Unis d'Amérique, principalement du nord du pays, et dans quelques provinces du Canada (Williams and Young 1980, Imran and Mahmood 2011). Plusieurs espèces de cervidés, d'élevage ou sauvages, sont touchées.

La maladie touche toutes les tranches d'âge d'animaux quels que soient le sexe, et la période d'incubation est comprise entre 2 et 4 ans (Hannaoui, Schatzl et al. 2017). Les animaux perdent progressivement du poids jusqu'à une anorexie totale. D'autres signes peuvent être observés tels qu'une polydipsie et une polyurie, des troubles de la déglutition, une hypotonie des muscles faciaux ou encore des modifications du comportement comme la perte de la crainte des humains. L'animal meurt dans la majorité des cas dans les 4 mois après le début des signes (Benestad and Telling 2018).

Le diagnostic de certitude repose sur les analyses pathologiques et biochimiques du cerveau où une spongiose, une astrocytose et des dépôts de PrP^{sc} sont observés. Des dépôts de PrP^{sc} sont aussi trouvés dans les tissus lymphoïdes, et dans certains cas, dans des tissus extraneuronaux et des fluides corporels faisant craindre un risque de transmission horizontale (Hannaoui, Schatzl et al. 2017).

En mars 2016, dans le sud de la Norvège, lors d'une intervention dans le but d'étudier l'interaction spatio-temporelle entre les rennes en liberté et les humains, une femelle est trouvée couchée et meurt peu de temps après. Une autopsie est réalisée et le premier cas de CWD est constaté en Europe (Benestad, Mitchell et al. 2016). Après l'apparition des premiers cas de CWD en Norvège chez des rennes sauvages, les autorités ont décidé d'abattre tous les groupes vivant dans la région de *Nordfjella* représentant près de 2000 animaux parmi lesquels 1% de

cas de CWD a été identifié (Ministry of Agriculture and Food – Government.no). Depuis, des cas de CWD ont également été rapportés en Suède et en Finlande.

4) Les autres ESST animales

Des cas d'encéphalopathie spongiforme du vison (ESV) sont rapportés depuis 1947 aux Etats-Unis et apparaissent ponctuellement dans des élevages de visons de plusieurs pays (Etats-Unis, Canada, Finlande, Russie et Allemagne). Les animaux présentent des changements comportementaux comme de l'agressivité et une hyperesthésie après une période d'incubation de 7 à 12 mois. La maladie progresse vers une ataxie et des comportements d'automutilation puis l'animal meurt après une semaine à plusieurs mois d'évolution. L'étude des cerveaux montre un profil histologique caractéristique des ESST (perte et vacuolisation neuronale, astrocytose). L'origine de l'ESV reste débattue mais l'hypothèse la plus probable reste la contamination des visons par l'ingestion de préparations alimentaires faites à partir de viandes contaminées d'origine bovine ou ovine (Marsh, Bessen et al. 1991, Sigurdson and Miller 2003).

Au début des années 1990, les premiers chats domestiques atteints d'encéphalopathie spongiforme féline (ESF) sont observés en Grande-Bretagne. Certains félins sauvages en captivité sont aussi touchés : des lions, des guépards, des ocelots, des pumas, des tigres et des chats de Temminck ont été diagnostiqués avec une ESF dans des zoos anglais, français, australiens, irlandais et allemands. L'évolution clinique se caractérise par des changements de comportement et des troubles moteurs. A la fin de la maladie, après quelques semaines d'évolution, il est souvent observé une somnolence chez ces animaux. Les cas d'ESF sont décrits à la même période que l'épidémie d'ESB et les profils lésionnels et périodes d'incubation sont comparables. Des études de transmission expérimentale à la souris montrent une similitude entre les souches d'ESB et d'ESF ce qui renforce l'hypothèse de l'origine bovine des cas d'ESF. L'interdiction en 1990 de l'utilisation de tissus du système nerveux central issus de bovins dans l'alimentation des animaux de compagnie a permis de stopper l'épidémie d'ESF (Sigurdson and Miller 2003, Imran and Mahmood 2011).

D'autres espèces d'animaux peuvent présenter des ESST. C'est le cas des primates non-humains et plus particulièrement des lémuriens et des macaques rhésus qui peuvent développer la maladie de manière naturelle. Quelques cas ont été rapportés en France entre 1996 et 1999 chez des animaux nourris avec des dérivés bovins en provenance de Grande-Bretagne. L'inoculation d'homogénats de cerveaux issus de bovins atteints d'ESB à des lémuriens a

permis de confirmer l'hypothèse d'une contamination orale (profils lésionnels identiques chez les lémuriniens infectés naturellement et expérimentalement) (Imran and Mahmood 2011). Enfin, 3 cas de maladies à prions chez des dromadaires ont été décrits en 2018 en Algérie, là encore sans certitude quant à l'origine de ces cas (Babelhadj, Di Bari et al. 2018).

B. Les ESST humaines : Caractéristiques cliniques et neuropathologiques

Les ESST humaines se caractérisent généralement par une démence et divers signes neurologiques d'évolution rapide conduisant systématiquement au décès de la personne atteinte. Trois groupes d'ESST humaines se distinguent selon leur étiologie : la MCJ sporadique (sMCJ), les formes génétiques (MCJ génétiques, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), et l'Insomnie Fatale Familiale (IFF)), et les formes acquises (Kuru, MCJ iatrogènes et variante de la MCJ (vMCJ)). Les manifestations cliniques et l'évolution peuvent varier selon la forme.

1) La forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob

La forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (sMCJ) est la forme la plus courante des maladies à prions humaines, représentant environ 80% des cas d'ESST. C'est aussi la première forme décrite chez l'Homme (Creutzfeldt 1920, Jakob 1921).

a. Clinique

Les signes cliniques caractéristiques de la sMCJ apparaissent rapidement, de manière variée, et s'associent différemment selon les cas. Ces signes comprennent :

Une démence. La maladie se déclare le plus souvent par des troubles intellectuels progressant rapidement, souvent accompagnés d'autres signes neurologiques. La démence inclut des troubles de la mémoire et de la reconnaissance, des troubles du langage (aphasie), une désorientation spatiale et/ou temporelle, un désintérêt, ou encore un repli sur soi aboutissant à une perte d'autonomie.

Des myoclonies. Les myoclonies sont des secousses musculaires involontaires et brèves, fréquentes dans les cas de sMCJ, survenant de manière spontanée ou induites par des stimuli extérieurs.

Un syndrome cérébelleux. Les troubles de l'équilibre (ou ataxie) sont les signes observés le plus fréquemment. Ils sont reconnaissables par une démarche titubante, dite « ébrieuse ». Cette ataxie s'aggrave rapidement jusqu'à rendre la marche impossible. Des difficultés de coordination des mouvements aux membres supérieurs (dysmétrie, hypermétrie, tremblement d'action) et des problèmes d'élocution sont également des signes cérébelleux qui peuvent être observés.

Des troubles visuels. Les symptômes visuels sont très divers allant d'une simple gêne visuelle à des hallucinations. Il peut également s'agir d'une baisse de l'acuité ou d'un flou visuel, d'une diplopie, d'une agnosie visuelle, ou encore d'une cécité corticale (liée à l'atteinte des aires visuelles primaires situées dans les lobes occipitaux).

Un syndrome pyramidal. Le syndrome pyramidal complet se caractérise par des difficultés de la motricité volontaire (parésie ou paralysie), une hypertonie spastique, des réflexes ostéotendineux (ROT) vifs et un signe de Babinski.

Un syndrome extrapyramidal. Le syndrome extrapyramidal peut se traduire par un syndrome parkinsonien, marqué par des tremblements, une rigidité plastique, un ralentissement des mouvements, ou par des mouvements anormaux involontaires. Il est lié à une atteinte des noyaux gris centraux.

Un mutisme akinétique. L'évolution de la maladie conduit souvent à cet état caractérisé par une inertie complète, un mutisme total et une absence de mouvements volontaires (la motricité oculaire étant préservée). Le patient perd contact avec son environnement.

Dans certains cas, des symptômes précurseurs peuvent apparaître quelque temps avant la déclaration de la maladie, sans qu'ils en soient caractéristiques, tels qu'un état dépressif, une insomnie, une anorexie ou encore une asthénie. Notons que des crises d'épilepsie ou un état de mal épileptique peuvent également survenir au cours de la maladie.

La durée d'évolution de la sMCJ est de quelques mois (en moyenne 7 mois) mais peut dans de rares cas dépasser les 2 ans.

b. Neuropathologie et caractéristiques moléculaires

D'un point de vue macroscopique une atrophie est parfois notée. C'est l'examen microscopique qui permet de mettre en évidence les différents éléments caractéristiques de la maladie. Les lésions histologiques incluent une spongieuse du neuropile, une gliose astrocytaire et microgliale et une perte neuronale, associées à des plaques amyloïdes de type Kuru dans seulement 10% à 15% des cas (Figure 8) (Parchi, Strammiello et al. 2011).

La spongiose est la lésion caractéristique des maladies à prions et se définit par la présence de vacuoles dans le neuropile, partie de la substance grise du système nerveux central située entre les corps cellulaires des neurones et des cellules gliales. Ces vacuoles sont intraneuronales, de tailles différentes (entre 2 et 20 μm de diamètre) et notamment observées dans le cortex cérébral et cérébelleux, les noyaux gris centraux et le thalamus.

La gliose astrocytaire est due à une prolifération astrocytaire dont l'intensité est corrélée à celle de la vacuolisation et de la perte neuronale, qui sont aussi liées à la durée d'évolution de la maladie. Enfin, les plaques amyloïdes, rares dans la forme sporadique, sont formées de dépôts de PrP anormale.

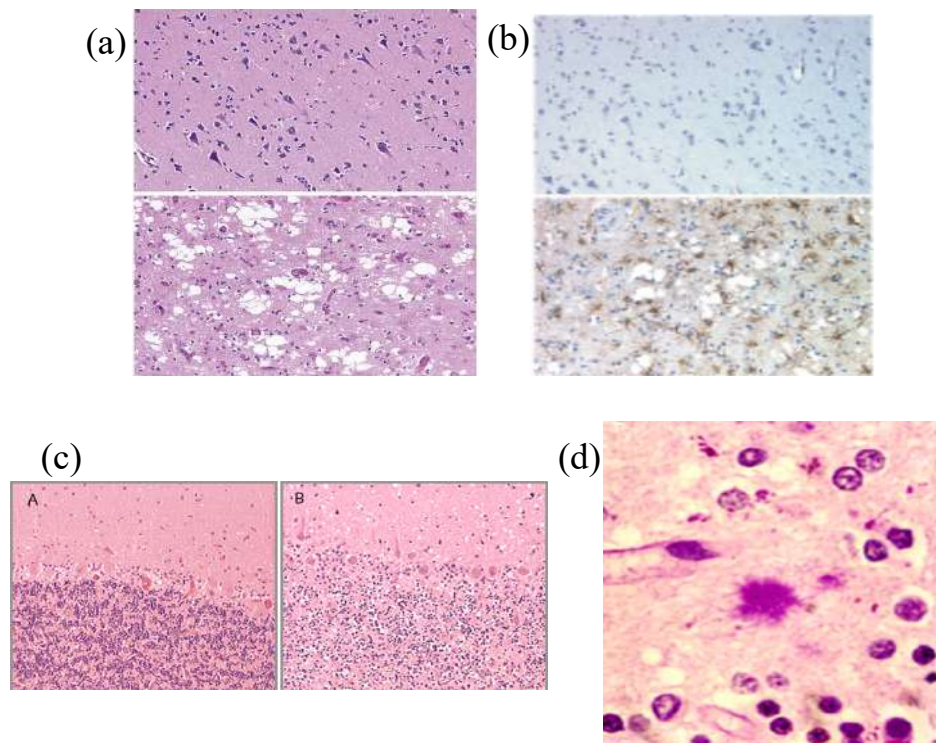


Figure 8. Lésions histologiques caractéristiques des maladies à prions.

(a) Spongiose dans la région du cortex frontal (coloration hématoxyline-éosine) ; Haut : Témoin ; Bas : sMCJ (Aguzzi 2001).

(b) Gliose astrocytaire dans la région du cortex frontal (immunomarquage de la GFAP) ; Haut : Témoin ; Bas : sMCJ (Aguzzi 2001).

(c) Perte neuronale dans la couche des grains du cervelet ; A : Témoin ; B : sMCJ (Laboratoire Escourolle Pitié Salpêtrière).

(d) Plaque(s) de type Kuru (coloration au PAS) (Laboratoire Escourolle Pitié Salpêtrière).

L'étude biochimique du fragment C-terminal de la PrP^{sc} résistant à la PK, aussi appelé PrP^{res} (pour « resistant ») se fait par western-blot à partir d'un échantillon de cerveau congelé. Le profil de migration électrophorétique de la protéine diffère en fonction du site de clivage de

la PrP^{sc} et de son degré de glycosylation. Elle apparaît ainsi sous la forme de trois bandes correspondant aux trois glycoformes (bi-, mono-, et non-glycosylés).

Dans la sMCJ, la bande non-glycosylée définit le type 1 pour une migration à 21kDa et le type 2 pour une migration à 19kDa selon la classification de « *Cleveland* » (Parchi, Castellani et al. 1996). Une autre classification a été publiée, la classification de « *London* » ayant identifié trois types moléculaires définissant la bande non-glycosylée : les types 1, 2 et 3 (Hill, Joiner et al. 2003). Les types 1 et 2 sont inclus dans le type 1 de la classification de « *Cleveland* ». Cependant, c'est la classification de « *Cleveland* » qui est la plus utilisée et jugée comme étant la plus robuste et la plus fiable (Parchi, Notari et al. 2009).

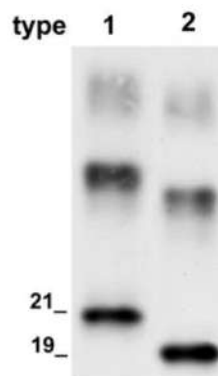


Figure 9. Profil de migration de la PrP^{Pres} en western-blot selon la classification de «*Cleveland*».

Migration de la bande non-glycosylée à 21kDa (type 1) et à 19kDa (type 2) (Parchi, Strammiello et al. 2011).

Quant à la bande bi-glycosylée, sa proportion permet de distinguer la sMCJ (type 2A) de la vMCJ (type 2B) dans laquelle une sur-représentation des formes de hauts poids moléculaires est notée (Head, Bunn et al. 2004).

Chez certains individus atteints de sMCJ et selon les régions du cerveau étudiées, il peut être observé une coexistence des deux types 1 et 2A. On parle alors de cas dissociés ou de co-occurrence. Ces cas représenteraient entre 12 et 44% des cas de sMCJ (Parchi, Strammiello et al. 2009, Rossi, Baiardi et al. 2019).

c. Susceptibilité génétique

La protéine prion est codée par le gène *PRNP* chez l'Homme qui présente au codon 129 un polymorphisme méthionine/valine (M/V). L'étude du génotype des cas de MCJ sporadiques a mis en évidence l'influence de ce polymorphisme sur la survenue de la maladie. En effet il a été montré que 50% de la population générale européenne était hétérozygote (MV) alors qu'il existait une surreprésentation des homozygotes chez les cas de MCJ sporadiques (80%), et plus précisément des homozygotes méthionine. L'homozygotie méthionine constitue donc un facteur de susceptibilité dans la survenue de la sMCJ, sans pour autant être un facteur causal (Alperovitch, Zerr et al. 1999).

	MM	MV	VV
European data 1993–95	74 (252)	11 (38)	15 (51)
European data 1996–98	68 (275)	15 (60)	18 (72)
Normal population	39 (156)	50 (198)	11 (44)

Distribution des génotypes au codon 129 du gène PRNP dans la population générale européenne (« normal population ») et parmi les cas de MCJ sporadiques (« European data ») (Alperovitch, Zerr et al. 1999).

d. Sous-types moléculaires et souches

L'association du génotype au codon 129, du type moléculaire de la PrP^{res} et du phénotype clinico-pathologique a permis de définir au moins 6 sous-types moléculaires distincts (Parchi, Giese et al. 1999) :

Le sous-type MM1/MV1 est le sous-type le plus fréquent. Il est généralement caractérisé par une démence d'évolution rapide, des myoclonies et des troubles visuels. La durée d'évolution est en moyenne de 4 mois (Parchi, Giese et al. 1999). L'analyse histopathologique révèle une spongiose classique qui est prédominante dans le lobe occipital du néocortex, de même que les dépôts de PrP^{sc}. Le striatum et thalamus sont aussi touchés alors que l'hippocampe et le tronc cérébral sont épargnés.

Le sous-type VV2 représente entre 15 et 20% des cas de sMCJ. Chez ces cas, les troubles cognitifs ne sont pas les premiers signes à apparaître. Ce sont les signes cérébelleux qui sont inauguraux. Les troubles cognitifs, les myoclonies, et autres troubles moteurs apparaissent ensuite. La durée d'évolution reste relativement courte (6,5 mois en moyenne). Une spongiose

est peu visible dans le néocortex, particulièrement dans les cas d'évolution rapide. Le sous-type VV2 se distingue aussi du sous-type MM1/MV1 par la distribution des dépôts de PrP^{sc} qui se répartissent de manière homogène dans l'ensemble du cerveau à l'exception du néocortex, particulièrement chez les cas ayant une durée d'évolution inférieure à 5 mois (Baiardi, Magherini et al. 2017).

Le sous-type MV2 aussi appelé MV2K en raison de la présence de plaques de types Kuru caractérisant ces cas. D'un point de vue clinique, le type MV2 est semblable au type VV2 avec la présence d'une ataxie associée à des troubles intellectuels en début de maladie, mais présente une durée d'évolution plus longue (17 mois en moyenne) (Krasnianski, Schulz-Schaeffer et al. 2006).

Le sous-type VV1 est le plus rare (moins de 1% des cas) et touche généralement des patients plus jeunes ayant 44 ans en moyenne. Dans cette forme, les myoclonies sont plus rares et la maladie commence par des troubles psychiatriques et cognitifs. Les lésions neuropathologiques sont observées principalement dans les régions corticales et le striatum (Parchi, Giese et al. 1999).

Le sous-type MM2 thalamique (MM2T), rare aussi, est considéré comme la forme sporadique de l'insomnie fatale. Comme son nom l'indique, les signes incluent une insomnie accompagnée d'une démence, d'une ataxie, de myoclonies et dans de plus rares cas d'atteintes visuels ou troubles psychiatriques. D'un point de vue neuropathologique, le striatum est peu touché dans cette forme. Elle se caractérise par une atrophie thalamique et une atteinte moins marquée dans le reste du cerveau (Parchi, Capellari et al. 1999, Puoti, Bizzi et al. 2012).

Le sous-type MM2 cortical (MM2C) est caractérisé par une atteinte intellectuelle progressant sur plusieurs mois de manière souvent isolée en début de maladie associée à des hypersignaux corticaux sur l'IRM. L'apparition de myoclonies et des autres signes est plus tardive. La durée d'évolution de cette forme est d'en moyenne 16 mois, comme la forme MM2T. Les lésions neuropathologiques sont modérées à sévères dans le cortex et le striatum, et ne sont pas observées dans le cervelet (Krasnianski, Meissner et al. 2006).

Des études de transmission de ces différents sous-types moléculaires ont permis d'isoler plusieurs souches de prions expliquant l'hétérogénéité de la forme sporadique de la MCJ. L'inoculation des sous-types de la sMCJ à des souris « *knock-in* », exprimant la PrP humaine méthionine ou valine au codon 129, par Bishop et son équipe a permis l'identification de 4 souches après 2 passages (Bishop, Will et al. 2010). La souche M1 est obtenue à partir d'isolats

des sous-types MM1 et MV1 conduisant à des caractéristiques similaires. L'inoculation des sous-types MV2 et VV2 définit la souche V2. Quant aux sous-types VV1 et MM2, ils correspondent à deux souches distinctes, la souche V1 et la souche M2. Cette étude a non seulement permis la caractérisation des différentes souches présentes dans la sMCJ, mais a aussi confirmé le rôle du polymorphisme au codon 129 dans la susceptibilité aux souches de prions dont l'hypothèse avait été formulée quelques années auparavant (Wadsworth, Asante et al. 2004). Une partie de ces souches ont également été caractérisées dans un autre modèle, le campagnol, espèce susceptible aux prions humains malgré des différences de séquence PrP. Seuls les sous-types MM1, MV1 et MM2 ont été transmis, mais l'étude a donné des résultats similaires avec notamment le regroupement des sous-types MM1 et MV1 en une seule souche M1 (Nonno, Di Bari et al. 2006). De même chez des primates non-humains, les sous-types MM1 et MV1 ont montré des propriétés de transmission comparables, tout comme les sous-types MV2 et VV2 (Parchi, Cescatti et al. 2010).

Concernant les cas dissociés, les études réalisées sur ces modèles ont révélé que les cas MM1+2 et MM1 induisaient des profils lésionnels semblables (Parchi, Cescatti et al. 2010). Une étude récente de cerveaux de patients sMCJ de type VV1+2 a mis en évidence l'existence d'un lien direct entre la quantité de PrP^{res} de type 1 et de type 2 et les caractéristiques histopathologiques qui apparaissent directement associées au type prédominant. Les auteurs ont également montré que le ratio type1/type2 dépendait des régions du cerveau observées (Cali, Puoti et al. 2020).

Au total, il existerait donc au moins 4 souches de prions impliquées dans la sMCJ : les souches M1, V2, V1, et la souche M2. L'étude de transmission de cette dernière à des souris transgéniques a finalement permis de montrer que les sous-types MM2T et MM2C étaient associées à des souches de prions distinctes. Il existe ainsi deux souches M2 : la souche M2 thalamique et la souche M2 corticale (Moda, Suardi et al. 2012).

Les études *in vitro* ont quant à elles conduit à des conclusions plus ou moins analogues à celles obtenues dans les études *in vivo*. Dans le cas de la PMCA (« *Protein Misfolding Cyclic Amplification* »), un modèle d'amplification de la PrP anormale issue d'homogénats de cerveaux de patients à l'aide d'homogénats de souris transgéniques utilisés comme substrat d'amplification, les résultats étaient comparables (Jones, Peden et al. 2008). En revanche, l'étude des profils de résistance de la PrP^{sc} à la PK, proposée par le groupe d'Olivier Andréoletti, a abouti à des conclusions légèrement différentes. Quatre profils biochimiques étaient bien observés correspondant aux sous-types MM1 et MV1, MV2 et VV2, VV1 et MM2 mais c'est dans l'étude des cas dissociés que des différences étaient notées : les cas dissociés

MM1+2 et VV1+2 présentaient des propriétés biochimiques comparables aux sous-types MM2 et VV2, respectivement (Uro-Coste, Cassard et al. 2008).

		Molecular sCJD subtypes						
		MM1+2	MM1*	MV1*	VV1	MM2**	MV2	VV2
Methods used for strain discrimination	Transmission to bank vole	nd	M1	M1	nd	M2	nt	nt
	Transmission to squirrel monkey	M1	M1	M1	nd	nd	V2	V2
	Transmission to transgenic mouse lines	nd	M1	M1	V1	M2?	V2#	V2#
	PMCA (using brain homogenates from transgenic mice as substrates)	nd	(M1)	(M1)	(V1)	(M2)	(V2)	(V2)
	PK resistance of PrP ^{sc}	nd	(M1)	(M1)	(V1)	(M2)	(V2)	(V2)

Résumé des résultats suggérant un nombre limité de souches de prions impliquées dans la MCJ sporadique. Les différents sous-types moléculaires correspondent à l'association entre le génotype au codon 129 du gène PRNP (MM, MV, VV) et du type moléculaire de la PrP^{sc} (type 1/type2). nd= étude de transmission non faite ; nt= absence de transmission (Haik and Brandel 2011).

2) Les formes génétiques d'ESST

La majorité des formes génétiques sont dues à des mutations ponctuelles sur le gène PRNP situé sur le chromosome 20 chez l'Homme. Il existe aussi des formes liées à des insertions dans le domaine des octapéptides situé dans la partie N-terminale de la PrP. La transmission se fait sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable (Minikel, Vallabh et al. 2016). Les manifestations cliniques diffèrent selon la mutation mais aussi parmi les membres d'une même famille.

a. Les MCJ génétiques (gMCJ)

Différentes mutations/insertions sont responsables des MCJ génétiques (Figure 10), incluant :

La mutation E200K, représentant 50% des gMCJ en France, se définit par la substitution d'une lysine par une glutamine au codon 200 du gène *PRNP*. Les signes cliniques et neuropathologiques sont le plus souvent semblables à ceux de la forme sporadique de la MCJ, plus particulièrement au sous-type MM1 (Laplanche, Delasnerie-Laupretre et al. 1994, Capellari, Strammiello et al. 2011). Le polymorphisme au codon 129 associé à cette mutation semble avoir une influence sur la durée d'évolution de la maladie (plus courte chez les patients homozygotes méthionine que chez les patients hétérozygotes) et sur l'expression phénotypique de la maladie (Puoti, Rossi et al. 2000, Pocchiari, Puopolo et al. 2004). Les patients porteurs de la mutation E200K associée à une valine au codon 129 sont plus rares et ont un profil clinique comparable à celui des sMCJ de type VV2.

Les caractéristiques neuropathologiques des cas E200K sont elles aussi semblables à celles de la forme sporadique de la MCJ à l'exception de quelques particularités tels que des dépôts de PrP dans le cortex cérébelleux associé à une spongiose moins marquée dans les couches moléculaires, ainsi que l'absence de plaques de type kuru chez les cas MV au codon 129 avec un type 2 de PrP^{sc} (Kovacs, Molnar et al. 2012).

La mutation D178N (une arginine remplace une proline au codon 178). Lorsque le codon 129 de l'allèle qui porte cette mutation code une valine, le tableau clinique est proche de celui de la sMCJ. D'un point de vue clinique, il existe quelques différences entre les cas porteurs de cette mutation et les cas de sMCJ tels que l'âge de survenue de la maladie (plus jeune), la durée d'évolution (plus longue) et l'absence fréquente d'anomalie à l'EEG. Les caractéristiques neuropathologiques sont quant à elles similaires. En revanche, on observe chez ces patients une prédominance de la bande bi-glycosylée par rapport à la bande non-glycosylée lors de l'analyse en western-blot (Capellari, Strammiello et al. 2011).

D'autres mutations, moins fréquentes, sont rapportées et ont des tableaux cliniques proches de la sMCJ ([EuroCJD](#)).

Les insertions de répétitions de motifs de 24 paires de bases peuvent aussi être responsables de certains cas de gMCJ. Les caractéristiques cliniques et neuropathologiques sont très hétérogènes selon le nombre de répétitions et entre les membres d'une même famille (Mead, Poulter et al. 2006). Il semblerait que ces caractéristiques soient proches de celles de la forme sporadique pour les insertions de moins de 4 répétitions et que, plus la taille de l'insertion

est importante, plus la durée d'évolution est longue (Laplanche, Delasnerie-Laupretre et al. 1995, Croes, Theuns et al. 2004). Le polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP*, ainsi que le type de PrP^{sc} influenceraient aussi l'expression phénotypique de la maladie (Poulter, Baker et al. 1992, Mead, Poulter et al. 2006).

Les délétions de répétitions de paires de base ne sont pas considérées comme étant pathogènes (Ladogana and Kovacs 2018).

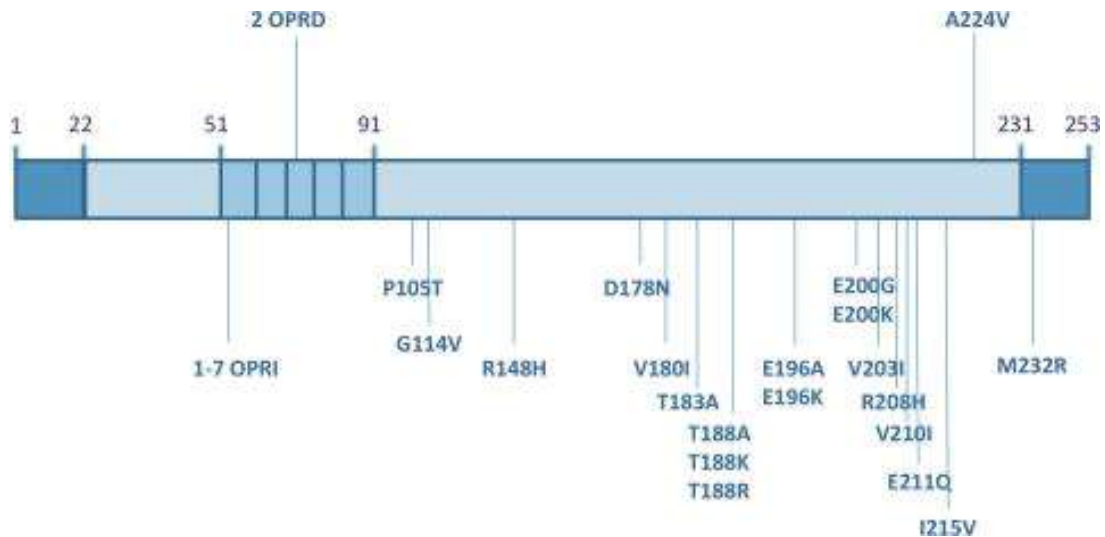


Figure 10. Principales mutations responsables des MCJ génétiques sur le gène *PRNP*. OPRD= Délétions de répétition d'octapeptides ; OPRI=insertions de répétition d'octapeptides (Ladogana and Kovacs 2018).

b. Le Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)

Les cas de SGSS ont une durée moyenne d'évolution longue, pouvant s'étendre sur plusieurs années. Les manifestations cliniques dépendent de la mutation sur le gène *PRNP*. L'observation de plaques amyloïdes multicentriques lors de l'examen neuropathologique est caractéristique du SGSS.

La mutation P102L est la plus répandue. La maladie débute généralement par une ataxie suivie de manifestations motrices et de troubles intellectuels. Elle se déclare entre 30 et 60 ans et peut évoluer de quelques mois à une dizaine d'années. La présence de plaques amyloïdes s'observe principalement dans le cervelet.

La mutation A117V est très rare et une diversité des phénotypes cliniques y est associée. Une hétérogénéité phénotypique associée à cette mutation peut être observée chez les individus d'une même famille. Les signes sont variés, à commencer par des troubles de la personnalité ou du comportement qui peuvent se manifester bien avant les signes neurologiques (démence, syndrome parkinsonien, myoclonies, etc.). L'âge de début de la pathologie ainsi que la durée

d'évolution sont aussi très variables (Tranchant, Doh-Ura et al. 1991). L'abondance des plaques amyloïdes est variable dans le cortex, les noyaux gris centraux et le thalamus.

Les mutations Y145X, F198S et Q217R ont des caractéristiques cliniques ou neuropathologiques particulières, comparables à la maladie d'Alzheimer. Le tableau clinique de la mutation Y145X est semblable à celui de la maladie d'Alzheimer et sa durée d'évolution peut atteindre 21 ans (Ghetti, Piccardo et al. 1996). D'un point de vue neuropathologique, les mutations F198S et Q217R présentent des plaques multicentriques associées à une dégénérescence neurofibrillaire, généralement observées dans la maladie d'Alzheimer.

L'insertion de 192 paires de bases touche des patients de 28 ans en moyenne. Des troubles psychiatriques sont visibles en début de maladie avant l'apparition des symptômes neurologiques. Sur le plan neuropathologique, les lésions sont observées principalement dans le cortex cérébral (Laplanche, Hachimi et al. 1999).

c. L'Insomnie Fatale Familiale (IFF)

Les formes héréditaires de l'insomnie fatale sont dues à une mutation D178N portée par un allèle codant une méthionine au codon 129 du gène *PRNP*. La maladie se déclare chez des patients âgés de 40 à 60 ans et le génotype au codon 129 ne semble pas influencer l'âge de survenue. En revanche, la durée d'évolution chez les méthionine-méthionine est plus courte que chez les hétérozygotes (Gambetti, Kong et al. 2003). Les manifestations cliniques diffèrent également selon le génotype au codon 129. Chez les homozygotes méthionine, ce sont les troubles du sommeil et troubles végétatifs qui sont observés de manière prédominante au début de la maladie, suivis de myoclonies, désorientation spatiale, hallucinations et perte de poids. Chez les hétérozygotes, la maladie débute avec des symptômes visuels et d'ataxie, pour conduire ensuite à des crises convulsives, troubles de la déglutition et fasciculations (Krasnianski, Sanchez Juan et al. 2014).

Les lésions neuropathologiques se caractérisent par une perte neuronale sévère avec gliose principalement localisées dans le thalamus, et la spongiose est peu intense.

3) Les formes acquises

Les formes acquises se déclarent à la suite d'une contamination accidentelle, soit d'origine humaine (Kuru, MCJ iatrogènes, vMCJ iatrogènes post-transfusionnelles), soit d'origine animale (vMCJ).

a. Le Kuru

Le Kuru est la première ESST humaine pour laquelle des similarités avec la scrapie du mouton ont été rapportées et la première pour laquelle le mode de transmission a été élucidé (partie III). Ce sont Gajdusek et Zigas qui ont décrit, dans les années 1950, cette encéphalopathie qui touchait principalement une population native de Papouasie Nouvelle-Guinée, le groupe des Foré (Gajdusek and Zigas 1957, Zigas and Gajdusek 1957). Le dernier cas recensé date de 2009 malgré une interdiction de l'endocannibalisme au milieu des années 1950. Les individus atteints présentaient dans un premier temps une ataxie cérébelleuse et des troubles moteurs progressifs. En revanche, les troubles intellectuels étaient légers voire inexistantes durant cette première phase clinique et les personnes atteintes étaient en capacité de reconnaître elles-mêmes les premiers signes de la maladie (Alpers and Kuru Surveillance 2005). Ensuite les patients présentaient une difficulté croissante à la station debout, des myoclonies ainsi qu'une rigidité et un syndrome bulbaire. Il pouvait également être observé un strabisme, une labilité émotionnelle accompagnée d'une démence progressive. La phase finale de la maladie était généralement marquée par un mutisme akinétique. La durée d'évolution totale de la maladie n'excédait pas un an.

Les lésions histopathologiques étaient caractérisées par une spongiose, une perte neuronale, une prolifération astrocytaire et par la présence fréquente de plaques amyloïdes, dites plaques de type Kuru. Ces lésions étaient principalement localisées dans le cortex cérébelleux et le sous cortex.

L'étude du polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP* des cas de Kuru a révélé une augmentation de la susceptibilité chez les sujets homozygotes méthionine, comme pour la MCJ sporadique. Une étude comparant des cas de Kuru et des personnes non atteintes a en effet montré une prédominance des MM chez les cas par rapport aux témoins. Les patients VV et MV semblaient moins susceptibles (Lee, Brown et al. 2001). Cependant, la surveillance du Kuru a permis de détecter des cas tardifs, associés à une période d'incubation plus longue, pouvant aller jusqu'à plus de 50 ans, et dont une majorité était MV (Collinge, Whitfield et al.

2006). L'hétérozygotie serait ainsi associée à des périodes d'incubation prolongées dans le Kuru comme dans d'autres maladies à prions.

b. Les MCJ iatrogènes

Les maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes (iMCJ) sont liées à différentes sources et moyens de contaminations accidentelles : les iMCJ liées à une contamination cérébrale directe ou juxta-cérébrale (greffe de dure-mère, greffe de cornée, instruments de chirurgie cérébrale insuffisamment décontaminés) et les iMCJ dues à une contamination par voie périphérique (injection d'hormone de croissance d'origine humaine ou de gonadotrophines pituitaires, transfusions sanguines) (partie III).

Les MCJ iatrogènes liées à une contamination cérébrale ou juxta-cérébrale, dont la majorité des cas est associée à une greffe de dure-mère, se manifestent par des signes cliniques similaires à ceux de la forme sporadique avec un début le plus souvent marqué par une ataxie cérébelleuse, puis l'installation rapide de troubles intellectuels accompagnés de myoclonies, difficultés motrices, troubles visuels et mutisme akinétique en fin de maladie.

En revanche, les caractéristiques neuropathologiques sont plus hétérogènes. Dans l'exemple du Japon qui compte la majorité des cas iatrogènes après greffe de dure-mère où plus de 90% de la population est MM au codon 129, une partie des cas présente des lésions proches de celles observées dans le sous-type MM1/MV1 de la forme sporadique (« *nonplaque-type dCJD* »). Chez ces patients, il est également trouvé une perte neuronale importante, une spongiose, une gliose astrocytaire mais pas de plaques amyloïdes. Une autre partie est comparable aux MV2 avec la présence de plaques amyloïdes (« *plaque-type dCJD* »). Certaines de ces plaques sont parfois entourées de vacuoles, semblables aux plaques florides caractéristiques de la variante de la MCJ (Yamada, Noguchi-Shinohara et al. 2009). Deux tiers des cas sont de type « *nonplaque-type dCJD* » et un tiers de type « *plaque-type dCJD* » (Yamada, Noguchi-Shinohara et al. 2009). Des études de transmissions animales ont révélé que ces deux formes pouvaient être liées à des souches distinctes de sMCJ, la souche M1 pour les « *nonplaque-type dCJD* » et la souche V2 pour les « *plaque-type dCJD* ». En effet, les souris *knock-in* infectées avec la souche M1 de la sMCJ montraient des lésions ne comportant pas de plaques contrairement à l'inoculation de la souche V2 de la sMCJ où des plaques amyloïdes étaient présentes. Il a également été montré une influence du génotype au codon 129 du gène *PRNP* sur les caractéristiques moléculaires des souris inoculées avec la souche V2 : les animaux MM

induisaient des lésions comportant un nombre important de plaques, et l'analyse biochimique du fragment C-terminal de la PrP^{sc} résistant à la PK montrait un type intermédiaire situé entre le type 1 et le type 2 (type *i* avec une migration à 20kDa). Quant aux animaux MV ou VV, peu de plaques étaient relevées. En revanche, il ne semblait pas exister d'influence du génotype sur le phénotype clinico-pathologique des souris infectées par la souche M1 (Kobayashi, Asano et al. 2007, Kobayashi, Matsuura et al. 2014).

Dans les pays occidentaux, les patients touchés étaient plus fréquemment homozygotes (MM ou VV), le génotype MV étant sous-représenté comme ce qui a été observé dans la sMCJ. L'hétérozygotie pourrait donc être un facteur de résistance (au moins partielle) à l'infection aux prions après greffe de dure-mère (Kobayashi, Teruya et al. 2015). En revanche, le polymorphisme au codon 129 de ces cas ne semble pas avoir d'influence sur la durée d'évolution de la maladie (Brown, Preece et al. 2000).

Les MCJ iatrogènes liées à une contamination périphérique, dont la forme la plus répandue est associée aux traitements par hormone de croissance hypophysaire d'origine humaine (hGH-iMCJ). Le tableau clinique de cette forme de iMCJ est reconnaissable tout d'abord puisqu'elle touche des sujets jeunes et débute par une ataxie cérébelleuse, des troubles oculomoteurs suivis de myoclonies, et troubles cognitifs. Peuvent se manifester aussi des douleurs, particulièrement au niveau des membres inférieurs, des maux de tête ou encore des épisodes de somnolence diurne (Rudge, Jaunmuktane et al. 2015).

Tout comme pour les cas de MCJ iatrogènes après greffe de dure-mère, les caractéristiques neuropathologiques des cas de hGH-iMCJ peuvent être divisées en deux groupes. Le premier dont les caractéristiques sont semblables à celles du sous-type MM1/MV1 de la sMCJ ou celles des « *nonplaque-type dCJD* ». Le deuxième groupe comporte des lésions comparables aux « *plaque-type dCJD* ». Notons tout de même que la plupart des patients hGH-iMCJ présentent ce dernier phénotype puisque la caractéristique principale de ces cas est la présence de plaques amyloïdes et qu'ils semblent être causés par la transmission de la souche V2 de la MCJ sporadique (Rudge, Jaunmuktane et al. 2015, Ritchie, Barria et al. 2017).

L'étude du polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP* des cas hGH-iMCJ a montré une surreprésentation des cas MM et VV en France et aux Etats-Unis suggérant une certaine résistance des hétérozygotes également à cette forme. Quant au Royaume-Unis, seuls les VV étaient surreprésentés, les MM étant sous-représentés. De plus, il a été constaté en France un gradient d'apparition des cas selon leur génotype : les premiers cas de hGH-iMCJ étaient tous

VV puis MM. Les MV sont apparus 5 ans après les premiers cas homozygotes (Brandel, Preece et al. 2003).

Quatre cas de MCJ iatrogènes à la suite d'injections de gonadotrophines extractives d'origine humaine dans le but de traiter l'infertilité féminine ont été rapportés en Australie (Cochius, Hyman et al. 1992, Dumble and Klein 1992).

Enfin, au Royaume-Uni, quatre cas de vMCJ après transfusion de culots globulaires provenant de donneurs en incubation de la vMCJ ont été identifiés, mettant en évidence la capacité de transmission de la vMCJ par voie périphérique (Ironsides and Head 2003, Sibbald 2004).

c. La variante de la MCJ (vMCJ)

La variante de la MCJ est la seule forme acquise humaine connue à ce jour qui résulte d'une contamination inter-espèce. Les premiers cas de vMCJ ont été détectés au Royaume-Uni dans les années 1990 et un lien avec l'épidémie d'ESB touchant le pays a rapidement été établi. Cette forme d'ESST présente des caractéristiques particulières autant sur le plan clinique que sur les plans neuropathologique et biochimique. Elle se distingue des autres formes également en raison de la présence de protéine prion anormale dans les tissus périphériques (Head, Ritchie et al. 2004).

Cliniquement, les patients atteints sont de jeunes adultes, en moyenne 26.5 ans au Royaume-Uni et 36 en France (Brandel, Heath et al. 2009), et les symptômes de début diffèrent des autres formes d'ESST. La maladie débute par des signes psychiatriques (anxiété, dépression) ou parfois des douleurs pouvant toucher les membres ou le visage. A ce stade, le diagnostic de la maladie est difficile à établir. Après une période pouvant s'étendre sur plusieurs mois, une ataxie cérébelleuse et un syndrome pyramidal sont souvent les premiers signes neurologiques qui apparaissent. L'évolution est par la suite marquée par des manifestations cliniques semblables aux autres formes de maladies à prions incluant des difficultés motrices, des troubles intellectuels et dans de plus rares cas des myoclonies. Ces signes s'aggravent jusqu'à conduire à l'apparition d'un mutisme akinétique en fin de maladie.

L'examen neuropathologique des cerveaux de patients atteints de vMCJ révèle des plaques amyloïdes de type Kuru localisées dans le cortex cérébral, le cervelet et les noyaux gris centraux. La particularité de la vMCJ est la présence de vacuoles autour de ces plaques formant ce que l'on appelle des plaques florides (Figure 11) (Ritchie, Peden et al. 2021).

Le profil de migration de la PrP^{res} des cas de vMCJ se distingue également des autres formes de maladies à prions, plus spécifiquement de la sMCJ, avec une prédominance de la bande bi-glycosylée qui s'observe en western-blot par rapport aux bandes non- et mono-glycosylées, associée à une migration de la bande non-glycosylée à 19 kDa, définissant le type 4 (ou type 2B) (Figure 12) (Collinge, Sidle et al. 1996, Parchi, Capellari et al. 1997).

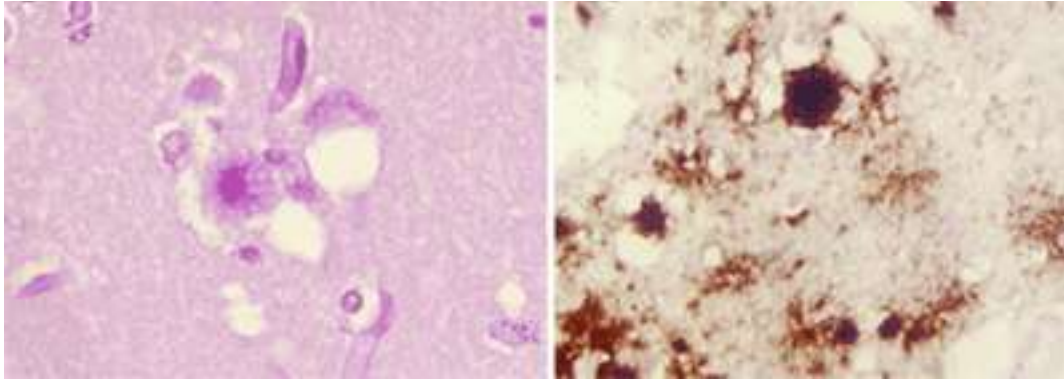


Figure 11. Plaques florides caractéristiques de la variante de la MCJ présentes dans le cortex cérébral.

A gauche : coloration à l'hématoxyline-éosine ; à droite : immunomarquage de la PrP (Laboratoire Escourolle Pitié Salpêtrière).

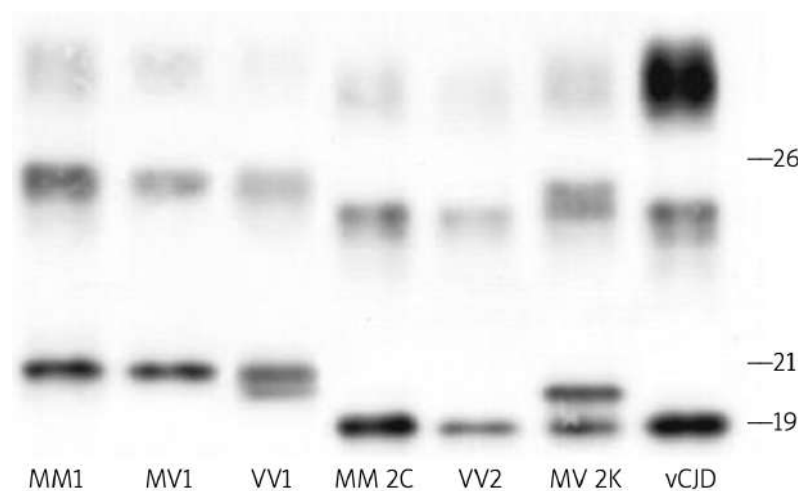


Figure 12. Profils de migration de la PrP^{res} par western-blot des différents sous-types de la MCJ sporadique et la variante de la MCJ issus d'homogénats de cortex frontal. 6 premières colonnes : sMCJ ; dernière colonne : vMCJ (Parchi and Saverioni 2012).

Tous les cas de vMCJ observés dans le monde sont homozygotes méthionine, à l'exception d'un cas MV rapporté au Royaume-Uni en 2016. La présentation clinique de ce patient différait de la forme typique de la vMCJ (pas de signe de pulvinar à l'IRM notamment), contrairement aux résultats de l'examen neuropathologique et du typage moléculaire (Mok, Jaunmuktane et al. 2017). Ce cas est, à ce stade, resté isolé, et il n'est donc pas certain qu'il soit annonciateur

d'une deuxième vague de vMCJ, dans l'hypothèse où la période d'incubation serait plus longue chez les hétérozygotes comme cela a été observé dans le cas du Kuru ou de l'iMCJ après hormone de croissance en France (Brandel, Preece et al. 2003, Collinge, Whitfield et al. 2006, Peckeu, Brandel et al. 2020). Il souligne cependant l'importance de poursuivre la surveillance et d'effectuer une autopsie des cas de MCJ, la survenue de cas de vMCJ hétérozygotes en France ne pouvant être exclue, compte-tenu du décalage temporel du pic d'incidence observé entre le Royaume-Uni et la France, en raison d'une exposition de la population française plus tardive aux dérivés bovins contaminés (Brandel, Salomon et al. 2006).

Au moment de l'écriture de ce manuscrit, les seuls nouveaux cas de vMCJ rapportés en France depuis 2016 étaient associés à une exposition professionnelle et étaient homozygotes méthionine au codon 129 (un cas en 2019 et un en 2021) (partie III).

C. Surveillance et diagnostic des maladies à prions humaines

1) Mise en place et fonctionnement du réseau national de surveillance français

Après l'apparition des premiers cas de MCJ iatrogènes liés à un traitement par hormone de croissance en France et des inquiétudes concernant le passage potentiel de l'ESB à l'Homme, un réseau de surveillance a été mis en place en 1992, « le réseau national des MCJ et maladies apparentées » (RNS-MCJ). Ce réseau s'articule autour d'une base de données sécurisée centralisant les données démographiques (dates de naissance et de décès, lieux de naissance et de dernière résidence quand cela est possible), cliniques (date de début des signes de la maladie et durée de la maladie, diagnostic final, signes de début et de fin, résultats des examens inclus dans les critères diagnostiques de la maladie), génétiques (génotype au codon 129 du gène *PRNP*, présence ou non d'une mutation), neuropathologiques (diagnostic de forme), et biochimiques (présence ou non de PrP^{res} dans le cerveau et typage moléculaire) recueillies pour chaque cas suspect. Les cas suspects sont signalés au réseau en majorité par les cinq laboratoires de biochimie partenaires effectuant la recherche de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Des signalements sont également faits directement par des neurologues ou des médecins aux neurologues référents du réseau, par les ARS (via la déclaration obligatoire) et par les services de neuropathologie. Tous les cas inclus dans le fichier du réseau sont considérés comme des suspicions d'ESST et suivis jusqu'à l'obtention du diagnostic final. Tous les documents sont anonymisés. A la fin de chaque mois, le nombre de nouveaux cas probables

et certains d'ESST est mis à jour et transmis à Santé Publique France après classement par étiologie.

Le réseau français est inclus dans le réseau de surveillance européen ([EuroCJD](#)) depuis 1993. Ce réseau a pour but de conduire une surveillance épidémiologique des maladies de Creutzfeldt-Jakob et de chercher les cas de variante de la MCJ. Les objectifs sont donc d'identifier les caractéristiques clinico-pathologiques des cas de vMCJ, les facteurs de risques associés, les potentiels nouveaux liens entre les ESST animales et humaines, d'étudier les taux de mortalité par pays et de standardiser les critères diagnostiques et la définition des cas.

2) Critères diagnostiques et définition des cas d'ESST

Des critères diagnostiques ont été établis pour chaque forme de maladie à prions associant des signes cliniques spécifiques et des examens complémentaires.

a. Définition des cas de sMCJ

Les critères diagnostiques ont évolué depuis la création du RNS-MCJ. En ce qui concerne la sMCJ, un électroencéphalogramme présentant des ondes périodiques est un critère diagnostique depuis la création du réseau (Figure 13). D'autres examens complémentaires ont été introduits ensuite : la détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR en 1998 et la présence d'hypersignaux des noyaux gris centraux à l'IRM cérébrale en 2010. Depuis 2017, la présence d'hypersignaux corticaux sur au moins deux régions visibles en séquences FLAIR et de diffusion a été ajoutée aux critères de probabilité (Figure 14). Ces examens associés aux signes cliniques de la maladie (une démence et au moins deux des signes suivants : myoclonies, syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal ou extrapyramidal, troubles visuels et mutisme akinétique) permettent de classer les cas selon les critères de probabilité définis par l'ECDC. En 2017, un nouveau critère a été ajouté pour la définition des cas probables incluant des troubles neurologiques progressifs associés à un résultat positif en RT-QuIC (technique d'amplification de PrP^{res}) dans le liquide céphalo-rachidien ou dans d'autres tissus. Selon ces critères, un cas est considéré comme « MCJ sporadique possible » lorsque les signes cliniques sont caractéristiques de la maladie avec une durée d'évolution inférieure à 2 ans, sans aucun examen complémentaire positif. Enfin, le diagnostic de certitude (« MCJ sporadique certaine ») n'est porté qu'après l'analyse neuropathologique du cerveau (Figure 15).

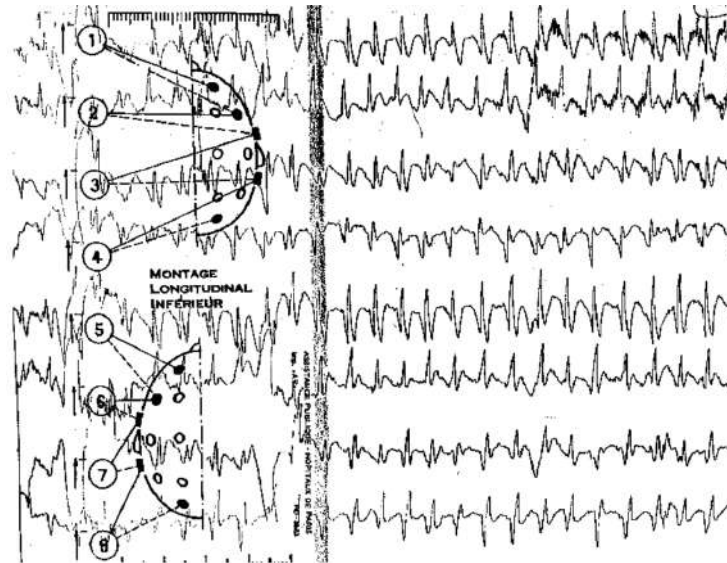


Figure 13. Électroencéphalogramme caractéristique d'un patient atteint de MCJ sporadique. Ondes lentes bi- ou triphasiques paroxystiques bilatérales et synchrones, périodiques avec une fréquence de 1 Hz (Court and Bert 1995).

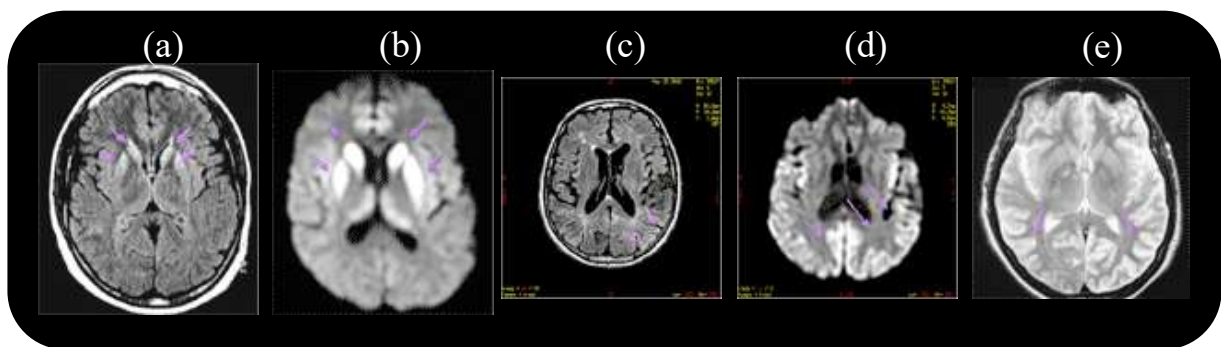


Figure 14. Séquences d'imagerie par résonance magnétique chez un patient sMCJ certain. Hypersignaux des noyaux gris centraux en séquences FLAIR (a), et de diffusion – DWI (b). Hypersignaux corticaux en séquences FLAIR (c), de diffusion – DWI (d) et T2 (e) ([Cellule nationale de référence des MCJ](#)).

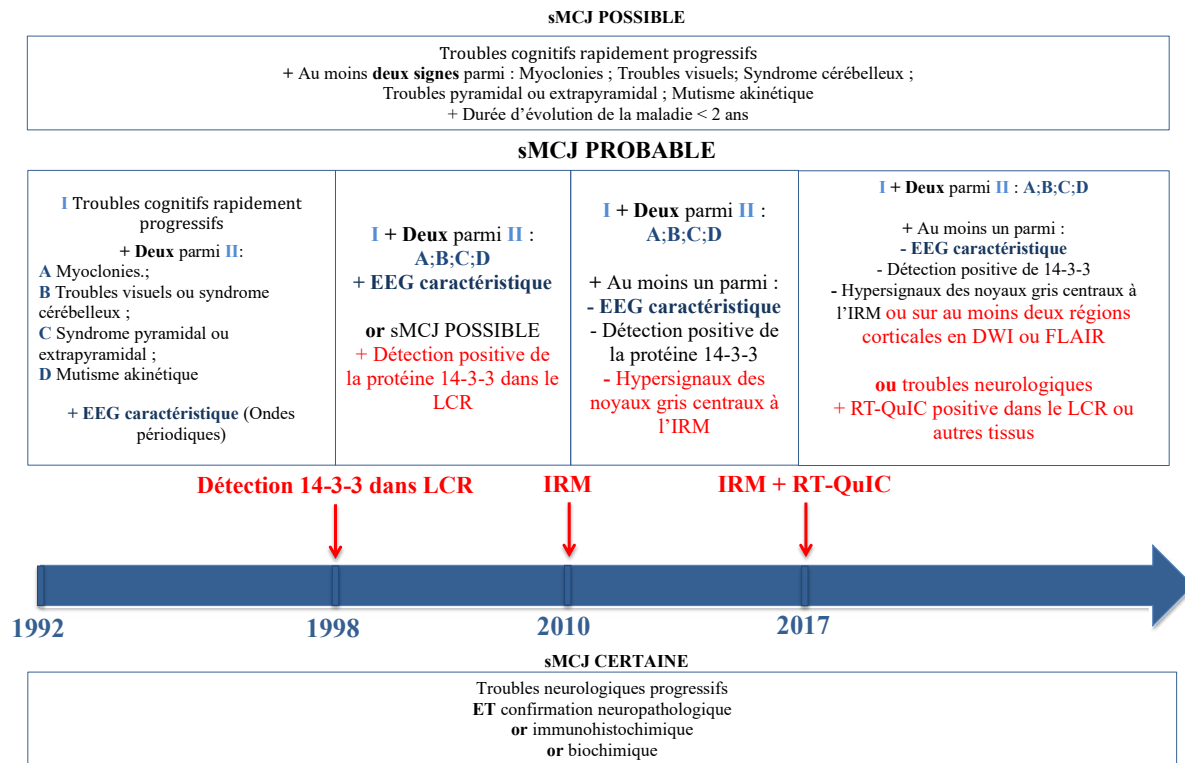


Figure 15. Évolution des critères diagnostiques de la MCJ sporadique depuis la création du réseau de surveillance en 1992.

Ces critères diagnostiques permettent de classer un cas « MCJ sporadique probable ». Comme cela a été décrit dans la partie précédente, il existe des sous-types cliniques de sMCJ pour lesquels la valeur diagnostique des examens complémentaires diffère (Parchi and Saverioni 2012) :

- Les formes MM1/MV1 présentent dans la majorité des cas un EEG caractéristique, des hypersignaux striataux et/ou corticaux à l'IRM, et une détection positive de la protéine 14-3-3 dans le LCR ;
- La forme VV2 montre également souvent un EEG caractéristique, une détection de la protéine 14-3-3 positive ainsi que des hypersignaux striataux et parfois thalamiques à l'IRM (avec un hypersignal thalamique moins marqué que dans le striatum) ;
- Une détection de la protéine 14-3-3 positive est observée dans environ 70% des cas de la forme MV2, accompagnée d'hypersignaux striataux, corticaux et thalamiques à l'IRM, mais l'EEG est en règle générale non caractéristique ;
- L'EEG est également non caractéristique dans la forme VV1 mais la détection de la protéine 14-3-3 est positive dans la plupart des cas. L'IRM montre généralement des hypersignaux corticaux ;

- La forme MM2T est plus difficile à détecter puisque ni l'EEG ni l'IRM ne sont caractéristiques et la détection de la protéine 14-3-3 est généralement négative ;
- La forme MM2C est également difficile à diagnostiquer en raison d'une faible sensibilité de l'EEG et de l'IRM (Krasnianski, Meissner et al. 2006).

b. Définition des cas d'ESST d'origine génétique

Un cas est défini « ESST génétique probable » lorsqu'il est atteint de troubles neuropsychiatriques progressifs accompagnés d'une mutation pathogène du gène *PRNP*, ou d'un antécédent familial (apparenté du 1^{er} degré) d'ESST certaine ou probable.

Un cas « d'ESST génétique certaine » est caractérisé par une ESST certaine (examen neuropathologique) chez un patient porteur d'une mutation pathogène du gène *PRNP* ou ayant un parent de 1^{er} degré pour lequel un diagnostic d'ESST probable ou certaine a été établi.

c. Définition des cas de MCJ iatrogènes

Les critères diagnostiques des formes iatrogènes probables sont définis soit par un syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient ayant reçu un traitement par hormone de croissance hypophysaire d'origine humaine, soit par les critères d'ESST probable chez un patient avec une exposition à un risque reconnu : traitement par hormone de croissance hypophysaire humaine, hormone gonadotrope hypophysaire humaine ; greffe de dure-mère humaine ou de cornée (si le donneur était atteint d'une ESST probable ou certaine) ; exposition à des instruments de neurochirurgie utilisés chez un patient atteint d'ESST probable ou certaine. Un cas d'ESST certaine ayant un facteur de risque iatrogène connu est défini comme « MCJ iatrogène certaine ».

d. Définition des cas de variante de la MCJ

La définition des cas de variante de la MCJ se distingue de celle des autres formes de maladie à prions. Un cas est considéré comme « vMCJ possible » s'il présente des troubles neuropsychiatriques progressifs, une durée d'évolution supérieur à 6 mois, et au moins 4 des signes suivants : apparition de troubles psychiatriques avant les symptômes neurologiques, des douleurs persistantes, une ataxie, des myoclonies, chorée, dystonie, et une démence, un EEG non périodique aux premiers stades de la maladie, l'absence de diagnostic différentiel de risque

iatrogène ou d'argument pour une ESST génétique. Un cas est considéré « vMCJ probable » soit s'il possède les critères de la vMCJ possible associés à des hypersignaux bilatéraux des pulvinares plus marqués que ceux du striatum à l'IRM, soit s'il existe des troubles neuropsychiatriques progressifs, sans alternative diagnostique ou argument en faveur d'une autre forme d'ESST, avec une biopsie des amygdales positive et une durée d'évolution supérieure à 6 mois. Enfin, comme pour la sMCJ, un diagnostic de certitude n'est établi qu'après confirmation neuropathologique ([ECDC](#)).

e. Techniques de détection et d'amplification de la PrP

Depuis quelques années, des techniques de détection de la PrP ont été développées : la *Protein Misfolding Cyclic Amplification* (PMCA) et la *Real-Time Quaking-Induced Conversion* (RT-QuIC). Ces techniques sont basées sur l'amplification de la PrP anormale, en exploitant sa capacité à induire l'agrégation de la PrP^c. Cette détection peut être réalisée dans le liquide céphalo-rachidien, le plasma, ou plus rarement à partir d'autres fluides biologiques (urine) ou de brosse de cellules de la muqueuse olfactive (Brandel, Culeux et al. 2019).

La Protein Misfolding Cyclic Amplification (PMCA) est la première technique ayant permis une génération *in vitro* de protéine prion infectieuse. Elle a été mise au point et décrite en 2001 (Saborio, Permanne et al. 2001). Le principe repose sur un mélange d'amorce, la PrP^{sc}, et de substrat, la PrP^c présente en excès, issu généralement d'homogénat de cerveaux de souris transgéniques. Ce mélange est soumis à des cycles comprenant des phases d'incubation et des phases de sonications (application d'ultrasons). Durant la phase d'incubation de 30 minutes la PrP^c est convertie et agrégée en PrP^{sc} et la phase de sonication de 30 secondes permet de fragmenter les agrégats de PrP^{sc} obtenus et de multiplier le nombre de noyaux d'agrégation pour le cycle suivant. L'amplification de la PrP^{sc} est alors exponentielle. Cette technique a pour avantage de multiplier de très faibles quantités de PrP^{sc} présentes dans divers tissus (LCR, sang, urine) et d'obtenir une grande sensibilité de détection (Castilla, Saa et al. 2005).

La PrP^{sc} produite par PMCA s'avère être infectieuse après inoculation par voie intracérébrale, ceci quel que soit la souche, tout en préservant certaines propriétés de souches (Castilla, Saa et al. 2005, Weber, Giese et al. 2006).

La PMCA est une technique très utile notamment pour le diagnostic de la vMCJ à partir d'échantillons sanguins (où des faibles quantités de PrP^{sc} circulent). La détection de la PrP^{sc}

dans le plasma de patients atteints de vMCJ a montré une spécificité diagnostique et une sensibilité de 100%. La détection est également possible chez les patients en phase présymptomatique de la maladie, jusqu'à 31 mois avant le début clinique (Bougard, Brandel et al. 2016). Quant à la détection de PrP^{sc} dans les urines des patients atteints de vMCJ, la spécificité est aussi de 100%, avec une sensibilité de 93% (Moda, Gambetti et al. 2014). En revanche, cette technique est beaucoup moins contributive pour le diagnostic de sMCJ en raison de niveaux à priori plus faibles (voire nuls) de PrP^{sc} dans les liquides biologiques et, surtout, le peu d'efficacité de l'amplification par PMCA des PrP^{sc} issues de patients atteints de cette forme (Rubenstein and Chang 2013). Plus récemment, une étude a montré qu'il était possible de différencier certains sous-types moléculaires de sMCJ en utilisant la technique de PMCA, en fonction du substrat utilisé (campagnol, souris transgéniques). Par exemple, l'amplification du sous-type VV1 n'est possible que dans les substrats issus d'homogénat de cerveaux de campagnols (Belondrade, Nicot et al. 2021).

La Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC), dérivée de la PMCA, a été décrite en 2008. Dans cette méthode, la phase de sonication est remplacée par une phase d'agitation à grande vitesse (Atarashi, Wilham et al. 2008). L'amplification de la PrP^{sc}, à partir d'homogénat de cerveau, de LCR, et même de muqueuse olfactive, est réalisée en présence de PrP recombinante (rPrP^c) utilisée comme substrat. L'agrégation de la PrP est suivie en fluorescence grâce à l'ajout de thioflavine T au milieu de réaction et à une lecture en temps réel (Wilham, Orru et al. 2010).

La RT-QuIC a une excellente spécificité, proche de 100%, dans la détection de PrP^{sc} dans le LCR des patients atteints de sMCJ ou de gMCJ, ainsi qu'une très bonne sensibilité (91,6% selon une récente étude (Watson, Hermann et al. 2022)). Ainsi, le résultat de la RT-QuIC a été inclus en 2017 dans les critères diagnostiques de la MCJ sporadique ([ECDC](#)). En revanche, l'amplification de la PrP^{sc} des cas de vMCJ avec cette technique est peu efficace, ce qui constitue un moyen de différencier la forme sporadique de la variante de la MCJ.

L'étude de l'équipe de Foutz a montré que la combinaison de l'analyse du gène *PRNP* des cas et de l'amplification de la PrP^{sc} présente dans le LCR par RT-QuIC permettait de distinguer le sous-type moléculaire de sMCJ grâce à différents patterns retrouvés lors de l'activité de *seeding*. Les sous-types MM1 et MM2 peuvent être différenciés avec une probabilité de 95% et les sous-types VV1 et VV2 avec une probabilité de 80%. Ces résultats sont encourageants pour l'amélioration du diagnostic précoce en prédisant le phénotype clinico-pathologique

associé au sous-type moléculaire, qui pourrait être utile pour une prise en charge thérapeutique adaptée des patients (Foutz, Appleby et al. 2017).

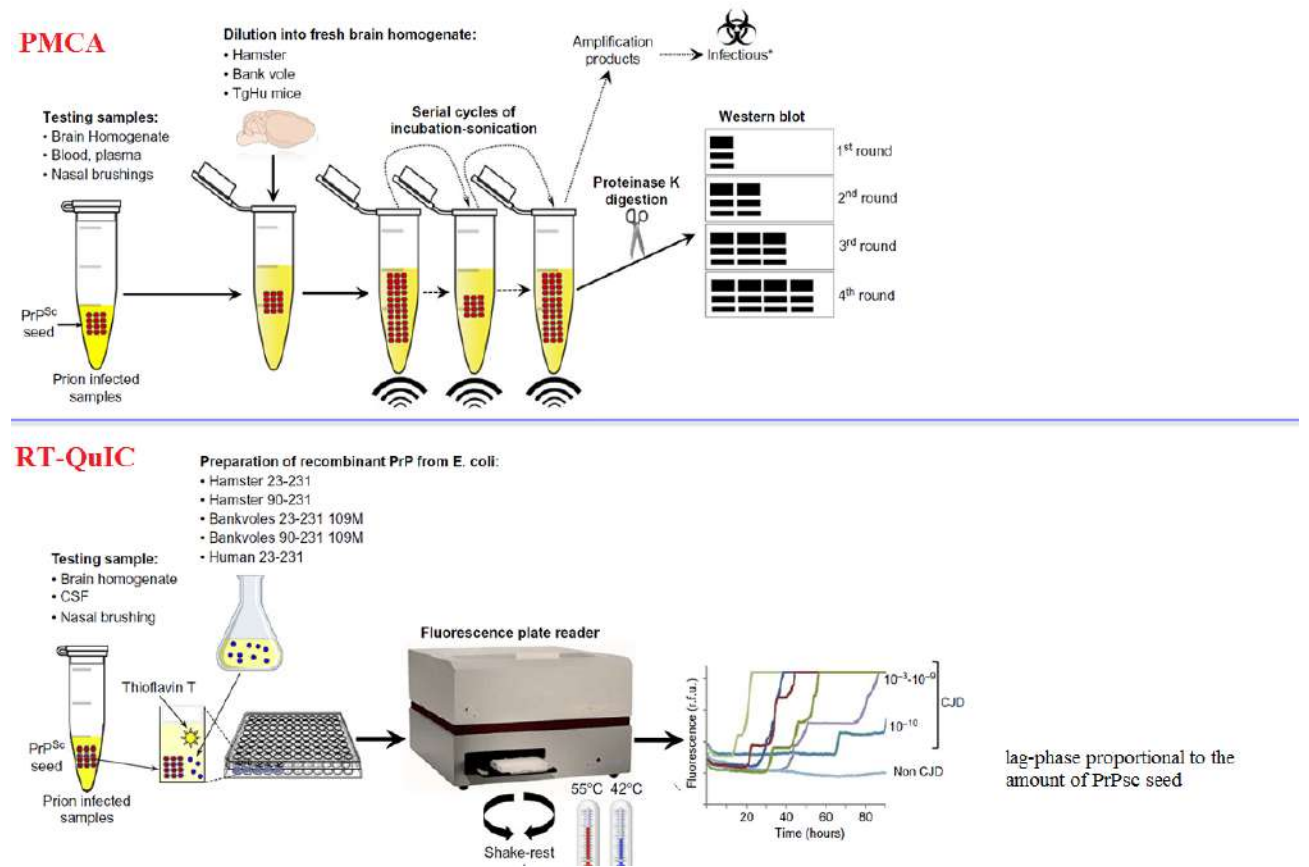


Figure 16. Techniques d'amplification (PMCA vs RT-QuIC) (Brandel, Culeux et al. 2019).

III. Épidémiologie des maladies à prions humaines

Dans cette partie, c'est l'origine des différentes formes d'ESST et l'historique des études épidémiologiques et expérimentales menées pour mieux comprendre ces formes qui sont présentées. Les caractéristiques épidémiologiques des cas français d'ESST par forme sont décrites dans la première partie du projet de thèse (Article 1).

A. Les ESST génétiques

Les ESST génétiques représentent environ 15% des cas de maladies à prions humaines et sont dues à des mutations ponctuelles ou des insertions d'octapeptides sur le gène *PRNP* (partie II). La transmission se fait sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable selon la mutation (Minikel, Vallabh et al. 2016). Il existe une histoire familiale permettant d'orienter le diagnostic dans seulement 50% des cas et l'analyse génétique permet d'affirmer le diagnostic. C'est la mutation (ou la taille de l'insertion), les caractéristiques cliniques et neuropathologiques qui permettent de différencier les 3 formes d'ESST génétiques : les MCJ génétiques, le SGSS et l'IFF.

1) Les maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques

Les maladies de Creutzfeldt-Jakob génétiques sont les formes génétiques les plus courantes. Les mutations sont le plus souvent situées sur les codons 200, 178 ou 210 du gène *PRNP*. La mutation E200K est la plus fréquente et a été rapportée pour la première fois en 1989 dans une famille polonaise (Goldgaber, Goldfarb et al. 1989). Le premier cluster de gMCJ lié à cette mutation a été décrit en Slovaquie (Goldfarb, Mitrova et al. 1990), et depuis cette mutation a été observée partout dans le monde (Figure 17), chez des familles ayant diverses origines (Goldfarb, Brown et al. 1990, Goldfarb, Korczyn et al. 1990, Brown, Goldfarb et al. 1991, Brown, Galvez et al. 1992, Collinge, Palmer et al. 1993, Inoue, Kitamoto et al. 1994, D'Alessandro, Petraroli et al. 1998). La prévalence des cas de gMCJ liés à la mutation E200K est plus particulièrement élevée en Slovaquie, Italie, Chili et parmi les populations juives originaires de Libye et de Tunisie. L'étude des origines ancestrales de la mutation E200K a mis en évidence que les familles libyennes, tunisiennes, italiennes, chiliennes et espagnoles

partageaient toutes le même haplotype suggérant que cet haplotype avait une origine commune entre toutes ces familles d'origine géographique très diverse. L'hypothèse principale permettant d'expliquer cette observation est que la mutation E200K touchant ces familles serait due à un seul événement mutationnel (ayant eu lieu possiblement en Espagne) qui se serait propagé par la migration des séfarades expulsés d'Espagne au Moyen-âge. D'autres événements mutationnels semblent avoir eu lieu puisque des allèles différents responsables de la mutation E200K ont été observés, comme par exemple, chez des familles slovaques et une famille polonaise qui partagent le même allèle (Lee, Sambuughin et al. 1999). En France, la mutation E200K est la mutation la plus fréquente.

La pénétrance de la mutation E200K est variable et des personnes porteuses de la mutation peuvent ne jamais développer la maladie. Le taux global de pénétrance a été étudié à l'aide d'analyses de survie chez plusieurs populations et est estimé à 60% dans la population slovaque (Mitrova and Belay 2002), 67% parmi les individus d'un cluster italien de Calabre (D'Alessandro, Petraroli et al. 1998) et 100% chez les juifs libyens d'Israël (Spudich, Mastrianni et al. 1995). Il n'y a pas eu d'étude de pénétrance en France.

Certaines mutations sont plus spécifiques de certaines régions du monde (Figure 17). C'est le cas pour les mutations T183A majoritairement représentée au Brésil, la mutation V180I principalement au Japon et en Corée, ou encore la mutation V210I qui a une fréquence plus élevée que la mutation E200K en Italie (42%) (Ladogana, Puopolo et al. 2005). La pénétrance de cette mutation est estimée comme étant faible (environ 10%) (Minikel, Vallabh et al. 2016). Quant à la mutation D178N, il s'agit de la deuxième mutation la plus répandue en France qui a comme particularité d'avoir une expression phénotypique dépendant du polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP*. L'association de la mutation avec une valine au codon 129 sur le gène muté se manifeste par un phénotype de gMCJ alors que l'association avec une méthionine se caractérise par un phénotype d'IFF. La mutation D178N associée à une valine au codon 129 du gène *PRNP* (phénotype de gMCJ) a d'abord été découverte chez une famille finlandaise (Goldfarb, Haltia et al. 1991) et a ensuite été observée dans plusieurs familles d'Amérique du Nord ayant des origines européennes, en Italie, en Israël, et dans des familles françaises (Brown, Goldfarb et al. 1992, Laplanche, Chatelain et al. 1992, Rosenmann, Vardi et al. 1998).

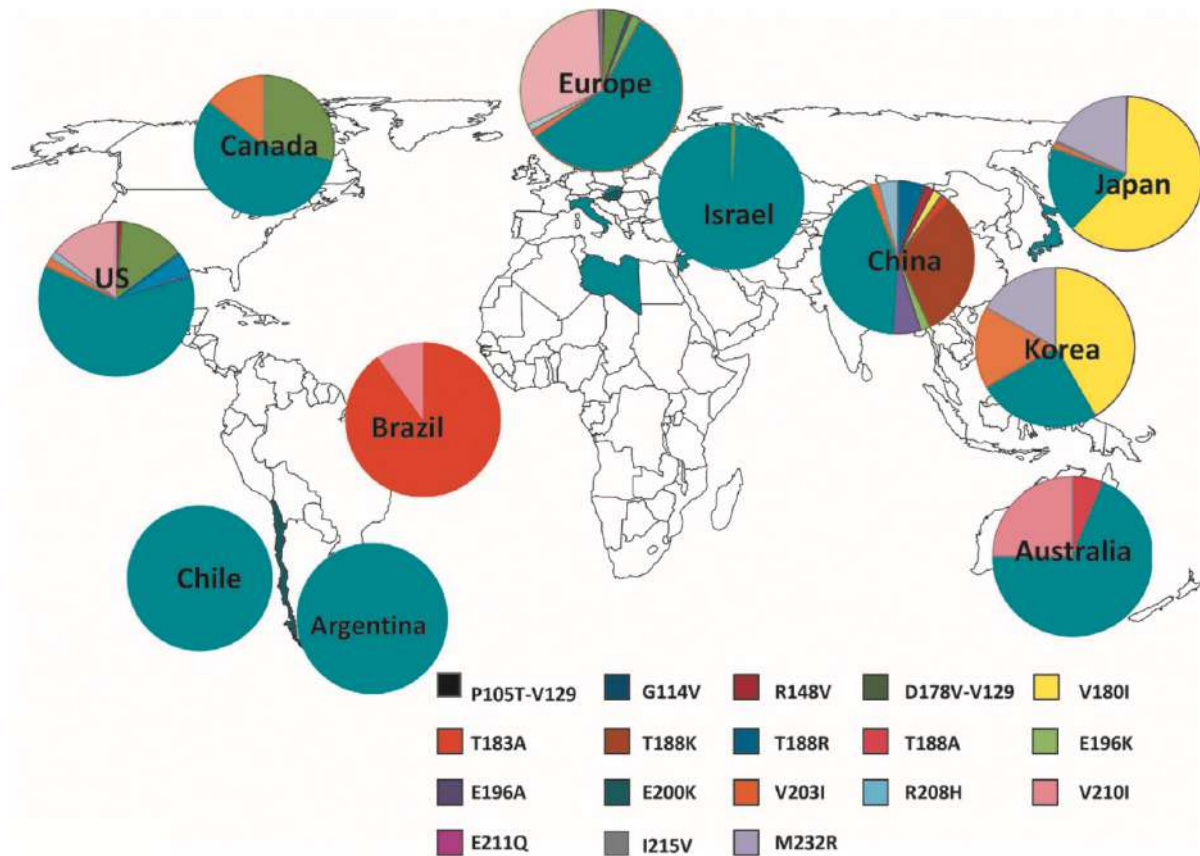


Figure 17. Distribution des différentes mutations du gène PRNP responsables de gMCJ dans le monde (Ladogana and Kovacs 2018).

2) Le Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

Le premier cas de SGSS a été décrit chez une jeune autrichienne en 1935 par les trois médecins composant le nom de l'affection (Gerstmann, Sträussler et al. 1935). L'âge d'apparition de la maladie est très variable d'un individu à l'autre, s'étendant d'une vingtaine d'années à quatre-vingts ans. Il en est de même pour la durée d'évolution de la maladie allant de quelques mois à plusieurs années. La mutation P102L est la plus fréquente des mutations responsables d'un SGSS, particulièrement en Europe et en Asie de l'Est (Minikel, Vallabh et al. 2016).

La mutation A117V a été décrite pour la première fois dans une famille alsacienne (Tranchant, Doh-Ura et al. 1991). Elle a depuis été observée dans plusieurs pays du monde. Des variations phénotypiques associées à cette mutation sont observées, notamment parmi les membres d'une même famille (Tranchant, Sergeant et al. 1997, Ghetti, Piccardo et al. 2018, Erana, San Millan et al. 2022). Il existe d'autres mutations responsables du SGSS, plus rares, comme par exemple

la mutation P105L dont la majorité des cas a été observée au Japon (Kim, Takada et al. 2018). Enfin, des insertions longues d'octapeptides sont également associées au SGSS, la plus fréquente étant celle de 192 paires de bases.

3) L'Insomnie Fatale Familiale

Les cas d'IFF sont en grande majorité liés à la mutation D178N associée à une méthionine au codon 129 de l'allèle muté du gène *PRNP*. Le premier cas d'IFF a été décrit en 1986 dans une famille italienne (Lugaresi, Medori et al. 1986). En 2018, un total de 198 membres de plusieurs familles étaient recensés comme porteurs de cette mutation dans le monde (Cracco, Appleby et al. 2018). La Chine est le pays qui compte le plus de familles porteuses de cette mutation (26 familles), mais à l'échelle de la population, ce sont l'Allemagne et l'Espagne qui ont la prévalence la plus élevée. La question d'une origine commune de cette mutation liée à des événements mutationnels partagés par tous les patients porteurs d'Allemagne, Espagne et Italie reste sans réponse. En effet, une étude a détecté deux événements mutationnels indépendants partagés par tous les individus (Rodriguez-Martinez, Alfonso-Sanchez et al. 2008) alors que d'autres analyses portant sur plusieurs pays européens, ainsi que le Canada et les Etats-Unis, contredisent cette étude et rapportent que la mutation D178N était indépendante pour chaque famille (Dagvadorj, Petersen et al. 2002, Lee and Goldfarb 2008). De rares cas porteurs d'une mutation E200K présentant un phénotype d'IFF ont également été rapportés (Chapman, Arlazoroff et al. 1996, Taratuto, Piccardo et al. 2002, Chen, Zhang et al. 2021).

B. Les formes acquises

1) Le Kuru

Le Kuru est la première affection neurologique humaine reconnue comme étant une ESST, décrite par Gajdusek et Zigas en 1957 (Gajdusek and Zigas 1957, Zigas and Gajdusek 1957). C'est également la première forme pour laquelle le mode de transmission a été découvert et qui a été transmise expérimentalement à des chimpanzés (Gajdusek, Gibbs et al. 1966). Des similarités histopathologiques entre la scrapie et le Kuru ont été relevées par Hadlow en 1959 (Hadlow 1959), puis une transmission interhumaine par voie orale responsable de cette épidémie est rapidement suspectée en raison de l'isolement géographique de la maladie, des

rites traditionnels des personnes touchées et des travaux effectués en parallèle montrant une efficacité de transmission de la scrapie par voie orale (Gajdusek 1977). En 1963, Gajdusek et Gibbs procèdent à la première inoculation issue de cerveaux de patients atteints de Kuru à des chimpanzés. Il faudra attendre moins de trois ans pour que les animaux inoculés développent des signes de maladies neurologiques semblables au Kuru. Les examens neuropathologiques des cerveaux des animaux montrent des caractéristiques similaires à ceux observés dans les cerveaux des patients atteints de Kuru, montrant ainsi le caractère transmissible de cette pathologie (Gajdusek, Gibbs et al. 1966).

L'épidémie de Kuru a été décrite dans les années 1950 et touchait une population de Papouasie Nouvelle-Guinée, majoritairement le groupe linguistique des Foré (80% des cas de Kuru). Au total, 2700 personnes sont décédées du Kuru depuis sa découverte en 1957. Le pic de mortalité a eu lieu à la fin des années 1950 avec plus de 200 décès par an. La maladie touchait en majorité les femmes et les jeunes enfants alors que les hommes étaient très peu atteints. L'enquête épidémiologique menée par Gajdusek lui a permis de comprendre que cette épidémie était causée par des rites funéraires d'endocannibalisme. En effet, les femmes et les enfants consommaient les viscères et le cerveau des sujets décédés du Kuru, organes hautement infectieux, alors que les hommes participaient plus rarement au festin mortuaire et consommaient principalement des muscles, faiblement infectieux (Liberski, Gajos et al. 2019). Cette observation quant à ces différences d'exposition a été renforcée par l'étude des jeunes enfants pour lesquels le risque de transmission de la maladie était similaire chez les filles et chez les garçons, et qui consommaient les mêmes organes (Huillard d'Aignaux, Cousens et al. 2002). C'est grâce à ces études sur le Kuru que Carleton Gajdusek obtient le prix Nobel de médecine en 1976.

L'interdiction des rites funéraires à partir de 1956 a permis de faire décroître les cas de Kuru jusqu'à leur disparition chez les personnes nées après 1959 (Collinge, Whitfield et al. 2006, Alpers 2008). L'étude de Huillard d'Aignaux et collaborateurs s'appuyant sur cette date de fin d'exposition avait pour objectif de modéliser la période d'incubation du Kuru et d'étudier sa relation avec l'âge d'exposition et le sexe des patients (Huillard d'Aignaux, Cousens et al. 2002). Plusieurs méthodes statistiques ont été utilisées estimant une période moyenne d'incubation comprise entre 10,3 et 13,2 ans en fonction des modèles. Selon le scénario le plus pessimiste, la période d'incubation était estimée à 27 ans. Finalement, la période d'incubation la plus longue observée était de 51 ans (Collinge, Whitfield et al. 2006). Concernant la relation entre la période d'incubation et l'âge d'exposition et le sexe, cette étude a estimé que la période

d'incubation était plus courte chez les femmes que chez les hommes, en particulier chez celles exposées après l'âge de 20 ans. Ces données seraient le reflet de hauts niveaux d'exposition des femmes par rapport aux hommes (Huillard d'Aignaux, Cousens et al. 2002). La durée d'évolution du Kuru était plus courte chez les patients les plus jeunes : 9 mois en moyenne chez les enfants et adolescents contre 15 mois chez les adultes (Alpers 1964). La durée d'évolution de la maladie varie aussi en fonction du génotype au codon 129 du gène *PRNP* (partie I).

2) Les MCJ iatrogènes

a. Les MCJ iatrogènes liées à une contamination cérébrale

Le premier cas clairement identifié a été décrit en 1974 chez une patiente âgée de 55 ans ayant subi une greffe de cornée 18 mois avant le début de l'affection. Le diagnostic de MCJ n'avait pas été établi chez le donneur avant la réalisation du don, mais a été confirmé par autopsie ensuite (Duffy, Wolf et al. 1974). L'autopsie de la receveuse a également confirmé le diagnostic de MCJ. Le caractère transmissible de la MCJ mis en évidence par l'inoculation d'un homogénat de cerveau au chimpanzé 6 ans plus tôt a permis de faire le lien entre ces deux cas (Gibbs, Gajdusek et al. 1968). Deux autres cas certains de MCJ après greffe de cornée ont ensuite été rapportés (Brown, Brandel et al. 2012). En 1977, deux jeunes patients épileptiques ont développé une MCJ après un enregistrement de l'activité cérébrale à l'aide d'électrodes placées dans le cortex cérébral (électrocorticographie). Une de ces électrodes avait été utilisée pour explorer le cerveau d'une patiente atteinte de MCJ dans le but de traiter ses myoclonies. Les électrodes utilisées avaient été lavées et stérilisées avec du benzène, de l'alcool, et des vapeurs de formaldéhyde, selon les recommandations de l'époque (Bernoulli, Siegfried et al. 1977). Plusieurs années après, l'électrode mise en cause dans cet accident de transmission a pu être implantée dans le cerveau d'un chimpanzé qui a développé une ESST 18 mois plus tard, prouvant définitivement l'origine de la contamination des deux jeunes patients, ainsi que la résistance de l'agent aux procédures de décontamination usuelles (Gibbs, Asher et al. 1994). La modification des techniques de stérilisation des instruments chirurgicaux a permis de prévenir l'apparition d'autres cas de ce type.

La grande majorité des cas de MCJ iatrogènes liés à une contamination cérébrale rapportés a été causée par des greffes de dure-mère prélevées sur les cadavres. C'est en 1988 que le premier cas est observé chez une patiente de 28 ans ayant été greffée 18 mois plus tôt

(Thadani, Penar et al. 1988). Entre 1987 et 2017, 238 cas ont été identifiés dans le monde dont 60% au Japon où les greffes de dure-mère ont été le plus souvent pratiquées (Bonda, Manjila et al. 2016). En France, 14 cas de MCJ iatrogènes par greffes de dure-mère ont été observés depuis la mise en place du réseau de surveillance en 1991. Les dures-mères mises en cause concernaient les produits Lyodura® et Tutoplast®, fabriquées par les laboratoires allemands Braun et Biodynamics, respectivement. Les dures-mères prélevées sur des cadavres étaient traitées au peroxyde d'hydrogène à 10% et irradiées à une dose de 25KGy, puis lyophilisées et conditionnées. Les greffes de dure-mère d'origine humaine ont cessé en France en 1994. Désormais ce sont des greffons synthétiques qui sont utilisés.

b. Les MCJ iatrogènes liées à une contamination périphérique

La majorité des cas de MCJ iatrogène liés à une contamination périphérique est associée aux traitements par hormone de croissance hypophysaire d'origine humaine (« *human Growth Hormone* », hGH). L'hGH a été utilisée pour traiter le nanisme hypophysaire à partir de 1959 au Royaume-Uni et 1963 aux États-Unis.

En France, le traitement par hGH a débuté en 1973 avec la collaboration de plusieurs organismes sous la coordination de l'association France-Hypophyse détenant le monopole de collecte des hypophyses et de l'attribution de l'hormone :

- **France-Hypophyse.** Les hypophyses étaient prélevées lors des autopsies effectuées dans plusieurs centres hospitaliers français suivant des critères définis et appliqués partout dans le monde. Notons toutefois que les critères d'exclusion appliqués par France-Hypophyse étaient moins stricts. Chaque hypophyse prélevée devait être contenue dans un flacon séparé avec le nom du patient, la date de prélèvement et la cause du décès avant d'être transmise à l'Institut Pasteur. A partir de 1983, la pénurie d'hypophyses françaises a conduit à la mise en place d'importation d'hypophyses d'origine bulgare afin de répondre à une demande croissante.

Un comité d'experts composé de médecins et représentants des divers organismes impliqués assurait le contrôle de l'attribution de l'hormone. Ce comité se réunissait tous les 3 mois et s'appuyait sur des critères cliniques et biologiques d'attribution de l'hormone pour sélectionner des patients parmi les dossiers médicaux présentés. A partir de 1983, l'attribution des traitements hGH a été étendue aux patients atteints de déficits hormonaux partiels.

- **L'institut Pasteur** était chargé de la production de l'hormone dans un délai maximum de 4 mois après la collecte des hypophyses. L'extraction de l'hormone était effectuée en chambre froide inspirée de la méthode de Lowry. Des étapes supplémentaires ont progressivement été ajoutées, incluant une étape de chromatographie d'affinité sur concavaline A et sépharose fixant les glycoprotéines à partir de 1979, et une étape de traitement par urée 8M à partir de 1985. Un mélange monomère/dimère (75/25) était produit après ces différentes étapes, puis seule la fraction monomérique a été utilisée à partir de 1984. Des industries pharmaceutiques ont également participé à la fabrication d'hormones, dont la majorité fournissait principalement du monomère (Serono, Novo-Nordisk, Kabivitrum).
- **La pharmacie centrale des hôpitaux (PCH) de l'assistance publique de Paris** assurait le conditionnement du produit final livré sous forme de poudre. La PCH procédait au conditionnement de l'hormone en ampoules injectables et effectuait des contrôles d'efficacité biologique et de pyrogènes. Elle était également chargée de la distribution des ampoules soit directement aux particuliers, soit par l'approvisionnement régulier des pharmacies hospitalières partout en France.
- **La caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs**, le dernier acteur, s'occupait du financement des traitements.

En 1984, le premier cas de MCJ iatrogène après un traitement par hormone de croissance hypophysaire d'origine humaine a été décrit aux États-Unis (Koch, Berg et al. 1985). Plusieurs cas similaires ont ensuite été recensés aux États-Unis et au Royaume-Uni, puis rapidement partout dans le monde. Le pays le plus touché a été la France avec 123 cas au total, le dernier étant décédé en 2021, plus de 35 ans après avoir reçu des lots à risque. Le rapport de 1992 de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) a mis en évidence plusieurs facteurs pouvant expliquer le risque élevé de contamination, à commencer par la collecte des hypophyses issues principalement de patients décédés dans les services de neurologie incluant des patients âgés plus susceptibles d'être atteints de démences, le prélèvement des hypophyses par ponction trans-sphénoïdale sans autopsie, tout comme l'utilisation d'un même bocal contenant plusieurs prélèvements. De plus, les délais d'acheminement des hypophyses et des résultats des examens neuropathologiques n'étaient pas toujours compatibles. La cause du décès du patient dont l'hypophyse avait été prélevée n'était donc pas toujours connue avant l'extraction de l'hormone. L'importation d'hypophyses humaines des pays de l'Est a constitué aussi un risque puisqu'aucun contrôle réel n'était effectué. Les étapes d'extraction de

l'hormone, en particulier la production d'un mélange monomère/dimère ayant eu lieu de 1977 à 1984 pouvait être responsable d'une augmentation du risque de contamination. En effet, la fraction dimère correspondant à 25% du mélange (selon la méthode utilisée par l'institut Pasteur) pouvait co-purifier avec la PrP^{res}.

Des modèles animaux ont permis d'estimer l'infectiosité résiduelle de chaque étape de fabrication de l'hormone de croissance selon les différentes méthodes utilisées par les industries pharmaceutiques et l'institut Pasteur. L'étude de l'équipe de Taylor et Fraser de 1985 a montré qu'il n'existait plus d'infectiosité après les deux étapes de chromatographie de la méthode de Lowry (Taylor, Dickinson et al. 1985). Cependant, des études ont plus tard montré que l'infectiosité pouvait persister après le passage sur colonne échangeuse d'ions et sur colonne d'affinité concavoline A et sépharose. Elles ont aussi mis en évidence une diminution des titres infectieux grâce au traitement par l'urée 6M et 8M sans qu'une élimination totale ait été démontrée (Dormont, Deslys et al. 1989, Pocchiari, Peano et al. 1991). Il semblerait donc que les méthodes d'extraction et de traitement utilisées avant 1985 n'étaient pas suffisantes pour éliminer totalement l'agent infectieux.

Des études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence la période de traitement la plus à risque des cas français qui concernaient les lots produits entre 1983 et 1985 (Huillard d'Aignaux, Alperovitch et al. 1998), une estimation de la période d'incubation (comprise en moyenne entre 9 et 10 ans, et 95% des cas attendus entre 15 et 16 ans) (Huillard d'Aignaux, Costagliola et al. 1999), et l'identification des lots à risque (Peckeu, Brandel et al. 2018). Cette dernière étude a identifié 4 catégories de risque liées aux lots de hGH et a révélé un effet du sexe sur la susceptibilité à la MCJ sans qu'une différence d'exposition ait été montrée. Cette étude a aussi mis en évidence une relation entre la dose d'hormone de croissance reçue, la répétition des injections, et le risque de survenue de la maladie. Le nombre de doses reçues influence également la période d'incubation au cours des MCJ iatrogènes secondaires aux traitements par hormones de croissance, tout comme l'âge de début du traitement et le génotype au codon 129. En effet, les patients traités à un âge plus tardif (après 10 ans) développeraient la maladie plus précocement et la période d'incubation des individus hétérozygotes au codon 129 était plus longue que celle des homozygotes (Peckeu, Brandel et al. 2020).

Les hypophyses d'origine humaine ont également été utilisées pour extraire des gonadotrophines pituitaires (hGN) dans le but de traiter l'infertilité féminine. Le premier cas de MCJ lié à ces injections a été décrit en 1990 chez une patiente australienne de 44 ans, traitée

13 ans auparavant (Cochius, Hyman et al. 1992). Au total, parmi les 1589 femmes ayant reçues des injections de hGN, 4 ont développé une MCJ (Brown, Preece et al. 2000). Toutes avaient été traitées en Australie suggérant qu'une seule contamination était à l'origine de ces cas.

Enfin, des cas de transmissions de la vMCJ par voie périphérique ont été rapportés au Royaume-Uni. L'analyse épidémiologique de la médecine transfusionnelle a retracé 67 receveurs de transfusion sanguine issus de 18 donneurs diagnostiqués vMCJ à posteriori, parmi lesquels 3 cas de vMCJ ont été identifiés (Urwin, Mackenzie et al. 2016). Le premier cas anglais a été rapporté en 2003. Il est tombé malade 6,5 ans après avoir été transfusé par des culots globulaires non déleucocytés. Le donneur était décédé un peu plus de 3 ans après le don (Llewelyn, Hewitt et al. 2004, Peden, Head et al. 2004). Deux autres cas ont par la suite été signalés. Ils avaient reçu des culots globulaires non déleucocytés d'un même donneur (Editorial team 2007). Enfin, un cas préclinique a été identifié en 2004 après avoir reçu un don de sang provenant d'un patient décédé de la vMCJ 18 mois après le don. Le receveur est décédé d'une maladie non neurologique 5 ans après la transfusion. L'analyse immunohistochimique a révélé la présence de protéine prion anormale typique de la vMCJ dans les tissus lymphoïdes, mais pas dans les tissus cérébraux.

Notons que les résultats de la détection de la PrP^{sc} dans le plasma par PMCA chez les donneurs français en incubation de la vMCJ sont compatibles avec les cas de transmission transfusionnelles britanniques (Bougard, Brandel et al. 2016).

3) La variante de la MCJ

L'émergence de l'ESB au Royaume-Uni en 1985 (Wells, Scott et al. 1987) et la mise en évidence d'une transmission de l'agent ESB à d'autres espèces animales (chats domestiques, puis autres félins et bovidés) ont conduit différents pays européens à créer un réseau européen de surveillance active des ESST humaines en 1993, l'EuroCJD. La capacité de l'agent de l'ESB à franchir la barrière d'espèce faisait craindre la possibilité d'un passage à l'Homme. Le but de l'EuroCJD était donc de comparer les incidences des différentes formes d'ESST humaines et de détecter une augmentation de ces incidences. C'est en 1995 que deux cas de MCJ sont observés au Royaume-Uni, affectant des personnes anormalement jeunes (16 et 18 ans) sans aucun facteur de risque spécifique connu (pas d'histoire familiale ou médicale, ni de mutation ou d'insertion sur le gène *PRNP*) (Bateman, Hilton et al. 1995, Britton, al-Sarraj et al. 1995).

L'apparition d'autres cas de MCJ atypiques (patients jeunes, manifestations cliniques différentes de la sMCJ, nouveau profil neuropathologique) au Royaume-Uni, pays le plus touché par l'épidémie d'ESB, ont poussé les Britanniques à annoncer en 1996 l'émergence d'une nouvelle forme de MCJ, appelée la variante de la MCJ (vMCJ). Cette annonce est à l'origine de la première « crise de la vache folle » (Will, Ironside et al. 1996). Le premier cas de vMCJ en dehors du Royaume-Uni est français et est rapporté cette même année chez un patient de 26 ans (Chazot, Broussolle et al. 1996).

Les arguments épidémiologiques (apparition des cas humains, 10 ans après l'apparition de l'ESB dans le pays le plus touché par cette maladie animale, plus jeunes que les cas habituellement observés de sMCJ) et expérimentaux ont rapidement permis de confirmer le lien entre cette nouvelle forme de MCJ et l'épidémie d'ESB. En effet, les expériences d'inoculation intracérébrale de macaques par l'agent de l'ESB ont d'abord montré, comme cela était observé dans les cas humains de vMCJ, l'existence de plaques florides dans le cerveau des animaux (Lasmez, Deslys et al. 1996). La comparaison des analyses par western-blot des protéines prions responsables de la vMCJ et de l'ESB a ensuite permis de mettre en évidence des profils de migration électrophorétique identiques (type 2B ou type 4 selon la classification utilisée) (Collinge, Sidle et al. 1996). Enfin, les similitudes entre les agents responsables de la vMCJ et de l'ESB décrites pour les durées d'incubation, les profils lésionnels et les caractéristiques de transmission observées à partir de modèles murins étaient autant d'arguments en faveur d'une souche unique responsable des deux maladies (Bruce, Will et al. 1997, Ritchie, Boyle et al. 2009).

Au total depuis 1995, 233 cas ont été rapportés dans le monde. Parmi ces cas 228 sont des cas « primaires » liés à l'alimentation, 3 cas britanniques sont post-transfusionnels et 2 cas français sont liés à des accidents professionnels. Le pays le plus touché est le Royaume-Uni avec 178 cas, suivi de la France qui compte 29 cas ([EuroCJD](#)). La majorité des cas recensés dans chaque pays sont considérés comme ayant été exposés directement dans le pays dans lequel la maladie s'est déclarée. Il existe quelques exceptions, dont la plupart avaient vécu au Royaume-Uni (2 patients américains ayant vécu plus de 6 mois au Royaume-Uni entre 1980 et 1996, un canadien et un irlandais). Au Japon, un seul cas a été rapporté en 2004 chez un patient ayant séjourné quelques jours au Royaume-Uni, deux ans avant le pic de l'épidémie d'ESB. Il s'agit du seul cas pour lequel l'infection a été attribuée à un séjour aussi court au Royaume-Uni

(Shinde, Kunieda et al. 2009). La contamination par voie alimentaire est l'hypothèse la plus probable pour expliquer cette transmission. Concernant les cas recensés en dehors du Royaume-Uni, il a été montré que la contamination avait probablement eu lieu à partir de dérivés bovins importés du Royaume-Uni, en particulier entre 1980 et 1996, et qu'il existait un lien entre le niveau d'importation et le nombre de vMCJ observé dans le pays importateur (Sanchez-Juan, Cousens et al. 2007). En France, le pic d'importations a été atteint en 1994 (augmentation entre 1985 et 1995), ce qui explique le décalage de 5 ans entre le pic de l'épidémie de vMCJ observé en 2000 au Royaume-Uni, et en 2005 en France (Chadeau-Hyam, Tard et al. 2003, Brandel, Heath et al. 2009).

Au début de l'épidémie, des études statistiques de prédiction ont estimé le nombre de cas de vMCJ attendu en se fondant sur trois paramètres : le nombre de cas observés, la date d'infection, et la période d'incubation. La date précise d'exposition des patients n'étant pas connue, la période d'incubation a été estimée (entre 15 et 20 ans) à partir d'une période d'exposition évaluée entre 1980 et 1995 (Cooper, Bird et al. 2000, Valleron, Boelle et al. 2001, Chadeau-Hyam, Tard et al. 2003). Ainsi, selon ces études, le nombre de cas ne devait pas dépasser 600 au Royaume-Uni, et 33 en France (Cousens, Vynnycky et al. 1997, d'Aignaux, Cousens et al. 2001, Valleron, Boelle et al. 2001, Chadeau-Hyam and Alperovitch 2005). Le dernier cas rapporté lié à une contamination par voie alimentaire datant de 2014 pour la France, et la nette diminution de nombre de cas au Royaume-Uni depuis 1999, laissent supposer que la grande majorité des cas primaires de vMCJ s'est déjà déclarée et que le nombre de cas de vMCJ à venir sera limité. Il convient tout de même de rester prudent en raison de la capacité de l'agent de la vMCJ à s'accumuler dans les tissus périphériques (Head, Ritchie et al. 2004), pouvant être à l'origine de contaminations accidentelles, notamment par voie sanguine, comme cela a été discuté dans la partie précédente. Plus particulièrement, parmi les 4 cas britanniques de vMCJ contaminés par transfusion sanguin, le cas préclinique (accumulation de PrP^{sc} retrouvée uniquement dans les organes lymphoïdes sans manifestation clinique de vMCJ) était hétérozygote au codon 129 du gène *PRNP*, contrairement à tous les cas de vMCJ rapportés à l'époque dans le monde (Peden, Head et al. 2004). En 2016, un autre patient hétérozygote, ayant déclaré la maladie, a été décrit au Royaume-Uni, soulignant la possibilité d'une deuxième vague d'épidémie de vMCJ touchant les patients hétérozygotes qui auraient une période d'incubation plus longue que les homozygotes comme cela a été observé dans le Kuru et la hGH-iMCJ (Brandel, Preece et al. 2003, Collinge, Whitfield et al. 2006, Peckeu, Brandel et al. 2020).

L'inquiétude quant à la transmission accidentelle de la vMCJ réside donc dans l'existence potentielle de porteurs sains dans la population générale pour lesquels la protéine prion anormale n'aurait pas encore atteint le cerveau. En effet, une étude ayant examiné plus de 30 000 appendices issus de la population britannique a estimé que près d'une personne sur 2000 au Royaume-Uni pouvait être porteuse asymptomatique de l'agent de la vMCJ (Gill, Spencer et al. 2013). Plus récemment, l'utilisation de la PMCA (permettant l'amplification de très faibles quantités de PrP^{sc} circulant notamment dans le sang) a montré qu'il était possible de détecter de la PrP anormale dans le plasma de patients vMCJ en phase pré-symptomatique, soulignant le risque de transmission de l'agent de la vMCJ par transfusion sanguine à partir de donneurs asymptomatiques (Bougard, Brandel et al. 2016).

En France, une patiente de 33 ans est décédée d'une vMCJ certaine en 2019 et la particularité de ce cas était liée à son histoire professionnelle. En effet, la patiente avait travaillé dans un laboratoire menant des recherches sur les prions. Après investigation, il s'est avéré qu'elle s'était piquée avec une pince à bouts pointus 7,5 ans avant l'apparition de ses symptômes en manipulant des coupes de cerveaux de souris transgéniques surexprimant la PrP humaine et infectées par une forme d'ESB adaptée au mouton. La patiente étant née au début de l'épidémie d'ESB, la possibilité d'une contamination par voie orale, comme pour les 27 autres cas français, ne pouvait être totalement exclue. Néanmoins, une exposition professionnelle était vraisemblable chez cette patiente compte-tenu du décalage dans le temps entre ce cas et les derniers cas rapportés de vMCJ en France (dernier cas en 2014) et de la période d'incubation (7,5 ans entre l'accident d'exposition et les premiers symptômes) compatibles avec les périodes d'incubation observées dans les cas de transmission périphérique par voie sanguine (Brandel, Vlaicu et al. 2020). Cette hypothèse a malheureusement été renforcée avec la survenue en 2021 d'un nouveau cas de vMCJ chez une patiente de 67 ans, ayant également travaillé dans un laboratoire menant des recherches sur les prions et ayant également été victime d'un accident d'exposition (coupure avec une lame de microtome ayant servi à couper un tissu contaminé par l'agent de l'ESB) une quinzaine d'années avant que la maladie ne se déclare. De manière troublante, le dernier cas de vMCJ italien décédé en 2016 est survenu chez une pathologiste qui avait manipulé des prélèvements contaminés par la souche bovine (Brandel, Vlaicu et al. 2020). Les trois derniers cas de vMCJ en dehors du Royaume-Uni ont donc concerné des patients ayant été exposés professionnellement à l'agent de l'ESB/vMCJ.

C. La MCJ sporadique

La MCJ sporadique, décrite pour la première fois en 1920 puis en 1921 (Creutzfeldt 1920, Jakob 1921) est la forme la plus fréquente des maladies à prions humaines, représentant plus de 80% des cas. C'est également la seule forme pour laquelle l'étiologie n'est pas connue à ce jour. Seule l'influence de quelques facteurs tels que le génotype au codon 129 du gène *PRNP*, l'âge et le sexe sur la survenue de la maladie a été mise en évidence. Les deux hypothèses étiologiques, celle d'une origine endogène et celle d'une origine exogène restent possibles. La deuxième hypothèse a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques ces dernières décennies pour tenter de dégager des facteurs de risques potentiels associés à la survenue de cette pathologie rare, sans qu'une réponse claire n'ait pu être apportée. L'une des contraintes réside dans la rareté de la pathologie rendant difficile la réalisation d'analyses suffisamment puissantes.

1) Études d'incidence/mortalité

La MCJ sporadique a une incidence annuelle généralement comprise entre 1 et 2 cas par million d'habitants selon les pays (inférieure à 1 dans certains pays). A noter que le taux d'incidence et le taux de mortalité sont quasiment identiques en raison de la rapidité d'évolution de la maladie (7 mois en moyenne) et l'évolution toujours fatale des ESST. Nous parlerons donc d'incidence ou de mortalité en fonction des études citées.

Pays	Période d'estimation	Taux de mortalité moyen
Allemagne	1993-2020	1,31
Australie	1993-2020	1,34
Autriche	1993-2020	1,60
Belgique	1997-2020	1,14
Canada	1994-2020	1,13
Chypre	1995-2018	1,04
Danemark	1997-2020	1,42
Espagne	1993-2020	1,24
Estonie	2004-2017	0,32
Finlande	1997-2020	1,42
France	1993-2020	1,60
Grèce	1997-2010	0,62
Hongrie	1997-2018	1,07
Irlande	1996-2020	1,09
Islande	1997-2018	0,32
Israël	1993-2012	0,71
Italie	1993-2020	1,49
Lettonie	2002-2012	0,24

Malte	2012-2018	0,00
Norvège	1995-2020	1,04
Pays-Bas	1993-2020	1,28
Pologne	2002-2011	0,34
Portugal	1997-2012	0,72
République Tchèque	2000-2020	1,23
Royaume-Uni	1993-2020	1,29
Slovaquie	1993-2020	0,90
Slovénie	1993-2020	1,53
Suède	1997-2020	1,47
Suisse	1993-2018	1,73

Taux de mortalité moyens de la sMCJ par pays disposant d'un système de surveillance épidémiologique (par million d'habitants et par an) ([EuroCJD](#))

a. Systèmes de surveillance et taux de mortalité au cours du temps

Une surveillance épidémiologique a été mise en place dans plusieurs pays du monde. Le fonctionnement des réseaux de surveillance est variable selon les pays même s'ils appliquent pour la majorité les critères diagnostiques définis par l'EuroCJD ayant évolué au cours du temps (partie I). En France par exemple, la réalisation d'une RT-QuIC en cas de suspicion de MCJ n'est faite que dans certains cas (formes atypiques, patients en réanimation, protéine 14-3-3 ininterprétable du fait d'une pathologie associée, atypie clinique, etc...) (Brandel, Grznarova et al. 2018) alors que dans d'autres pays (comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne), il s'agit d'une technique réalisée de manière systématique à chaque suspicion. De même, les neurologues membres du réseau de surveillance britannique se déplacent dans tout le pays afin de rencontrer les cas suspects, ce qui n'est pas le cas en France. Il existe aussi des différences quant au consentement des patients pour la récolte des données à visée scientifique ou de surveillance. Ainsi, en Allemagne et en Italie, un consentement est nécessaire contrairement à la France où la surveillance est considérée comme une activité de santé publique (Watson, Hermann et al. 2022). Seules les demandes d'analyses génétiques et d'autopsies à visée de recherche doivent être accompagnées d'un consentement signé par le patient ou la personne de confiance désignée par le patient.

Dans tous les pays où une surveillance épidémiologique existe, une tendance à l'augmentation du taux de mortalité au cours du temps semble être observée (Figure 18) (Puopolo, Ladogana et al. 2003, Ladogana, Puopolo et al. 2005, Doi, Yokoyama et al. 2007, Heinemann, Krasnianski et al. 2007, Stoeck, Hess et al. 2008, Sun, Liu et al. 2020, Uttley, Carroll et al. 2020). L'un des facteurs permettant d'expliquer cette augmentation du taux de

mortalité est l'amélioration des critères diagnostiques et la meilleure identification des cas (Uttley, Carroll et al. 2020). En effet, il a été montré qu'il existait un lien fort entre l'intensité de la surveillance dans un pays et l'incidence de la sMCJ rapportée (Klug, Wand et al. 2013). L'étude suisse de l'équipe de Stoeck, qui a comparé les incidences de deux périodes d'étude (première période de 1996 à 2000, incidence = 1,3 par million par année ; deuxième période de 2001 à 2004, incidence = 2,3 par million par année), a montré que la période avec le taux d'incidence le plus élevé comptait plus de cas atypiques de sMCJ (comprenant des sous-types plus rares). D'après les auteurs, ceci pourrait s'expliquer par une amélioration des techniques d'imagerie permettant de mieux détecter ces cas plus rares et atypiques, ce qui serait à l'origine de l'augmentation de l'incidence de la sMCJ observée dans le pays.

Cependant, l'amélioration de l'identification des cas (typiques et atypiques) n'est peut-être pas le seul facteur influençant la mortalité par MCJ sporadiques, et il se pourrait qu'une augmentation réelle du taux de mortalité existe en parallèle.

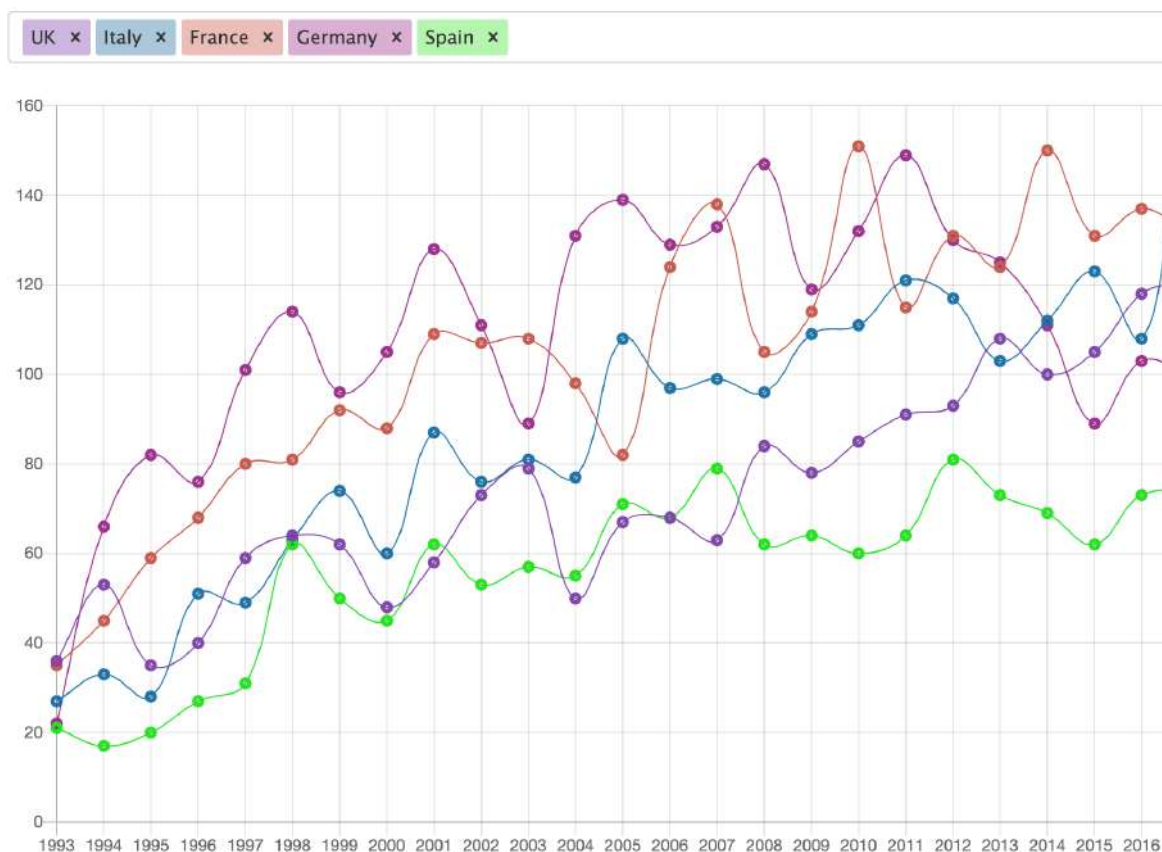


Figure 18. Nombre de décès avec un diagnostic de MCJ sporadique probable ou certain dans plusieurs pays membres du réseau EuroCJD. Données de 1993 à 2016 ([EuroCJD](#))

b. Taux de mortalité en fonction de l'âge

L'âge est un facteur lié à la survenue de la MCJ sporadique. L'âge moyen au décès des patients est de 70 ans selon les données du RNS-MCJ. Il existe très peu de cas chez les individus jeunes et une augmentation du taux de mortalité est observée à partir de 50 ans. Les taux de mortalité les plus élevés sont décrits chez les personnes âgées de 60 à 79 ans. Après 80 ans, il existe une diminution importante de la mortalité. Ces observations sont rapportées dans tous les pays disposant d'une surveillance épidémiologique (Will, Alperovitch et al. 1998, Ladogana, Puopolo et al. 2005). Plus spécifiquement, le pic de mortalité est observé pour le groupe d'âge 60-69 ans au Royaume-Uni (données de 1970 à 1996) et en Chine (Cousens, Zeidler et al. 1997, Gao, Shi et al. 2011). En Allemagne, au Japon, aux États-Unis, au Canada et à Taiwan, le taux de mortalité le plus élevé est observé chez les 70-79 ans (Heinemann, Krasnianski et al. 2007, Holman, Belay et al. 2010, Nozaki, Hamaguchi et al. 2010, Coulthart, Jansen et al. 2015, Nishimura, Harada et al. 2020, Sun, Liu et al. 2020).

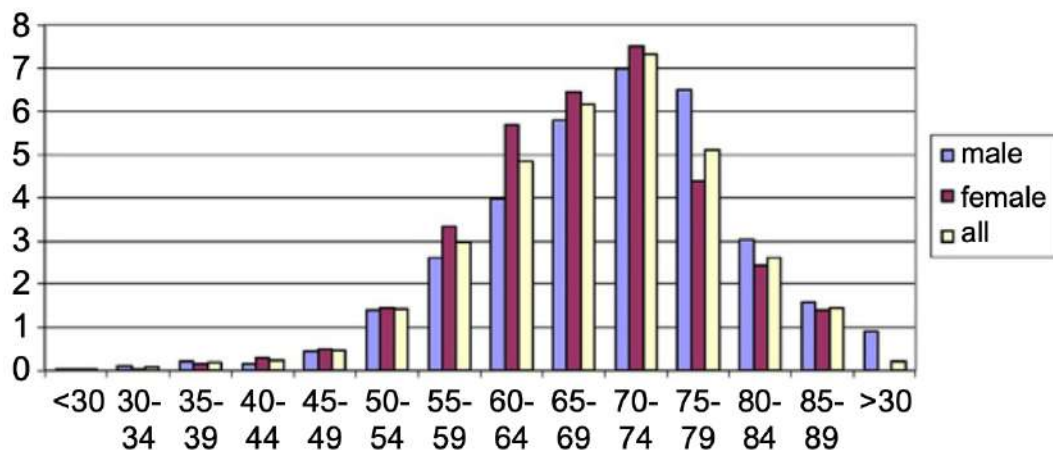


Figure 19. Taux de mortalité par sMCJ en fonction de l'âge et du sexe. Données de 1993 à 2002 pour la France, le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie, les Pays-Bas et la Slovaquie. Données de 1997 à 2002 pour l'Australie, l'Autriche, le Canada, l'Espagne et la Suisse (Ladogana, Puopolo et al. 2005).

Le déclin observé chez les personnes les plus âgées dans toutes les populations n'a pas d'explication claire à ce jour. De plus, selon certaines études, le taux de mortalité spécifique de l'âge est différent entre les hommes et les femmes.

c. Taux de mortalité en fonction du sexe

La plupart des études descriptives mettent en évidence une incidence de la MCJ sporadique plus importante chez les femmes que chez les hommes. Toutefois, une étude a rapporté un taux de mortalité annuel ajusté sur l'âge plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Holman, Belay et al. 2010). Une autre étude décrit une surreprésentation significative d'hommes atteints de MCJ sporadique sur une période donnée seulement (2001-2004). L'analyse de la distribution homme/femme selon le sous-type de sMCJ sur cette période montre une surreprésentation des cas MV2 et VV2 chez les hommes (70% d'hommes contre 30% de femmes) contrairement aux patients MM1 (Stoeck, Hess et al. 2008).

Les études de Jager *et al.* (Caks Jager, Popovic et al. 2018) en Slovénie, Coulthart *et al.* (Coulthart, Jansen et al. 2015) au Canada et Lu *et al.* (Lu, Sun et al. 2010) à Taiwan ne retrouvent pas de différence significative entre les femmes et les hommes. L'étude canadienne montre également une distribution par âge identique entre les deux sexes. Dans l'étude taiwanaise, le groupe d'âge pour lequel le pic de mortalité est observé diffère selon le sexe : 60-69 ans chez les hommes et 70-79 ans chez les femmes.

Au Japon, une augmentation du taux de mortalité avec l'âge entre 50 et 74 est mise en évidence de manière plus marquée chez les femmes que chez les hommes (pour la période 1979-2004) (Doi, Yokoyama et al. 2007). En revanche, une étude plus récente, s'appuyant sur la période 2005-2014, a montré une augmentation significative du taux de mortalité ajusté sur l'âge au cours du temps uniquement chez les hommes à l'aide d'une « *joinpoint regression* » (calcul du pourcentage annuel moyen de changement de taux) (Nishimura, Harada et al. 2020).

L'effet du sexe sur la survenue de la MCJ sporadique semble donc être lié à d'autres facteurs tels que la population d'étude, l'âge, la période d'étude, ou encore le sous-type moléculaire.

2) Hypothèse d'une origine endogène de la sMCJ

L'hypothèse d'une origine endogène de la forme sporadique des maladies de Creutzfeldt-Jakob a été évoquée notamment par Stanley Prusiner. Il a proposé que le changement de conformation de la PrP pourrait être lié soit à une mutation somatique du gène *PRNP*, soit à une conversion spontanée de la PrP^c en PrP^{sc} qui serait un événement stochastique et rare (Prusiner 1989). Ces deux hypothèses reposent principalement sur le fait qu'aucune étude n'a réussi à ce jour à montrer que la MCJ sporadique pourrait être secondaire à une contamination à partir d'une autre forme d'ESST qu'elle soit animale ou humaine (Prusiner

1998). Le phénomène de nucléation spontanée pourrait être favorisé par le processus de vieillissement, résultant par exemple d'une diminution avec l'âge de l'efficacité des mécanismes de protéostase. Toutefois, cette possibilité n'est pas cohérente avec la diminution du taux de mortalité par MCJ sporadique observée chez les patients les plus âgés (à partir de 80 ans). De plus, même si l'hypothèse d'une conversion spontanée de la PrP^c en PrP^{sc} était admise, il n'est pas exclu que cette conversion soit induite par des facteurs environnementaux « non-prion ».

3) Hypothèse d'une origine exogène de la sMCJ

La deuxième hypothèse pouvant expliquer l'origine de la MCJ sporadique est celle de l'existence d'un ou plusieurs facteurs de risque exogènes qui influenceraient sa survenue. De nombreuses études, en particulier des études cas-témoins ont été menées pour tenter d'identifier ces facteurs. Des études de la distribution géographique des cas de sMCJ (études de clusters) ont également apporté leur contribution au débat. Parmi les risques étudiés, notamment à l'aide de modèles expérimentaux, le potentiel zoonotique des ESST animales (en dehors de l'ESB classique) a fait l'objet de nombreuses études de transmission.

a. Études cas-témoins

La recherche d'arguments en faveur de facteurs de risques liés à la survenue de la MCJ sporadique a été menée principalement à l'aide d'études cas-témoins qui sont des études statistiques rétrospectives ayant pour but de mettre en évidence des facteurs pouvant influencer la survenue d'une maladie en comparant la fréquence d'une exposition passée à ces facteurs de risque potentiels entre deux groupes d'individus (un groupe de sujets atteints par la maladie étudiée et un groupe de sujets non atteints). Ces études ont examiné un certain nombre de facteurs de risque possibles, en particulier environnementaux et médicaux.

Les facteurs environnementaux analysés diffèrent selon les études et incluent l'exposition à des animaux (de compagnie, d'élevage), à des pesticides, au stress, et également l'étude des habitudes alimentaires et des intoxications (tabac, drogues), l'étude du lieu de vie, et des facteurs de risques professionnels éventuels.

Les habitudes alimentaires ont majoritairement été analysées et plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque de MCJ sporadique associée à la consommation de divers

aliments. L'étude américaine de l'équipe de Davanipour de 1985 (Davanipour, Alter et al. 1985) a examiné un grand nombre de produits alimentaires et a identifié une consommation significativement plus importante chez les patients de certains types de viandes (majoritairement à base de porc), une consommation plus importante de viande saignante, d'huîtres et palourdes crues. Parmi la consommation d'abats, celle de foie était associée à un excès de risque de sMCJ contrairement à la consommation de cervelle. Plus récemment, une nouvelle étude de la même équipe a été menée, incluant un nombre de cas et de témoins plus important. Les résultats étaient similaires entre les deux études (Davanipour, Sobel et al. 2014). La consommation d'huîtres crues était un facteur de risque mis en évidence aussi dans une des premières études cas-témoins (Bobowick, Brody et al. 1973). Une étude de 1998 incluant des données de 6 pays européens (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas et Grande-Bretagne) mettait en évidence un risque plus élevé lié à la consommation de viande crue et de cervelle (van Duijn, Delasnerie-Laupretre et al. 1998). En revanche, d'autres études cas-témoins ayant évalué les habitudes alimentaires n'ont pas mis en évidence de produit alimentaire associé à un risque de survenue de la sMCJ (Kondo and Kuroiwa 1982, Harries-Jones, Knight et al. 1988, Ruegger, Stoeck et al. 2009). Une méta-analyse rassemblant les études de Bobowick *et al.*, Kondo *et al.*, Harries-Jones *et al.* et l'étude de 1985 de Davanipour *et al.* a été conduite afin d'analyser à nouveau les données brutes. Aucun excès de risque significatif pour les cas de MCJ n'a été observé en lien avec la consommation de viande, en particulier les produits à base d'organes incluant le système nerveux central (Wientjens, Davanipour et al. 1996).

Lors de ces études cas-témoins, d'autres facteurs environnementaux ont été explorés. Ainsi, l'exposition à un évènement de vie stressant (décès de proches, évènements liés au travail comme un licenciement, problèmes familiaux graves, etc.) semblait être un facteur de risque associé à la survenue de la MCJ (Brandel and Delasnerie-Laupretre 1997). Plus précisément, il a été observé une proportion significativement plus importante de cas par rapport aux témoins ayant subi un stress important dans les 6 mois avant l'apparition des premiers symptômes (Laske, Gefeller et al. 1999). Selon cette dernière étude, la survenue d'évènements stressants pourrait influencer également la progression de la maladie.

L'équipe de Harries-Jones a observé un risque significativement plus élevé chez les patients ayant été en contact avec certains animaux de compagnie dont les chats et les furets (Harries-Jones, Knight et al. 1988). De plus, les auteurs ont montré que la consommation

d'alcool était moins fréquente chez les cas que chez les témoins. Selon eux, cela s'explique par le fait que l'alcool constitue un facteur de risque d'admission à l'hôpital pour d'autres causes. Une exposition plus fréquente des cas aux produits en cuir et à des engrais constitués de sabots et cornes a été rapportée dans une étude (van Duijn, Delasnerie-Laupretre et al. 1998). En revanche, l'étude de Ruegger *et al.* n'a pas trouvé de différence significative d'exposition à ces produits entre les cas et les témoins (Ruegger, Stoeck et al. 2009). Cette dernière étude a par ailleurs montré que les patients atteints de sMCJ avaient plus souvent voyagé à l'étranger incluant un historique de voyage au Royaume-Uni, travaillé dans un laboratoire en présence d'animaux, et avaient plus d'antécédents médicaux (traitements dentaires invasifs, chirurgies, médication, etc.) que les témoins. Il existait aussi une association significative entre le risque de développer une MCJ et le fait de résider ou de travailler dans une ferme ou dans un jardin maraîcher pendant plus de 10 ans d'après Collins et collaborateurs (Collins, Law et al. 1999). Cette équipe a également souligné une augmentation du risque avec le nombre de traitements chirurgicaux encourus avant le début de la maladie.

Les facteurs médicaux et chirurgicaux ont été les facteurs les plus étudiés dans les études cas-témoins. Certaines études ne sont pas parvenues à mettre en évidence de facteurs de risque médicaux ou chirurgicaux associés à la survenue de la sMCJ. Plusieurs équipes ont spécifiquement étudié le risque lié à un antécédent de transfusion sanguine et aucune n'a trouvé une fréquence anormale de transfusion chez les patients MCJ (Kondo and Kuroiwa 1982, Harries-Jones, Knight et al. 1988, Esmonde, Will et al. 1993, van Duijn, Delasnerie-Laupretre et al. 1998, Collins, Law et al. 1999, Hamaguchi, Noguchi-Shinohara et al. 2009, Molesworth, Mackenzie et al. 2011), jusqu'en 2011 où l'équipe de Puopolo a montré un risque significatif de développer une sMCJ associé à une transfusion sanguine ayant eu lieu plus de 10 ans avant le début de la maladie (Puopolo, Ladogana et al. 2011). Cependant, ce résultat n'a jamais été confirmé depuis par une autre étude.

Parmi les autres facteurs médicaux étudiés, l'existence d'un antécédent d'infection respiratoire a été évaluée dans l'étude de Bobowick *et al.* ayant montré que les cas de MCJ avaient une tendance à présenter une affection des voies respiratoires supérieures (type grippe) plus sévère que les témoins, et ce juste avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie (Bobowick, Brody et al. 1973).

D'autres facteurs de risque, plus particulièrement des facteurs chirurgicaux ont été rapportés dans différentes études cas-témoins. En effet, comme mentionné dans la section

précédente, le risque de MCJ semblait augmenter avec un nombre croissant de procédures chirurgicales quelle que soit la région anatomique et la complexité de l'opération (Kondo and Kuroiwa 1982, Collins, Law et al. 1999). Des traumatismes corporels ou des lésions survenus de manière accidentelle ou liés à une intervention chirurgicale ont été identifiés comme facteurs favorisant le développement d'une MCJ dans deux études (Kondo and Kuroiwa 1982, Davanipour, Alter et al. 1985). En outre, l'étude suisse de l'équipe de Ruggier a montré qu'un historique de chirurgie orthopédique, ou ophtalmique après 1980, des visites régulières chez le médecin traitant et la prise régulière de médicaments avaient plus fréquemment été rapportés chez les patients atteints de sMCJ que chez les témoins (Ruegger, Stoeck et al. 2009). Il est intéressant de noter que des facteurs protecteurs sont aussi observés dans cette étude comme un antécédent d'appendicectomie ou d'amygdalectomie (uniquement pour celles réalisées après 1980). L'étude de Ward et collaborateurs de 2002 a elle aussi identifié les antécédents d'appendicectomie ou d'amygdalectomie comme étant moins fréquents chez les cas que chez les témoins (Ward, Everington et al. 2002). Les auteurs ont également mis en évidence des facteurs de risque, en particulier chez les femmes, tels qu'un antécédent d'interventions chirurgicales (indépendant du nombre d'interventions) et de perçage des oreilles. A l'inverse, l'étude de Kondo *et al.* a montré un risque associé à un historique de traumatisme (accidentel ou chirurgical) chez les patients MCJ, qui était significativement différent des témoins uniquement chez les hommes (Kondo and Kuroiwa 1982). Enfin, comme pour les facteurs de risque environnementaux, la méta-analyse réalisée par l'équipe de Wientjens n'a mis en évidence aucun facteur de risque chirurgical associé à la survenue de la MCJ. En revanche, les auteurs ont montré une association significative entre le risque de MCJ et un antécédent de maladie psychiatrique comme dans l'étude d'Harries-Jones *et al.* (inclue dans la méta-analyse) et l'étude de Ward *et al.*

Globalement, les résultats de ces études cas-témoins sont peu homogènes, parfois contradictoires, difficilement reproductibles et n'ont pas permis d'apporter une réponse claire quant aux facteurs de risques associés à la survenue de la MCJ sporadique, qu'ils soient environnementaux ou médicaux/chirurgicaux. Ceci s'explique aisément par la présence de nombreux biais propres aux études cas-témoin, en particulier concernant les différences de conception d'étude :

- Méthode de recrutement des témoins qui diffère d'une étude à l'autre. Certaines études ont recruté leurs témoins parmi des patients hospitalisés dans le même hôpital que les cas

(pour une autre cause), ou via le médecin traitant, d'autres les ont sélectionnés dans la population générale par numérotation téléphonique aléatoire basée sur le registre téléphonique du pays d'étude. Des groupes de témoins ont aussi été choisis parmi les proches des patients (époux/épouses, famille, amis, voisins).

- Évaluation des expositions. Les cas sont représentés par des personnes de confiance puisqu'ils ne sont pas en mesure de rapporter des expositions passées, ou parce qu'ils sont déjà décédés au moment de l'étude. Les témoins eux, sont plus souvent interrogés directement.
- Différences temporelles entre les périodes d'incidence des cas (souvent décédés avant le début de l'étude) et la période de recrutement des témoins qui se fait au moment de l'étude. Les longues périodes d'incubation observées dans les maladies à prions rendent d'autant plus difficile l'évaluation des expositions qui pourraient être très antérieures au début de la maladie.
- Biais d'anamnèse entre les témoins et les cas. Les proches des cas ont plus souvent tendance à se souvenir des expositions dans le but de trouver une explication (biais de classement différentiel).

Ces biais ont été discutés dans deux études s'intéressant aux facteurs de risque chirurgicaux et ont montré qu'au moins une partie de ces biais pourraient être responsables de la variabilité des résultats obtenus (Barash, Johnson et al. 2008, de Pedro Cuesta, Ruiz Tovar et al. 2012). L'équipe de Barash a ainsi souligné l'importance du choix du groupe témoin et indiqué que les études ayant sélectionné des témoins dans la population générale décrivaient une association positive entre le risque de MCJ et l'exposition chirurgicale testée alors que les études ayant recruté des témoins à l'hôpital trouvaient une association négative. Il en est de même pour l'utilisation de mandataire pour les témoins comme pour les cas. Les études qui ont interrogé les témoins directement observaient un risque significativement plus élevé de développer une MCJ chez les personnes ayant subi une intervention chirurgicale tandis que lorsque l'information était obtenue par le biais de personnes de confiance aussi pour le groupe témoin, le risque était réduit. L'équipe de Pedro Cuesta a également mis en évidence l'influence du choix des témoins dans la sensibilité des résultats, ainsi que des différences de période d'évaluation des expositions entre les cas et les témoins, ou encore du biais d'anamnèse présent dans la majorité des études.

Afin de s'amender de certains de ces biais, en particulier ceux liés à l'évaluation des expositions, une équipe a plus récemment évalué l'association entre les interventions chirurgicales et la MCJ sporadique à partir de registres nationaux danois et suédois (obtention des historiques chirurgicaux pour les cas et les témoins). Deux groupes témoins ont été sélectionnés au hasard dans la population générale (un groupe apparié et un non apparié) réduisant ainsi les biais liés à la sélection du groupe contrôle. Les procédures chirurgicales ont été catégorisées par structure anatomique et fenêtres temporelles avant le début des symptômes de la maladie pour les cas, et avant une date d'inclusion définie pour les témoins (périodes à risque couvertes par des fenêtres temporelles identiques entre les cas et les témoins). Ainsi, dans une fenêtre de temps supérieure ou égale à 20 ans avant le début des symptômes (ou la date d'inclusion pour les témoins), il existait un risque plus élevé de MCJ associé à une intervention chirurgicale majeure (en comparaison avec le groupe apparié et le groupe non apparié). Plus précisément, il existait un sur-risque significatif pour les chirurgies gastro-intestinales, gynécologiques, chirurgies des vaisseaux périphériques et du système lymphatique, et chirurgies thoraciques intervenues au moins 20 ans avant le début de la maladie. D'après les auteurs, les délais entre la procédure et la survenue des premiers symptômes étaient réduits lorsque le système nerveux central ou périphérique, ainsi que les muscles squelettiques étaient impliqués (Mahillo-Fernandez, de Pedro-Cuesta et al. 2008, de Pedro-Cuesta, Mahillo-Fernández et al. 2011). Malgré la méthodologie unique utilisée par cette équipe, les résultats restent à interpréter avec précaution et cette étude n'a toujours pas permis d'identifier clairement des facteurs pouvant être à l'origine de la forme sporadique de la MCJ. Il est aujourd'hui encore impossible d'affirmer si cette forme est au moins en partie d'origine exogène.

Facteurs étudiés	Recrutement des témoins	Etudes	Lieu & Période d'étude	Principaux risques mis en évidence (significatifs)
Environnementaux : Exposition Animaux/produits chimiques Régime alimentaire Facteurs professionnels Lieu de vie Stress Intoxications (tabac/drogues)	Patients hospitalisés	Davanipour <i>et al.</i> 1985	USA (1981-83)	Consommation de viandes saignantes / viandes de porc (rôti, jambon, hot-dogs, côtelettes, porc fumé, <i>scrapple</i>) / Agneau rôti / huîtres et palourdes crues / foie
		Harries-Jones <i>et al.</i> 1988	UK (1980-84)	Contact avec chats, furets et autres animaux de compagnie / Consommation d'alcool = facteur protecteur
		Van Duijn <i>et al.</i> 1998	6 pays européens (1993-95)	Consommation de viande crue et cervelle / Exposition à des produits en cuir & fertilisants à base de cornes et sabots
		Brandel <i>et al.</i> 1997	France	Stress majeur au cours de la vie
		Laske <i>et al.</i> 1999	Allemagne (1997-98)	Stress important dans les 6 mois avant le début des symptômes de la maladie
		Ruegger <i>et al.</i> 2009	Suisse (2001-04)	Voyages à l'étranger / Voyages au Royaume-Uni / Travail en laboratoire en présence d'animaux
	Population générale (appels téléphoniques au hasard)	Collins <i>et al.</i> 1999	Australie (1972-97)	Résidence ou travail dans une ferme ou jardin maraîcher pendant plus de 10 ans
		Ruegger <i>et al.</i> 2009	Suisse (2001-04)	Voyages à l'étranger / Voyages au Royaume-Uni / Travail en laboratoire en présence d'animaux
		Davanipour <i>et al.</i> 2014	USA (1991-93)	Consommation de viandes saignantes ou crue / viandes de porc (hot-dogs, saucisses, pepperoni, bologne, salami, estomac/intestin) / Viandes en conserve / foie de volaille / estomac/intestin/foie de bœuf, tissus et organes de bœuf / gésiers
	Conjoints ou famille/amis et voisins	Bobowick <i>et al.</i> 1973	USA & Canada (1966-71)	Consommation de fruits de mer crus (majoritairement huîtres)
		Kondo <i>et al.</i> 1982	Japon (1975-77)	-
		Davanipour <i>et al.</i> 1985	USA (1981-83)	Consommation de viandes saignantes / viandes de porc (rôti, jambon, hot-dogs, côtelettes, porc fumé) / Agneau rôti / huîtres et palourdes crues / foie
			Davanipour <i>et al.</i> 1985	USA

Médicaux/Chirurgicaux : Antécédents médicaux/dentaires Antécédents chirurgicaux Transfusions sanguines	Patients hospitalisés	Harries-Jones <i>et al.</i> 1988	UK (1980-84)	Zona à l'âge adulte / Antécédent de maladie nécessitant un traitement psychiatrique (majoritairement lié à une dépression) / Antécédent de démence dans la famille
		Esmonde <i>et al.</i> 1993	UK (1980-84 & 1990-92)	-
		Van Duijn <i>et al.</i> 1998	6 pays européens (1993-95)	-
		Laske <i>et al.</i> 1999	Allemagne (1997-98)	Tout type de stress (incluant stress médicaux et chirurgicaux) survenant dans les 6 mois avant le début de la maladie
		Hamaguchi <i>et al.</i> 2009	Japon (1999 – 2008)	-
	Population générale (appels téléphoniques au hasard)	Collins <i>et al.</i> 1999	Australie (1972-97)	Procédures chirurgicales (augmentation du risque avec le nombre de procédures)
		Ruegger <i>et al.</i> 2009	Suisse (2001-04)	Traitement dentaire invasif / chirurgie orthopédique / chirurgie ophtalmologique après 1980 / prise médicaments et consultation médecin traitant régulières // appendicectomie & amygdalectomie (après 1980) = facteur protecteur
		Ward <i>et al.</i> 2002	4 pays d'Europe (1993-95) / UK	Antécédent chirurgie (indépendamment du nombre d'interventions) chez les femmes / Perçage des oreilles chez les femmes / Consultations psychiatriques // Appendicectomie & amygdalectomie = facteur protecteur
	Conjoints ou famille/amis et voisins	Bobowick <i>et al.</i> 1973	USA & Canada (1966-71)	Infection des voies respiratoire supérieures avant le début des symptômes
		Kondo <i>et al.</i> 1982	Japon (1975-77)	Traumatismes par accident ou chirurgie chez les hommes
		Davanipour <i>et al.</i> 1985	USA	Prise de tension oculaire / Traumatisme ou chirurgie de la tête, visage, cou / Traumatisme autres parties du corps
	Registres nationaux médicaux et chirurgicaux	Mahillo <i>et al.</i> 2008	Danemark & Suède (1987-2003)	Interventions chirurgicales majeures ≥ 20 ans avant le début des symptômes. Chirurgie de plusieurs parties du corps
		De Pedro Cuesta <i>et al.</i> 2011		

Tableau résumant les études cas-témoins portant sur l'analyse des facteurs de risques environnementaux et médicaux associés à la survenue de la MCJ sporadique. Études classées en fonction de la méthode de recrutement des témoins. Résumé des principaux facteurs de risque mis en évidence (statistiquement significatifs). - = pas de facteur significatif.

b. Études temporelles et spatiales

Études temporelles. L'étude temporelle des cas de MCJ permet également de comprendre les facteurs influençant la survenue de la maladie. Les modèles âge-période-cohorte notamment, permettent d'étudier l'effet de plusieurs variables de temps sur l'évolution du taux de mortalité d'une maladie (partie II des résultats). Cette approche a été appliquée en 2000 en Grande-Bretagne pour étudier l'évolution de la mortalité par MCJ sporadique au cours du temps (1970-1997) (Cohen 2000). L'étude réalisée à partir de 716 patients a permis d'identifier plusieurs facteurs potentiellement responsables de l'augmentation de la mortalité observée : l'amélioration de l'identification des cas (effet période non significatif) et l'influence de facteurs environnementaux (effet cohorte non significatif), qui pourraient être, selon les auteurs, d'origine zoonotique.

Études spatiales. Un autre moyen de mettre en évidence le rôle d'une exposition commune à un facteur environnemental dans la survenue de la maladie est l'étude de la répartition géographique des cas pour détecter la présence éventuelle d'un regroupement. C'est pourquoi quelques équipes ont conduit des études de clusters géographiques des cas de MCJ sporadiques. Le regroupement géographique, s'il est détecté, peut également être le reflet d'une transmission cas par cas, mais cette hypothèse semble peu pertinente, en dehors d'une transmission iatrogène, compte tenu de l'absence de transmission interhumaine connue en conditions naturelles et des périodes d'incubation observées en cas de transmission périphérique.

En France, une étude de cluster a été réalisée en 2002 (D'Aignaux, Cousens et al. 2002). Trois analyses distinctes ont été menées sur une population de 402 patients atteints de MCJ sporadique, chacune utilisant une méthode d'analyse de clusters différente afin de confronter les résultats entre eux. La première méthode avait pour but de détecter de manière globale la présence ou non de clusters (sans précision de localisation). Les deux autres méthodes, s'appuyant sur une statistique de balayage spatial circulaire, étaient celles classiquement utilisées dans les études de clusters : la méthode de Besag-Newell et la méthode de Kulldorff *et al.* (Besag and Newell 1991, Kulldorff 1997).

La méthode de Besag-Newell a permis de détecter 5 clusters possibles (au Nord, à l'Ouest, au centre et au Sud-Ouest du pays). La méthode de Kulldorff n'a identifié qu'un cluster significatif (le plus large identifié par la précédente méthode) dans une petite zone rurale de 4.5km située au Sud de la France et regroupant 3 cas.

Une étude britannique de type cas-témoins s'est aussi intéressée à la distribution géographique des cas par rapport à un groupe témoin et a observé une proximité géographique entre les cas plus importante qu'attendue. Selon les auteurs, la rareté de la MCJ sporadique suggère que l'infection est plus susceptible de provenir d'une exposition commune et répétée, plutôt que d'une transmission directe de cas à cas (Linsell, Cousens et al. 2004).

Dans la région du pays Basque espagnol où l'incidence de la sMCJ observée est la plus haute d'Europe et semble augmenter au cours du temps (incidence annuelle de 2,15 par million d'habitants pour la période 1996-2008 ; incidence annuelle pour l'année 2005 de 3,77 par million d'habitants), l'existence potentielle d'un déterminant environnemental jouant un rôle dans l'étiologie de la sMCJ a été suspectée. Une étude de clusters a ainsi été réalisée pour tester cette hypothèse. Aucun cluster n'a été trouvé dans cette région particulièrement conduisant les auteurs à attribuer l'incidence élevée observée à un niveau plus intense de la surveillance dans cette région (où le système de surveillance est indépendant du reste du pays) (Chamosa, Tamayo et al. 2014). Cette même hypothèse a également été soulevée par une équipe australienne. En effet, un cluster a été identifié dans la région de Nouvelle Galle du Sud où une incidence plus élevée de sMCJ était observée. Des analyses supplémentaires (analyses des taux de recherche de protéine 14-3-3 et taux de suspicions) étaient plutôt en faveur d'une surveillance plus intense dans cette région (Klug, Wand et al. 2009). Cette même équipe a d'ailleurs montré quelques années plus tard qu'il existait en effet une association entre l'intensité de la surveillance dans un pays et l'incidence des maladies à prions (Klug, Wand et al. 2013).

En outre, une étude plus ancienne conduite aussi en Australie avait mis en évidence un cluster dans une ville rurale moyenne (avec un nombre observé significativement supérieur au nombre attendu). Toutefois, ce cluster n'avait pas été trouvé quand l'analyse avait pris en compte tout le pays, montrant que l'occurrence d'un groupe de cette taille pouvait survenir fortuitement (Collins, Boyd et al. 2002).

Plus récemment en Italie, une étude a été conduite en utilisant deux tests pour l'analyse de clusters (méthode de Kulldorff et « *the flexible spatial scan statistic* » (FlexScan) plus appropriée pour détecter des clusters le long des côtes puisqu'elle permet d'appliquer des fenêtres de formes arbitraires non circulaires sur la carte afin de détecter d'éventuels clusters irréguliers et non circulaires). Les deux méthodes ont permis d'identifier un même cluster dans la région des Pouilles avec une significativité limite (0.05) (à partir des données de 1993 à 2014). De plus, les auteurs ont effectué l'analyse par codon 129 et par sous-type de sMCJ et n'ont pas observé de différence significative concernant les caractéristiques au codon 129 et les

sous-types entre les patients du cluster et les patients en dehors du cluster. Après investigation plus poussée de chacun des cas du cluster, aucun facteur environnemental et médical qui pourrait être la source d'une contamination commune dans cette région n'a pu être identifié. D'après les auteurs, la région n'a pas bénéficié d'une meilleure évaluation diagnostique que les autres régions (performance homogène du système de surveillance sur le territoire italien) excluant la possibilité d'une incidence plus élevée due à une surveillance plus intense. Il n'est pas exclu que ce regroupement de cas soit là encore simplement dû au hasard en raison de la survenue de quelques cas d'une maladie rare dans de petites zones géographiques (Puopolo, Catelan et al. 2019).

La méthode « FleXScan » a aussi été appliquée au Japon permettant de mettre en évidence un cluster significatif dans l'Est du pays (Doi, Yokoyama et al. 2008).

Un des biais importants des études de clusters est l'absence d'historique des lieux de résidence des patients tout au long de leur vie. En effet, dans ces études, le lieu pris en compte dans les analyses est souvent le lieu de dernière résidence. Or, compte tenu des longues périodes d'incubation observées dans certaines formes de maladies à prions (jusqu'à 50 ans dans le cas du Kuru), il serait idéalement plus pertinent de connaître tous les lieux occupés par les patients tout au long de leur vie pour déceler toute exposition potentielle qui aurait pu avoir lieu à des moments et des endroits différents (D'Aignaux, Cousens et al. 2002, Puopolo, Catelan et al. 2019).

c. Potentiel zoonotique des ESST animales

Même si certaines études épidémiologiques ne sont pas parvenues à mettre en évidence un sur-risque de développer une MCJ chez les personnes en contact avec les ovins et les caprins (Brown, Cathala et al. 1987, van Duijn, Delasnerie-Laupretre et al. 1998), d'autres, associées à des études expérimentales, ont permis par exemple d'établir rapidement un lien entre l'épidémie d'ESB qui touchaient les troupeaux britanniques et l'émergence d'une nouvelle forme de MCJ au Royaume-Uni (Will, Ironside et al. 1996). Plusieurs études expérimentales ont par la suite été menées afin d'évaluer le potentiel zoonotique de différentes ESST animales et de détecter des liens éventuels avec la forme sporadique de la MCJ.

Souches atypiques d'ESB. En raison de l'épidémie d'ESB, un système de surveillance du cheptel bovin a été mis en place en Europe en 2001 et des souches atypiques d'ESB ont été

découvertes lors de tests de dépistage réalisés chez des bovins âgés asymptomatiques : l'ESB-L, aussi appelée BASE, et l'ESB-H (Biacabe, Laplanche et al. 2004, Casalone, Zanusso et al. 2004). Ces souches avaient des profils phénotypiques différents de la souche classique d'ESB (partie I). La fréquence de ces formes atypiques est relativement faible (ESB-L : 0,35 cas par million de bovins testés ; ESB-H : 0,41 cas) (Biacabe, Morignat et al. 2008). D'un point de vue neuropathologique et moléculaire, il a été mis en évidence que la souche L présentait des plaques amyloïdes et un profil électrophorétique comparables au sous-type MV2 de la sMCJ (Casalone, Zanusso et al. 2004). L'hypothèse que ces souches atypiques pourraient être à l'origine de certains sous-types de sMCJ a alors été émise.

Des études de transmission expérimentale ont été menées pour évaluer le potentiel zoonotique de ces souches atypiques d'ESB, comme cela avait été fait pour la souche classique d'ESB. Ainsi, il a été montré que la souche ESB-L pouvait être transmise par voie intracérébrale à des primates non humains au moins aussi efficacement que la forme classique de l'ESB responsable de la vMCJ. Néanmoins, les plaques amyloïdes, caractéristiques de la souche ESB-L, n'ont pas été retrouvées chez les macaques (contrairement à la souche classique d'ESB qui ne donne pas de plaques chez les bovins, mais en donne chez le macaque). Ceci suggère que la formation de plaques amyloïdes dépend plus de l'hôte que de la souche, remettant en cause l'hypothèse d'un lien entre la souche d'ESB-L et le sous-type MV2 de la sMCJ. En revanche, l'équipe de Comoy a rapporté une signature spécifique de la PrP^{res} des primates infectés par cette souche semblable à celle de certains patients de sous-type MM2 (Comoy, Casalone et al. 2008). La souche ESB-L a également été transmise avec succès à des souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine et ceci sans barrière de transmission contrairement à la souche classique (pour laquelle 3 passages étaient nécessaires pour atteindre un degré de virulence comparable à celui de l'agent de la vMCJ chez ce même hôte) (Béringue, Herzog et al. 2008, Kong, Zheng et al. 2008). En revanche, les souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine n'ont pas développé de signes de la maladie après inoculation par l'agent de l'ESB-H. Cette observation pourrait refléter l'existence d'une barrière de transmission robuste entre l'agent de l'ESB-H des bovins et l'Homme (Béringue, Herzog et al. 2008).

Dans les études *in vitro*, aucune des deux souches ESB-L et ESB-H n'a été amplifiée dans les substrats exprimant la PrP^c humaine des génotypes MM et VV issus de cerveaux humains ou de souris transgéniques (contrairement aux agents de l'ESB-C et de la vMCJ). Selon ces résultats, les cas d'ESB atypiques présenteraient un potentiel zoonotique plus faible que l'ESB classique (Barria, Balachandran et al. 2014).

Souche classique et souches atypiques de tremblante. Un autre risque zoonotique pourrait venir de la tremblante même si pour le moment aucune étude épidémiologique n'a mis en évidence un lien avec les formes humaines. L'incidence de la MCJ sporadique est similaire dans tous les pays du monde, y compris en Australie où aucun cas de tremblante classique n'a été détecté depuis des années, ce qui semble ne pas être en faveur d'un lien entre la tremblante et la sMCJ (Cook, Bingham et al. 2016)

Cependant, des données récentes suggèrent que la barrière de transmission des ovins à l'Homme n'est pas absolue et peut être franchie dans certaines conditions expérimentales. En effet, la transmission par voie intracérébrale d'isolats de tremblante classique à des souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine, ainsi qu'à des primates non-humains a été montrée (Cassard, Torres et al. 2014, Comoy, Mikol et al. 2015). Dans le cas des souris transgéniques, il faut plusieurs passages par la voie intracérébrale pour voir apparaître une transmission. Dans l'étude de Lasmézas *et al.*, les caractéristiques de souches issues de patients MCJ français (sporadiques et iatrogènes) et d'une souche de tremblante française après inoculation à des souris transgéniques étaient similaires. Les profils lésionnels, les durées de transmission, et les propriétés biochimiques étaient comparables. Ceci souligne la possibilité d'une origine commune entre certaines souches d'ESST chez l'Homme et la tremblante (Lasmézas, Fournier et al. 2001).

De plus, comme pour l'ESB, des cas de tremblante atypique ont été rapportés chez des animaux âgés et ce notamment en Australie où il n'y a plus de cas de tremblante classique, avec une prévalence de 5,4 cas pour 100000 cerveaux examinés (Cook, Bingham et al. 2016). Le potentiel zoonotique de ces souches atypiques de tremblante reste incertain à ce jour. En effet, la transmission à des souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine n'a pas été mise en évidence, suggérant un risque zoonotique lié aux souches atypiques de tremblante, s'il existe, plus faible que le risque lié aux formes d'ESB (Wadsworth, Joiner et al. 2013).

Des expériences de transmission à des souris transgéniques sur-exprimant la PrP bovine ont montré que des isolats de moutons atteints de tremblante atypique (TA) pouvaient contenir une souche ESB-C minoritaire, la souche ESB-C devenant majoritaire lors de la transmission à ce modèle (Huor, Espinosa et al. 2019). Une autre étude a également montré qu'une PrP^{sc} ayant les caractéristiques biochimiques de la PrP^{sc} de l'ESB-C pouvait être détectée dans le cerveau de cochons inoculés avec des isolats de TA (Marin, Otero et al. 2021). L'émergence d'une souche d'ESB-C lors de la transmission d'un isolat de la TA à des souris sur-exprimant la PrP porcine a également été suspectée.

La maladie du dépérissement chronique des cervidés (CWD). Le risque zoonotique associé à la CWD reste discuté. A ce jour, aucun argument épidémiologique n'est en faveur d'une contamination de l'Homme par le CWD. En effet, il n'a pas été rapporté un nombre plus important de cas de MCJ, ni de forme atypique de MCJ dans les pays touchés par le CWD (Anderson, Bosque et al. 2007). Néanmoins, le manque de recul temporel rend difficile l'exclusion d'un risque de transmission de l'agent CWD à l'Homme. Les études de transmission expérimentale en sont d'ailleurs la démonstration. La transmission à des souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine ne semblait pas possible jusqu'à une étude récente montrant que les prions CWD pouvaient convertir la PrP^{sc} humaine en PrP anormale en PMCA et que la PrP humaine trans-conformée était infectieuse (Wang, Qin et al. 2021). Certains primates non-humains (les saïmiris) semblent sensibles à l'infection après inoculation par voie intracérébrale (et plus faiblement par voie orale). Aussi, la présence d'une barrière de transmission est soulignée par une réduction de la période d'incubation après un second passage (Marsh, Kincaid et al. 2005, Race, Meade-White et al. 2009). Il se pourrait que les périodes d'incubation soient plus longues chez certains primates non-humains et des études sont toujours en cours afin d'évaluer la capacité de la CWD à franchir efficacement la barrière d'espèce et constituer un risque zoonotique (Hannaoui, Schatzl et al. 2017). Une étude a d'ailleurs récemment apporté des arguments en faveur du potentiel zoonotique du CWD : des souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine inoculées par l'agent de la CWD ont présenté des manifestations cliniques atypiques associées à une infectiosité cérébrale, et de manière surprenante, dans les matières fécales. Les manifestations neuropathologiques étaient quant à elles plus proches de celles observées dans le SGSS chez l'Homme. D'après cette étude, l'agent de la CWD semblerait donc pouvoir infecter l'Homme avec des caractéristiques de transmission et des manifestations cliniques atypiques. Les implications potentielles en termes de santé publique sont importantes en raison notamment des problèmes de détection par les tests diagnostiques usuels de ces formes atypiques, et de la présence de prions infectieux dans les matières fécales (Hannaoui, Zemlyankina et al. 2022).

Outre le risque zoonotique associé à l'agent de la CWD, une diversité de souche a également été relevée dans cette ESST animale. En effet, après l'apparition des premiers cas de CWD rapportés en Europe en 2016, des tests ont été réalisés sur plus de 25000 cervidés permettant d'identifier des cas de CWD atypiques chez des élans et des cerfs en Norvège, Suède et Finlande. Les caractéristiques pathologiques étaient différentes de celles observés chez les

cas d'Amérique du Nord et chez les rennes norvégiens. En revanche, ces cas de CWD atypiques étaient semblables aux souches atypiques d'ESB et de tremblante (apparition sporadique chez des animaux âgés). L'émergence de nouvelles souches de CWD en Europe ne montrant aucun lien avec les souches de CWD observées en Amérique du Nord reste mal comprise. Il semble évidemment important d'évaluer le potentiel zoonotique de ces nouvelles souches de CWD (Tranulis, Gavier-Widen et al. 2021).

OBJECTIFS

Objectifs

La forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob constitue la forme la plus fréquente des cas de maladies à prions chez l'Homme et est caractérisée par différents sous-types moléculaires. Ces sous-types sont définis par le polymorphisme méthionine/valine au codon 129 du gène *PRNP* et par le profil électrophorétique de la PrP^{res}, correspondant à des phénotypes clinico-pathologiques différents. Des études de transmission expérimentale de ces sous-types moléculaires ont permis de définir plusieurs souches de prions responsables de la sMCJ. L'origine de cette forme reste inconnue à ce jour. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, en dehors de la susceptibilité liée au génotype méthionine-méthionine au codon 129, aucun facteur n'a été clairement admis comme étant en lien avec la survenue de la forme sporadique de la MCJ, et ce malgré les différentes études menées dans le but d'évaluer un certain nombre de facteurs de risque exogènes potentiels (spécifiquement les études cas-témoins). En l'absence d'argument formel en faveur d'une origine exogène, seule l'hypothèse d'une maladie endogène, survenant par un changement de conformation spontanée de la protéine prion ou liée à une mutation somatique du gène codant pour la PrP, reste à ce stade envisageable.

Jusqu'à présent, les études réalisées considéraient la MCJ sporadique comme un ensemble uniforme malgré la diversité des souches qui la caractérisent. Dans ce projet de thèse, nous avons donc voulu étudier la question de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en la considérant comme une entité hétérogène, avec pour objectif primaire de mieux comprendre son origine. Ce travail a pu être mené grâce aux données fournies par le réseau national de surveillance des MCJ en place en France depuis plus de 25 ans. Plusieurs approches épidémiologiques ont été appliquées afin de répondre à l'objectif posé et ce travail de thèse s'articule autour de trois parties :

1. La description des données du RNS-MCJ entre 1992 et 2016 permettant l'étude et la caractérisation des différentes formes d'ESST dans la population française, et plus particulièrement de la forme sporadique de la MCJ.
2. L'analyse de la distribution temporelle de la sMCJ en France, toutes souches confondues, puis pour les souches pour lesquelles cette analyse est possible (souches les plus fréquentes).
3. L'étude de la distribution spatiale des cas de MCJ sporadique, toutes souches confondues, puis des souches pour lesquelles cette analyse est possible, dans le but de détecter des clusters géographiques éventuels pour toute ou une partie des MCJ sporadiques.

RESULTATS

I. Article 1: Prospective 25-year surveillance of Creutzfeldt-Jakob diseases in France, 1992 to 2016: a slow waning of epidemics and an increase in observed sporadic forms.

A. Introduction

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est la plus fréquente des ESST humaine et peut se manifester sous plusieurs formes : la forme sporadique de la MCJ (sMCJ), les formes génétiques (gMCJ), et les formes acquises qui incluent les MCJ iatrogènes et la variante de la MCJ (vMCJ) liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine. Il existe deux autres formes d'ESST humaines, le syndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF) qui sont génétiques de transmission autosomique dominante comme la gMCJ.

L'apparition des premiers cas de MCJ iatrogènes après traitement par hormone de croissance (hGH-iMCJ) et l'émergence de la vMCJ dans les années 1990 ont conduit à la mise en place de réseaux de surveillance des maladies à prions en France et dans plusieurs pays afin d'évaluer l'évolution de l'incidence des différentes formes et de détecter l'apparition éventuelle d'une nouvelle forme de MCJ. Grâce à cette surveillance les britanniques ont décrit la vMCJ en 1996 (Will, Ironside et al. 1996), et l'incidence annuelle des ESST a été précisée et est comprise entre 1 et 2 cas par million d'habitants dans les pays des populations comparables à la France. Dans la plupart de ces pays, une augmentation du nombre de cas au cours du temps, notamment des formes sporadiques, semble être observée (Uttley, Carroll et al. 2020), ce qui peut s'expliquer, au moins en partie, par l'amélioration des techniques diagnostiques.

Dans la première partie de ce travail de thèse, nous décrivons les données recueillies en France au sein du réseau national de surveillance des MCJ pendant 25 ans, depuis sa création en 1992, jusqu'en 2016. L'ensemble des cas suspects de maladies à prions ont été inclus permettant d'étudier les caractéristiques démographiques, cliniques, génétiques et moléculaires de chacune des formes. Cette première partie décrit l'évolution des suspicions et étudie les données obtenues par le réseau de surveillance français sur les 25 premières années de son fonctionnement qui n'a pas varié au cours du temps. L'étude des caractéristiques générales des sMCJ dans leur ensemble, a permis de souligner son hétérogénéité phénotypique en fonction du génotype au codon 129 du gène *PRNP*, des différents sous-types moléculaires et de l'âge des patients.

B. Résultats

Article 1 (En cours de soumission)

Title: Prospective 25-year surveillance of prion diseases in France, 1992 to 2016: a slow waning of epidemics and an increase in observed sporadic forms.

Authors: Angéline Denouel¹, Jean-Philippe Brandel^{1,2}, Dominique Salomon³, Laureène Peckeu⁴, Danielle Seilhean¹, Jean-Louis Laplanche^{5,6}, Isabelle Quadrio^{7,8}, Elodie Amar^{5,6}, Stéphane Haik^{1,2}

Affiliations

1 Paris Brain Institute (Institut du Cerveau, ICM), INSERM, CNRS, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne Université, Paris, France.

2 AP-HP, Cellule nationale de référence des Maladies de Creutzfeldt-Jakob, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

3 INSERM, UMR 1153, “Center of research in Epidemiology and Statistics” Paris, France

4 Department of Public Health, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

5 Département de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpitaux Lariboisière-Fernand Widal, Paris, France.

6 INSERM, UMR 1144, “Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie”, Paris, France

7 Neurobiology Laboratory, Biochemistry and Molecular Biology Department, Hôpitaux de Lyon, Lyon, France

8 CNRS UMR5292, INSERM U1028, University of Lyon 1, BioRan, Lyon, Paris

Corresponding author : Angéline Denouel

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83 Boulevard de l’hôpital

Paris 75013

Corresponding author email: angeline.denouel@aphp.fr

Abstract*Background*

Prion diseases are rare and fatal disorders that have repeatedly raised public health concerns in the last decades. An active surveillance network was implemented in France in 1992 and we describe, here, the data collected during 25 years at the national level.

Methods

We included all suspected cases notified from January 1992 to December 2016 and cases who died during the same period with a diagnosis of definite or probable prion disease according to EuroCJD criteria. Demographical, clinical, genetic, neuropathological and biochemical data were collected.

Results

A total of 25676 suspected cases were notified and 2510 were classified as sporadic Creutzfeldt-Jakob (sCJD), 240 as genetic prion diseases, and 157 as acquired prion diseases. An increase in the suspicion number and sCJD cases was observed over time. Younger sCJD patients have different phenotypes related to a distinct sCJD strains distribution. France is the most affected country by iatrogenic CJD after growth hormone treatment and the second most affected by variant CJD related to the agent of bovine spongiform encephalopathy with a slow waning of both epidemics during the observation period.

Conclusion

The epidemiological data obtained in France are reassuring concerning the infectious forms of the disease, demonstrating the effectiveness of the measures taken to limit human exposure to exogenous prions. However, sustaining an active surveillance is needed regarding uncertainties about the future occurrence of vCJD cases, the possible zoonotic potential of chronic wasting diseases in cervids and the increase trend of sCJD observed in France as in other countries.

Keywords: prion diseases; surveillance system; diagnosis; Creutzfeldt-Jakob Diseases

Introduction

Transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) or prion diseases are rare transmissible neurodegenerative disorders caused by a non-conventional agent named prion for “*proteinaceous infectious particle*” [1] formed by assemblies of a misfolded isoform (PrP^{sc}) of the host-encoded cellular prion protein (PrP^c) [2, 3].

Prion diseases are invariably fatal. In humans, they are observed in different forms: sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), acquired forms, also called infectious forms, including iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (iCJD), variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) and kuru, and genetic forms with genetic Creutzfeldt-Jakob disease (gCJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome (GSS) and Familial Fatal Insomnia (FFI), which have autosomal dominant transmission with variable penetrance [4].

Sporadic CJD is the most frequent TSEs in human with 85% of cases. Different sCJD subtypes based on a methionine/valine polymorphism at codon 129 of the prion protein gene (*PRNP*) and the type of PrP^{sc} that accumulates in the CNS have been described [5]. Molecular typing of brain PrP^{sc} protease-resistant core (PrP^{res}) is performed by western-blot after proteinase K treatment. An electrophoretic mobility of the PK-resistant fragment of the unglycosylated form of the prion protein at 21kDa refers to type 1, while type 2A PrP^{res} has an apparent molecular weight of 19kDa [6]. Six molecular subtypes corresponding to different clinico-pathological phenotypes have been isolated: MM1/MV1, VV1, MM2-C, MM2-T, MV2, VV2. Clinical manifestation, profile of brain lesions together with the pattern of PrP^{sc} deposits vary between those molecular subtypes [7].

Inherited forms of prion disease are caused by different pathogenic point mutations or insertions in *PRNP* gene. Clinical features differ according to the mutation/insertion but also among members of a same family.

First cases of vCJD were described in the United-Kingdom in 1990's and the link with a cross-species contamination by the agent of classical bovine spongiform encephalopathy (BSE) was rapidly demonstrated [8-11]. Variant CJD mainly affects young patient with a mean age of 26.5 years in UK [12] and 36 in France [13], the two most affected countries, and shows a peculiar clinical presentation with early psychiatric disorders and sensory symptoms including pains. In contrast with sCJD, PrP^{res} western-blot profile showed a predominance of bi-glycosylated PrP^{res} [8].

Finally, from the late 1970s, cases of iCJD were associated with corneal transplant, neurosurgical procedure, human dura-mater grafts, cadaver-sourced human pituitary growth hormone (hGH-iCJD) or gonadotrophins [14].

TSEs are identified worldwide. Because they have led to several public health crises due to the intra- and inter-transmissibility of prions and their resistance to conventional procedures of inactivation, many countries implemented nationwide surveillance networks that are still active. The present manuscript describes TSEs data from a 25-years national surveillance in France with a special focus on infectious forms and young patients with sCJD.

Methods

Surveillance system and data collection

A national surveillance network of TSEs (RNS - MCJ) has been established in France in 1992 and included in the “European CJD surveillance network” (EuroCJD). The network collects demographic and clinical data (symptoms, results of 14-3-3 protein detection in the CSF, electroencephalogram (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI)), family history, genetic data (*PRNP* analysis), results from neuropathological examination and PrP^{res} typing by western-blot. All cases registered into the database are investigated until obtaining a final diagnosis (authorization CNIL DR n°900038). The clinical investigation of the cases is done on the data transmitted by the clinician in charge of the patient who is asked to fill in a questionnaire and to send to the network a report of hospitalization. Only cases of vCJD are systematically examined by the RNS-MCJ expert neurologists. For autopsied cases, neuropathological laboratories organized in a national CJD network transmit histological data and results from PrP^{res} typing performed by two laboratories equipped with BSL3. The number of definite and probable TSE cases is updated monthly on the “Santé Publique France” website.

Case definition

According to the diagnostic criteria established by EuroCJD, a suspected case is classified as possible, probable or definite TSEs. Diagnosis criteria have been modified since the creation of the RNS-MCJ, notably for the classification of sCJD. The results from additional paraclinical tests were gradually included such as those from EEG in 1992, CSF 14-3-3 protein detection in 1998 and striatal high signals on MRI in 2010. The combination of typical clinical symptoms (including cognitive disorders, myoclonus, visual or cerebellar disorders, pyramidal or extrapyramidal features and akinetic mutism) with results from paraclinical testing, enables to classify a case as possible or probable (supplementary file 1).

The diagnosis of definite TSE is based on a neuropathological examination showing typical lesions including neuronal loss, spongiosis, astrogliosis and in some cases amyloid plaques, PrP^{sc} deposits as detected by immunohistochemistry and when frozen material is available, pathological PrP^{sc} typing (Type 1, 2A or 2B) by western blot after proteinase-K treatment.

Patients and data analyses

We included all suspected cases of prion disease notified from January 1992 to December 2016 and cases who died during the same period with a diagnosis of definite or probable TSE according to EuroCJD diagnosis criteria.

We calculated 2 standard deviations below the mean age at disease onset of our sCJD population to define young sCJD patients (corresponding to patients aged 50 years or less) and compare their characteristics with those of the older ones. In addition, we also studied patients aged 45 years or less at disease onset in order to compare young sCJD with CJD forms that especially affect young individuals (hGH-iCJD and vCJD). Methods for calculations of sensitivities (Se) and specificities (Sp) were described in supplementary file 2. Data are described as mean (range) and number, and compared with Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, χ^2 or Fisher's exact tests when appropriate. Statistical significance was defined as $P < 0.05$. Data were analyzed using StataSE 14.1 software (StataCorp. 2015. Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

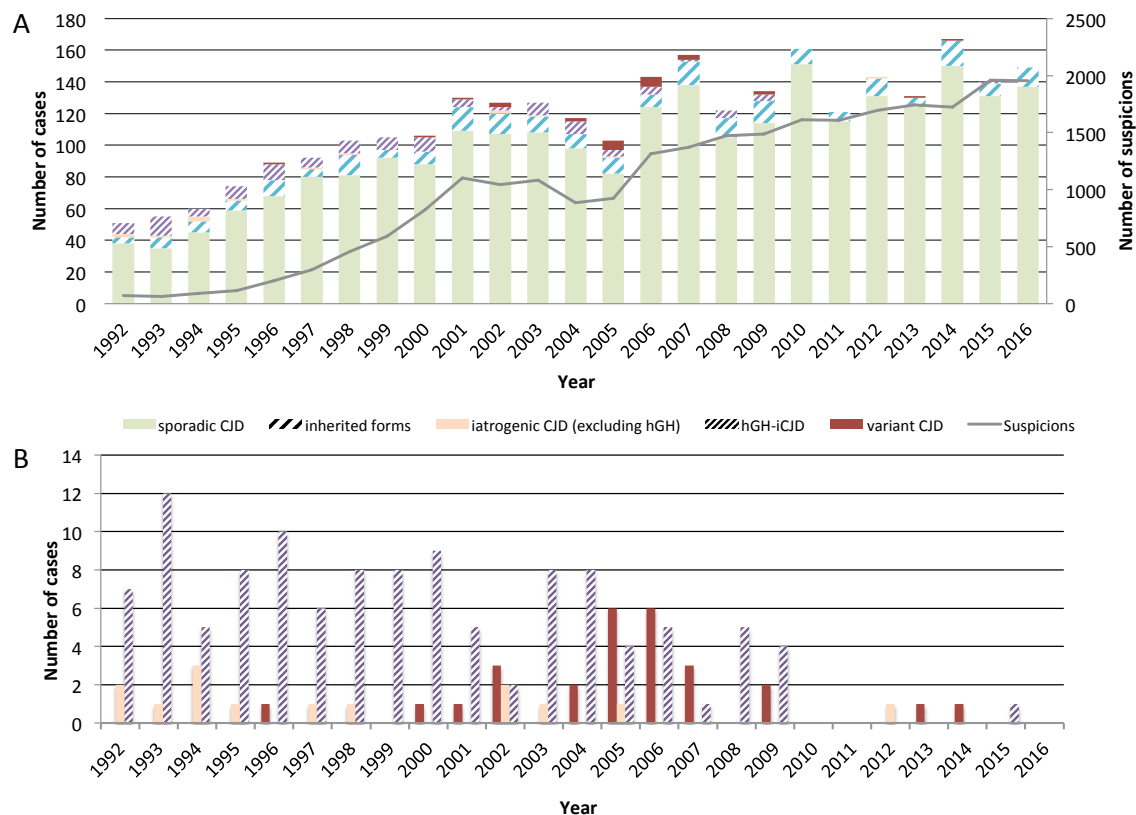
Results

Overall characteristics

A total of 25676 suspected cases of prion disease were notified to the French surveillance network between 1992 and 2016. A diagnosis of probable or definite prion disease was retained for 2907 of the 25676 suspected cases (11%). Among those, 2510 were classified with a diagnosis of sCJD (86%), 240 as genetic prion diseases (8%), and 157 (6%) as acquired prion diseases (Figure 1).

The age at disease onset ranged from 10 to 93 years in all prion disease cases. Youngest patients were observed in hGH-iCJD cases with a mean age at onset of 27 years (10-45). Mean disease duration was the highest in GSS and the lowest in iCJD after dura mater graft and sCJD cases. Polymorphism at codon 129 of *PRNP* gene was determined for 2079 cases (72%) and methionine homozygotes were the most represented in the French prion disease population (60%). An autopsy was performed in 2114 patients and 1476 were confirmed as having prion disease (70%). Molecular type was studied in 926 cases (32%). Patient characteristics are presented for each form in Table 1. Clinical and diagnosis test characteristics of patients are described for each form in Table 2.

Figure 1. Number of suspicions and cases with a diagnosis of probable or definite prion disease by form, France, 1992-2016. **(A)** Number of cases of each form of prion diseases and number of suspicions (secondary axis); **(B)** Number of cases of acquired forms of prion diseases.



CJD=Creutzfeldt-Jakob disease.

Table 1. Patient characteristics for each form of disease, France, 1992-2016.

	sCJD (n=2510)	gCJD (n=185)	GSS (n=33)	FFI (n=22)	iCJD (dura- mater grafts) (n=14)	hGH-iCJD (n=116)	vCJD (n=27)
Age at onset (range)	69 (19-93)	61 (33-93)	46 (23-70)	53 (18-76)	54 (25-81)	27 (10-45)	36 (18-57)
Male/Female	1112/1398	96/89	16/17	10/12	7/7	92/24	12/15
Duration (range)	7 (1-86)	9 (1-122)	51 (5-183)	11 (4-27)	6 (2-14)	17 (3-95)	15 (8-27)
Codon 129 polymorphism							
MM	1014 (40)	116 (63)	9 (27)	18 (82)	5 (36)	58 (50)	27 (100)
MV	357 (14)	46 (25)	11 (33)	4 (18)	5 (36)	34 (29)	0 (0)
VV	333 (13)	16 (9)	5 (15)	0 (0)	2 (14)	17 (15)	0 (0)
Molecular types							
Type 1	501 (20)	17 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (21)	13 (11)	-
Type 2A	239 (10)	8 (4)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	11 (9)	-
Co-occurrence	102 (4)	9 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	-
Type 2B	-	-	-	-	-	-	20 (74)

Age at onset is expressed as the mean years (range); Duration is expressed as the mean months (range).

CJD=Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD=sporadic CJD; gCJD=genetic CJD; GSS=Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome; FFI= Familial Fatal Insomnia; iCJD=iatrogenic CJD; hGH-iCJD=iatrogenic CJD after treatment with human cadaver-sourced growth hormone; vCJD=variant CJD.

Table 2. Clinical characteristics at the end of the disease for each form of prion diseases, France, 1992-2016.

	sCJD (n=2510)	gCJD (n=185)	GSS (n=33)	FFI (n=22)	iCJD(du ra-mater grafts) (n=14)	hGH-iCJD (n=116)	vCJD (n=27)
Dementia signs (%)	2463 (98)	177 (95)	30 (94)	21 (95)	13 (93)	101 (87)	25 (93)
Myoclonus (%)	2070 (82)	143 (77)	18 (56)	17 (77)	13 (93)	90 (78)	19 (70)
Cerebellar signs (%)	1795 (72)	136 (73)	25 (78)	9 (41)	10 (71)	99 (85)	21 (78)
Visual disturbance (%)	1363 (54)	94 (51)	10 (31)	9 (41)	7 (50)	84 (72)	7 (26)
Pyramidal signs (%)	1051 (42)	82 (44)	14 (44)	8 (36)	5 (36)	83 (72)	11 (41)
Extrapyramidal signs (%)	1106 (67)	67 (36)	11 (34)	5 (23)	5 (36)	26 (22)	8 (30)
Mutism (%)	1617 (64)	118 (63)	19 (59)	11 (50)	9 (64)	61 (53)	17 (63)
PSWCs on EEG (%)	933/1822 (51)	66/129 (51)	2/18 (11)	0/18 (0)	7/11 (64)	2/84 (2)	0/23 (0)
Positive 14-3-3 protein ¹ (%)	1807/2115 (85)	113/134 (84)	5/18 (28)	3/17 (18)	6/6 (100)	36/64 (56)	7/26 (27)
Hyperintensities on MRI ² (%)	495/871 (57)	53/133 (40)	1/21 (5)	0/19 (0)	0/5 (0)	14/73 (19)	26/27 (96)*

CJD=Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD=sporadic CJD; gCJD=genetic CJD; GSS=Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom; FFI=Familial Fatal Insomnia; iCJD=iatrogenic CJD; hGH-iCJD=iatrogenic CJD after treatment with human cadaver-sourced growth hormone; vCJD=variant CJD; PSWC=Periodic synchronous wave complexes; EEG=electroencephalogram; CSF=cerebrospinal fluid; MRI=Magnetic resonance imaging.

¹At least one positive 14-3-3 protein detection. From 1998.

²High signal in caudate/putamen on MRI either on DWI or FLAIR. From 2010 only for sCJD.

*Bilateral pulvinar high signal on MRI.

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Mean age at disease onset was 69 years (19-93). A genetic analysis was performed in 1704 cases of sCJD and 1347 were homozygotes at codon 129 (79%) including 60% of methionine homozygotes. Age at onset was not significantly different between genotypes at codon 129 ($P=0.057$) and no sex difference was observed ($P=0.509$). However, methionine homozygotes showed a significantly lower disease duration ($P=0.001$) than valine homozygotes and heterozygotes (Table 3). A total of 842 sCJD cases were pathologically confirmed with information on the molecular type. The most frequent molecular subtype was MM/MV1 and the less frequent VV1. Age at disease onset and disease duration were significantly different between molecular subtypes ($P<0.001$). VV1 subtypes were younger at disease onset and the highest mean disease duration was observed in MV2. Detailed characteristics of each codon 129 polymorphism and molecular subtypes are given in Table 3 and the repartition of molecular subtypes over time in supplementary file 3.

The sensitivity values of the diagnostic tests were respectively 52% for the EEG, 82% for the detection of the 14-3-3 protein, and 46% for the MRI. The specificity values were equal to 85%, 58% and 93% respectively. Moreover, Se and Sp of diagnostic criteria over time are described in supplementary file 4.

Table 3. Characteristics of *PRNP* codon 129 genotypes and molecular subtypes of probable and definite sporadic CJD cases, France, 1992-2016

	Age at onset (range)	Male/Female	Mean Disease Duration (range)
Codon 129			
Met-Met (n=1014)	68 (30-91)	447/567	5 (1-50)
Met-Val (n=357)	68 (30-90)	147/210	12 (1-86)
Val-Val (n=333)	67(19-89)	151/182	7(1-81)
<i>P</i> ¹	0.057	0.509	0.001
Molecular subtypes			
MM/MV1 (n=363)	69 (40-91)	159/204	5 (1-31)
MV2 (n=59)	65 (31-81)	27/32	16 (4-86)
VV1 (n=12)	58 (32-79)	9/3	10 (5-19)
VV2 (n=92)	68 (41-86)	45/47	6 (1-25)
MM2 (n=27)	61 (31-78)	16/11	14 (3-35)
<i>P</i> ¹	<0.001	0.141	<0.001
MM1+2 (n=44)	67 (42-90)	20/24	6 (1-18)
MV1+2 (n=20)	65 (50-80)	7/13	12 (2-34)
VV1+2 (n=12)	61 (19-79)	6/6	12 (3-62)

Age at onset is expressed as the mean years (range); Duration is expressed as the mean months (range).

¹Kruskal-Wallis test / χ^2 / Fisher's exact test

CJD=Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD=sporadic CJD; gCJD=genetic CJD; GSS=Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome; FFI=Familial Fatal Insomnia; iCJD=iatrogenic CJD; hGH-iCJD=iatrogenic CJD after treatment with human cadaver-sourced growth hormone; vCJD=variant CJD.

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: elderly and young patients

Elderly patients (≥ 90 years) represented 0.3% (n=8) of our sCJD population and had a significantly shorter mean disease duration (2.6 months) than sCJD cases aged less than 90 years (6.4; $P=0.04$). In contrast, patients aged 50 years or less (n=85), had a longer disease duration compared to patients aged more than 50 years ($P<0.001$) (Supplementary file 5). In comparison with the hGH-iCJD population, the disease duration of sCJD cases (≤ 50 years) was statistically shorter ($P<0.001$). Because all cases of hGH-iCJD were aged less than 45 years, we compared their disease duration with sCJD aged 45 years or less (n=35 of sCJD cases) and observed no statistical difference ($P=0.752$). There was no difference either between sCJD and vCJD for this age group of patients. However, we observed a significant longer duration for vCJD compared to sCJD aged ≤ 50 years ($P=0.002$) or aged >50 years ($P=0.028$) (Supplementary file 5).

Young sCJD patients (≤ 50 years) had a significantly different distribution of molecular subtypes compared to cases aged more than 50 years ($P=0.03$) with a higher proportion of VV1 (26%) and MM2 (13%), which are rare in older patients (0.3% and 4%, respectively). The proportion of MM1/MV1 was 59% for cases aged >50 years, 45% for ≤ 50 years and 30% in ≤ 45 years patients (Table 4).

Regarding the diagnosis test characteristics of patients aged ≤ 50 years, we observed only a significant difference for the presence of PSWCs on EEG with 29% in young sCJD and 37% in older ($P=0.027$) (Supplementary file 6).

Table 4. Molecular subtypes of cases of sporadic CJD by age groups, France, 1992-2016.

Age group	Known Subtypes	VV1	MM2	MV2	MM1/MV1	VV2	<i>P</i> ¹
≤ 45 (n=35)	20 (57%)	2 (10%)	4 (20%)	3 (15%)	6 (30%)	3 (15%)	
≤ 50 (n=85)	38 (45%)	10 (26%)	5 (13%)	3 (8%)	17 (45%)	5 (13%)	0.03
> 50 (n=2425)	591 (24%)	2 (0.3%)	22 (4%)	56 (9%)	346 (59%)	87 (15%)	

¹Fisher's exact test (≤ 50 vs. > 50). This table does not present co-occurrence subtypes (n=82).

Inherited prion diseases

Characteristics of each mutation and insertion observed in genetic prion diseases are presented in supplementary file 7. The most frequent mutation was E200K with a phenotype of gCJD, except for one autopsied case that had a phenotype of FFI. The second most frequent mutation was D178N-129M in patients with FFI phenotype, followed by the mutations V201I and D178N-129V in patients with a CJD phenotype. The most frequent insertion was the 192 base pair insertion with a phenotype of SGSS.

Variant Creutzfeldt-Jakob disease

A diagnosis of variant CJD was made in 27 patients (18 definite and 9 probable). The mean age at onset was 36 years and the mean disease duration was 15 months. All patients were methionine homozygotes at codon 129 of *PRNP* (Table 1). Twenty-two vCJD cases had a tonsil biopsy. Thirteen cases had both a tonsil biopsy and an autopsy. Among those, one patient with a negative tonsil biopsy was classified as definite CJD after autopsy.

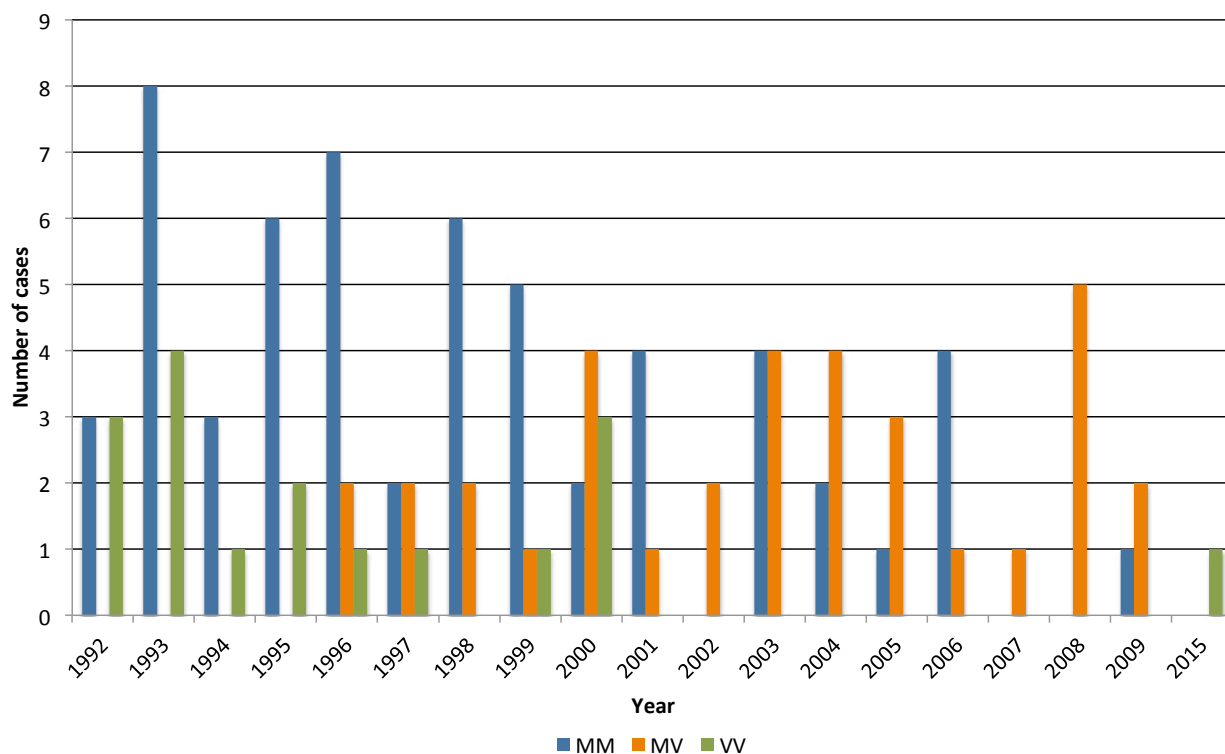
vCJD blood donors and corresponding recipients of labile blood products

Three vCJD patients with disease onset in 2004 were blood donors and 42 individuals received labile blood products from these donors. Among them, 31 died from another cause, 22 during the year of the impacted blood transfusion and 9 between 4 and 21 years following the transfusion. Of the remaining 11 patients, 4 were not followed up because they were transfused in 1984 before the vCJD and BSE outbreaks. The other 7 patients, transfused between 1994 and 2004, are still alive with no symptoms of CJD. One of these living individuals received a blood transfusion from a donor who was retrospectively tested positive by PMCA in plasma during the incubation period [15].

Iatrogenic CJD

From 1992 to 2016, 130 iCJDs have been reported. Of these, 14 were due to a Lyodura brand dura mater grafted between the mid-1980s and 1994. The other 116 iCJD were linked to a treatment with growth hormone of human cadaveric origin from French at-risk batches during the at-risk treatment period in France (between 1983 and 1985) [16]. Mean age at onset was 54 years in cases related to a dura mater graft and 27 years in hGH-iCJD, mean duration was 6 and 17 months respectively. More men than women experienced hGH-iCJD disease. Half of the cases were homozygous MM at codon 129 of the *PRNP* gene (Table 1). From 1992 to 1995, all cases were MM or VV. The first heterozygous cases were reported in 1996 and no VV case was observed after 2000 except for one in 2015. The temporal distribution of cases by codon 129 genotype is shown in Figure 2.

Figure 2. Temporal distribution of hGH-iCJD cases reported by genotype at codon 129 of the *PRNP* gene, France, 1992-2016.



Discussion

The present study is based on an active CJD surveillance network initiated at the national level in France in 1992 that provided a large sample size of long-term data in such a rare group of diseases that had raised public health concerns in the last decades.

Our data are mostly consistent with smaller series collected by other surveillance systems and we report the same distribution of prion disease forms [17].

The number of TSE suspicions increased progressively over time in France as reported in other countries with a similar surveillance system [17, 18]. This is easily explained by the network implementation, improvement in case identification [19] (especially for the first years of surveillance) and by the population aging with an increasing number of elderly (≥ 65 years) (Insee) that are the most affected by dementias including CJD.

Regarding sCJD evolution over time, we observed yearly variations as reported in other countries by the EuroCJD network [17]. An annual variation of almost 50% in the sCJD mortality is not unusual and not necessarily worrying. However, in the last decades, an increasing trend of sCJD mortality over time occurred in France as well as in other countries [17]. Our data show that the evolution of sCJD diagnostic criteria increased their sensitivity contributing to a better case detection. More recently, cortical ribboning in at least two different regions of the brain was introduced on criteria in 2017 as well as the real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC). Their impact on sCJD mortality is to be assessed on large series. However, even if an intense surveillance system can explain a better case ascertainment [19], it cannot be excluded that an actual concurrent increase of sCJD cases occurred over time due to other factors.

Neuropathological examination of sCJD patients and analyses of *PRNP* codon 129 showed that the MM1/MV1 subtype was the commonest sCJD subtype with the lowest mean disease duration as previously described [6]. In our study, we merged data from MM1 and MV1 into one subtype as usually performed in previous studies since these patients share clinicopathological characteristics and a same sCJD prion strain. It is worth noting, however, that disease duration was longer in French MV1 than in MM1 cases. More precisely, a subgroup of MV1 cases showed a longer disease duration (data not shown) suggesting that MM1/MV1 subtype might be divided into two subtypes. Gelpi *et al.* recently identified a new subtype of sCJD in patients carrying MV at *PRNP* codon 129 with PrP^{sc} type 1. These patients presented distinctive clinicopathological features and a long duration [20]. Further investigations are

needed to assess whether the French MV1 patients with longer duration match with this recent observation from Spanish, Italian and Austrian patients.

The subtype distribution was different for younger sCJD cases with a more frequent proportion of VV1 and MM2 subtypes. Typical cases were less frequent in young cases than in sCJD patients aged >50 years. This raises the question of the origin of this form. Indeed, taking the hypothesis of the stochastic conversion of PrP as the causing event of sCJD occurrence, the subtype distribution should be the same regardless of the age of the individuals. The atypical strain distribution we observed in younger patients might be related to a specific strain selection pressure modulated by age-related endogenous factors (such as the proteostasis system) or to a distinct causing event in some younger patients such as an exposure to exogenous factors.

The largest series of hGH-iCJD cases has been observed in France and the present study confirms a specific time distribution of cases according to the codon 129 genotype as suggested by Brandel *et al.* near twenty years ago [21]. The first French hGH-iCJD cases were all homozygous and the first MV patient was reported 5 years after epidemics onset. More precisely, all valine homozygous hGH-iCJD cases occurred in 2000 and before except for one case that was reported in 2015. A neuropathological examination was not performed for this patient and even if he was actually treated with at-risk batches of cadaverous human pituitary growth hormone, we cannot exclude the possibility of a misclassification of a sCJD into a hGH-iCJD case because of his medical history. Clinical characteristics resembled those of sCJD VV2 subtype: 3-months survival time, early ataxia and no dementia at onset, no typical EEG, positive CSF 14-3-3 detection and high signals in basal ganglia on MRI.

France was the second most affected country by vCJD after the UK where the first cases were reported in 1995. In France, during our study period, 27 cases were reported and because the last one was observed in 2014, we can expect that all primary cases occurred. In 2020, a definite vCJD case was reported in a research technician who experienced an accidental occupational exposure to the classical BSE agent in a prion research laboratory 7.5 years before the disease onset [22]. Even if an oral transmission related to contaminated cattle product consumption cannot be excluded, the hypothesis of an occupational contamination was reinforced in 2021 with the occurrence of a case of probable vCJD in a retired laboratory worker who also experienced an accidental occupational exposure to BSE agent 15 years before clinical onset. Both patients were homozygous methionine at codon 129. The only codon 129 heterozygous vCJD case was reported in the UK in 2016 [23]. Since then, no further heterozygous cases have been reported worldwide, which does not support the emergence of a significant second wave

of the disease related to a longer incubation period in MV individuals. One remaining concern is the risk of secondary contamination in individuals that received blood transfusion from donors incubating vCJD. In the UK, all transfusion-transmitted vCJD cases occurred in less than 10 years following the transfusion with non-leuco-depleted blood. In France, last vCJD donors died almost 20 years ago (2004) and, to date, no patient that received labile leuco-depleted blood products from these donors developed symptoms of CJD, not even the patient that received red blood cells prepared from blood donation that was retrospectively tested positive by PMCA in the plasma [15].

During our 25-years of surveillance, genetic analyses of *PRNP* gene revealed 240 cases of TSE due to a genetic mutation and identified several new mutations [24, 25]. The commonest observed one was the E200K responsible for a gCJD phenotype [26]. The mutation D178N associated with two distinct phenotypes depending on the genotype at codon 129 on the allele carrying the mutation constitutes the second most frequent mutation in France. Among patients with a FFI phenotype, one had E200K mutation. This genotype/phenotype combination, which was neuropathologically confirmed in this case (gliosis located in thalamus with discrete spongiosis), has been very rarely reported [27-29].

Our study has some limitations. First, the two neurologists in charge of the French surveillance network did not systematically consult all sCJD patients (except for vCJD suspected cases) meaning that clinical signs at disease onset are not known with certainty for each patient. They do not have access to all EEGs and MRI data for all patients (only medical reports) and some data might be missed or misinterpreted. Genetic analyses of *PRNP* gene and neuropathological examination of suspected cases are not systematically performed, which may lead to some form misclassifications (especially cases considered as sporadic instead of genetic because of missing genetic information). However, this limitation is encountered in all surveillance systems. Finally, in our sCJD population, few patients were aged more than 89 years at disease onset (n=8). This population had very low disease duration that might make the diagnosis more difficult and we cannot exclude the fact that some elderly cases were missed by the surveillance system.

In conclusion, 25 years of active nationwide surveillance in France provided precious data on epidemiology and subtypes distribution of sporadic CJD including those observed in unusual age groups, and on the epidemic profiles of infectious human prion diseases notably those

acquired after peripheral contamination. Sustaining an active surveillance is needed regarding uncertainties about future primary or secondary vCJD cases, the recent occurrence of chronic wasting diseases in European cervids with possible zoonotic potential and the tendency toward a regular increase of sCJD mortality observed in various countries.

Funding statement: This work was supported by Santé Publique France.

Acknowledgment: The authors thank the members of the French national surveillance network and the French neuropathology network for CJD. They also thank Frédérique Laury for helping to obtain several patient medical case files. Finally, authors thank Annick Alpérovitch and Nicole Deslanerie-Lauprêtre, for their implication to the French surveillance Network.

Conflict of interest: S.H. has received research support from Institut de Recherche Servier, LFB Biomedicaments and MedDay Pharmaceuticals outside the scope of this study. S.H. has a patent method for treating prion diseases (PCT/EP 2019/070457) pending and filed two patents (EP 21 305 659 and EP 21 305 660) on the use of specific compounds to treat prion diseases. The other authors report no disclosures.

Author Contributions:

Study concept and design: AD, JPB, SH

Statistical analyses: AD

Data interpretation: AD, JPB, SH

Data acquisition: AD, JPB, DS, LP, DS, JLL, EA, SH

Manuscript drafting: AD, JPB, SH

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: AD, JPB, DS, LP, DS, JLL, EA, SH

References

1. Prusiner, S.B., *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie*. Science, 1982. **216**(4542): p. 136-44.
2. Atkinson, C.J., et al., *Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein*. Prion, 2016. **10**(1): p. 63-82.
3. Aguzzi, A., C. Sigurdson, and M. Heikenwaelder, *Molecular mechanisms of prion pathogenesis*. Annu Rev Pathol, 2008. **3**: p. 11-40.
4. Minikel, E.V., et al., *Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts*. Sci Transl Med, 2016. **8**(322): p. 322ra9.
5. Alperovitch, A., et al., *Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. Lancet, 1999. **353**(9165): p. 1673-4.
6. Parchi, P. and D. Saverioni, *Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants*. Folia Neuropathol, 2012. **50**(1): p. 20-45.
7. Parchi, P., et al., *Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects*. Ann Neurol, 1999. **46**(2): p. 224-33.
8. Collinge, J., et al., *Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD*. Nature, 1996. **383**(6602): p. 685-90.
9. Will, R.G., et al., *A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK*. Lancet, 1996. **347**(9006): p. 921-5.
10. Lasmez, C.I., et al., *BSE transmission to macaques*. Nature, 1996. **381**(6585): p. 743-4.
11. Hill, A.F., et al., *The same prion strain causes vCJD and BSE*. Nature, 1997. **389**(6650): p. 448-50, 526.
12. Unit, N.C.R.S., *Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK. 28th Annual Report 2019*. <http://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/Report28.pdf>.
13. Brandel, J.P., et al., *Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain*. Ann Neurol, 2009. **65**(3): p. 249-56.
14. Kobayashi, A., T. Kitamoto, and H. Mizusawa, *Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease*. Handb Clin Neurol, 2018. **153**: p. 207-218.
15. Bougard, D., et al., *Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Sci Transl Med, 2016. **8**(370): p. 370ra182.
16. Peckeu, L., et al., *Susceptibility to Creutzfeldt-Jakob disease after human growth hormone treatment in France*. Neurology, 2018. **91**(8): p. e724-e731.
17. Uttley, L., et al., *Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(1): p. e2-e10.

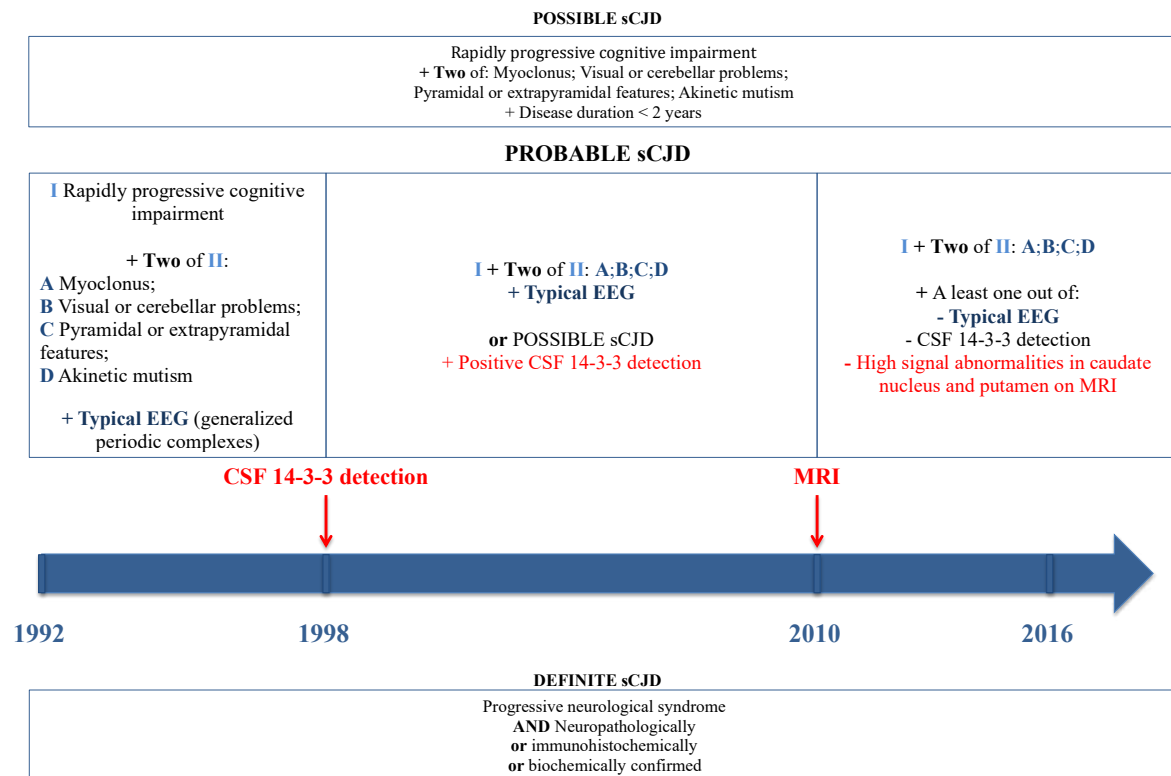
18. Chen, C. and X.P. Dong, *Epidemiological characteristics of human prion diseases*. Infect Dis Poverty, 2016. **5**(1): p. 47.
19. Klug, G.M., et al., *Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(12): p. 1372-7.
20. Gelpi, E., et al., *Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease VM1: phenotypic and molecular characterization of a novel subtype of human prion disease*. Acta Neuropathol Commun, 2022. **10**(1): p. 114.
21. Brandel, J.P., et al., *Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 128-30.
22. Brandel, J.P., et al., *Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure*. N Engl J Med, 2020. **383**(1): p. 83-85.
23. Mok, T., et al., *Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in a Patient with Heterozygosity at PRNP Codon 129*. N Engl J Med, 2017. **376**(3): p. 292-294.
24. Peoc'h, K., et al., *Identification of three novel mutations (E196K, V203I, E211Q) in the prion protein gene (PRNP) in inherited prion diseases with Creutzfeldt-Jakob disease phenotype*. Hum Mutat, 2000. **15**(5): p. 482.
25. Rodriguez, M.M., et al., *A novel mutation (G114V) in the prion protein gene in a family with inherited prion disease*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1455-7.
26. Ladogana, A. and G.G. Kovacs, *Genetic Creutzfeldt-Jakob disease*. Handb Clin Neurol, 2018. **153**: p. 219-242.
27. Chen, B., et al., *Genetic Creutzfeldt-Jakob disease shows fatal family insomnia phenotype*. Prion, 2021. **15**(1): p. 177-182.
28. Chapman, J., et al., *Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200(Lys) mutation*. Neurology, 1996. **46**(3): p. 758-61.
29. Taratuto, A.L., et al., *Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease*. Neurology, 2002. **58**(3): p. 362-7.

Supplementary material

Methods

Case definition

Supplementary file 1: Evolution of diagnostic criteria of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, 1992-2016 [1].



sCJD=Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; EEG=electroencephalogram; CSF=cerebrospinal fluid; MRI=Magnetic resonance imaging.

Patients and data analyses

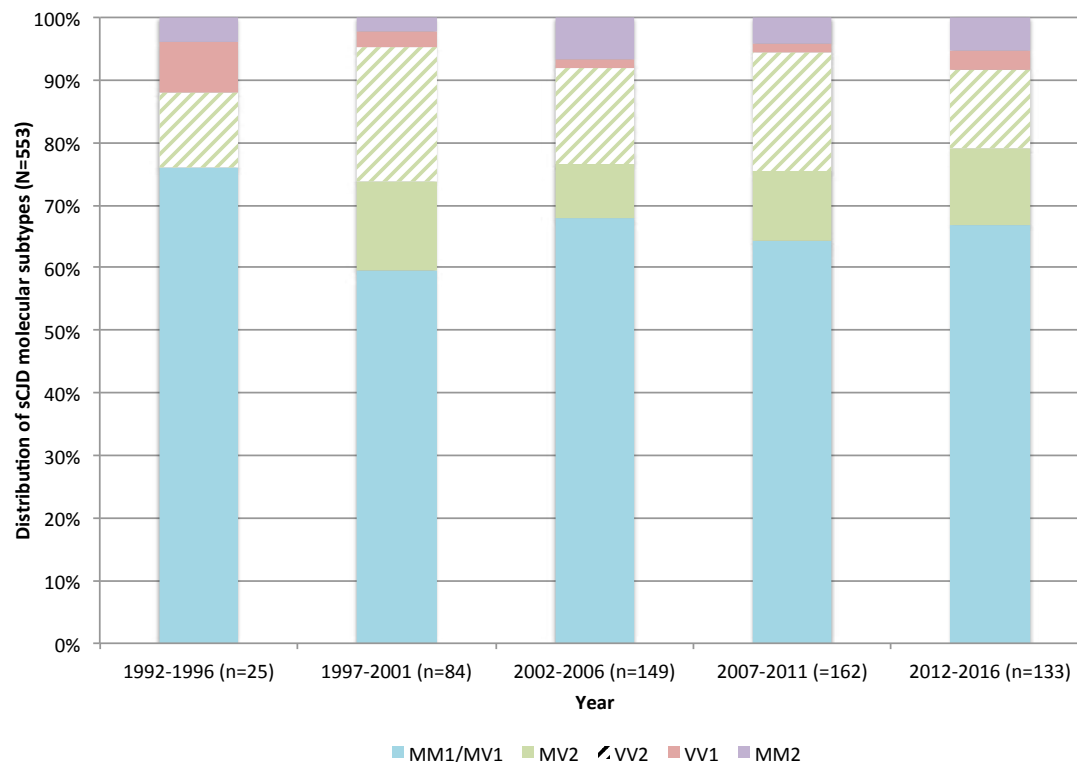
Supplementary file 2: Sensitivities (Se) and specificities (Sp) of laboratory tests were calculated on definite sporadic Creutzfeldt-Jakob disease cases and patients with a definite alternative diagnosis. Se and Sp are given from 1992 for EEG, from 1998 for 14-3-3 detection and from 2010 for MRI. Because a limited number of patients have had several 14-3-3 protein detections, the detection was considered as positive if at least one test was positive.

Sensitivities and specificities of the diagnosis criteria were also calculated following the evolution over time (Se and Sp from 1992 to 1997, from 1998 to 2009 and from 2010 to 2016) on definite sporadic Creutzfeldt-Jakob disease cases and patients with a definite alternative diagnosis according to probable criteria of sCJD as described in Supplementary File 1.

Results

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Supplementary file 3: Molecular subtypes of cases of sporadic CJD in France, 1992-2016.



Supplementary file 4: Based on the autopsied cases, the diagnostic values of the diagnostic criteria evolved according to the different updates (Supplementary Figure 1). Between 1992 and 1998 (n=281 cases), taking into account only the results of EEG, the sensitivity and specificity were 66% and 91% respectively. From 1998 to 2009 (n=1067), by adding to the EEG results those of 14-3-3 protein detection in CSF, the sensitivity was 84% and the specificity 92%. From 2010 to the end of the study (n=510), sensitivity and specificity calculated by combining the results of EEG, 14-3-3 detection in CSF and brain MRI were 90% and 87%.

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: young patients and elderly

Supplementary file 5: Disease duration of sporadic CJD, hGH-iCJD and vCJD cases by age groups (>50, ≤50 and ≤45 years)

Age group	N			Mean disease duration (range)					
	sCJD	hGH-iCJD	vCJD	sCJD	P ¹	hGH-iCJD	P ²	vCJD	P ³
≤45	35	116	19	18.6 (2-86)	<0.001	17.3 (3-95)	0.752	16.9 (11-27)	0.508
≤50	85		21	13.5 (1-86)			<0.001	16.3 (9-27)	0.002
>50	2425	-	6	6.4 (1-81)		-	-	12.3 (8-23)	0.028

¹Mann-Whitney test (sCJD ≤50 vs. sCJD >50)

²Mann-Whitney test (sCJD vs. hGH-iCJD)

³Mann-Whitney test (sCJD vs. vCJD)

Supplementary file 6: Diagnosis test characteristics of sporadic CJD cases by age groups (>50, ≤50 and ≤45 years)

	PSWCs on EEG	P*	High signals on MRI ¹	P*	Positive 14-3-3 protein ²	P*
≤45 (n=35)	16 (46%)	0.027	6 (17%)	0.120	18 (51%)	0.223
≤50 (n=85)	25 (29%)		20 (24%)		52 (61%)	
>50 (n=2425)	908 (37%)		455 (19%)		1755 (72%)	

¹High signal in caudate/putamen on MRI either on DWI or FLAIR. From 2010.

²At least one positive 14-3-3 protein detection. From 1998.

*χ² test (≤50 vs. >50)

Supplementary file 7: Characteristics of genetic prion diseases, France, 1992-2016.

	N (%)	Age at onset (range)	Male/Female	Duration (range)
Mutations				
E200K	123 (51.2)	62 (36-93)	61/62	7 (1-44)
V210I	16 (6.7)	62 (50-82)	9/7	4 (1-8)
D178N-129M	21 (8.8)	53 (18-76)	9/12	11 (4-27)
D178N-129V	15 (6.3)	48 (33-66)	7/8	18 (3-43)
P102L	12 (5.0)	49 (27-65)	8/4	51 (5-123)
E211Q	6 (2.5)	59 (47-69)	3/3	12 (4-33)
V203I	5 (2.1)	74 (69-84)	4/1	6 (2-11)
A117V	4 (1.7)	40 (33-45)	2/2	55 (29-84)
E196K	3 (1.3)	75 (69-79)	1/2	7 (2-13)
V180I	2 (0.8)	70 (66-74)	1/1	34 (21-46)
G114V	1 (0.4)	39 (-)	1/0	11 (-)
N171S	1 (0.4)	67 (-)	1/0	10 (-)
R208H	1 (0.4)	60 (-)	1/0	4 (-)
E211D	1 (0.4)	70 (-)	0/1	17 (-)
Insertions				
192 pbi	14 (5.8)	44 (24-61)	7/7	52 (5-183)
120 pbi	3 (1.3)	53 (40-70)	1/2	71 (3-122)
24 pbi	2 (0.8)	69 (64-73)	2/0	3 (2-4)
96 pbi	2 (0.8)	80 (77-82)	1/1	4 (3-4)
144 pbi	2 (0.8)	53 (41-66)	1/1	47 (8-86)
72 pbi	1 (0.4)	58 (-)	1/0	2 (-)
168 pbi	1 (0.4)	23 (-)	0/1	126 (-)

Age at onset is expressed as the mean year; Duration is expressed as the mean months (range); pbi=base pair insertion.

References

1. EuroCJD. *EU case definition*. Available from: <https://www.eurocjd.ed.ac.uk/node/833>.

C. Discussion

Les données recueillies sur un groupe de maladies aussi rares, grâce à un réseau actif de surveillance initié au niveau national en France nous a permis de travailler sur un large échantillon de données faisant de notre étude la plus grande série d'ESST étudiée dans un seul et même pays. La plupart des données décrites sont concordantes avec celles décrites par des systèmes de surveillance similaires dans d'autres pays mais qui sont basées sur de plus petites séries, avec notamment :

- une augmentation du nombre de suspicions d'ESST au cours du temps (Uttley, Carroll et al. 2020) qui est principalement expliquée par la mise en place du réseau de surveillance, en particulier au cours des premières années (« effet réseau ») et par le vieillissement de la population conduisant à un nombre croissant de personnes âgées de plus de 65 ans (Insee), population la plus touchée par des démences ;
- une distribution par formes de maladies à prions équivalente à celle observée dans d'autres pays de population comparable, avec une diminution des formes acquises (variante de la MCJ et formes iatrogènes) qui souligne l'efficacité des mesures prises pour limiter l'exposition de la population à des prions exogènes (Brown, Brandel et al. 2012).

En France, le dernier cas primaire de vMCJ a été observé en 2014 et aucun cas secondaire associé à une transfusion sanguine à risque n'a été rapporté. Le plus grand nombre de cas de MCJ iatrogènes après traitement par hormone de croissance a été observé en France et notre étude confirme une distribution temporelle spécifique des cas selon le génotype au codon 129 du gène *PRNP* confirmant le rôle du génotype sur la période d'incubation de ces formes de maladies à prions (Brandel, Preece et al. 2003, Peckeu, Brandel et al. 2020).

Concernant l'étude de la MCJ sporadique, nous démontrons l'existence de fluctuations annuelles importante du nombre de cas rapportés au cours des 25 années de surveillance en France. Une augmentation sensible du nombre de cas d'une année à l'autre n'est pas rare et n'est pas nécessairement le signe que cette augmentation sera constante par la suite. La rareté de la maladie pourrait contribuer à ces fluctuations, avec une sensibilité plus importante aux petites variations de la surveillance comme cela a été proposé dans la littérature (Klug, Wand et al. 2013). Cependant, il semble que ces dernières décennies, la mortalité par sMCJ tend à augmenter au cours du temps, en France comme dans d'autres pays (Puopolo, Ladogana et al. 2003, Ladogana, Puopolo et al. 2005, Doi, Yokoyama et al. 2007, Heinemann, Krasnianski et al. 2007, Stoeck, Hess et al. 2008, Sun, Liu et al. 2020, Uttley, Carroll et al. 2020). Même si

nos résultats montrent qu'il existe une amélioration des critères diagnostiques de la sMCJ au cours du temps, permettant une meilleure identification des cas, comme en témoigne l'augmentation de la sensibilité des critères diagnostiques internationaux au fil des différentes versions, et qu'il existe un lien entre l'intensité de la surveillance et l'identification des cas (Klug, Wand et al. 2013), nous ne pouvons pas exclure l'existence d'une augmentation réelle du nombre de cas de sMCJ au cours du temps qui serait liée à d'autres facteurs comme le vieillissement de la population ou l'exposition à des facteurs environnementaux.

L'analyse du codon 129 du gène *PRNP* associée à l'examen neuropathologique des cas de sMCJ a montré que le sous-type de sMCJ le plus fréquent est le sous-type MM1/MV1 qui présente la durée d'évolution la plus courte en moyenne. Ceci a également été décrit précédemment (Parchi and Saverioni 2012). Comme nous l'avons vu, les patients des sous-types MM1 et MV1 partagent la même souche (souche M1) et des caractéristiques clinicopathologiques similaires. C'est pourquoi dans la plupart des études, comme dans la nôtre, les patients de ces sous-types sont regroupés. Cependant, dans notre étude, nous avons observé une durée d'évolution significativement plus longue chez les patients MV1 que chez les patients MM1. Plus précisément, il semblerait qu'il y ait un sous-groupe parmi les MV1 pour lequel la durée d'évolution serait plus longue, suggérant que le sous-type MM1/MV1 pourrait être divisé en deux sous-types. Une étude récente a par ailleurs identifié un nouveau sous-type de sMCJ chez des patients MV au codon 129 du gène *PRNP* associé à une PrP^{sc} de type 1. D'après les auteurs, ces patients présentaient une longue période d'évolution et des caractéristiques clinicopathologiques distinctes (Gelpi, Baiardi et al. 2022). Des investigations plus précises, notamment clinicopathologiques et par transmission expérimentale dans des modèles susceptibles (souris transgéniques sur-exprimant la PrP humaine, sont nécessaires pour déterminer si les cas français MV1 avec une plus longue durée d'évolution ont des caractéristiques comparables à ces récentes observations et sont bien associés à une souche spécifique.

Dans cette première partie nous avons également étudié les patients jeunes atteints de sMCJ identifiés au cours de ces 25 années de surveillance. Ce groupe a été défini par un âge au début de la maladie inférieur à la moyenne d'âge moins deux fois l'écart-type de la population de sMCJ, c'est-à-dire 50 ans et moins. De plus, afin de comparer les cas jeunes de sMCJ aux cas de hGH-iMCJ ayant tous moins de 45 ans, nous avons aussi étudié les patients atteints de MCJ sporadiques appartenant au même groupe d'âge. Ainsi, nous avons montré que la distribution des sous-types était différente chez les patients de 50 ans et moins avec une

proportion plus importante des sous-types VV1 et MM2. Les cas typiques (MM1/MV1) étaient moins fréquents chez ces patients que chez les patients de plus de 50 ans, et la différence était plus marquée encore chez les patients âgés de 45 ans et moins. Cette observation pose la question de l'origine des formes sporadiques de la MCJ, car selon l'hypothèse d'une conversion stochastique de la PrP responsable de l'apparition des cas de sMCJ, la distribution des sous-types devrait être la même quel que soit l'âge des patients. La distribution atypique des souches observée chez les jeunes pourrait être le reflet d'une pression de sélection spécifique dépendante de facteurs endogènes liés à l'âge, comme par exemple, le système de protéostase. Une autre hypothèse pourrait être celle d'une exposition âge-dépendante à des facteurs exogènes responsables de ou favorisant la survenue de la maladie, en particulier dans les formes atypiques.

Dans la deuxième partie du projet de thèse, nous avons utilisé différentes approches épidémiologiques pour étudier plus précisément différents points abordés dans l'article 1 : l'évolution de la mortalité par sMCJ au cours du temps afin de déterminer s'il existe une réelle augmentation, indépendante de l'amélioration de l'identification des cas, l'influence de l'âge sur la mortalité, la recherche d'éléments en faveur du rôle de facteurs exogènes, avec une approche si possible par souche, dans le but de mieux comprendre l'origine des formes sporadiques de la MCJ.

II. Article 2: The role of environmental factors on sCJD mortality: Evidence from an age-period-cohort analysis

A. Introduction

Dans cette seconde partie, nous nous sommes uniquement intéressés aux formes sporadiques de la MCJ. Comme nous l'avons vu, le nombre de cas de MCJ sporadique semble augmenter au cours du temps dans tous les pays du monde disposant d'un système de surveillance. Cette augmentation pourrait être expliquée par l'augmentation de l'espérance de vie et par une amélioration des techniques diagnostiques et d'identification des cas. En effet, une association entre l'intensité de la surveillance et l'incidence de la MCJ a été mise en évidence (Klug, Wand et al. 2013). Toutefois, une augmentation réelle de l'incidence pourrait exister en plus d'une meilleure identification des cas. Afin de tester cette hypothèse et, en parallèle, de rechercher des éléments en faveur de l'influence de facteurs environnementaux sur le taux de mortalité de la maladie, nous avons analysé l'évolution de la mortalité par MCJ sporadique au cours des 25 ans de surveillance à l'aide d'un modèle Age-Période-Cohorte (APC).

Le modèle APC est un outil descriptif qui permet de déterminer l'effet, sur le taux de mortalité, des trois paramètres de temps suivants : l'âge au décès (entre 45 et 89 ans), la période de décès (entre 1992 et 2016), et la cohorte de naissance (entre 1907 et 1967). Le taux de mortalité est ainsi décrit comme le produit des effets de ces trois facteurs que nous avons étudiés par tranches de 5 ans. Les phénomènes sous-jacents représentés par ces variables sont les suivants :

- Un effet de l'âge reflète un phénomène biologique observé chez tous les individus d'un même groupe d'âge, comme le processus de vieillissement ;
- Un effet de la période touche tous les groupes d'âge à un moment donné et montre une tendance globale comme celle liée à un changement dans les méthodes diagnostiques, ou une évolution liée aux traitements ;
- Un effet cohorte reflète une exposition qui touche tous les individus d'un même groupe de cohorte (personnes d'une même génération) de la même façon au cours du temps, indépendamment de l'âge et de la période de décès. Un effet cohorte traduit généralement une exposition environnementale. Le niveau de risque associé à cette exposition peut différer d'une génération à une autre.

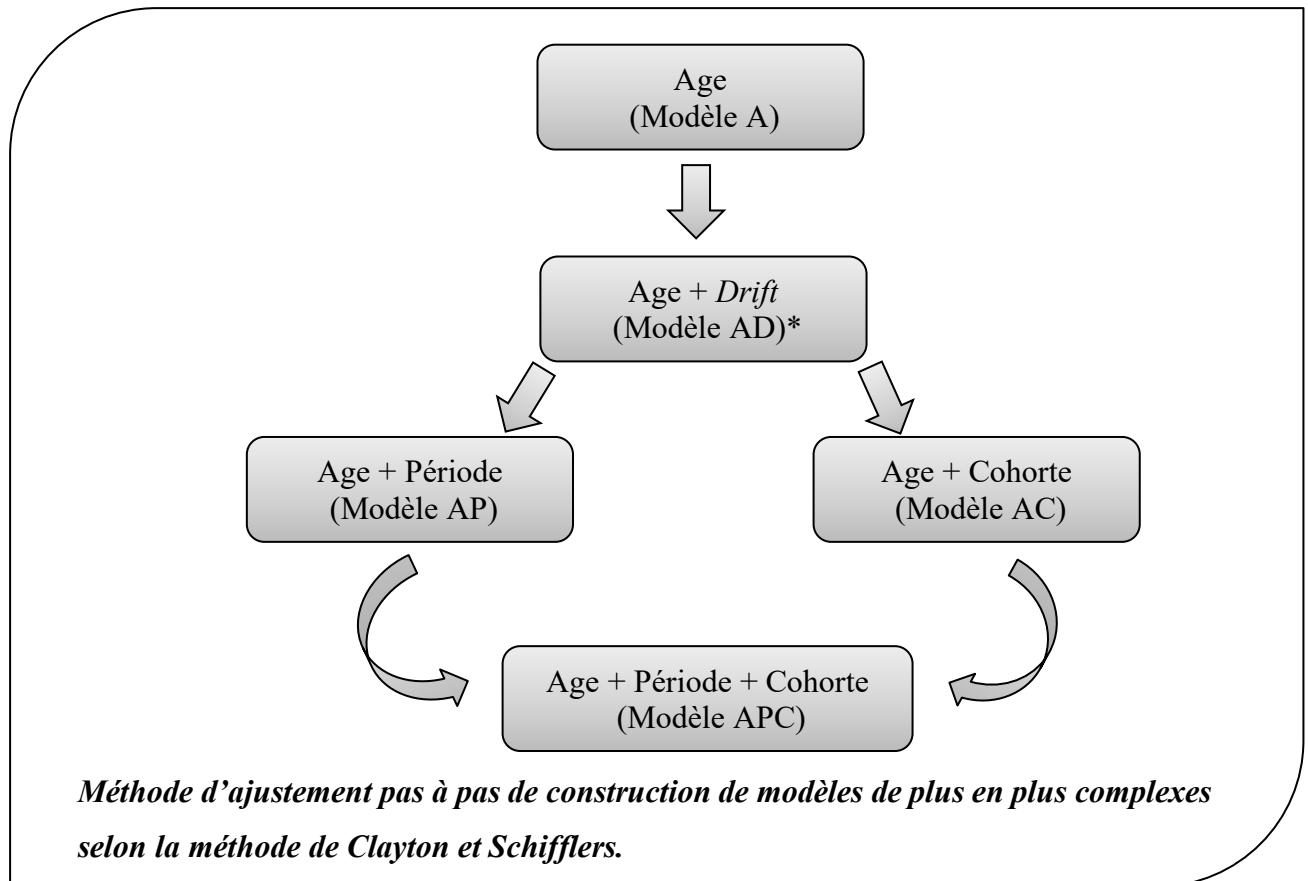
Les trois variables de temps du modèle APC étant colinéaires (liées par la relation cohorte=période-âge), l'effet de chacun des paramètres sur l'évolution de la mortalité est difficile à discerner à l'aide du modèle complet. C'est ce qu'on appelle le problème d'identification du modèle. Ainsi, plusieurs méthodes ont été développées pour s'affranchir du problème d'identification du modèle, parmi lesquelles la méthode de Carstenson (Carstensen 2007) et la méthode de Clayton et Schifflers (Clayton and Schifflers 1987) utilisées dans ce travail.

Dans la méthode de Carstenson les trois variables sont introduites dans le modèle de manière linéaire, sous forme de *splines* de régression naturelle cubiques qui permettent de modéliser de façon plus souple et flexible la forme des effets de chacun paramètres de temps. Une *spline* est une fonction définie par des morceaux de polynômes reliés par des points appelés des nœuds. Ce sont ces nœuds qui contrôlent la flexibilité de la fonction. A partir de cette méthode, nous avons testé différents modèles que l'on a comparé entre eux afin de définir lequel permettait le mieux d'expliquer nos données. Les modèles implémentés sont les suivants : modèle âge+période (A+P), modèle âge+cohorte (A+C), modèle complet âge+période+cohorte (A+P+C). La comparaison du modèle A+P avec le modèle complet A+P+C permet d'estimer si l'apport de la variable cohorte au modèle nous donne une information supplémentaire sur nos données. De même, la comparaison du modèle A+C avec le modèle complet A+P+C permet de tester les informations supplémentaires apportées sur nos données par la variable période. L'ajustement des modèles a été testé à l'aide du critère d'information d'Akaike (AIC) et de la déviance divisée par les degrés de liberté. Le modèle qui permet le mieux d'expliquer les données est celui pour lequel l'AIC est le plus faible.

Le modèle complet A+P+C peut être implémenté de plusieurs façons, en fonction de l'effet que l'on souhaite tester. Puisque les études précédentes ont largement montré l'existence d'un effet période sur la mortalité par sMCJ au cours du temps, à travers l'impact de l'évolution des méthodes de surveillance, nous nous sommes d'abord intéressés à l'existence ou non d'un effet cohorte. Nous avons donc implémenté notre modèle APC de sorte que les taux de la variable âge soient exprimés en fonction d'une cohorte de référence définie (1937), ce qui correspond aux effets longitudinaux de l'âge. Les effets de cohorte sont ainsi exprimés en risques relatifs (RR) par rapport à la cohorte de référence, et la fonction de période représente un risque résiduel à partir du taux prédit par la combinaison âge-cohorte (RR des effets période contraints d'être égaux à 0 en moyenne avec une pente à 0). Nous avons ensuite implémenté un modèle alternatif

permettant de décrire les effets de la période, de sorte que les taux de la variable âge soient exprimés en fonction d'une période de référence définie (2007). Dans ce modèle, on parle d'effets transversaux de l'âge et c'est la fonction de cohorte qui représente un risque résiduel à partir du taux prédit par la combinaison âge-période. Les RR sont exprimés sur l'échelle logarithmique.

La méthode de Clayton and Schifflers s'appuie sur la méthode classiquement utilisée d'implémentation des variables comme des facteurs catégoriels. Dans cette méthode, une contrainte arbitraire sur au moins un des paramètres est nécessaire. Néanmoins, le choix de la contrainte influence l'estimation des paramètres du modèle et il est impossible de déterminer la bonne contrainte à appliquer pour estimer correctement les effets des trois paramètres de temps, à moins de se baser sur des connaissances *a priori* de l'effet d'une des variables. À partir des résultats de nos premières analyses, nous avons donc contraint les coefficients de régression correspondants à deux périodes de décès à être égaux (périodes 2002-2006 et 2007-2011). Nous avons également testé d'autres contraintes afin de nous assurer de la fiabilité de nos résultats. La méthode de Clayton et Schifflers est une méthode d'ajustement pas à pas de construction de modèles de plus en plus complexes : le premier modèle avec uniquement l'âge (modèle A), puis un modèle avec l'âge et le *drift* (modèle AD), suivis d'un modèle incluant l'âge et la période (modèle AP) et d'un modèle incluant l'âge et la cohorte (modèle AC). Comme pour l'approche précédente (méthode de Carstensen), les différents modèles sont comparés entre eux afin d'obtenir plusieurs informations sur les données. La comparaison du modèle A avec le modèle AD permet de tester la linéarité de la variable âge (ne pouvant donc pas être attribuée à la période ou à la cohorte). L'effet non linéaire de la période est testé en comparant les modèles AD et AP. L'effet non linéaire de la cohorte est évalué en comparant les modèles AD et AC. Enfin, la comparaison des modèles AP et AC avec le modèle complet APC permet d'estimer les effets complets (linéaires et non linéaires) de la cohorte et de la période, respectivement.



**Le drift représente l'évolution linéaire de la mortalité par sMCJ qui ne peut être attribuée ni à la période de décès, ni à la cohorte de naissance. La comparaison des modèles A et AD permet d'évaluer l'effet linéaire global attribuable ni à la période ni à la cohorte. De la même façon, la comparaison des modèles AD et AP (ou AC) permet d'estimer l'effet non linéaire de la période (ou de la cohorte).*

L'analyse des taux de mortalité par sMCJ et des ratios de mortalité homme/femme réalisées à l'aide d'un modèle de Poisson avant l'implémentation du modèle APC nous a permis de mettre en évidence une différence de taux de mortalité entre les hommes et les femmes. A partir de cette observation, nous avons inclus la variable sexe dans nos modèles APC et nous avons examiné les interactions entre le sexe et l'âge, la période et la cohorte (Rutherford, Lambert et al. 2010). Nous avons commencé par implémenter le modèle complet incluant tous les termes d'interactions entre le sexe et les trois variables de temps et nous avons simplifié le modèle en excluant une à une les interactions non significatives. Nous avons appliqué cette procédure pour chacune des deux méthodes utilisées dans cette partie du projet de thèse.

Nous avons réalisé ces analyses, incluant toutes les étapes qui viennent d'être décrites, sur l'ensemble des cas de MCJ sporadique dans un premier temps, puis uniquement sur le sous-

groupe correspondant à la souche M1 afin de déterminer si les résultats obtenus sur l'ensemble des sMCJ étaient confirmés sur la souche de prions la plus fréquente. L'objectif de départ était d'effectuer ces analyses pour chaque souche. Cependant, les effectifs de chaque groupe étaient trop faibles pour que ce soit réalisable. Seul le groupe de la souche M1 était exploitable et afin d'augmenter les effectifs de ce groupe, nous avons prédit la souche des patients non-autopsiés à partir des données cliniques des cas. La première étape a été d'utiliser les données des patients pour lesquels le génotype au codon 129 et le typage moléculaire étaient connus. Ensuite, nous avons construit un modèle de prédiction capable de distinguer la souche M1 des autres souches en utilisant les données cliniques de ces patients au début de la maladie et au décès (âge au début de la maladie, durée de la maladie, 14-3-3 positive, démence, myoclonies, syndrome cérébelleux, troubles visuels, syndromes pyramidal et extrapyramidal, mutisme). Nous avons appliqué une régression logistique multivariée pour sélectionner les caractéristiques associées significativement et indépendamment au statut de la souche M1. Nous avons ensuite utilisé un algorithme s'appuyant sur la méthode non-paramétrique des k plus proches voisins à partir des variables sélectionnées dans l'étape précédente. Cet algorithme a été utilisé pour prédire le statut M1 des patients pour lesquels soit le génotype, soit le sous-type n'étaient pas disponibles, ceci avec une sensibilité de 67% et une spécificité de 100%. Cette étape a été réalisée par le Dr. Alexis Elbaz.

B. Résultats

Article 2 (Soumis)

The role of environmental factors on sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mortality: Evidence from an age-period-cohort analysis

Angéline Denouel, MSc¹, Jean-Philippe Brandel, MD^{1,2}, Danielle Seilhean, MD, PhD¹, Jean-Louis Laplanche, PhD^{3,4}, Alexis Elbaz, MD, PhD^{5†}, Stéphane Haik, MD, PhD^{1,2†}

†These authors share senior authorship.

1. CNRS UMR 7225, INSERM U1127, Paris Brain Institute, Sorbonne Universités, Paris, France.
2. AP-HP, Centre National de Référence des Maladies de Creutzfeldt-Jakob, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
3. Département de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpitaux Lariboisière-Fernand Widal, Paris, France.
4. INSERM, UMR 1144, “Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie”, Paris, France.
5. Université Paris-Saclay, UVSQ, Univ. Paris-Sud, Gustave Roussy, Inserm, U1018, Team « Exposome, Heredity, Cancer, and Health », CESP, 94807, Villejuif, France.

Key words: age-period-cohort model; prion; epidemiology; temporal trend; sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Corresponding Author:

Angéline Denouel, angeline.denouel@aphp.fr

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'hôpital
Paris 75013
E-mail: angeline.denouel@aphp.fr

Funding: This work was supported by Santé Publique France.

Abstract

Background: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is the most common form of prion diseases. The causes of sCJD are still unknown and exogenous factors may play a role. Worldwide, the number of patients with sCJD has progressively increased over time. This increase can be partly explained by increasing life expectancy and better case ascertainment, but a true increase in the number of sCJD cases cannot be excluded. We estimated mortality rates from sCJD in France (1992-2016) and studied variation in mortality rates by age, period, and time.

Methods: We included all cases aged 45-89 years old who died with a probable/definite sCJD diagnosis based on the French national surveillance network. We used age-period-cohort (APC) Poisson regression models to study variation in mortality rates by sex, age, period, and time.

Findings: 2475 sCJD cases aged 45-89 years were included. Mortality rates increased with age, reached a peak between 75-79 years, and decreased thereafter. Mortality rates were higher in women than men at younger ages and lower at older ages. The full APC model with a sex×age interaction provided the best fit to the data, thus in favour of sex, age, period, and cohort effects on mortality rates. In particular, mortality rates increased progressively with successive birth cohorts.

Interpretation: Based on 25 years of active surveillance in France, we show evidence for sex, age, period, and cohort effects on sCJD mortality. The identification of cohort effects suggests that environmental exposures may play a role in sCJD etiology.

Funding: Santé Publique France.

Introduction

Transmissible spongiform encephalopathies (TSE) are rare transmissible neurodegenerative disorders caused by the brain accumulation of a misfolded, partially protease-resistant isoform (PrP^{Sc}) of the host-encoded cellular prion protein PrP^c.^{1,2} In humans, prion diseases are observed in different forms, the most common being sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). Different sCJD subtypes exist that are associated with different human prion strains.³ The etiology of the other forms is well known, including: mutations in the gene encoding PrP for inherited prion diseases; oral exposure to the agent responsible for classical bovine spongiform encephalopathy (BSE) in variant Creutzfeldt-Jakob disease form (vCJD); use of contaminated instruments or materials from human origin such as growth hormone extracted from cadaver-sourced pituitary glands or dura mater graft in iatrogenic forms (iCJD). Alternatively, the origin of sCJD remains unclear and different hypotheses have been proposed. Sporadic forms could occur endogenously as the result of random somatic mutations within the CNS or of a spontaneous conversion of PrP^c into PrP^{Sc}.² Another hypothesis is based on an exogenous origin of sCJD. Several case-control studies attempted to identify potential risk factors, including animal exposure, diet, professional exposures, and medical or surgical history,⁴⁻¹¹ but failed to deliver consistent results, possibly due to potential biases or study design issues, such as source of controls, exposure assessment, or recall bias.¹²

Worldwide, the number of patients with sCJD appears to have progressively increased over time.¹³ This increase can be partly explained by increasing life expectancy as well as by better case ascertainment due to improved diagnostic tests and awareness of the disease among clinicians. Indeed, a relationship between surveillance intensity and sCJD incidence has been shown.¹⁴ It cannot be excluded, however, that an actual increase of sCJD cases has occurred, and this hypothesis can be examined using age-period-cohort (APC) models.

The APC model is a descriptive modeling tool that allows describing rates as a product of age, period, and cohort effects, and assessing variation by age and time trends in the rates.¹⁵ Age effects are considered to reflect biologic processes related to aging. Period effects, which affect all age groups at a given time, reflect a global trend related, for example, to changes in diagnosis, case identification, or treatment. Cohort effects, seen as a change in the rates for a cohort of individuals born during the same period of time, can be due to changing environmental exposures. The APC approach requires large sample sizes that have been difficult to achieve for such a rare disease and, to our knowledge, it has been used only once based on 716 patients identified in the United Kingdom (1970-1997).¹⁶ This study, however,

considered period and cohort effects independently of one another, and did not perform a full APC analysis.

In this paper, we estimated mortality rates from sCJD in France over a 25-year period (1992-2016) based on data from the French national surveillance network. We examined sex-differences and used an APC approach to study variation in mortality rates by age, period, and time. Analyses were first performed overall and then restricted to the most frequent prion strain.

Materials and methods

National CJD Surveillance Network in France

All patients identified by the French CJD surveillance Network who died over a 25-year period (01/1992-12/2016) with a probable or definite sCJD diagnosis were included in the analyses. Possible sCJD cases were excluded. Additional details on data collection and molecular classification of subtypes/strains are provided in appendix.

Statistical analysis

Analyses were performed using Stata/SE 16.1 (StataCorp, College Station, TX). The *apcfit* package was used to implement the APC model.¹⁷ We used a two-tailed significance threshold of 0.05.

Mortality rates

Mortality rates (per 1,000,000 person-years) were computed as the ratio of the observed number of deaths to the person-years at risk from the French population, overall and by sex and 5-years age groups; confidence intervals (CI) were computed using Poisson regression. We modeled the non-linear relation between mortality rates and age through a Poisson regression model with continuous age (defined by the midpoints of each age group) as linear, quadratic and cubic terms.

To examine temporal trends in mortality, we computed age- and sex- standardized mortality rates each year between 1992 and 2016 using the French population (1992-2016) as the reference.

Male-to-female mortality ratios

To examine sex-differences, we computed age-standardized mortality rates in men and women, overall and by year, using direct standardization with the French population (1992-2016) as the reference.

We estimated age-specific male-to-female (M/F) mortality ratios by dividing mortality rates in men by rates in women for each 5-years age group; 95% CI and p-values were computed using Poisson regression. The age-by-sex interaction was tested by including a multiplicative term between age groups and sex. We then modeled the non-linear relation between M/F ratios and continuous age through a Poisson regression model including sex, continuous age as linear, quadratic and cubic terms, and their interaction with sex.

Age-period-cohort model

In order to study time trends in sCJD mortality rates, we used an APC model with three time variables categorized in 5-years intervals: age at death (45-89 years), period of death (1992-2016), cohort of birth (1907-1967).

We first plotted sCJD mortality rates by age groups for different periods, by period for different age groups, by age groups for different cohorts of birth, and by cohort of birth for different age groups;¹⁵ given sex-differences in the analyses described above, these plots were stratified by sex.

We then implemented the APC model using the approach described by Carstensen.¹⁵ This method aims at solving the identifiability issue of APC models (due to the linear relationship between the three variables: cohort=period–age), by modelling the variables as spline functions. We used the midpoint of age and period categories and restricted cubic splines with 5 degrees of freedom for age and cohort and 3 degrees of freedom for period. We considered the following models: age+period (AP), age+cohort (AC), age+period+cohort (APC). Deviance divided by the degrees of freedom and the Akaike's information criterion (AIC; lower values indicate better fit) were used to assess models' fit. We compared nested model using likelihood ratio tests.

The full APC model can be parametrized in different ways. Previous European studies reported increasing sCJD mortality rates in the late 1990s' in countries in which prospective surveillance systems had been set up; increasing rates were interpreted as reflecting better disease ascertainment, thus in favour of period effects. Our primary interest was therefore to determine whether cohort effects also exist; accordingly, we used an APC parametrization according to which age effects represent rates for the reference cohort, cohort effects are expressed as relative risks (RR) relative to the reference cohort (1937), and period effects are expressed as RRs constrained to be 0 on average (on the log scale) with 0 slope. The period function represents a residual relative risk from the rate predicted by age-cohort combination.

Based on our finding of sex-differences in mortality rates of sCJD, we then included sex in the models and examined interactions of sex with age, period, and cohort.¹⁷ We started by fitting a full model including all multiplicative interactions between sex and splines for the three time variables, and simplified this model by sequentially excluding non-significant interactions one at a time.

In sensitivity analyses, in order to describe period effects, we used an alternative parametrization according to which age effects represent rates for the reference period, period

effects are expressed as relative risks (RR) relative to the reference period (2007), and cohort effects are expressed as RRs constrained to be 0 on average (on the log scale) with 0 slope. The cohort function represents a residual relative risk from the rate predicted by age-period-combination.

Classically, APC models were first implemented by fitting age, period and cohort effects as factor variables; this approach was used in the only other available study performed in the United Kingdom, although it only considered AP and AC models.¹⁶ We used this method in sensitivity analyses, and we compared the results of the analyses described above to this approach. One disadvantage of this approach is that, in order to solve the identifiability problem, an arbitrary constraint on at least one parameter is necessary.¹⁸ We fixed the regression coefficients corresponding to two periods of death (2002-2006, 2007-2011) to be equal. This choice was based on the hypothesis that the initial improvement of case identification over the first years of the network stabilized after 2002, in agreement with the results of our main analysis. We used a stepwise procedure by building models of increasing complexity: Age (A), age+drift (AD, where drift represents a constant linear effect that is not attributable to period or cohort effects), AP, AC, APC. We used the same approach described above to assess the models' fit and to compare nested models.

These analyses were first performed for all sCJD cases. We then restricted our analyses to sCJD cases with the M1 strain in order to examine whether the pattern detected overall was confirmed for the most frequent strain.

Data availability statement

All the results from the paper can be reproduced using the figures provided in the tables.

Results

Mortality rates

Between 1992-2016, 2,510 cases died with a probable or definite sCJD diagnosis. Analyses are restricted to 2,475 patients (1,097 men, 1,378 women) aged 45-89 years old at the time of death, because there were few younger and older patients (25 cases <45 years; 10 cases \geq 90 years).

The overall sCJD mortality rate was 4.58 per 1,000,000 person-years (95% CI=4.39-4.78) (appendix Table 1). Overall and in both sexes, mortality rates increased with age, reached a peak between 75-79 years, and decreased thereafter. Figures 1A and 1B show a good fit between observed mortality rates and those predicted by Poisson regression including age, age², and age³ (regression coefficients shown in appendix Table 2).

Standardized mortality rates rapidly increased over the first years of the surveillance network from 0.73 (95% CI=0.727-0.728) in 1992 to 1.47 (95% CI=1.467-1.469) per 1,000,000 person-years in 1997 (appendix Table 3 & appendix Figure 1). Standardized mortality rates continued to slowly increase over subsequent years with yearly fluctuations.

Male-to-female mortality ratios

The overall crude mortality rate for patients aged 45-89 years was higher in women (4.15 per 1,000,000) than men (3.83 per 1,000,000). Age-standardized mortality rates were 4.54 per 1,000,000 person-years (95% CI=4.29-4.79) in women and 4.72 per 1,000,000 person-years (95% CI=4.40-5.03) in men.

Age-specific M/F mortality ratios increased progressively as age increased (interaction between age groups and sex: $P=0.002$; Figure 2). Mortality rates were higher in women than men between 45-49 (M/F=0.44, $P=0.002$) and 50-54 years (M/F=0.68, $P=0.002$), while they were higher in men than women between 80-84 (M/F=1.17, $P=0.067$) and 85-89 years (M/F=1.54, $P=0.027$).

Figures 1B and 1C show that there was a good fit between observed mortality rates and those predicted by Poisson regression including an interaction between sex and age, age², and age³ (regression coefficients shown in appendix Table 2). Figure 2 shows the cubic relation between M/F mortality ratios and age according to this model.

Age-period-cohort model

Mortality rates tabulated by sex, age and period are shown in appendix Table 4. Plots of mortality rates of sCJD by age at death, period of death, and cohort of birth are presented for

men and women separately showing similar patterns in both sexes (Figure 3). Mortality rates increased with period in all age groups, with the largest increase noted between 1992-1996 and smaller differences across subsequent periods (Figures 3A and B). At all ages, mortality rates increased with cohort of birth, with older cohorts showing lower mortality rates (Figures 3C and D).

Table 1 shows the results of APC models. The full APC model had the smallest AIC and provided a significantly better fit to the data than the AP ($P=0.002$) and AC ($P<0.001$) models. We then added sex and its interaction with the three time variables. The sex \times period ($P=0.898$) and sex \times cohort ($P=0.814$) interactions were not statistically significant and were deleted. We retained the sex \times age interaction that was statistically significant ($P=0.007$); the model including this interaction had a lower AIC and provided a better fit than the model without this interaction ($P=0.012$). Predictions of mortality rates by age, period, and cohort according to this model are shown in Figure 4. Mortality rates were higher in women than men at younger ages, but became higher in men than women at older ages. Mortality rates increased progressively with successive birth cohorts. For instance, compared to the reference cohort (1937), persons born in 1962 had a 1.65-fold (95% CI=1.19-2.27) increased risk of dying of sCJD, while those born in 1922 had a 0.60-fold (95% CI=0.51-0.69) reduced risk. Alternatively, when the cohort effect was constrained to be 0 on average with 0 slope, mortality rates increased from periods 1992 to 2007 and remained stable thereafter (appendix Figure 2). Results of sensitivity analyses based on alternative parametrizations of the APC model and restricted to the M1 sCJD subgroup are presented in appendix.

Discussion

The present study analyzed a large dataset collected over 25-years of active national surveillance in France and aimed at exploring trends in sCJD mortality rates over time and the effect of sex, age at death, period of death and cohort of birth on sCJD mortality. Our analyses are in favour of sex, age, period, and cohort effects on sCJD mortality.

As previously reported, mortality rates reached a peak between 75-79 years and decreased thereafter in both sexes.¹⁹⁻²² This observation is in contrast with other dementias, particularly Alzheimer disease (AD), for which incidence increases progressively with age.²³ The reasons for decreasing sCJD mortality rates in the eldest are unknown. It has been hypothesized that it can be related to under-ascertainment of sCJD in the elderly due to higher frequency of atypical phenotypes²⁴ that may preclude an accurate diagnosis.²⁵ However, under-ascertainment would need to be quite large to explain this pattern, whereas neuropathological studies in brain banks of patients with a diagnosis of dementia identified a proportion of undiagnosed CJD cases comprised between 0 and 1.3%.²⁶⁻²⁹ Another hypothesis comes from amyotrophic lateral sclerosis (ALS), another proteinopathy, with a similar pattern of declining mortality rates after 80 years. Gompertzian analyses suggested that decline in mortality rates from ALS in the elderly may be explained by the existence of a susceptible population to which ALS deaths are limited and whose frequency has decreased over time.^{30,31} This model predicts that mortality rates decrease over time in younger age groups while they increase at older ages; however, in our data, mortality increased with time independently of age.

We report for the first time an interaction between sex and age, with a shift in M/F mortality ratios before and after the peak in mortality rates at 75-79 years. Mortality rates were higher in women than in men before this age, while the opposite was observed at older ages. This interaction was not statistically significant in analyses restricted to the M1 strain. However, the relative small size of M1 sCJD group potentially resulted in a lack of statistical power. A gender effect has been reported in iatrogenic CJD after treatment with human cadaver-sourced growth hormone (hGH-iCJD) and in vCJD cases³²⁻³⁴, raising the question of the influence of sex on prion propagation and incubation, in particular after peripheral exposure as suggested by experimental transmission models. Indeed, a sex-difference in the incubation period was reported in animal models, suggesting an influence of sexual hormones.^{33,35,36} The age-dependent sex effect seen in our sCJD population could be explained by similar processes. Since a sex effect has already been observed in peripherally transmitted forms (vCJD, hGH-iCJD, experimental infection models), our results are compatible with an exogenous origin for

at least some sCJD cases with a longer incubation period in men. Another explanation could be a joint effect of sex and age on stochastic PrP conversion through unknown mechanisms that could be experimentally investigated.³⁷

Our APC analyses showed that the model that best fitted the data was the full model including age, period, and cohort effects; this pattern was confirmed in analyses restricted to the M1 strain. The strongest period effect was seen at the beginning of the study and mortality stabilized after this initial period; this is likely due to the implementation of the surveillance network and improvement of case identification over the first years of surveillance.^{13,14,38} The identification of a cohort effect is in favour of an environmental factor that could influence sCJD susceptibility across birth cohorts. Variations in the frequency and intensity of exposure to potential environmental risk factors across birth cohorts may account for the observed differences in mortality in our study. This cohort effect was observed graphically and confirmed statistically through APC analyses. It appeared to be rather continuous across successive birth cohorts. In addition, the lack of significant interaction between sex and the cohort effect suggest that cohort effects are similar for men and women.

Only one previous study used an APC analysis based on 716 patients identified in the United Kingdom (1970-1997)¹⁶. This study considered AP and AC models, but not a full APC model, and showed that both models had a good fit; however, the AIC value was lower for the AC (23.93) than for the AP (29.05) model, thus suggesting a better fit for the AC model. We used a more sophisticated APC modelling approach, including a full APC parametrization, based on considerably larger sample size.

Besides risk factors explored in case-control studies, the possibility of zoonotic risk factors remains a possibility that could account for an exogenous origin in some sCJD cases. Research on atypical forms of BSE (L-BSE, H-BSE) has revealed molecular similarities between the L-BSE strain and molecular subtypes of human sCJD, in particular the MV2 subtype.³⁹ Furthermore, L-BSE has been experimentally transmitted to non-human primates as efficiently as classical BSE responsible for vCJD in humans, and could be even more virulent.⁴⁰⁻⁴² The zoonotic risk associated with natural sheep scrapie has also been recently updated with the demonstration of an intracerebral transmission of scrapie to mice expressing the human prion protein during serial passages, as well as transmission of scrapie to primates. These observations highlight the possibility of a causal link between exposure to sheep scrapie and sCJD in some cases.^{43,44} A large increase in animal product consumption and the generalization of mechanically separated meat in developed countries over the last century may have

contribute to increase the zoonotic prion pressure.⁴⁵ It would be of interest to observe the effect of safety measures implemented since the “mad cow crisis” to avoid population prion exposure on sCJD mortality in the next decades.

Other environmental factors may be involved in sCJD occurrence by influencing spontaneous protein misfolding or abnormal prion protein propagation. For instance, important changes in agricultural and medical practices have occurred during the twentieth century, including widespread use of pesticides and antibiotics; both categories of products have been proposed as risk factors for other brain proteinopathies, including AD⁴⁶ and Parkinson’s disease (PD).⁴⁷⁻

52

The main strength of our study is the long period of CJD data collection based on an active surveillance system that provided a large sample size to study a rare disease and allowed to implement an APC model. Our study has also limitations. Exclusion of patients under 45 years of age due to the low number of cases could limit the observation of atypical sCJD cases due to environmental exposures. For instance, vCJD due to a contamination by the agent of classical BSE occurred mostly in young people (median age of onset of 27 years in the UK and 35 in France).^{53,54} In addition, we were not able to perform separate analyses for strains other than M1 due to the small number of cases.

Based on 25 years of active surveillance in France, we show evidence for sex, age, period, and cohort effects on sCJD mortality. The identification of cohort effects suggests that environmental exposures may play a role in sCJD etiology. Our findings warrant replication in other countries, as well as further studies focusing on the identification of environmental factors associated with sCJD mortality.

Author Contributions: Angéline Denouel: Drafting and revision of the manuscript for intellectual content; Major role in the acquisition of data; Data extraction; Analysis and interpretation of data. Jean-Philippe Brandel: Revision of the manuscript for intellectual content; Major role in the acquisition of data; Interpretation of data. Danielle Seilhean: Revision of the manuscript for intellectual content; Major role in the acquisition of data. Jean-Louis Laplanche: Revision of the manuscript for intellectual content; Major role in the acquisition of data. Alexis Elbaz: Revision of the manuscript for intellectual content; Study design and conceptualization; Analysis and interpretation of data. Stéphane Haik: Revision of the manuscript for intellectual content; Major role in the acquisition of data; Interpretation of data

Conflict of interests: AE reports grants from Agence nationale de recherche (ANR), Michael J Fox foundation, Plan Ecophyto (French ministry of agriculture), and France Parkinson, outside the submitted work.

SH has received research support from Institut de Recherche Servier, LFB Biomedicaments and MedDay Pharmaceuticals outside the scope of this study. SH has a patent method for treating prion diseases (PCT/EP 2019/070457) pending and filed two patents (EP 21 305 659 and EP 21 305 660) on the use of specific compounds to treat prion diseases.

The other authors report no disclosures.

Acknowledgments: The authors thank the members of the French national surveillance network and the French neuropathology network for CJD. They also thank Frédérique Laury for helping to obtain several patient medical case files. Finally, authors thank Annick Alperovitch, Nicole Delasnerie-Lauprêtre and Dominique Salomon for their implication to the French surveillance Network.

References

1. Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:11-40.
2. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(23):13363-83.
3. Bishop MT, Will RG, Manson JC. Defining sporadic Creutzfeldt-Jakob disease strains and their transmission properties. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):12005-10.
4. Laske C, Gefeller O, Pfahlberg A, Zerr I, Schröter A, Poser S. The effect of stress on the onset and progression of Creutzfeldt-Jakob disease: results of a German pilot case-control study. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(7):631-5.
5. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9154):693-7.
6. Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004. *BMC public health.* 2009;9:18.
7. van Duijn CM, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, et al. 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.* 1998;351(9109):1081-5.
8. Ward HJ, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology.* 2002;59(4):543-8.
9. Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J, Bleda MJ, Cruz M, Molbak K, Laursen H, et al. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology.* 2008;31(4):229-40.
10. de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, et al. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(2):204-12.
11. Molesworth AM, Mackenzie J, Everington D, Knight RS, Will RG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and risk of blood transfusion in the United Kingdom. *Transfusion.* 2011;51(8):1872-3; author reply 3-4.
12. de Pedro Cuesta J, Ruiz Tovar M, Ward H, Calero M, Smith A, Verduras CA, et al. Sensitivity to biases of case-control studies on medical procedures, particularly surgery and blood transfusion, and risk of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology.* 2012;39(1):1-18.
13. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *The Lancet Infectious diseases.* 2020;20(1):e2-e10.
14. Klug GM, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, et al. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(12):1372-7.

15. Carstensen B. Age–period–cohort models for the Lexis diagram. *Statistics in Medicine*. 2007;26(15):3018-45.
16. Cohen CH. Does improvement in case ascertainment explain the increase in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease since 1970 in the United Kingdom? *American journal of epidemiology*. 2000;152(5):474-9.
17. Rutherford MJ, Lambert PC, Thompson JR. Age–period–cohort Modeling. *The Stata Journal*. 2010;10(4):606-27.
18. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age–period and age–cohort models. *Statistics in Medicine*. 1987;6(4):449-67.
19. Sun Y, Liu CC, Fan LY, Huang CT, Chen TF, Lu CJ, et al. Incidence of and Mortality Due to Human Prion Diseases in Taiwan: A Prospective 20-Year Nationwide Surveillance Study from 1998 to 2017. *Clinical epidemiology*. 2020;12:1073-81.
20. Coulthart MB, Jansen GH, Connolly T, D'Amour R, Kruse J, Lynch J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Canada, 1998 to 2013. *Canada communicable disease report = Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2015;41(8):182-91.
21. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(10):3043-57.
22. Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;315(7105):389-95.
23. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2017;32(8):523-32.
24. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 5):1350-9.
25. Plaitakis A, Viskadouraki AK, Tzagournissakis M, Zaganas I, Verghese-Nikolakaki S, Karagiorgis V, et al. Increased incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease on the island of Crete associated with a high rate of PRNP 129-methionine homozygosity in the local population. *Annals of neurology*. 2001;50(2):227-33.
26. Jellinger K, Danielczyk W, Fischer P, Gabriel E. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly. *J Neurol Sci*. 1990;95(3):239-58.
27. Mendez MF, Mastri AR, Sung JH, Frey WH, 2nd. Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathologic findings in 650 cases. *Alzheimer disease and associated disorders*. 1992;6(1):35-43.
28. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2002;16(4):203-12.
29. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Serrano G, Shill HA, Walker DG, et al. Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders and Brain and Body Donation Program.

- Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology. 2015;35(4):354-89.
- 30.Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in the U.S., 1977-1986: evidence for an inherently susceptible population subset. *Mech Ageing Dev.* 1990;55(3):207-20.
- 31.Neilson S, Robinson I, Alperovitch A. Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. *Journal of neurology.* 1994;241(7):448-55.
- 32.Peckeu L, Brandel JP, Welaratne A, Costagliola D, Haik S. Susceptibility to Creutzfeldt-Jakob disease after human growth hormone treatment in France. *Neurology.* 2018;91(8):e724-e31.
- 33.Loewillet C, Boelle PY, Lemaire-Vieille C, Baldazza M, Naquet P, Chambon P, et al. Sex effect in mouse and human prion disease. *The Journal of infectious diseases.* 2010;202(4):648-54.
- 34.Nishimura Y, Harada K, Koyama T, Hagiya H, Otsuka F. A nationwide trend analysis in the incidence and mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan between 2005 and 2014. *Scientific reports.* 2020;10(1):15509.
- 35.Kimberlin RH, Walker C. Characteristics of a short incubation model of scrapie in the golden hamster. *J Gen Virol.* 1977;34(2):295-304.
- 36.Outram GW. The pathogenesis of scrapie in mice. *Front Biol.* 1976;44:325-57.
- 37.Watts JC, Giles K, Stöhr J, Oehler A, Bhardwaj S, Grillo SK, et al. Spontaneous generation of rapidly transmissible prions in transgenic mice expressing wild-type bank vole prion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(9):3498-503.
- 38.Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature reviews Neurology.* 2021:1-18.
- 39.Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, et al. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(9):3065-70.
- 40.Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etchegaray N, Zanusso G, Freire S, Marce D, et al. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PloS one.* 2008;3(8):e3017.
- 41.Ono F, Tase N, Kurosawa A, Hiyaoka A, Ohyama A, Tezuka Y, et al. Atypical L-type bovine spongiform encephalopathy (L-BSE) transmission to cynomolgus macaques, a non-human primate. *Japanese journal of infectious diseases.* 2011;64(1):81-4.
- 42.Mestre-Francés N, Nicot S, Rouland S, Biacabe AG, Quadrio I, Perret-Liaudet A, et al. Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy in primate model. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(1):142-5.
- 43.Cassard H, Torres JM, Lacroux C, Douet JY, Benestad SL, Lantier F, et al. Evidence for zoonotic potential of ovine scrapie prions. *Nature communications.* 2014;5:5821.

44. Comoy EE, Mikol J, Luccantoni-Freire S, Correia E, Lescoutra-Etcheagaray N, Durand V, et al. Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Scientific reports*. 2015;5:11573.
45. Chalus T, Peutz I. BSE : the European regulatory context. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2000;5(10):107-12.
46. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):108.
47. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):27.
48. Ternak G, Kuti D, Kovacs KJ. Dysbiosis in Parkinson's disease might be triggered by certain antibiotics. *Med Hypotheses*. 2020;137:109564.
49. Shrestha S, Parks CG, Umbach DM, Richards-Barber M, Hofmann JN, Chen H, et al. Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. *Environ Res*. 2020;191:110186.
50. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:638-49.
51. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):14-26.
52. Ball N, Teo WP, Chandra S, Chapman J. Parkinson's Disease and the Environment. *Front Neurol*. 2019;10:218.
53. Unit NCRS. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK. 28th Annual Report 2019. <http://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/Report28.pdf>.
54. Brandel JP, Heath CA, Head MW, Levavasseur E, Knight R, Laplanche JL, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain. *Annals of neurology*. 2009;65(3):249-56.

Table 1. Age-period-cohort analysis: assessment of the goodness-of-fit of the models.

Terms	DF	Deviance	Deviance/DF	AIC	Comparison of models	<i>P</i>
A+P	80	103.3	1.29	548	A+P vs. A+P+C	0.002
A+C	78	106.7	1.37	555	A+C vs. A+P+C	<0.001
A+P+C	76	86.5	1.14	539
A+P+C+S+A×S	70	70.0	1.00	534	A+P+C+S+A×S vs. A+P+C	0.012

DF, degrees of freedom; AIC, Akaike’s information criterion; A, Age; P, Period; C, Cohort; S, sex; A×S, interaction between age and sex.

Figures legends

Figure 1. Age-specific mortality rates of sCJD (France, 1992-2016). Circles (point estimates) and vertical bars (95% confidence intervals) correspond to age-specific observed mortality rates of sCJD (per 1,000,000 person-years), overall and by sex (corresponding numbers are shown in appendix Table 1). Figures B and D use a logarithmic scale for the Y-axis. The dashed line corresponds to mortality rates predicted by Poisson regression including age, age², and age³ (shaded area, 95% confidence intervals; appendix Table 2 shows the regression coefficients from the model).

Figure 2. Non-linear relation between male-to-female mortality ratios of sCJD (France, 1992-2016) and age. Circles (point estimates) and vertical bars (95% confidence intervals) correspond to age-specific observed male-to-female (M/F) mortality ratios of sCJD. The black line corresponds to M/F ratios predicted by Poisson regression including age, age², and age³ (shaded area, 95% confidence intervals; appendix Table 2).

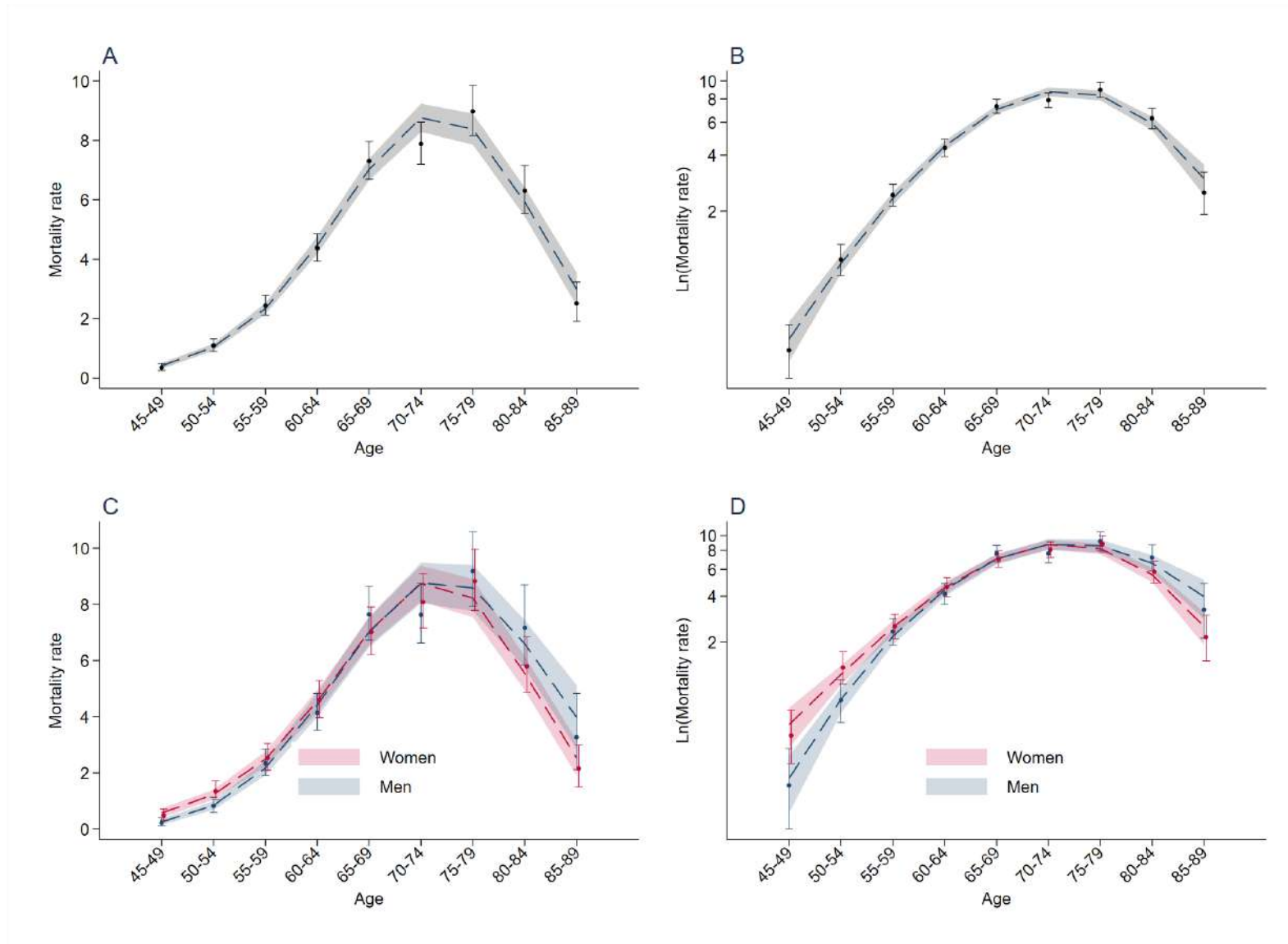
**P*<0.05

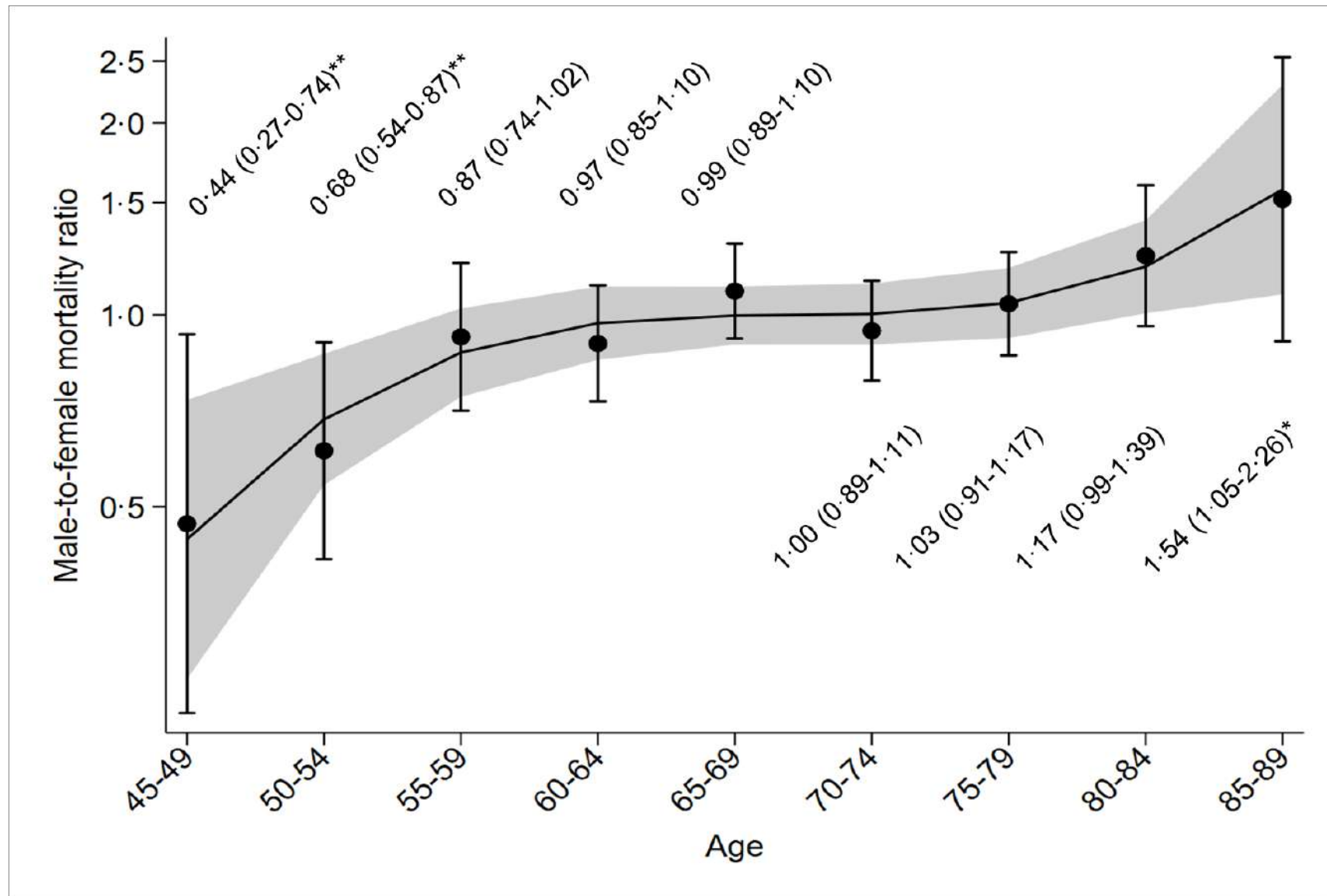
***P*<0.01

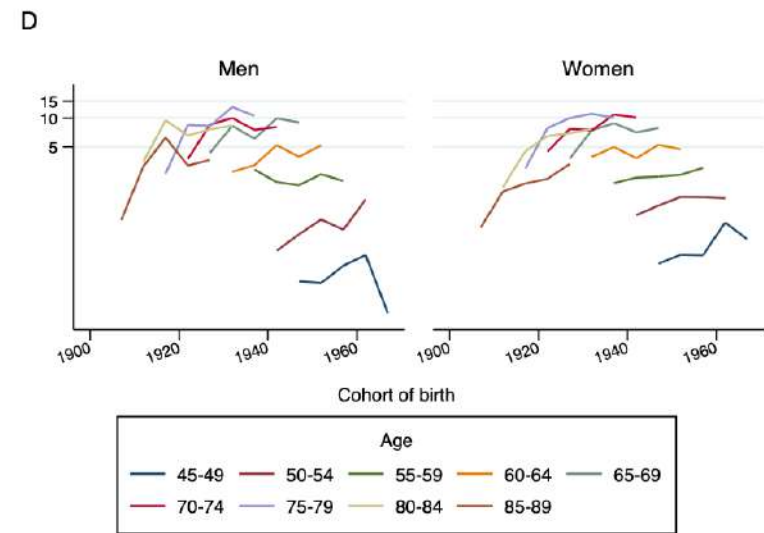
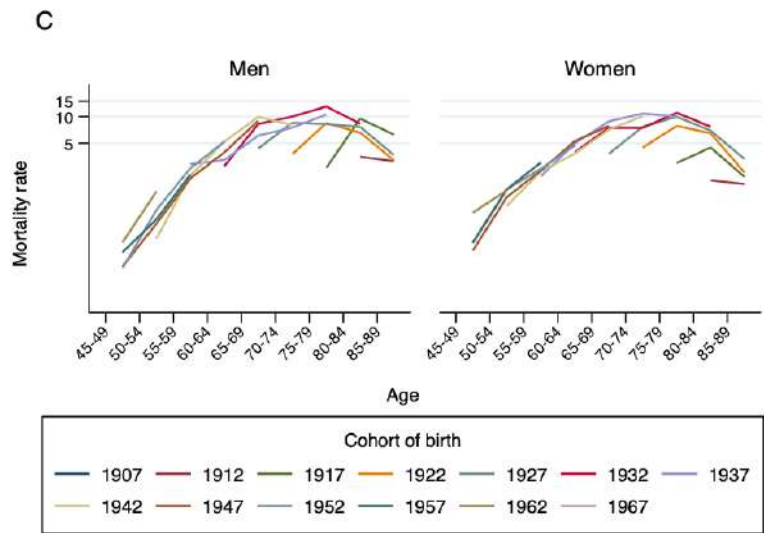
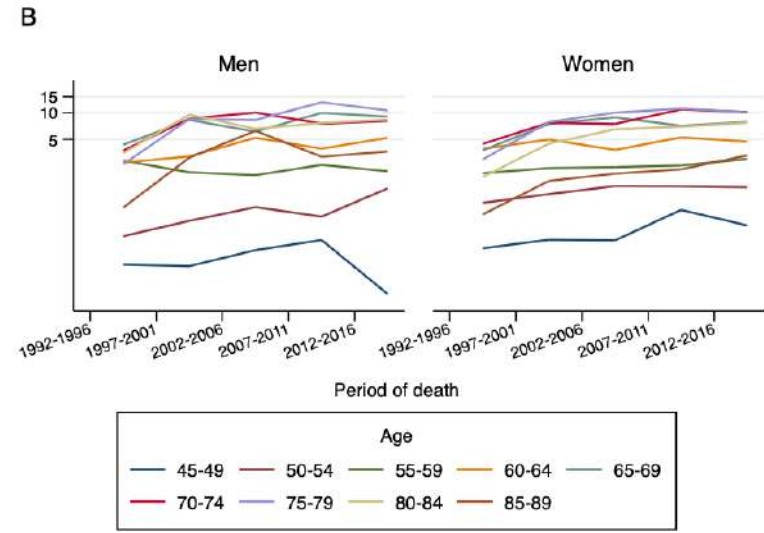
Figure 3. Mortality rates (per 1,000,000 person years) of sCJD by age group, period of death, and cohort of birth (France, 1992-2016). (A) Mortality rates of sCJD by age group, stratified by period of death. (C) Mortality rates of sCJD by age group, stratified by cohort of birth. (B) Mortality rates of sCJD by period of death, stratified by age at time of death. (D) Mortality rates of sCJD by cohort of birth, stratified by age. Figures use a logarithmic scale for the Y-axis.

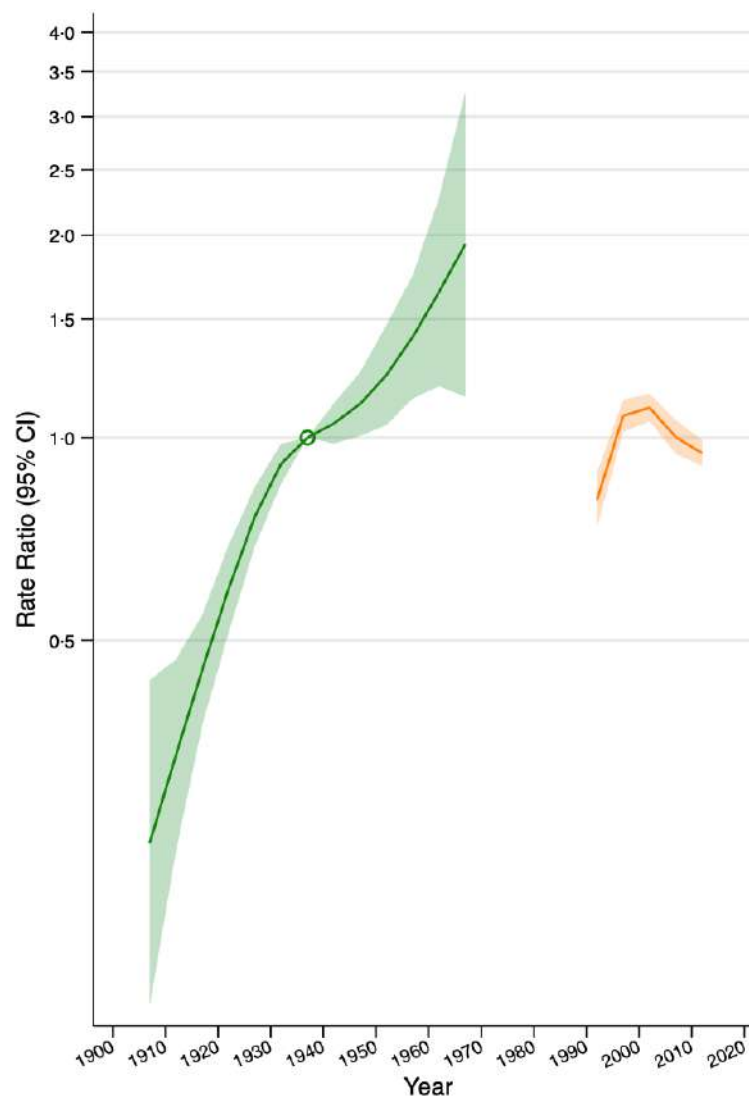
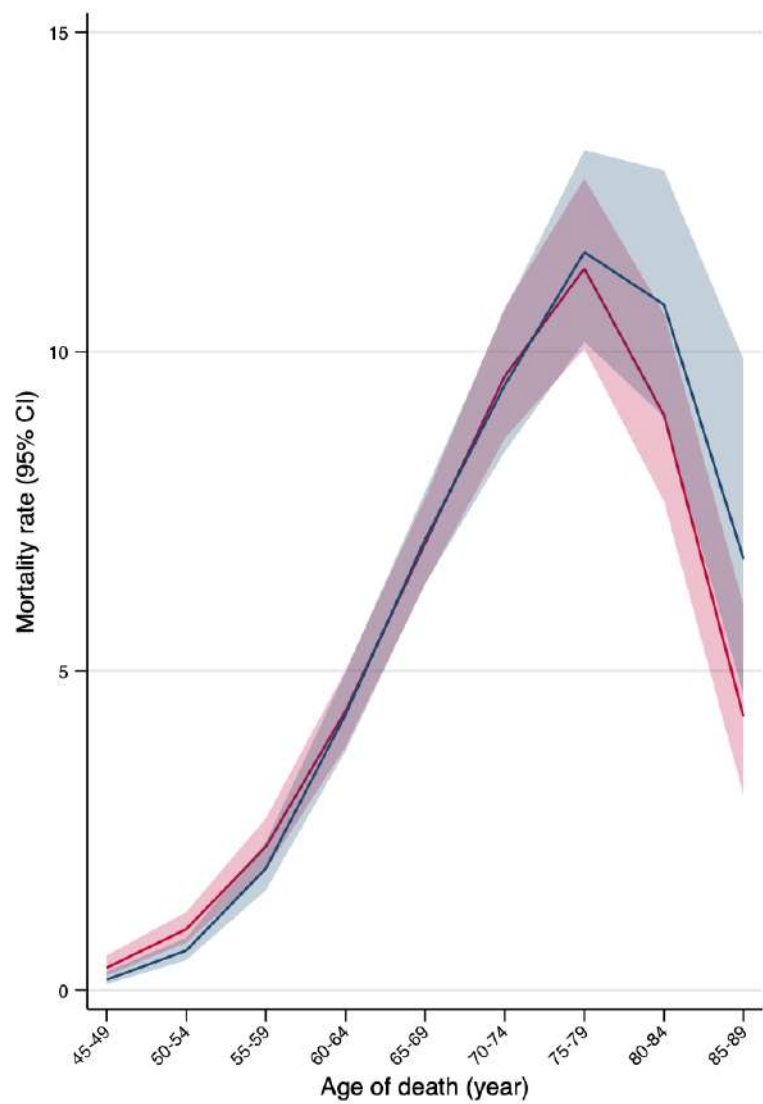
Figure 4. Age, period, and cohort effects for sCJD mortality rates.

The left part of the graph shows sCJD age-specific mortality rates (per 1,000,000 person-years; shaded area, 95% confidence intervals) in men (blue) and women (red). The right part of the graph shows relative risks (green; shaded area, 95% confidence intervals) for cohorts (reference cohort, 1937), and average period effects (orange) constrained to be zero on average.









Denouel A, Brandel JP, Seilhean D, Laplanche JL, Elbaz A, Haik S ; The role of environmental factors on sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mortality: Evidence from an age-period-cohort analysis

Appendix Methods.**Appendix Results.**

Appendix Table 1. Age-specific mortality rates of sCJD per 1,000,000 person-years, overall and by sex (France, 1992-2016)

Appendix Table 2. Poisson regression models for mortality of sCJD.

Appendix Table 3. Standardized mortality rates (SMR per 1,000,000 person-years) of sCJD by year of death, overall and by sex (France, 1992-2016).

Appendix Table 4. Mortality rates (per 1,000,000 person-years) of sCJD by sex, age group, and period of death (France, 1992-2016).

Appendix Table 5. Age-period-cohort analysis using factor variables: assessment of the goodness-of-fit of the models.

Appendix Table 6. Age-specific mortality rates of sCJD patients with the M1 strain per 1,000,000 person-years, overall and by sex (France, 1992-2016).

Appendix Table 7. Age-period-cohort analysis restricted to sCJD patients with the M1 strain: assessment of the goodness-of-fit of the models.

Appendix Figure 1. Standardized mortality rates (SMR per 1,000,000 person-years) of sCJD by year of death overall and by sex (France, 1992-2016).

Appendix Figure 2. Age, period, and cohort effects for sCJD mortality rates: alternative parametrization.

Appendix Figure 3. Age, period, and cohort effects for sCJD mortality rates: APC modeling using factor variables.

Appendix Figure 4. Age-specific mortality rates of sCJD with the M1 strain by sex (France, 1992-2016).

Appendix References.

Appendix Methods

French National CJD Surveillance Network

Following the emergence of the first cases of iatrogenic CJD after growth hormone treatment and the risk of interspecies transmission of BSE, a surveillance network was established in 1991 in France and is currently coordinated by the French agency for health surveillance (*Santé Publique France*). As part of this network, a secured and anonymous database centralizes demographical, clinical, genetic, neuropathological, and biochemical data collected for each suspected case of TSE.

The majority of suspected cases are notified to the network by biochemistry laboratories performing 14-3-3 protein detection in cerebrospinal fluid (CSF). Other notifications are made directly by neurologists, other physicians, or, more rarely, neuropathological laboratories. All suspected cases are followed until a final diagnosis is obtained (TSE or other diagnosis). TSE cases are classified as possible, probable or certain by etiology, according to the diagnostic criteria from the European "EuroCJD" network. For sCJD, the classification of cases has followed the evolution of the criteria: probable case defined by suggestive clinical signs and a characteristic EEG before 1998; characteristic EEG or detection of 14-3-3 protein in the CSF from 1998 to 2010; and characteristic EEG, detection of 14-3-3 protein or high signals in caudate/putamen on MRI brain scan since 2010.¹ A diagnosis of definite TSE is made exclusively by a pathological examination of brain (autopsy or biopsy).

Molecular subtypes and strains

In patients for whom we obtained a blood sample and extracted DNA, we obtained written informed consent to genotype the codon 129 polymorphism (M129V; M, methionine; V, valine) of the prion protein gene.² In the general population, 50% of persons are homozygous (MM or VV) and 50% heterozygous whereas 80% of sCJD cases carry the MM genotype.³

Written consent from relatives was requested to perform autopsies after patients' death. We classified the protease-resistant protein (PrP^{Sc}) type observed in frozen samples from the brain.⁴ After proteinase K digestion, PrP^{Sc} shows 3 bands in Western-blots corresponding to di-, mono-, and non-glycosylated PrP forms (36, 30, and 19-21kDa migrations respectively). In sCJD, the size of the non-glycosylated band enables to distinguish type 1 (molecular mass of 21kDa) from type 2 (molecular mass of 19kDa).

The "Cleveland classification",⁴ combining codon 129 genotypes and PrP^{Sc} typing, defined 6 molecular subtypes (MM1/MV1, MV2, VV2, VV1, MM2-cortical, MM2-thalamic) corresponding to different sCJD clinico-pathological phenotypes and strains with specific characteristics in terms of incubation time, distribution of brain lesions, or location of abnormal PrP in the brain.⁵ MM1 and MV1 subtypes demonstrate similar properties and correspond to the M1 strain, which is the most frequent. MV2 and VV2 correspond to the V2 strain and VV1 to the V1 strain. From MM2-cortical and MM2-thalamic cases, two distinct strains were isolated.⁶

Because the autopsy rate of sCJD cases was limited and in order to increase the size of the M1 sCJD group, we aimed at classifying non-autopsied patients on the basis of clinical data. First, we used data from patients with a codon 129 genotype and a neuropathological examination of the brain including PrP^{Sc} typing by Western-blot to determine the strain. We then used the clinical information available for these patients at presentation and death (abnormal 14-3-3 level, dementia, myoclonus, cerebellar syndrome, visual symptoms, pyramidal and extra-pyramidal symptoms, mutism) to build a prediction model that is able to distinguish the M1 strain (N=363) from

all others (N=266); the prediction of strains other than M1 was not possible due to insufficient sample sizes. We first used multivariable logistic regression to select the subset of clinical characteristics significantly and independently associated with M1 status at $P \leq 0.05$ (age at disease onset, disease duration, dementia, pyramidal symptoms at disease onset, myoclonus at death). We then applied nonparametric applied k^{th} -nearest-neighbor discriminant analysis based on the variables previously selected, and used this model to predict M1 status in patients for whom the genetic test and/or neuropathological examination of brain were not available. This algorithm enabled to distinguish the M1 strain from other strains with 67% sensitivity and 100% specificity.

Appendix Results**Alternative parametrizations of the age-period-cohort model**

In sensitivity analyses using the three time variables as factors, we constrained the regression coefficients of the two last periods of deaths (2002-2006, 2007-2012) to be equal and reached similar conclusions (appendix Table 5; appendix Figure 3). The full APC model had a better fit compared to the A ($P<0.001$), AD ($P<0.001$), AP ($P=0.040$), and AC ($P<0.001$) models. In addition, including an interaction between age and sex in the APC model provided a better fit to the data compared to the APC model without the interaction ($P=0.027$).

Analyses restricted to sCJD cases with the M1 strain

Analyses restricted to sCJD cases with the M1 strain are based on 972 cases (438 men, 534 women; 39% of all sCJD patients in this age group) aged 45-89 years old, M1 status was predicted by the algorithm for 609 (63%) of them. The overall mortality rate was 1.91 per 1,000,000 person-years (95% CI=1.78-2.04; appendix Table 6). The age-standardized mortality rate was 1.86 per 1,000,000 person-years (95% CI=1.69-2.02) in women and 1.99 per 1,000,000 person-years (95% CI=1.79-2.20) in men. Unlike analyses based on all sCJD cases, there was no significant interaction between age and sex ($P=0.550$), although age-specific rates tended to be higher in men than women after 80 years (appendix Figure 4). APC analyses restricted to the M1 strain showed that the full APC model without the interaction between age and sex had the smallest AIC value and provided the best fit to the data (appendix Table 7).

Appendix Table 1. Age-specific mortality rates of sCJD per 1,000,000 person-years, overall and by sex (France, 1992-2016).

Age at death	Men		Women		Overall	
	N	Mortality rate	N	Mortality rate	N	Mortality rate
		(95% CI)		(95% CI)		(95% CI)
45-49	12	0.229 (0.099-0.358)	26	0.486 (0.299-0.673)	38	0.359 (0.245-0.473)
50-54	40	0.830 (0.573-1.087)	67	1.356 (1.031-1.681)	107	1.096 (0.889-1.304)
55-59	102	2.344 (1.889-2.799)	115	2.538 (2.075-3.002)	217	2.443 (2.118-2.768)
60-64	161	4.141 (3.501-4.780)	192	4.592 (3.943-5.242)	353	4.375 (3.918-4.831)
65-69	255	7.640 (6.702-8.578)	267	7.014 (6.173-7.856)	522	7.307 (6.680-7.934)
70-74	208	7.630 (6.593-8.667)	276	8.081 (7.128-9.035)	484	7.881 (7.179-8.583)
75-79	191	9.181 (7.879-10.483)	260	8.826 (7.753-9.899)	451	8.973 (8.145-9.801)
80-84	103	7.171 (5.786-8.556)	140	5.792 (4.833-6.751)	243	6.306 (5.513-7.099)
85-89	25	3.273 (1.990-4.556)	35	2.157 (1.442-2.872)	60	2.514 (1.878-3.150)
Total	1097	4.715 (4.403-5.028)	1378	4.538 (4.290-4.786)	2475	4.584 (4.392-4.775)

CI, confidence intervals computed using Poisson regression.

Appendix Table 2. Poisson regression models for mortality of sCJD.

Characteristics	Beta	SE	Relative risk	P	P
			(95% CI)		
Overall mortality					
Intercept	-0.89	0.12	0.41 (0.32-0.52)	<10 ⁻³	
Age	1.97	0.21	7.14 (4.71-10.82)	<10 ⁻³	
Age ²	-0.18	0.11	0.84 (0.67-1.04)	0.114	
Age ³	-0.05	0.02	0.95 (0.92-0.99)	0.009	<0.001 ^a
Mortality by sex					
Intercept	-0.56	0.15	0.57 (0.43-0.77)	<10 ⁻³	
Male sex ^c	-0.81	0.26	0.44 (0.27-0.74)	0.002	
Age	1.54	0.27	4.64 (2.75-7.85)	<10 ⁻³	
Age ²	0.01	0.15	1.01 (0.76-1.34)	0.945	
Age ³	-0.08	0.02	0.93 (0.89-0.97)	0.001	<0.001 ^a
Male sex × Age	1.10	0.44	2.99 (1.26-7.11)	0.013	
Male sex × Age ²	-0.50	0.23	0.61 (0.39-0.96)	0.033	
Male sex × Age ³	0.08	0.04	1.08 (1.00-1.16)	0.040	0.001 ^b

SE, standard error.

Relative risks are the exponentials of the regression coefficients beta.

Figures 1 and 3 provide a graphical representation of these models.

Age is centered at 45 years and divided by 10.

^a Global test for age.

^a Global test for the interaction between sex and age.

^c The relative risk for male sex compares mortality in men to mortality in women at the age of 45 years.

Appendix Table 3. Standardized mortality rates (SMR per 1,000,000 person-years) of sCJD by year of death, overall and by sex (France, 1992-2016).

Year of death	Men			Women			Overall		
	N	Crude rate	SMR ^a (95% CI)	N	Crude rate	SMR ^a (95% CI)	N	Crude rate	SMR ^b (95% CI)
1992	16	0.574	0.655 (0.654-0.656)	22	0.749	0.774 (0.773-0.775)	38	0.664	0.727 (0.727-0.728)
1993	13	0.465	0.551 (0.550-0.552)	22	0.746	0.820 (0.819-0.821)	35	0.609	0.699 (0.698-0.700)
1994	20	0.713	0.903 (0.902-0.904)	25	0.844	0.803 (0.802-0.804)	45	0.781	0.840 (0.839-0.841)
1995	23	0.818	0.920 (0.919-0.921)	36	1.211	1.195 (1.194-1.196)	59	1.020	1.080 (1.079-1.080)
1996	36	1.277	1.535 (1.534-1.537)	32	1.073	1.116 (1.114-1.117)	68	1.172	1.282 (1.281-1.283)
1997	35	1.238	1.503 (1.502-1.505)	45	1.503	1.487 (1.486-1.488)	80	1.374	1.468 (1.467-1.469)
1998	28	0.987	1.093 (1.091-1.094)	53	1.765	1.693 (1.692-1.695)	81	1.387	1.442 (1.441-1.443)
1999	43	1.510	1.803 (1.802-1.805)	49	1.623	1.580 (1.579-1.582)	92	1.568	1.666 (1.665-1.667)
2000	43	1.501	1.758 (1.756-1.760)	45	1.480	1.488 (1.487-1.490)	88	1.490	1.572 (1.571-1.573)
2001	53	1.837	2.174 (2.172-2.176)	56	1.828	1.700 (1.698-1.701)	109	1.833	1.879 (1.878-1.880)
2002	51	1.757	2.095 (2.093-2.097)	56	1.815	1.768 (1.767-1.770)	107	1.787	1.870 (1.869-1.871)
2003	45	1.540	1.731 (1.730-1.733)	63	2.027	1.832 (1.830-1.833)	108	1.791	1.791 (1.790-1.792)
2004	47	1.598	1.773 (1.772-1.775)	51	1.628	1.520 (1.519-1.521)	98	1.614	1.616 (1.615-1.617)
2005	37	1.249	1.379 (1.377-1.380)	45	1.426	1.336 (1.335-1.337)	82	1.340	1.339 (1.338-1.340)
2006	44	1.476	1.599 (1.597-1.600)	80	2.517	2.261 (2.259-2.262)	124	2.013	1.983 (1.982-1.985)
2007	55	1.833	2.029 (2.027-2.031)	83	2.597	2.377 (2.375-2.378)	138	2.227	2.203 (2.202-2.204)
2008	49	1.624	1.737 (1.735-1.738)	56	1.743	1.629 (1.628-1.631)	105	1.685	1.674 (1.673-1.675)
2009	51	1.682	1.760 (1.758-1.761)	63	1.951	1.742 (1.741-1.743)	114	1.821	1.746 (1.745-1.747)
2010	64	2.100	2.229 (2.227-2.230)	87	2.682	2.398 (2.397-2.400)	151	2.400	2.324 (2.323-2.325)
2011	56	1.829	1.892 (1.890-1.894)	59	1.810	1.609 (1.608-1.611)	115	1.819	1.704 (1.703-1.705)
2012	61	1.982	2.019 (2.018-2.021)	70	2.137	1.913 (1.912-1.915)	131	2.062	1.946 (1.945-1.947)
2013	60	1.939	1.855 (1.854-1.857)	64	1.944	1.734 (1.733-1.735)	124	1.942	1.801 (1.800-1.802)
2014	63	2.027	1.982 (1.981-1.984)	87	2.630	2.295 (2.294-2.297)	150	2.338	2.136 (2.135-2.137)
2015	62	1.988	1.877 (1.875-1.878)	69	2.078	1.714 (1.712-1.715)	131	2.035	1.798 (1.797-1.799)
2016	57	1.824	1.746 (1.744-1.747)	80	2.402	2.044 (2.043-2.046)	137	2.122	1.901 (1.900-1.902)

N, number of sCJD cases; CI, confidence interval.

^a Age-standardized mortality rates using the French population as the reference.

^b Age- and sex-standardized mortality rates using the French population (1992-2016) as the reference.

Appendix Table 4. Mortality rates (per 1,000,000 person-years) of sCJD by sex, age group, and period of death (France, 1992-2016).

Age group	Period of death									
	1992-1996		1997-2001		2002-2006		2007-2011		2012-2016	
	N	MR (95% CI)	N	MR (95% CI)	N	MR (95% CI)	N	MR (95% CI)	N	MR (95% CI)
Men										
45-49	2	0.199 (0.024-0.717)	2	0.191 (0.023-0.688)	3	0.288 (0.059-0.843)	4	0.373 (0.102-0.955)	1	0.093 (0.002-0.516)
50-54	3	0.413 (0.085-1.207)	6	0.612 (0.225-1.332)	9	0.873 (0.399-1.658)	7	0.684 (0.275-1.409)	15	1.418 (0.794-2.338)
55-59	20	2.888 (1.764-4.461)	15	2.140 (1.198-3.529)	19	1.988 (1.197-3.104)	26	2.593 (1.694-3.799)	22	2.203 (1.381-3.335)
60-64	19	2.749 (1.655-4.292)	21	3.220 (1.993-4.922)	35	5.216 (3.633-7.254)	36	3.938 (2.758-5.452)	50	5.211 (3.867-6.870)
65-69	27	4.355 (2.870-6.337)	52	8.264 (6.172-10.837)	37	6.109 (4.301-8.420)	62	9.912 (7.599-12.706)	77	8.983 (7.089-11.227)
70-74	19	3.741 (2.252-5.842)	46	8.52 (6.238-11.365)	56	9.989 (7.545-12.971)	41	7.499 (5.381-10.173)	46	8.057 (5.898-10.746)
75-79	7	2.625 (1.056-5.409)	35	8.463 (5.894-11.769)	37	8.243 (5.804-11.362)	62	13.018 (9.981-16.689)	50	10.527 (7.813-13.878)
80-84	8	3.504 (1.513-6.904)	18	9.459 (5.606-14.949)	20	6.573 (4.015-10.152)	26	7.638 (4.989-11.191)	31	8.311 (5.647-11.796)
85-89	0	-	4	3.117 (0.849-7.981)	7	6.253 (2.514-12.884)	6	3.190 (1.171-6.943)	8	3.650 (1.576-7.193)
Overall	105	2.162 (1.768-2.617)	199	3.766 (3.261-4.327)	223	3.893 (3.398-4.438)	270	4.362 (3.857-4.915)	300	4.551 (4.051-5.096)
Women										
45-49	3	0.302 (0.062-0.883)	4	0.375 (0.102-0.961)	4	0.371 (0.101-0.949)	9	0.813 (0.372-1.544)	6	0.543 (0.199-1.182)
50-54	7	0.972 (0.391-2.002)	12	1.220 (0.631-2.132)	16	1.501 (0.858-2.438)	16	1.492 (0.853-2.423)	16	1.456 (0.832-2.365)
55-59	15	2.092 (1.171-3.450)	17	2.387 (1.390-3.821)	24	2.442 (1.564-3.633)	27	2.554 (1.683-3.716)	32	3.016 (2.063-4.258)
60-64	30	3.938 (2.657-5.622)	35	4.975 (3.465-6.919)	27	3.811 (2.512-5.545)	51	5.266 (3.921-6.924)	49	4.717 (3.490-6.236)
65-69	28	3.770 (2.505-5.449)	55	7.457 (5.618-9.706)	61	8.811 (6.74-11.318)	49	7.101 (5.253-9.388)	74	7.839 (6.155-9.841)
70-74	30	4.448 (3.001-6.349)	54	7.682 (5.771-10.023)	53	7.442 (5.575-9.735)	72	10.855 (8.493-13.670)	67	10.116 (7.840-12.847)
75-79	12	2.973 (1.536-5.193)	48	7.838 (5.779-10.392)	65	9.96 (7.687-12.695)	73	11.067 (8.675-13.915)	62	10.041 (7.698-12.872)
80-84	8	1.894 (0.818-3.733)	15	4.475 (2.505-7.381)	34	6.491 (4.495-9.070)	39	6.938 (4.934-9.485)	44	7.669 (5.573-10.296)
85-89	2	0.723 (0.088-2.612)	5	1.712 (0.556-3.996)	5	2.068 (0.672-4.827)	9	2.315 (1.058-4.394)	14	3.306 (1.808-5.548)
Overall	135	2.364 (1.982-2.798)	245	3.987 (3.503-4.519)	289	4.340 (3.854-4.871)	345	4.813 (4.318-5.348)	364	4.838 (4.354-5.361)

N, number of sCJD cases; MR, mortality rate; CI, confidence interval computed using Poisson regression.

Appendix Table 5. Age-period-cohort analysis using factor variables: assessment of the goodness-of-fit of the models.

Terms	DF	Deviance	Deviance/DF	AIC	Comparison of models	P
A	81	217.1	2.68	662
A+D	80	129.7	1.62	576	A+D vs. A	<0.001
A+P	77	93.7	1.22	546	A+P vs. A+D	<0.001
A+C	69	97.1	1.41	566	A+C vs. A+D	<0.001
A+P+C	66	73.3	1.11	548	A+P+C vs. A+P	0.040
					A+P+C vs. A+C	<0.001
A+P+C+S+A×S	57	54.6	0.96	547	A+P+C+S+A×S vs. A+P+C	0.027

DF, Degree of freedom; AIC, Akaike's information criterion; A, Age; D, drift; P, Period; C, Cohort; S, sex; A×S, interaction between age and sex.

Appendix Table 6. Age-specific mortality rates of sCJD patients with the M1 strain per 1,000,000 person-years, overall and by sex (France, 1992-2016).

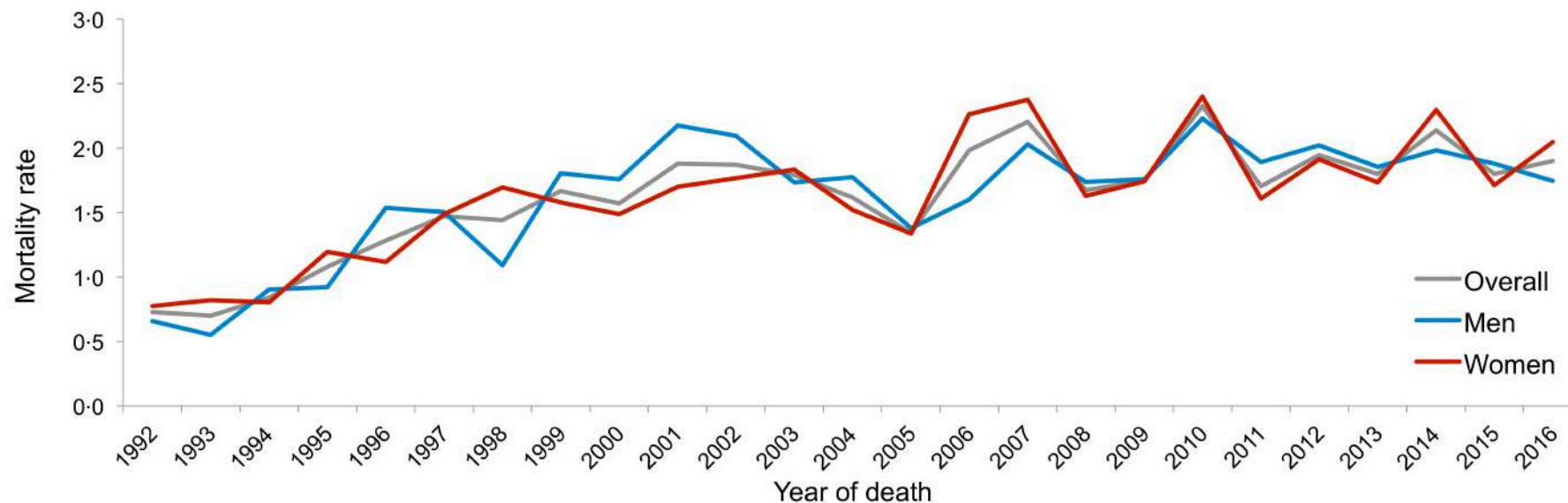
Age at death	Men		Women		Overall	
	N	Mortality rate (95% CI)	N	Mortality rate (95% CI)	N	Mortality rate (95% CI)
45-49	6	0.114 (0.023-0.206)	10	0.187 (0.071-0.303)	16	0.151 (0.077-0.225)
50-54	7	0.145 (0.038-0.253)	10	0.202 (0.077-0.328)	17	0.174 (0.091-0.257)
55-59	37	0.850 (0.576-1.124)	29	0.640 (0.407-0.873)	66	0.743 (0.564-0.922)
60-64	64	1.646 (1.243-2.049)	76	1.818 (1.409-2.226)	140	1.735 (1.448-2.022)
65-69	90	2.697 (2.139-3.254)	81	2.128 (1.665-2.591)	171	2.394 (2.035-2.752)
70-74	67	2.458 (1.869-3.046)	96	2.811 (2.249-3.373)	163	2.654 (2.247-3.062)
75-79	103	4.951 (3.995-5.907)	140	4.753 (3.965-5.540)	243	4.835 (4.227-5.443)
80-84	54	3.760 (2.757-4.762)	74	3.061 (2.364-3.759)	128	3.322 (2.746-3.897)
85-89	10	1.309 (0.498-2.121)	18	1.109 (0.597-1.622)	28	1.173 (0.739-1.608)
Total	438	1.992 (1.785-2.200)	534	1.857 (1.694-2.020)	972	1.909 (1.782-2.036)

CI, confidence intervals computed using Poisson regression.

Appendix Table 7. Age-period-cohort analysis restricted to sCJD patients with the M1 strain: assessment of the goodness-of-fit of the models.

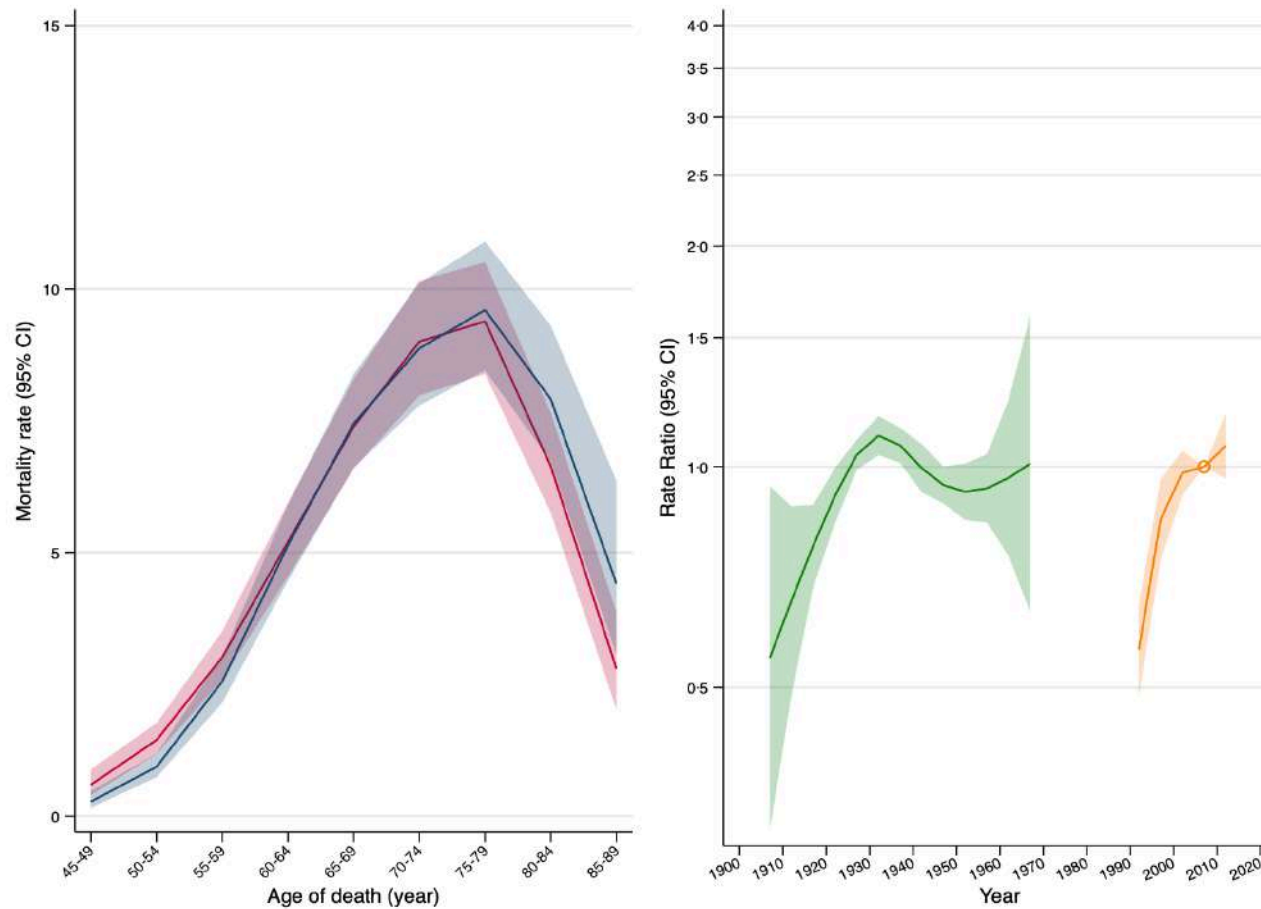
Terms	DF	Deviance	Deviance/DF	AIC	Comparison of models	P
A+P	80	105.5	1.32	460	A+P vs. A+P+C	0.026
A+C	78	102.2	1.31	461	A+C vs. A+P+C	0.020
A+P+C	76	94.4	1.24	457
A+P+C+S+A×S	70	92.1	1.32	466	A+P+C+S+A×S vs. A+P+C	0.894

DF, degrees of freedom; AIC, Akaike's information criterion; A, Age; P, Period; C, Cohort; S, sex; A×S, interaction between age and sex.



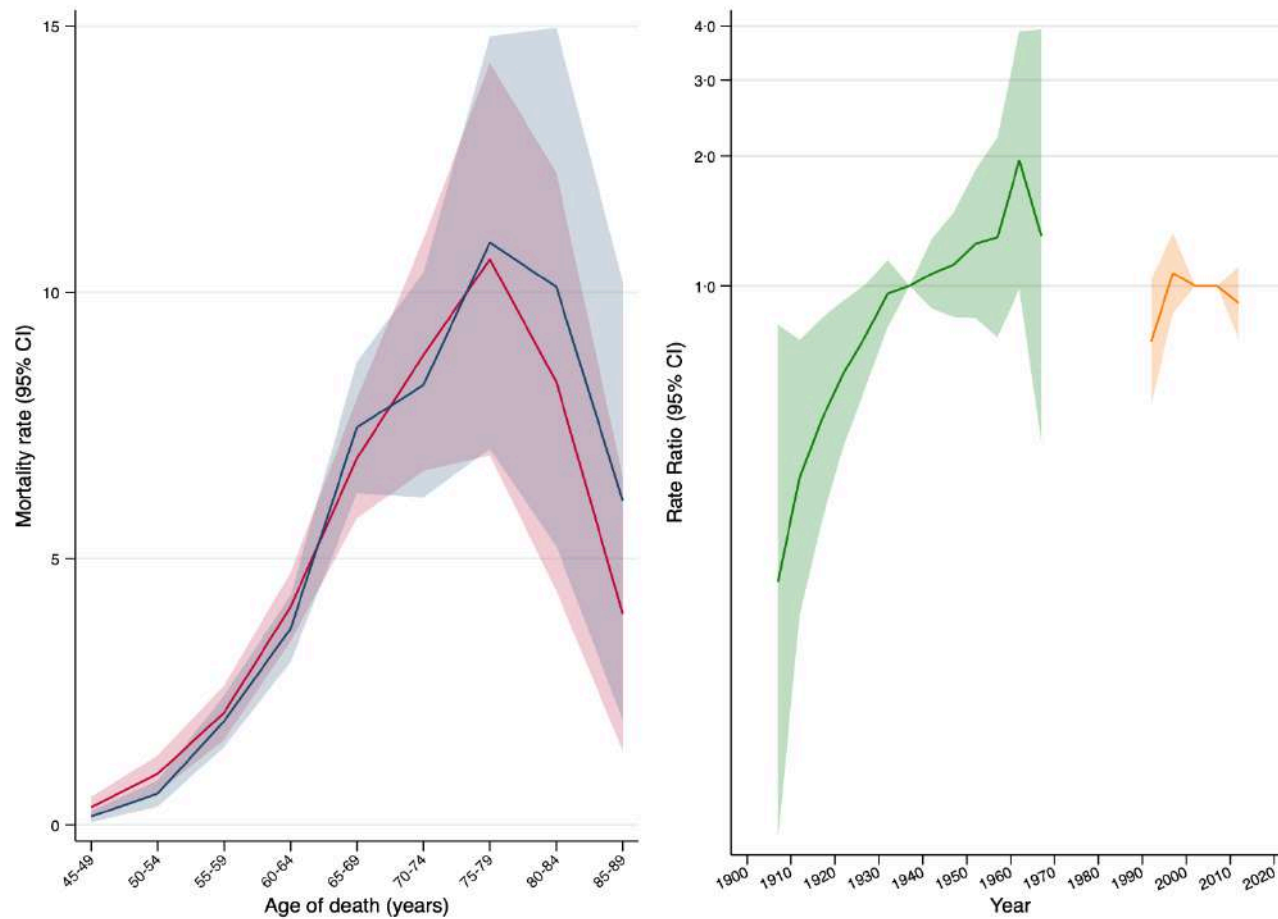
Appendix Figure 1. Standardized mortality rates (SMR per 1,000,000 person-years) of sCJD by year of death overall and by sex (France, 1992-2016).

Age- and sex-standardized mortality rate overall using the French population as reference (grey line) and age-standardized mortality rate by sex using the French population as reference (men, blue; women, red; appendix p 5).



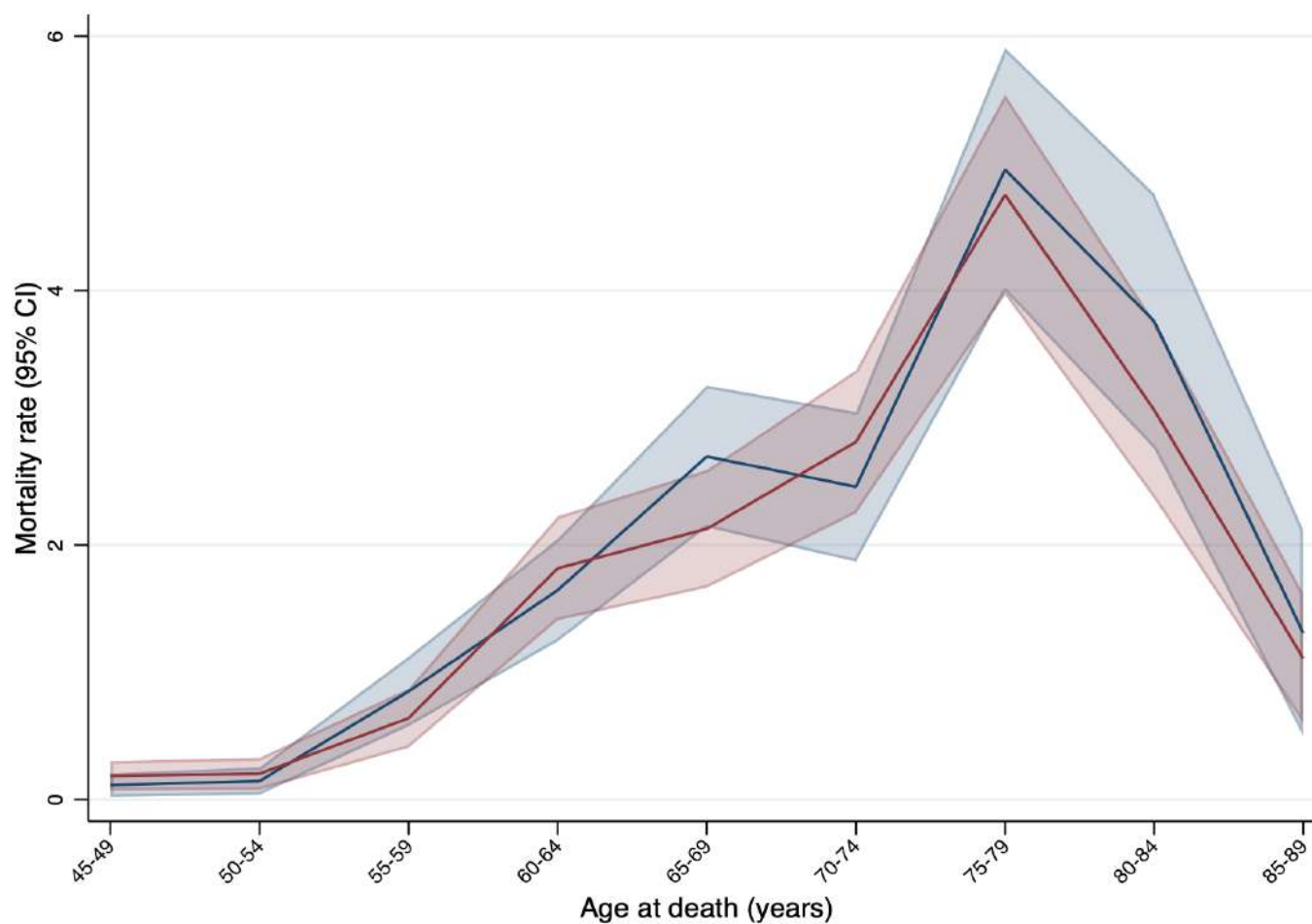
Appendix Figure 2. Age, period, and cohort effects for sCJD mortality rates: alternative parametrization.

The left part of the graph shows sCJD age-specific mortality rates (per 1,000,000 person-years; shaded area, 95% confidence intervals) in men (blue) and women (red). The right part of the graph shows relative risks (orange; shaded area, 95% confidence intervals) for periods (reference, 2007), and average cohort effects constrained to be zero on average (green).



Appendix Figure 3. Age, period, and cohort effects for sCJD mortality rates: APC modeling using factor variables.

The left part of the graph shows sCJD age-specific mortality rates (per 1,000,000 person-years; shaded area, 95% confidence intervals) in men (blue) and women (red). The right part of the graph shows relative risks (shaded area, 95% confidence intervals) for periods (orange; reference, 2007) and cohorts (green; reference, 1937). Periods of death 2002-2006 and 2007-2011 are constrained to be equal (appendix p 7).



Appendix Figure 4. Age-specific mortality rates of sCJD with the M1 strain by sex (France, 1992-2016).

Age-specific mortality rates of sCJD with the M1 strain per 1,000,000 person-years in men (blue) and in women (red) with their 95% confidence intervals (appendix p 9).

Appendix References

1. EuroCJD. EU case definition [Available from: <https://www.eurocjd.ed.ac.uk/node/833>].
2. McCormack JE, Baybutt HN, Everington D, Will RG, Ironside JW, Manson JC. PRNP contains both intronic and upstream regulatory regions that may influence susceptibility to Creutzfeldt-Jakob Disease. *Gene*. 2002;288(1-2):139-46.
3. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1999;353(9165):1673-4.
4. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Annals of neurology*. 1999;46(2):224-33.
5. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13363-83.
6. Moda F, Suardi S, Di Fede G, Indaco A, Limido L, Vimercati C, et al. MM2-thalamic Creutzfeldt-Jakob disease: neuropathological, biochemical and transmission studies identify a distinctive prion strain. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2012;22(5):662-9.

C. Discussion et perspectives

Dans cette deuxième partie nous avons mis en évidence un certain nombre d'arguments en faveur du rôle de facteurs environnementaux et d'une possible origine exogène de la forme sporadique de la MCJ. L'originalité de notre approche réside dans l'utilisation d'un modèle statistique qui nécessite de larges échantillons de données, difficiles à obtenir pour ce type de maladies rares. A notre connaissance, ce modèle a été appliqué seulement une fois à partir de 716 patients identifiés au Royaume-Uni entre 1970 et 1997 (Cohen 2000). Cependant, dans cette étude, les effets période et cohorte étaient considérés indépendamment l'un de l'autre et un modèle APC complet n'a pas été implémenté.

La récolte de données pendant plus de 25 ans au sein du réseau de surveillance français nous a permis d'appliquer un modèle APC complet pour comprendre les effets de temps qui influencent l'évolution de la mortalité par MCJ sporadique. De plus, l'amélioration et le développement de nouvelles méthodes d'implémentation du modèle APC, afin notamment de s'affranchir du problème d'identification associé à ce modèle, nous a permis d'appliquer plusieurs méthodes pour analyser nos données.

Ainsi, nous avons montré qu'il existait à la fois un effet de l'âge au décès, de la période de décès et de la cohorte de naissance sur la mortalité par sMCJ.

L'effet période rapporté dans ces analyses est principalement observé chez les personnes les plus âgées et est plus particulièrement visible pour la période 1992-1996. Cela s'explique aisément par la mise en place du réseau de surveillance (« l'effet réseau ») et une amélioration de la détection des cas au cours des premières années du réseau. Nos données confirment ainsi l'influence de la surveillance sur la mortalité par sMCJ (Klug, Wand et al. 2013). L'effet période se stabilise ensuite, une fois que la montée en charge des activités du réseau a été réalisée.

Comme précédemment rapporté, nous observons dans notre population une augmentation de la mortalité avec l'âge jusqu'à un pic chez les 75-79 ans, puis un déclin après 80 ans. Cette observation est en contradiction avec ce qui a été observé dans les autres démences, en particulier la maladie d'Alzheimer (MA), pour laquelle l'incidence augmente avec l'âge sans déclin chez les personnes les plus âgées. La MA est également une protéinopathie du SNC dans laquelle l'hypothèse d'une altération des mécanismes protéostatiques conduisant à un mauvais repliement et une accumulation de protéines pathologiques a été proposée. Cette altération, en lien avec le processus de vieillissement, pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence de la MA avec l'âge. Les raisons pour

lesquelles la mortalité par sMCJ décline chez les plus âgés restent floues. Il se pourrait également que les patients les plus âgés soient plus difficilement diagnostiqués en raison soit de pathologies concomitantes soit d'une évolution très rapide. En effet, il a été montré que la durée d'évolution diminuait avec l'âge (Pocchiari, Puopolo et al. 2004). De plus, nous avons discuté dans la première partie de cette thèse que les cas français âgés de plus de 89 ans avaient une durée moyenne d'évolution très courte (2.6 mois (1-6) ; moyenne des <90 ans=6.4 mois (1-86) ; $P=0.04$). Dans ce contexte, il semble donc plus difficile de réaliser les explorations diagnostiques nécessaires à l'établissement du diagnostic de sMCJ.

L'étude d'une autre maladie neurodégénérative, la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), a également montré ce phénomène de déclin du taux de mortalité chez les patients les plus âgés. Des analyses s'appuyant sur le modèle de Gompertz suggèrent qu'il existerait une sous-population susceptible de décéder d'une SLA qui s'épuiserait avec le temps en raison d'une augmentation de la mortalité par SLA ou autres causes de décès avant d'atteindre un certain âge. En effet, l'augmentation de l'espérance de vie ces dernières décennies a fait émerger de nouvelles causes de décès, « en compétition » entre elles (maladies cardiovasculaires, autres maladies chroniques...) (Riggs 1990, Neilson, Robinson et al. 1994). Selon les prédictions du modèle de Gompertz, le taux de mortalité diminue chez les plus jeunes et augmente chez les plus âgés. Cependant, dans nos données, la mortalité par sMCJ augmente dans le temps indépendamment de l'âge.

Une autre hypothèse pouvant expliquer ce déclin du taux de mortalité chez les patients les plus âgés est celle d'une exposition environnementale, également discutée dans la SLA notamment lors d'études âge-période-cohorte. L'étude des cas français a montré que l'augmentation de la mortalité par SLA était mieux expliquée par un effet cohorte que par un effet période. Ces observations suggèrent la présence de facteurs de risques environnementaux en lien avec le développement d'une SLA et sont en faveur d'un changement d'exposition en fonction des cohortes de naissance (Gordon, Artaud et al. 2011).

Notre étude de la mortalité par sMCJ à l'aide du modèle APC a également mis en évidence un effet cohorte, en plus de l'effet période précédemment discuté. Cet effet cohorte est en faveur d'un facteur exogène influençant la survenue de la sMCJ et le risque affecte plusieurs générations, avec des niveaux de risque différents.

En dehors du modèle APC, l'analyse du ratio de mortalité hommes/femmes à l'aide d'une régression de Poisson nous a permis de faire ressortir pour la première fois une permutation du ratio au moment de pic d'âge de mortalité. Le taux de mortalité était plus élevé chez les femmes

que chez les hommes avant le pic et plus faible après le pic. Un effet du sexe a aussi été rapporté dans la survenue de la MCJ iatrogène après traitement par l'hormone de croissance extractive et dans la variante de la MCJ. En effet, l'étude des cas de hGH-iMCJ français a montré que l'incidence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes pour une dose d'exposition équivalente, et une étude portant sur les cas de vMCJ britanniques a révélé que l'âge de début de la maladie était plus faible chez les femmes que chez les hommes (Loeuillet, Boelle et al. 2010, Peckeu, Brandel et al. 2018). Ces observations ont soulevé la question de l'influence du sexe sur la propagation des prions et la période d'incubation de la maladie, en particulier après une exposition par voie périphérique qui a été explorée dans de rares études expérimentales. Ces dernières ont suggéré le rôle de facteurs hormonaux dans la transmission expérimentale. En effet, l'inoculation par voies intracérébrale et intra péritonéale d'une souche de la tremblante expérimentale (ME-7) à des souris C57B1/6N a montré une période d'incubation plus longue chez les mâles que chez les femelles. Chez les mâles castrés, la période d'incubation était même allongée (Outram 1976, Kimberlin and Walker 1977, Loeuillet, Boelle et al. 2010). Ainsi, l'effet du sexe dépendant de l'âge observé dans notre population de sMCJ pourrait être lié à l'influence de processus hormonaux sur la susceptibilité et/ou la période d'incubation (qui pourrait être plus courte chez les femmes) à l'image de ce qui est suggéré dans les formes acquises par la voie périphérique (hGH-iMCJ et vMCJ). Cette hypothèse est compatible avec une origine exogène d'au moins une partie des cas sporadiques de la MCJ.

L'étude des patients porteurs de la souche la plus fréquente de sMCJ, la souche M1, selon la même approche épidémiologique a fourni des résultats similaires : mise en évidence d'un effet de l'âge, de la période et de la cohorte sur la mortalité associée à cette souche. La souche M1 étant la plus répandue dans la population des sMCJ (58% parmi les cas dont la souche est connue), il est logique de retrouver les mêmes résultats. Cependant, un effet significatif du sexe n'a pas été mis en évidence chez ces patients bien que les résultats graphiques suggèrent une différence de mortalité entre les hommes et les femmes dépendante de l'âge. L'absence de significativité est probablement due au faible nombre (n=972) de cas résultant d'une perte de puissance statistique. La plus faible fréquence des autres souches a rendu impossible l'analyse de l'évolution temporelle de leur mortalité à l'aide d'un modèle APC. Les résultats de ces analyses auraient pu être intéressants si, par exemple, un effet cohorte (reflet d'une origine environnementale) avait pu être démontré pour certaines de ces souches, notamment la souche V2, dont la similitude avec certaines maladies animales comme l'ESB atypiques de type L a pu être suggérée.

L'origine de la forme sporadique de la MCJ reste aujourd'hui inconnue, et deux hypothèses sont toujours en concurrence : celle d'une origine endogène et celle d'une origine exogène. Dans cette deuxième partie, l'analyse de l'évolution temporelle de la mortalité par sMCJ a apporté des résultats inédits qui semblent être en faveur du rôle de facteurs environnementaux dans au moins une partie des cas de MCJ sporadique. En effet, l'effet cohorte notamment mis en évidence dans le modèle âge-période-cohorte utilisé est le reflet de l'influence de facteurs environnementaux sur la survenue de la maladie. Malgré l'absence d'identification précise des facteurs de risque pouvant être impliqués, plusieurs hypothèses peuvent être discutées et seront abordées dans la discussion générale.

Dans cette partie, seule l'étude de tous les cas de sMCJ et du sous-groupe de patients associé à la souche M1 a pu être réalisée, donnant des résultats comparables. Compte-tenu de l'impossibilité d'appliquer le modèle APC sur chacune des souches indépendamment, il ne peut être exclu qu'une partie des informations relatives au phénomène de souche soit masquée.

L'analyse de la distribution temporelle de la mortalité par sMCJ ayant apporté les premiers arguments suggérant un effet de facteurs environnementaux, il nous a paru pertinent de compléter ces observations par une analyse de la distribution spatiale des cas de sMCJ dans la population française au cours des 25 dernières années. La répartition spatiale des ratios de mortalité standardisés (SMR) par département a ainsi été étudiée et complétée d'une étude de clusters géographiques.

III. Étude de la distribution spatiale des cas de MCJ sporadique

Cette dernière partie ne comporte que des résultats préliminaires qui seront précisés et affinés par la suite.

A. Introduction

Les résultats obtenus dans les deux premières parties de ce projet, notamment ceux obtenus grâce à l'analyse de la distribution temporelle des cas de sMCJ et à la mise en évidence d'un effet cohorte, nous ont permis de renforcer l'hypothèse d'un rôle de facteurs environnementaux dans la survenue de la forme sporadique. Nous avons donc initié l'étude de la distribution spatiale des cas de MCJ sporadique dans le but d'apporter des éléments supplémentaires en faveur de cette hypothèse et de tenter d'obtenir des pistes sur d'éventuels facteurs de risque associés à la survenue de la sMCJ.

Pour cette étude, nous avons commencé par l'analyse de tous les cas de sMCJ puis nous avons étudié la répartition géographique des cas liés aux deux souches les plus fréquentes de sMCJ : les souches M1 et V2.

B. Méthodes

1) Données géographiques des cas

L'étude spatiale a été réalisée à partir des renseignements géographiques dont nous disposons pour la majorité des cas, à savoir le département de dernière résidence.

Nous avons donc étudié la répartition spatiale de tous les cas de sMCJ puis des cas liés à une souche M1 et une souche V2, par département de dernière résidence.

Les DOM-TOM ont été exclus des analyses en raison de la rareté des cas observés.

La première étape de cette étude a été de calculer les ratios de mortalité standardisés (SMR) pour chaque département. Les résultats de cette première étape nous a permis de visualiser les départements dans lesquels il pourrait exister une surmortalité. La deuxième étape a été de réaliser une première étude de clusters pour confirmer ou non les résultats obtenus lors de la première étape.

2) Estimation des SMR

Le ratio de mortalité standardisé, ou SMR pour « *Standardized mortality ratio* » est le rapport du nombre observé de cas sur le nombre attendu. Le nombre de cas attendu est obtenu en multipliant le nombre de personnes-années à risque de chaque département (données Insee) par le taux de mortalité France entière par sMCJ, par tranche d'âge (de 5 ans), sexe et année (1992-2016). Le SMR représente un déficit ($SMR < 1$) ou un excès ($SMR > 1$) de mortalité par rapport à la population de référence.

Les intervalles de confiance exacts fondés sur la distribution de Poisson sont estimés pour chaque SMR selon de la méthode proposée par Breslow et Day sous STATA (Breslow and Day 1987). L'intervalle de confiance nous donne une information sur la signification d'un SMR. Un SMR n'est pas significativement différent de 1 (selon l'hypothèse $H_0 : SMR = 1$) lorsque l'intervalle de confiance contient la valeur 1.

3) Étude de clusters

Un agrégat spatial, ou cluster, est défini par un regroupement de cas géographiquement proches, de taille suffisante pour que le fait que ce soit dû au hasard soit peu probable. La détection d'un regroupement de cas peut donner des informations sur des départements potentiellement à risque permettant d'établir des hypothèses quant à l'origine ou la transmission de la maladie.

La méthode la plus souvent utilisée dans les études de clusters est la méthode proposée par Kulldorff (Kulldorff 1997). Cette méthode permet de détecter et de localiser des agrégats spatiaux ou temporels en comparant la répartition observée des cas par rapport à l'hypothèse nulle (H_0) selon laquelle la distribution des cas est aléatoire dans le département d'étude et que le risque est constant sur l'ensemble de la zone d'étude. L'hypothèse alternative à cette hypothèse nulle, est la présence d'un excès de cas par rapport au nombre de cas attendu sous H_0 . La méthode proposée par Kulldorff, fondée sur la méthode « *Spatial Scan Statistics* » est implémentée dans le logiciel libre de droit SaTScan (<https://www.satscan.org/>).

Afin de détecter des zones avec un excès de cas, une fenêtre circulaire de diamètre variable balaye le territoire. Cette fenêtre glissante est placée successivement au centroïde (centres géographiques représentés par des latitudes et longitudes) de chaque département, et le nombre de cas observé dans cette fenêtre est comparé au nombre de cas attendu sous H_0 .

Le rayon de la fenêtre et le maximum du nombre de cas (en pourcentage maximal de la population à risque dans cette fenêtre) sont des paramètres définis par l'utilisateur.

Dans nos analyses, nous avons fait varier ces paramètres : le rayon, entre 0 et une valeur définie (200km), et le pourcentage de cas dans la fenêtre (= « *Max spatial cluster size* »), entre 0% et 50%. Un rayon maximal de 200km pour l'agrégat a été défini pour la réalisation du premier balayage spatial. Puis des analyses supplémentaires ont été appliquées en considérant de plus petits rayons : 150km, 100km et 50km.

Le nombre de cas attendu suit une distribution de Poisson et pour chaque fenêtre une statistique basée sur le rapport de vraisemblance teste la relation entre le nombre de cas observé et le nombre attendu à l'intérieur et à l'extérieur de la fenêtre, selon H_0 . La fenêtre qui a le rapport de vraisemblance le plus élevé est considéré comme le cluster le plus probable. La significativité statistique est calculée grâce à des simulations de Monte-Carlo (N inférences=9999). Pour la réalisation des analyses, il est nécessaire de connaître le nombre de cas, la population et les coordonnées géographiques des centroïdes de chaque département étudié. Trois fichiers sont donc fournis au logiciel à chaque analyse.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, il existe un effet de l'âge de décès, du sexe et de la période de décès sur la mortalité par sMCJ. Ainsi, afin que chacune de nos analyses soient ajustées sur ces covariables (âge par tranches de 5 ans, sexe et année de décès), celles-ci sont incluses dans les fichiers de cas et de population.

Pour chaque cluster potentiel détecté, le rayon (en km), le nombre de départements, la taille de la population, le nombre de cas de sMCJ observé et le nombre de cas attendu, le risque relatif et le rapport de vraisemblance sont estimés. Nous présenterons dans cette partie uniquement les clusters significatifs. De plus, nous décrirons la proportion de patients nés et résidants au moment du diagnostic dans le même département pour les départements dans lesquels un cluster est détecté. Cette information est importante car, selon l'hypothèse d'une origine exogène de la sMCJ, et compte-tenu des longues durées d'incubation observées dans les maladies à prions acquises, l'exposition à des facteurs de risque peut avoir eu lieu à n'importe quel moment de la vie des patients. Ne connaissant pas tous les lieux de résidence au cours de la vie de chacun des patients, nous considérons que les patients ayant les mêmes départements de naissance et de dernière résidence ont une forte probabilité d'être restés tout au long de leur vie dans ce même département, où l'exposition aurait eu lieu. Plus la proportion de patients nés et résidants au moment du diagnostic dans le même département est importante,

plus il est logique de considérer que la détection d'un cluster est le reflet d'une exposition à un ou des facteurs spécifiques à ce département.

C. Résultats

1) Étude de tous les cas de MCJ sporadique

Le département de dernière résidence est connu pour 2440 cas parmi toute la population de sMCJ étudiée (97%)

a. Ratios de mortalité standardisés – SMR

Pour l'Est de la France, c'est en Saône-et-Loire qu'on observe une surmortalité pour tous les cas de sMCJ (SMR=1.62 (1.16-2.21)) avec 40 cas observés et 25 attendus. Il existe également une surmortalité en Haute-Saône (SMR=1.90 (1.14-2.97)) avec 19 cas observés contre 10 attendus, dans un département du sud de la France, en Aveyron (SMR=1.65 (1.02-2.52)) avec 21 cas observés contre 13 attendus, et dans deux départements de l'Ouest, la Charente (SMR=1.60 (1.04-2.37)), avec 25 cas observés contre 16 attendus et le Finistère (SMR=1.37 (1.02-1.81)) avec 51 cas observés contre 37 attendus (figure 1 & table 1).

Figure 1. Estimation des ratios de mortalité (SMR) pour tous les cas de sMCJ par département de dernière résidence (1992-2016).

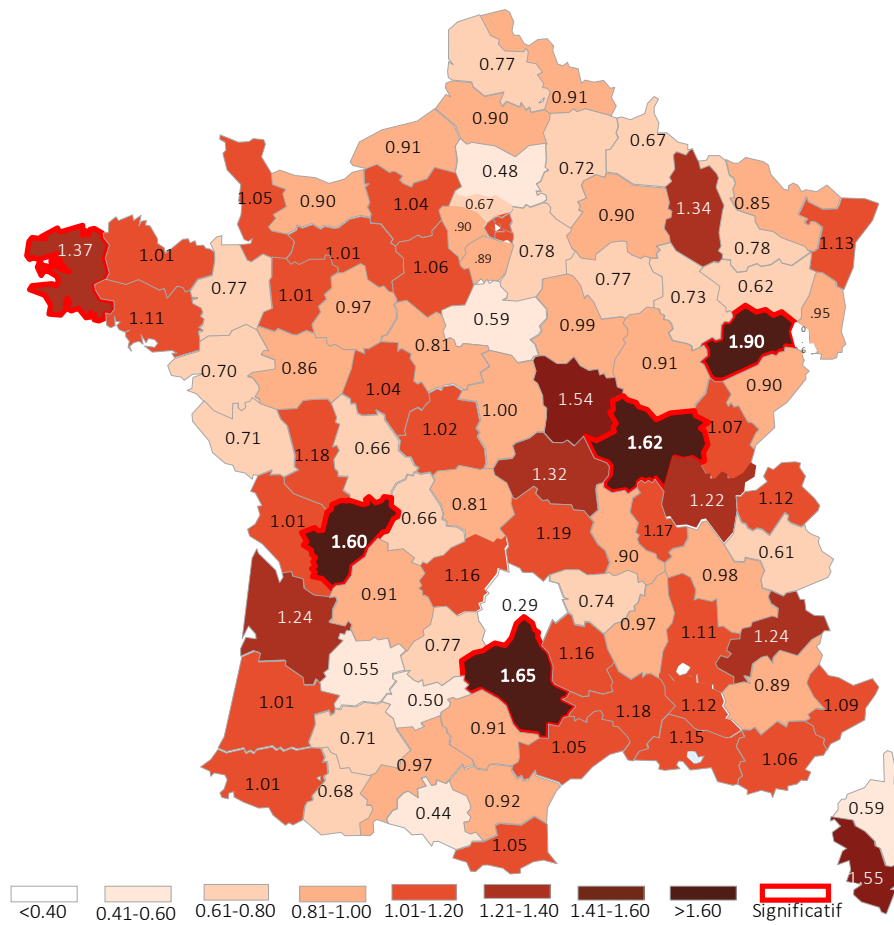


Table 1. Ratios de mortalité (SMR) estimés par département de dernière résidence pour tous les cas de sMCJ.

Anciennes Régions	Département de dernière résidence (n=2440)			
	N obs	N att	SMR (IC 95%)	
Alsace	Bas-Rhin	48	42	1.134 (0.836-1.504)
	Haut-Rhin	28	29	0.954 (0.634-1.379)
Aquitaine	Dordogne	17	19	0.913 (0.532-1.462)
	Gironde	72	58	1.239 (0.970-1.561)
	Landes	16	16	1.011 (0.578-1.642)
	Lot-et-Garonne	8	14	0.553 (0.239-1.090)
	Pyrénées-Atlantiques	28	28	1.007 (0.669-1.455)
Auvergne	Allier	21	16	1.317 (0.815-2.013)
	Cantal	2	7	0.291 (0.035-1.052)
	Haute-Loire	7	10	0.736 (0.296-1.516)
	Puy-de-Dôme	31	26	1.188 (0.807-1.686)
Basse Normandie	Calvados	25	28	0.904 (0.585-1.334)
	Manche	22	21	1.046 (0.656-1.584)
	Orne	13	13	1.013 (0.540-1.733)
Bourgogne	Côte-d'Or	20	22	0.908 (0.555-1.403)
	Nièvre	16	10	1.542 (0.881-2.504)
	Saône-et-Loire	40	25	1.620 (1.157-2.205)
	Yonne	15	15	0.988 (0.553-1.630)
Bretagne	Côtes d'Armor	25	25	1.014 (0.656-1.497)
	Finistère	51	37	1.374 (1.023-1.806)
	Ille-et-Vilaine	29	38	0.766 (0.513-1.100)
	Morbihan	32	29	1.107 (0.757-1.562)
Centre	Cher	14	14	0.998 (0.546-1.675)
	Eure-et-Loir	19	18	1.061 (0.639-1.657)
	Indre	11	11	1.020 (0.509-1.826)
	Indre-et-Loire	26	25	1.039 (0.679-1.523)
	Loiret	16	27	0.587 (0.336-0.954)
	Loir-et-Cher	12	15	0.813 (0.420-1.420)
Champagne Ardennes	Ardennes	8	12	0.674 (0.291-1.329)
	Aube	10	13	0.772 (0.370-1.420)
	Haute-Marne	6	8	0.730 (0.268-1.590)
	Marne	21	23	0.898 (0.556-1.373)
Corse	Corse-du-Sud	9	6	1.549 (0.708-2.940)
	Haute-Corse	4	7	0.595 (0.162-1.523)
Franche Comté	Doubs	19	21	0.900 (0.542-1.406)
	Haute-Saône	19	10	1.899 (1.143-2.965)
	Jura	12	11	1.073 (0.555-1.875)
	Territoire-de-Belfort	2	6	0.347 (0.042-1.254)
Haute Normandie	Eure	24	23	1.038 (0.665-1.545)
	Seine-Maritime	47	52	0.909 (0.668-1.209)
Ile de France	Essonne	42	47	0.888 (0.640-1.201)
	Hauts-de-Seine	47	62	0.752 (0.553-1.000)
	Paris	94	92	1.023 (0.827-1.252)
	Seine-et-Marne	39	50	0.783 (0.556-1.070)
	Yvelines	50	56	0.900 (0.668-1.186)
	Seine-Saint-Denis	34	58	0.588 (0.407-0.822)
	Val-d'Oise	30	45	0.667 (0.450-0.952)
	Val-de-Marne	48	53	0.914 (0.674-1.211)

Languedoc Roussillon	Aude	14	15	0.919 (0.502-1.541)
	Gard	34	29	1.181 (0.818-1.650)
	Hérault	44	42	1.051 (0.764-1.411)
	Lozère	4	3	1.159 (0.316-2.968)
	Pyrénées-Orientales	20	19	1.046 (0.639-1.616)
Limousin	Corrèze	13	11	1.165 (0.620-1.992)
	Creuse	5	6	0.813 (0.264-1.897)
	Haute-Vienne	11	17	0.664 (0.331-1.188)
Lorraine	Meurthe-et-Moselle	23	30	0.779 (0.494-1.169)
	Meuse	11	8	1.343 (0.671-2.404)
	Moselle	35	41	0.853 (0.594-1.186)
	Vosges	10	16	0.618 (0.296-1.136)
Midi Pyrénées	Ariège	3	7	0.445 (0.092-1.300)
	Aveyron	21	13	1.649 (1.021-2.520)
	Gers	6	9	0.706 (0.259-1.536)
	Haute-Garonne	46	47	0.972 (0.711-1.296)
	Hautes-Pyrénées	7	10	0.678 (0.272-1.396)
	Lot	6	8	0.769 (0.282-1.674)
	Tarn	15	17	0.907 (0.507-1.495)
	Tarn-et-Garonne	5	10	0.499 (0.162-1.165)
Nord-Pas-de-Calais	Nord	93	103	0.905 (0.731-1.109)
	Pas-de-Calais	45	59	0.768 (0.560-1.027)
	Loire-Atlantique	35	50	0.701 (0.488-0.975)
	Maine-et-Loire	28	33	0.861 (0.572-1.245)
Pays-de-la-Loire	Mayenne	13	13	1.014 (0.540-1.734)
	Sarthe	23	24	0.966 (0.612-1.449)
	Vendée	18	25	0.710 (0.421-1.122)
Picardie	Aisne	16	22	0.717 (0.410-1.165)
	Oise	15	31	0.476 (0.267-0.785)
	Somme	21	23	0.895 (0.554-1.369)
Poitou Charentes	Charente	25	16	1.604 (1.038-2.368)
	Charente-Maritime	27	27	1.015 (0.669-1.477)
	Deux-Sèvres	19	16	1.185 (0.713-1.850)
	Vienne	12	18	0.659 (0.340-1.151)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	Alpes de Haute-Provence	6	7	0.894 (0.328-1.945)
	Alpes-Maritime	53	48	1.094 (0.820-1.432)
	Bouches-du-Rhône	93	81	1.155 (0.932-1.415)
	Hautes-Alpes	7	6	1.238 (0.498-2.550)
	Var	45	43	1.056 (0.771-1.414)
	Vaucluse	25	22	1.122 (0.726-1.656)
Rhone Alpes	Ain	28	23	1.221 (0.811-1.764)
	Ardèche	13	13	0.966 (0.515-1.653)
	Drôme	22	20	1.114 (0.698-1.686)
	Haute-Savoie	31	28	1.122 (0.762-1.593)
	Isère	46	47	0.983 (0.720-1.311)
	Loire	29	32	0.903 (0.605-1.297)
	Rhône	80	69	1.165 (0.924-1.451)
	Savoie	10	16	0.607 (0.291-1.117)

N obs=Nombre de cas observé ; *N att*=Nombre de cas attendu

b. Étude de clusters

Un cluster significatif de 87km de rayon a été détecté dans l’Est de la France pour les cas de sMCJ, incluant les départements de l’Ain, du Rhône, du Jura, de la Haute-Savoie, et de la Saône-et-Loire.

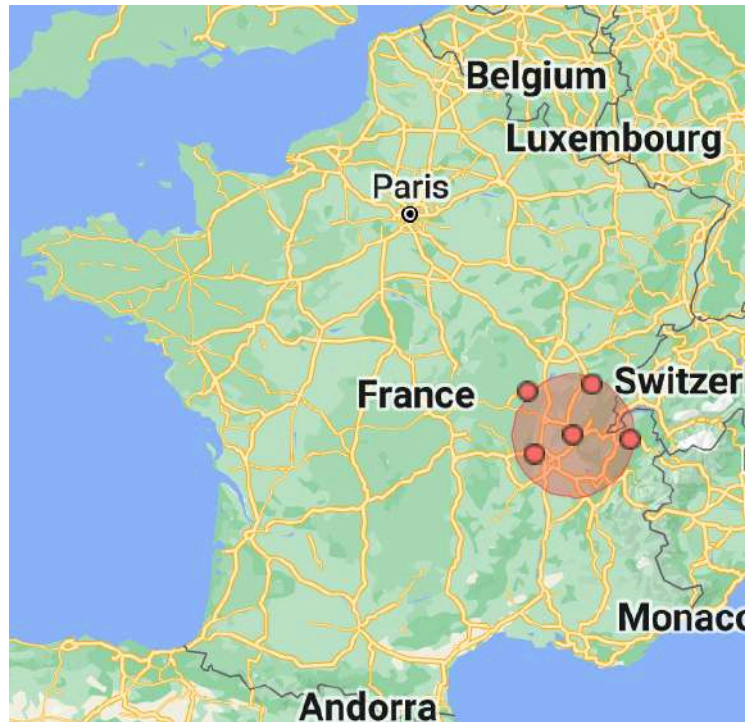
Dans ces 5 départements, près de la moitié des patients étaient nés dans le même département (49,7%) : 39% pour l’Ain, 58% pour le Jura, 55% pour la Saône-et-Loire, 48% pour la Haute-Savoie et 50% pour le Rhône.

Le détail du cluster détecté est décrit dans la table 2 et représenté sur la figure 2.

Table 2. Cluster spatial de tous les cas de MCJ sporadiques détecté en France (1992-2016) à l’aide d’un modèle de Poisson basé sur la méthode de statistiques de balayages de Kulldorff (ajustement sur l’âge au décès, le sexe et l’année de décès).

	RR	Rayon (km)	Population à risque	N cas observés	N cas attendus	P
Département de dernière résidence						
Ain, Rhône, Jura, Haute-Savoie, Saône-et-Loire	1.37	86.58	3715095	191	142.18	0.008

Figure 2. Cluster spatial détecté lors de l'analyse des cas de sMCJ par département de dernière résidence. Le cercle rouges transparent représente le périmètre géographique du cluster et les points rouges les centroïdes des départements inclus dans le cluster. Informations détaillées du cluster dans la table 2. Carte générée sur Google maps par SaTScan.



2) Étude des cas liés à la souche M1

La région et le département de dernière résidence sont connus pour 358 cas parmi les cas liés à la souche M1 de la sMCJ (99%).

a. Ratios de mortalité standardisés – SMR

L'étude par département de dernière résidence montre une surmortalité dans le Puy-de-Dôme (SMR=2.87 (1.43-5.14)) avec 11 cas observés contre 4 attendus. Il existe également une surmortalité dans le département des Alpes-Maritimes (SMR=1.97 (1.08-3.31)) avec deux fois plus de cas observés qu'attendus (figure 3 & table 3).

Figure 3. Estimation des ratios de mortalité (SMR) des cas liés à la souche M1 par département de dernière résidence (1992-2016).

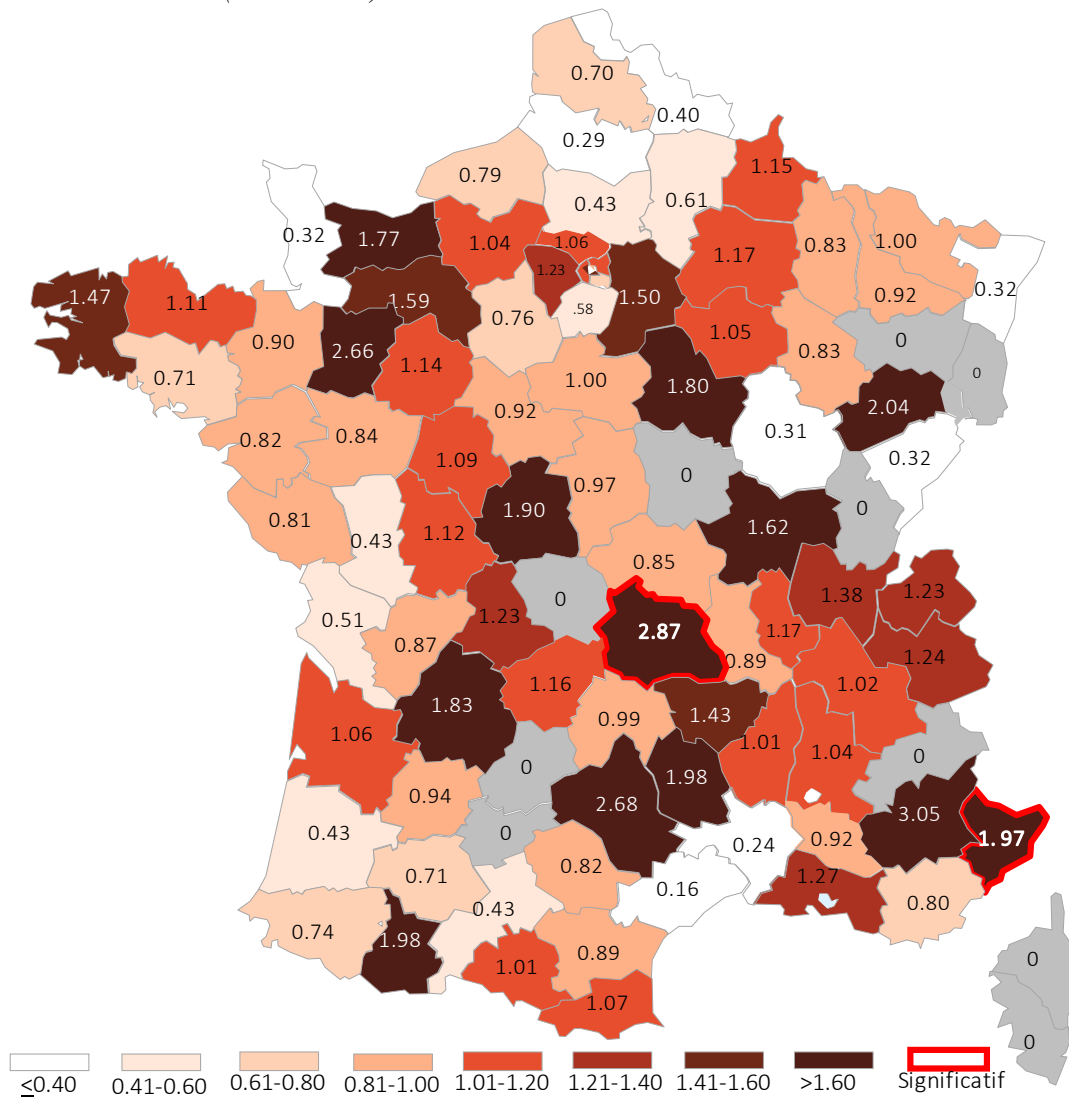


Table 3. Ratios de mortalité (SMR) estimés par département de dernière résidence pour les cas liés à la souche M1.

Anciennes régions	Département de dernière résidence (n=358)			
	N obs	N att	SMR (IC 95%)	
Alsace	Bas-Rhin	2	6	0.32 (0.04-1.16)
	Haut-Rhin	0	4	-
Aquitaine	Dordogne	5	3	1.83 (0.59-4.27)
	Gironde	9	9	1.06 (0.48-2.00)
	Landes	1	2	0.43 (0.01-2.4)
	Lot-et-Garonne	2	2	0.94 (0.11-3.40)
	Pyrénées-Atlantiques	3	4	0.74 (0.15-2.15)
Auvergne	Allier	2	2	0.85 (0.10-3.09)
	Cantal	1	1	0.99 (0.03-5.53)
	Haute-Loire	2	1	1.43 (0.17-5.18)
	Puy-de-Dôme	11	4	2.87 (1.43-5.14)
Basse Normandie	Calvados	6	4	1.48 (0.54-3.22)
	Manche	1	3	0.32 (0.01-1.81)
	Orne	3	2	1.59 (0.33-4.66)
Bourgogne	Côte-d'Or	1	3	0.31 (0.01-1.73)
	Nièvre	0	2	-
	Saône-et-Loire	5	4	1.38 (0.45-3.22)
	Yonne	4	2	1.80 (0.49-4.60)
Bretagne	Côtes d'Armor	4	4	1.11 (0.30-2.83)
	Finistère	8	5	1.47 (0.63-2.89)
	Ille-et-Vilaine	5	6	0.90 (0.29-2.10)
	Morbihan	3	4	0.71 (0.15-2.07)
Centre	Cher	2	2	0.97 (0.12-3.51)
	Eure-et-Loir	2	3	0.76 (0.09-2.75)
	Indre	3	2	1.90 (0.39-5.54)
	Indre-et-Loire	4	4	1.09 (0.30-2.79)
	Loiret	4	4	1.00 (0.27-2.56)
	Loir-et-Cher	2	2	0.92 (0.11-3.34)
Champagne Ardennes	Ardennes	2	2	1.15 (0.14-4.15)
	Aube	2	2	1.05 (0.13-3.80)
	Haute-Marne	1	1	0.83 (0.02-4.62)
	Marne	4	3	1.17 (0.32-2.99)
Corse	Corse-du-Sud	0	1	-
	Haute-Corse	0	1	-
Franche Comté	Doubs	1	3	0.32 (0.01-1.80)
	Haute-Saône	3	1	2.04 (0.42-5.97)
	Jura	0	2	-
	Territoire-de-Belfort	0	1	-
Haute Normandie	Eure	6	3	1.77 (0.65-3.85)
	Seine-Maritime	6	8	0.79 (0.29-1.72)
Ile de France	Essonne	4	7	0.58 (0.16-1.48)
	Hauts-de-Seine	10	9	1.09 (0.52-2.01)
	Paris	19	13	1.41 (0.85-2.20)
	Seine-et-Marne	11	7	1.50 (0.75-2.69)
	Yvelines	10	8	1.23 (0.59-2.26)
	Seine-Saint-Denis	8	8	0.94 (0.41-1.86)
	Val-d'Oise	7	7	1.06 (0.43-2.19)

	Val-de-Marne	5	8	0.65 (0.21-1.51)
Languedoc Roussillon	Aude	2	2	0.89 (0.11-3.23)
	Gard	1	4	0.24 (0.01-1.32)
	Hérault	1	6	0.16 (0.00-0.91)
	Lozère	1	1	1.98 (0.05-11.01)
	Pyrénées-Orientales	3	3	1.07 (0.22-3.13)
Limousin	Corrèze	1	2	0.61 (0.02-3.40)
	Creuse	0	1	-
	Haute-Vienne	3	2	1.23 (0.25-3.61)
Lorraine	Meurthe-et-Moselle	4	4	0.92 (0.25-2.36)
	Meuse	1	1	0.83 (0.02-4.64)
	Moselle	6	6	1.00 (0.37-2.17)
	Vosges	0	2	-
Midi Pyrénées	Ariège	1	1	1.01 (0.03-5.63)
	Aveyron	5	2	2.68 (0.87-6.24)
	Gers	0	1	-
	Haute-Garonne	3	7	0.43 (0.09-1.26)
	Hautes-Pyrénées	3	2	1.98 (0.41-5.79)
	Lot	0	1	-
	Tarn	2	2	0.82 (0.10-2.98)
	Tarn-et-Garonne	0	1	-
Nord-Pas-de-Calais	Nord	6	15	0.40 (0.15-0.87)
	Pas-de-Calais	6	9	0.70 (0.26-1.52)
Pays-de-la-Loire	Loire-Atlantique	6	7	0.82 (0.3-1.78)
	Maine-et-Loire	4	5	0.84 (0.23-2.15)
	Mayenne	5	2	2.66 (0.86-6.20)
	Sarthe	4	3	1.14 (0.31-2.93)
	Vendée	3	4	0.81 (0.17-2.36)
Picardie	Aisne	2	3	0.61 (0.07-2.21)
	Oise	2	5	0.43 (0.05-1.56)
	Somme	1	3	0.29 (0.01-1.62)
Poitou Charentes	Charente	2	2	0.87 (0.11-3.16)
	Charente-Maritime	2	4	0.51 (0.06-1.85)
	Deux-Sèvres	1	2	0.43 (0.01-2.37)
	Vienne	3	3	1.12 (0.23-3.28)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	Alpes de Haute-Provence	3	1	3.05 (0.63-8.90)
	Alpes-Maritime	14	7	1.97 (1.08-3.31)
	Bouches-du-Rhône	15	12	1.27 (0.71-2.09)
	Hautes-Alpes	0	1	-
	Var	5	6	0.80 (0.26-1.87)
	Vaucluse	3	3	0.92 (0.19-2.68)
Rhone Alpes	Ain	5	3	1.49 (0.48-3.47)
	Ardèche	2	2	1.01 (0.12-3.66)
	Drôme	3	3	1.04 (0.21-3.03)
	Haute-Savoie	5	4	1.23 (0.40-2.88)
	Isère	7	7	1.02 (0.41-2.10)
	Loire	6	5	1.27 (0.47-2.77)
	Rhône	9	10	0.89 (0.41-1.70)
	Savoie	3	2	1.24 (0.26-3.63)

N obs=Nombre de cas observé ; *N att*=Nombre de cas attendu

b. Étude de clusters

Aucun cluster significatif n'a été détecté pour les cas liés à la souche M1.

3) Étude des cas liés à la souche V2

La région et le département de dernière résidence sont connus pour 147 cas parmi les cas liés à la souche V2 de la sMCJ (97%).

a. Ratios de mortalité standardisés – SMR

L'estimation des SMR par département de dernière résidence montre une surmortalité significative dans le département du Nord (SMR=1.94 (1.00-3.39)) avec deux fois plus de cas observés qu'attendus.

A noter que 32 départements (33%) ne comptent aucun cas lié à la souche V2 dans la période d'étude 1992-2016 (figure 4 & table 4).

Figure 4. Estimation des ratios de mortalité (SMR) des cas liés à la souche V2 par département de dernière résidence (1992-2016).

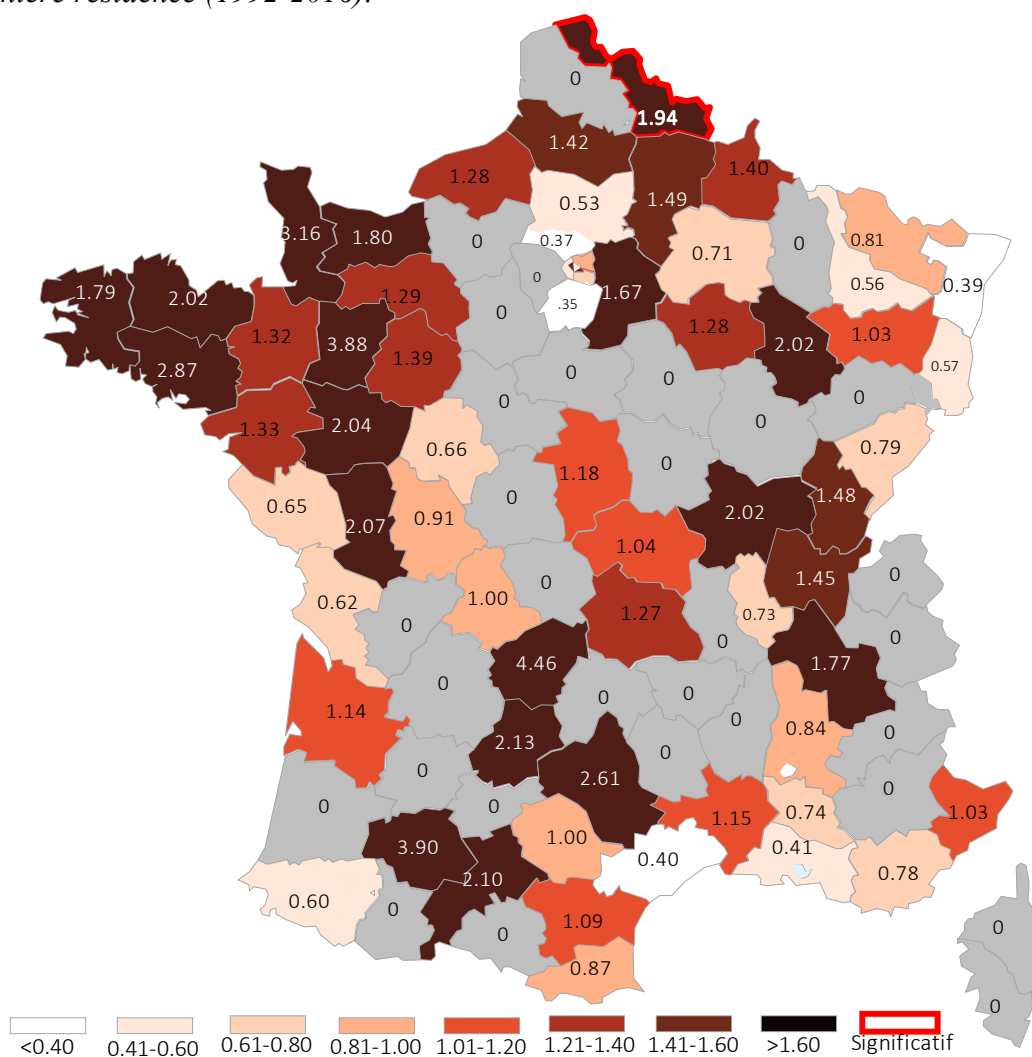


Table 4. Ratios de mortalité (SMR) estimés par département de dernière résidence pour les cas liés à la souche V2.

Anciennes régions	Département de dernière résidence (n=147)			
		N obs	N att	SMR (IC 95%)
Alsace	Bas-Rhin	1	3	0.39 (0.01-2.19)
	Haut-Rhin	1	2	0.57 (0.01-3.15)
Aquitaine	Dordogne	0	1	-
	Gironde	4	4	1.14 (0.31-2.93)
	Landes	0	1	-
	Lot-et-Garonne	0	1	-
	Pyrénées-Atlantiques	1	2	0.60 (0.02-3.33)
Auvergne	Allier	1	1	1.04 (0.03-5.80)
	Cantal	0	0	-
	Haute-Loire	0	1	-
	Puy-de-Dôme	2	2	1.27 (0.15-4.60)
Basse Normandie	Calvados	3	2	1.80 (0.37-5.26)
	Manche	4	1	3.16 (0.86-8.08)
	Orne	1	1	1.29 (0.03-7.21)
Bourgogne	Côte-d'Or	0	1	-
	Nièvre	0	1	-
	Saône-et-Loire	3	1	2.02 (0.42-5.89)
	Yonne	0	1	-
Bretagne	Côtes d'Armor	3	1	2.02 (0.42-5.90)
	Finistère	4	2	1.79 (0.49-4.58)
	Ille-et-Vilaine	3	2	1.32 (0.27-3.84)
	Morbihan	5	2	2.87 (0.93-6.70)
Centre	Cher	1	1	1.18 (0.03-6.59)
	Eure-et-Loir	0	1	-
	Indre	0	1	-
	Indre-et-Loire	1	2	0.66 (0.02-3.70)
	Loiret	0	2	-
	Loir-et-Cher	0	1	-
Champagne Ardennes	Ardennes	1	1	1.40 (0.04-7.80)
	Aube	1	1	1.28 (0.03-7.14)
	Haute-Marne	1	0	2.02 (0.05-11.26)
	Marne	1	1	0.71 (0.02-3.96)
Corse	Corse-du-Sud	0	0	-
	Haute-Corse	0	0	-
Franche Comté	Doubs	1	1	0.79 (0.02-4.38)
	Haute-Saône	0	1	-
	Jura	1	1	1.48 (0.04-8.27)
	Territoire-de-Belfort	0	0	-
Haute Normandie	Eure	0	1	-
	Seine-Maritime	4	3	1.28 (0.35-3.29)
Ile de France	Essonne	1	3	0.35 (0.01-1.96)
	Hauts-de-Seine	2	4	0.53 (0.06-1.92)
	Paris	6	6	1.08 (0.40-2.36)
	Seine-et-Marne	5	3	1.67 (0.54-3.89)
	Yvelines	0	3	-
	Seine-Saint-Denis	3	3	0.86 (0.18-2.52)
	Val-d'Oise	1	3	0.37 (0.01-2.06)

	Val-de-Marne	2	3	0.63 (0.08-2.28)
Languedoc Roussillon	Aude	1	1	1.09 (0.03-6.07)
	Gard	2	2	1.15 (0.14-4.17)
	Hérault	1	3	0.40 (0.01-2.21)
	Lozère	0	0	-
	Pyrénées-Orientales	1	1	0.87 (0.02-4.84)
Limousin	Corrèze	3	1	4.46 (0.92-13.04)
	Creuse	0	0	-
	Haute-Vienne	1	1	1.00 (0.03-5.58)
Lorraine	Meurthe-et-Moselle	1	2	0.56 (0.01-3.13)
	Meuse	0	0	-
	Moselle	2	2	0.81 (0.10-2.92)
	Vosges	1	1	1.03 (0.03-5.71)
Midi Pyrénées	Ariège	0	0	-
	Aveyron	2	1	2.61 (0.32-9.42)
	Gers	2	1	3.90 (0.47-14.11)
	Haute-Garonne	6	3	2.10 (0.77-4.58)
	Hautes-Pyrénées	0	1	-
	Lot	1	0	2.13 (0.05-11.86)
	Tarn	1	1	1.00 (0.03-5.59)
	Tarn-et-Garonne	0	1	-
Nord-Pas-de-Calais	Nord	12	6	1.94 (1.00-3.39)
	Pas-de-Calais	0	4	-
Pays-de-la-Loire	Loire-Atlantique	4	3	1.33 (0.36-3.41)
	Maine-et-Loire	4	2	2.04 (0.56-5.23)
	Mayenne	3	1	3.88 (0.8-11.35)
	Sarthe	2	1	1.39 (0.17-5.04)
	Vendée	1	2	0.65 (0.02-3.65)
Picardie	Aisne	2	1	1.49 (0.18-5.38)
	Oise	1	2	0.53 (0.01-2.94)
	Somme	2	1	1.42 (0.17-5.11)
Poitou Charentes	Charente	0	1	-
	Charente-Maritime	1	2	0.62 (0.02-3.48)
	Deux-Sèvres	2	1	2.07 (0.25-7.48)
	Vienne	1	1	0.91 (0.02-5.08)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	Alpes de Haute-Provence	0	0	-
	Alpes-Maritime	3	3	1.03 (0.21-3.01)
	Bouches-du-Rhône	2	5	0.41 (0.05-1.49)
	Hautes-Alpes	0	0	-
	Var	2	3	0.78 (0.09-2.82)
	Vaucluse	1	1	0.74 (0.02-4.15)
Rhone Alpes	Ain	2	1	1.45 (0.18-5.23)
	Ardèche	0	1	-
	Drôme	1	1	0.84 (0.02-4.68)
	Haute-Savoie	0	2	-
	Isère	5	3	1.77 (0.58-4.14)
	Loire	0	2	-
	Rhône	3	4	0.73 (0.15-2.12)
	Savoie	0	1	-

b. Étude de clusters

Les analyses de clusters pour les cas liés à la souche V2 ont permis de détecter un cluster significatif de 117km de rayon a dans le Nord-Ouest de la France incluant les départements suivants : Ille-et-Vilaine, Mayenne, Loire-Atlantique, Morbihan, Côtes d'Armor, Manche, Maine-et-Loire.

Dans ces départements, les cas liés à la souches V2 étant nés et résidant au moment du diagnostic dans le même département représentaient 73% des patients.

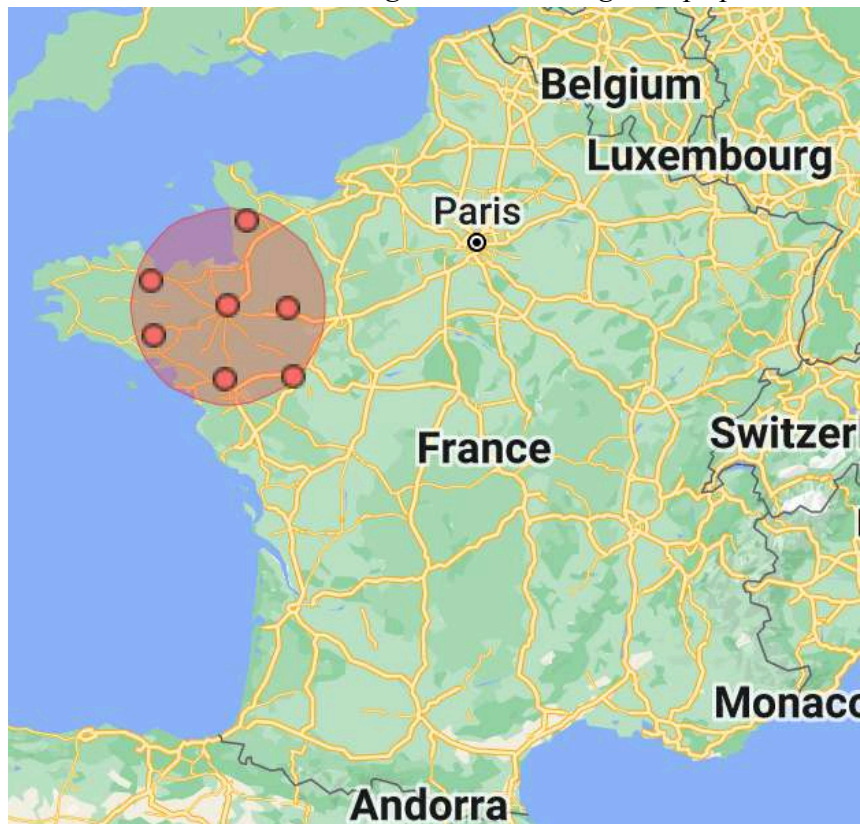
Aucun cluster significatif n'a été détecté dans le département du Nord où une surmortalité avait été observée par l'estimation des SMR.

Le détail du cluster détecté est décrit dans la table 5 et représenté dans la figure 5.

Table 5. Cluster spatial des cas liés à la souche V2 détecté en France (1992-2016) à l'aide d'un modèle de Poisson basé sur la méthode de statistiques de balayages de Kulldorff (ajustement sur l'âge au décès, le sexe et l'année de décès).

	RR	Rayon (km)	Population à risque	N cas observés	N cas attendus	P
Département de dernière résidence						
Ille-et-Vilaine, Mayenne, Loire-Atlantique, Morbihan, Côtes d'Armor, Manche, Maine-et-Loire	2.36	116.79	4941684	26	12.27	0.038

Figure 5. Cluster spatial détecté lors de l'analyse des cas liés à la souche V2 par département de dernière résidence. Le cercle rouge transparent représente le périmètre géographique du cluster et les points rouges les centroïdes des départements inclus dans le cluster. Informations détaillées du cluster dans la table 5. Carte générée sur Google maps par SaTScan.



D. Perspectives

La dernière partie de ce travail de thèse portant sur l'étude de la distribution spatiale des cas de MCJ sporadiques, toutes souches confondues, et des cas liés aux souches M1 et V2, avait pour but de compléter la deuxième partie du projet (étude de la distribution temporelle des cas), afin de nous apporter des pistes de réflexion sur les éventuels facteurs de risque influençant, au moins en partie, la survenue de la sMCJ.

L'estimation des SMR de tous les cas de sMCJ combinée à l'étude de clusters a permis de mettre en évidence un excès de cas dans l'Est de la France. L'étude de clusters réalisée à l'échelle du département de dernière résidence a permis de détecter un cluster de 86km de rayon regroupant les départements de l'Ain, le Rhône, la Haute-Savoie, et la Saône-et-Loire.

Nous avons également appliqué ces analyses pour étudier les cas liés aux souches M1 et V2. L'estimation des SMR de la souche M1, la plus représentée dans les cas de sMCJ, a montré une surmortalité dans le Puy-de-Dôme et les Alpes-Maritimes qui n'a pas été confirmée par l'étude de clusters. Enfin, un cluster significatif a été détecté dans le Nord-Ouest de la France (Bretagne et Normandie) pour les cas liés à la souche V2. Dans les départements présentant un regroupement de cas liés à cette souche, nous avons montré que 73% des patients étaient nés et résidaient au moment du diagnostic dans le même département. Cette proportion est comparable aux données de l'[Insee](#) qui estime que parmi les personnes décédées en 2018 dans les départements du Nord-Ouest de la France notamment, 50 à 70% (selon les départements) étaient nées dans le même département. A l'échelle nationale, ce sont 47% des personnes qui sont décédées en 2018 dans leur département de naissance. D'après nos données et celles de l'Insee, nous pouvons donc convenir que les résultats de nos analyses sont probablement le reflet d'une exposition à un ou des facteurs de risque qui serait plus marqué dans les départements où les agrégats ont été détectés.

Les estimations des SMR pour les cas liés à la souche V2 n'avaient montré qu'une surmortalité dans le département du Nord, dans lequel il n'a pas été détecté de cluster significatif.

Les résultats des estimations de SMR pour ces cas en particulier, obtenus à partir d'effectifs faibles, sont à interpréter avec précaution. En effet, il n'est pas exclu que la surmortalité observée notamment dans le département du Nord, dans lequel il n'a pas été détecté de cluster, soit due au hasard puisque le calcul des SMR est particulièrement sensible aux faibles effectifs, ce qui peut conduire à des estimations incertaines (SMR extrêmes) et ce du au seul fait de fluctuations aléatoires. L'une des solutions envisagées est l'application d'un modèle

de lissage pour le calcul des SMR par départements à l'aide du modèle de Besag, York et Mollié (Besag, York et al. 1991). Cette méthode permet de stabiliser les estimations des SMR d'un département en utilisant les données des autres départements en plus de celui étudié.

Concernant l'étude de cluster, nous pourrions dans un premier temps effectuer la même étude à l'échelle de la commune afin d'affiner nos résultats en détectant des agrégats de manière plus précise. De plus, même si la méthode de Kulldorff est la plus couramment utilisée et l'une des plus puissantes statistiquement, nous envisageons de confronter les résultats obtenus grâce à cette méthode à ceux obtenus à l'aide de méthodes complémentaires. En effet, un inconvénient majeur de la méthode de Kulldorff est la forme uniquement circulaire ou elliptique des fenêtres de balayage ce qui rend difficile la détection de clusters d'autres formes. Une autre méthode a été proposée par Tango et Takahashi (Tango and Takahashi 2005), qui permet de détecter des clusters de formes arbitraires en s'appuyant sur une statistique de balayage spatial flexible. Cette méthode est particulièrement intéressante pour détecter des clusters le long des côtes et pourra probablement nous donner des informations plus précises quant aux clusters détectés, notamment dans l'Ouest de la France pour les cas liés à la souche V2.

La confirmation des résultats obtenus dans cette partie, à l'aide de ces différentes méthodes complémentaires, pourrait nous permettre de renforcer certaines hypothèses discutées dans la discussion générale de la thèse.

**DISCUSSION GENERALE ET
PERSPECTIVES**

Discussion Générale & Perspectives

La forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est la plus fréquente des maladies à prions humaines et, également, la seule pour laquelle l'origine n'est pas connue à ce jour. Deux hypothèses principales sont toujours en concurrence. La première est celle d'une origine endogène de ces formes due à une mutation somatique du gène *PRNP* ou à une conversion spontanée et stochastique de la protéine prion. La deuxième est celle d'une origine exogène avec l'influence d'un ou plusieurs facteurs environnementaux sur la survenue de la maladie. L'objectif de ce travail de thèse était d'utiliser plusieurs approches épidémiologiques pour tenter de documenter cette seconde hypothèse, tout en tenant compte de la diversité des souches qui caractérise la MCJ sporadique. Ce projet n'a pu être mis en place que grâce au très large échantillon de données recueillies, au niveau national, par le réseau français de surveillance des maladies à prions pendant 25 ans. Chacune des trois approches épidémiologiques appliquées pour analyser ces données a permis d'apporter de nouveaux éléments compatibles avec un rôle de facteurs exogènes dans la survenue de la MCJ sporadique.

La première partie du projet s'est appuyée sur l'analyse descriptive des données. Nous avons étudié les caractéristiques cliniques et, pour certains, neuropathologiques des 2907 cas de maladies à prions observés en France entre 1992 et 2016, parmi lesquels 2510 avaient un diagnostic de MCJ sporadique. Nous avons notamment montré qu'il existait une proportion plus importante de formes atypiques de sMCJ (sous-types moléculaires VV1 et MM2) chez les cas jeunes (≤ 50 ans) que chez les patients de plus de 50 ans. De même la proportion de cas typiques (sous-type MM1/MV1) était plus faible chez ces patients alors que ce sous-type est le plus fréquemment observé dans l'ensemble de la population des sMCJ. Ces observations ne sont pas incompatibles avec une origine exogène de la MCJ sporadique. En effet, l'une des hypothèses envisageables est celle d'une exposition âge-dépendante à des facteurs de risque environnementaux influençant la survenue de la maladie, en particulier dans les formes atypiques. De plus, la description de l'évolution des cas de sMCJ montre une tendance à l'augmentation au cours du temps qui pourrait être liée, en plus d'un probable effet de l'amélioration des méthodes diagnostiques et du vieillissement de la population, à l'augmentation de l'exposition de la population à ces facteurs environnementaux au cours du temps. Soulignons cependant que la variation avec l'âge de la distribution des sous-types moléculaires pourrait être due à des facteurs endogènes variant au cours du vieillissement et jouant un rôle dans la sélection des conformères de la PrP anormale au cours, par exemple, de la réplication.

Discussion Générale & Perspectives

Pour mieux comprendre les facteurs influençant l'évolution de la mortalité par MCJ sporadique au cours du temps, un modèle Age-Période-Cohorte (APC) a été appliqué dans un deuxième temps sur nos données. Cette seconde étude a montré qu'il existait plusieurs effets sur la mortalité par sMCJ : un effet de l'âge reflétant un processus biologique en lien avec le vieillissement, un effet de la période de décès expliqué par l'amélioration de l'identification des cas depuis la mise en place du réseau de surveillance, un effet du sexe dépendant de l'âge et, enfin, un effet de la cohorte de naissance.

L'effet du sexe apparaît sous la forme d'une permutation du ratio de mortalité hommes/femmes au moment du pic de mortalité observée pour les patients âgés de 75 à 79 ans à l'aide d'une régression de Poisson. Il reste compatible avec une origine exogène d'au moins une partie des cas puisqu'un effet du sexe a également été observé dans la survenue des maladies à prions acquises (hGH-iMCJ et vMCJ) soulevant la question de l'influence du sexe sur la propagation des prions et la période d'incubation de la maladie (Outram 1976, Kimberlin and Walker 1977, Loeuillet, Boelle et al. 2010, Peckeu, Brandel et al. 2018). Dans l'hypothèse d'une exposition à un prion exogène, l'effet du sexe observé dans la sMCJ pourrait être le reflet d'une période d'incubation plus courte chez les femmes que chez les hommes.

Dans les études âges-période-cohorte, un effet cohorte traduit généralement une exposition à des facteurs environnementaux qui touche tous les individus d'une même génération. L'effet cohorte sur la mortalité par MCJ sporadique observé dans notre étude, et qui semble être croissant au fil des générations, est donc un argument important en faveur de l'influence de facteurs environnementaux sur la mortalité par sMCJ.

La forme sporadique de la MCJ est définie selon plusieurs souches, associées à des caractéristiques clinico-pathologiques distinctes. Toutes les études ayant pour but de mettre en évidence des facteurs de risque influençant la survenue de la sMCJ, notamment les études cas-témoins, considéraient cette forme comme un ensemble uniforme. Nous avons donc comme deuxième objectif de considérer la sMCJ comme une entité hétérogène et de compléter nos analyses en prenant en compte la diversité des souches qui la caractérisent. En effet, il se peut qu'une partie seulement des cas de sMCJ soient due à des facteurs exogènes. L'étude de la distribution temporelle des cas, à l'aide du modèle APC, n'a pas pu être réalisé pour toutes les souches de sMCJ. L'utilisation d'un modèle APC nécessitant des effectifs suffisants, seule l'évolution des cas liés à la souche M1 a pu être étudiée (souche la plus fréquente), et des résultats comparables à ceux de tous les cas de sMCJ ont été obtenus. De plus, les cas de moins

Discussion Générale & Perspectives

de 45 ans ont été exclus de l'analyse APC, également en raison d'effectifs trop faibles. Les cas jeunes présentant plus fréquemment un phénotype atypique, leur exclusion est une des limites de notre étude.

Quant à la dernière partie de ce travail de thèse, qui consistait à étudier la répartition spatiale des cas de MCJ sporadique, elle a pu être réalisée sur l'ensemble des cas de sMCJ et sur les patients atteints par les deux souches les plus fréquentes, les souches M1 et V2. Les résultats préliminaires obtenus lors de cette étude semblent montrer une différence de répartition géographique entre tous les cas de sMCJ, les cas liés à la souche M1 et ceux liés à la souche V2. Plus précisément, l'étude de clusters sur les cas liés à la souche V2 a permis de mettre en évidence un excès de cas dans plusieurs départements du Nord-Ouest de la France (Bretagne/Normandie), départements dans lesquels il existe une forte proportion de patients nés et résidant au moment du diagnostic dans le même département. Malgré le fait que nous n'ayons pas connaissance des différents lieux de résidence des patients tout au long de leur vie, ceci est compatible avec le fait que la majorité de ces patients atteints de sMCJ liés à la souche V2 sont restés dans ces mêmes départements. L'exposition à un ou plusieurs facteurs de risque environnementaux est donc possiblement plus fréquente et/ou plus intense dans ces départements. Cependant, une différence liée à des facteurs génétiques particulier dans les populations de ces territoires ne peut pas être exclue. Notons que, à notre connaissance, les possibles variations régionales de la distribution des génotypes au codon 129 du gène *PRNP* n'ont jamais été étudiées.

Un lien entre la souche V2 et les formes atypiques d'ESB a été discuté en raison de similitudes moléculaires et neuropathologiques observées notamment avec la forme ESB-L (Casalone, Zanusso et al. 2004). Une étude de clusters des cas atypiques d'ESB a été réalisée et n'a pas mis en évidence de cluster significatif dans le Nord-Ouest de la France (mais un cluster pour la souche ESB-L était observé dans le centre-ouest de la France) (Sala, Morignat et al. 2012). En revanche, plusieurs études ont montré que les régions du Nord-Ouest semblaient les plus touchées par l'épidémie d'ESB classique (Morignat, Ducrot et al. 2002, Morignat, Ducrot et al. 2004). Une étude de clusters notamment, a mis en évidence deux clusters de 44 et 45km de rayon dans les Côtes d'Armor et en Mayenne (Abrial, Calavas et al. 2003), départements inclus dans le cluster détecté dans notre analyse des cas liés à la souche V2. Même si un lien direct entre les cas d'ESB classiques ou atypiques et la souche V2 n'a pas été montré

Discussion Générale & Perspectives

et si l'importance de l'exposition à des produits bovins produits et consommés localement est difficile à estimer, il est troublant de constater la concordance régionale de ces clusters.

Néanmoins, les différentes mesures mises en place pour endiguer l'épidémie d'ESB et celles mises en place pour protéger le consommateur (retrait des matériaux à risque spécifiés en 1996, dépistages systématiques en abattoir) ont permis de réduire drastiquement l'exposition de la population française à partir du début des années 2000 (Abrial, Calavas et al. 2005, Ducrot, Sala et al. 2010, Arnold, Simons et al. 2017). A partir de ce constat, si une part significative des cas de sMCJ étaient liés à une exposition à des tissus hautement infectieux d'origine bovine, nous devrions, plus de 20 ans après l'application de ces mesures, observer une diminution des cas chez l'Homme, ou une modification de la répartition des sous-types moléculaires dans la population de sMCJ. Nos résultats ne semblent pas en faveur d'un tel lien puisque que nous observons une tendance à l'augmentation de la mortalité par sMCJ et une stabilité de la distribution des sous-types dans le temps.

Des facteurs environnementaux, non liés aux prions, ayant un rôle dans la survenue de la sMCJ par exemple en favorisant la transconformation de la protéine prion ou en interférant avec les mécanismes de la protéostase peuvent être discutés. Au cours du XXème siècle les innovations médicales et agricoles se sont considérablement développées et certaines pourraient être impliquées dans la survenue des maladies neurodégénératives. Les antibiotiques par exemple, ont été découverts en 1928 et leur utilisation à partir de 1941 n'a fait qu'augmenter. Il a été montré que les antibiotiques pouvaient altérer l'équilibre du microbiote intestinal et l'hypothèse d'une association entre la dysbiose intestinale et la dégénérescence cognitive, l'anxiété, ou la dépression a été soulevée (Alam, Abdolmaleky et al. 2017, Valles-Colomer, Falony et al. 2019).

Dans la maladie d'Alzheimer, la composition du microbiote intestinal semble se modifier avant même le début de la maladie (Li, He et al. 2019) et des études expérimentales fondées sur des modèles murins suggèrent que celle-ci pourrait influencer l'accumulation de peptide β -amyloïde ($A\beta$) dans le cerveau. En effet, il a été mis en évidence que le niveau d' $A\beta$ des souris transgéniques dépourvues de microbiote intestinal diminuait significativement (Harach, Marungruang et al. 2017). De même, le transfert d'un microbiote sain à des souris transgéniques permettrait d'améliorer certains aspects de la maladie expérimentale (plaques amyloïdes, agrégats de protéine Tau, gliose et troubles cognitifs) (Kim, Kim et al. 2020). Les processus impliqués sont encore peu clairs mais il se pourrait que la composition du microbiote

Discussion Générale & Perspectives

influence les dépôts d'A β en modulant la neuro-inflammation. Une dysbiose intestinale chronique jouerait un rôle dans la régulation des mécanismes du système immunitaire inné ayant un impact sur l'amyloïdose (Minter, Zhang et al. 2016).

Dans la maladie de Parkinson, une différence significative de la composition du microbiote intestinal des patients comparée à des témoins a été rapportée (Romano, Savva et al. 2021). Dans les modèles murins, il a été montré que des souris sans-germe sur-exprimant l'alpha-synucléine humaine (α Syn) transplantées avec un microbiote issu de patients atteints de la maladie de Parkinson présentaient plus de déficits moteurs comparés aux souris ayant reçu un microbiote issu de donneurs sains. Ces observations sont en faveur d'une régulation des désordres moteurs par les bactéries intestinales et suggèrent qu'une altération du microbiote chez l'homme pourrait être un facteur de risque de développer cette maladie (Sampson, Debelius et al. 2016). La dysbiose pourrait favoriser une inflammation systémique induisant une activation microgliale facilitant la progression de la maladie (Gao, Zhang et al. 2011, Romano, Savva et al. 2021). Un lien entre la consommation d'antibiotiques et la maladie de Parkinson pourrait aussi exister. En effet, une étude a montré que les pays dans lesquels la consommation d'antibiotiques (pénicilline à spectre étroit) était importante, une prévalence plus élevée de la maladie était observée, alors que dans les pays qui avaient réduit la consommation de cet antibiotique, la prévalence avait diminué (Ternak, Nemeth et al. 2022). Cependant, les mécanismes permettant d'expliquer le lien existant entre les antibiotiques, le microbiome et la maladie de Parkinson sont encore flous.

D'autres facteurs environnementaux ont été étudiés telle que l'exposition à des pesticides (particulièrement de la famille des herbicides et insecticides) dont l'association avec l'augmentation du risque de maladie de Parkinson a été mise en évidence dans plusieurs études (Elbaz, Carcaillon et al. 2016, Ahmed, Abushouk et al. 2017, Shrestha, Parks et al. 2020). Certains pesticides pourraient favoriser la survenue de la maladie en participant à la mort des neurones dopaminergiques par l'accumulation et l'agrégation de l' α Syn (Dawson and Dawson 2003, Kanthasamy, Kitazawa et al. 2005, Ball, Teo et al. 2019). Il a été suggéré que les pesticides pouvaient interagir avec l' α Syn, induire son agrégation et modifier les processus cellulaires impliqués dans la dégradation de l' α Syn agrégée comme l'autophagie (Manning-Bog, McCormack et al. 2002, Yuan, Yan et al. 2015).

Compte tenu de ces différentes observations concernant la dysbiose intestinale, l'exposition aux antibiotiques et aux pesticides en lien avec ces protéinopathies, il paraît raisonnable

Discussion Générale & Perspectives

d'émettre l'hypothèse selon laquelle des processus similaires pourraient également être impliqués dans la survenue de la MCJ sporadique.

Les approches épidémiologiques appliquées dans ce travail de thèse nous ont donc permis de mettre en évidence plusieurs arguments en faveur du rôle de facteurs de risque environnementaux sur la survenue de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. Malgré l'absence d'identification précise des facteurs de risque potentiellement impliqués, l'analyse des cas selon la souche semble pouvoir apporter des éléments nouveaux. Le faible nombre de cas par souche a rendu difficile l'application de ces approches sur chacune d'entre elles mais nous pourrions envisager la mise en place d'une collaboration avec des pays de population équivalente et disposant d'un système de surveillance similaire à celui du réseau français (Italie, Allemagne, Grande-Bretagne, Espagne). La fusion des données de plusieurs pays pourrait fournir des effectifs suffisants pour appliquer un modèle âge-période-cohorte sur chacune des souches de prions. Ainsi, si un effet cohorte est observé pour seulement certaines souches, cela renforcerait l'hypothèse d'une origine environnementale spécifique de souche. De plus, une analyse par pays montrant des résultats comparables à ceux observés en France serait en faveur de facteurs environnementaux largement répandus.

Afin de comprendre de manière plus précise les facteurs de risque environnementaux impliqués, des études cas-témoins ciblées sur les départements dans lesquels un regroupement de cas a été détecté, ou ciblées sur les cas liés à une souche spécifique, pourraient être mises en place.

En plus d'un impact en termes de santé publique, la mise en évidence d'un ou plusieurs facteurs environnementaux, s'ils s'avéraient être impliqués dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique en modulant la transconformation de la PrP, l'accumulation de la PrP anormale ou sa propagation, pourrait contribuer à la compréhension des processus intervenant dans les autres protéinopathies du SNC pour lesquelles les formes sporadiques sont également les plus fréquentes et dans lesquelles le rôle de mécanismes de type prion dans la survenue et la dissémination des lésions a été proposé.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- Abrial, D., D. Calavas, N. Jarrige and C. Ducrot (2005). "Spatial heterogeneity of the risk of BSE in France following the ban of meat and bone meal in cattle feed." Prev Vet Med **67**(1): 69-82.
- Abrial, D., D. Calavas, N. Lauvergne, E. Morignat and C. Ducrot (2003). "Descriptive spatial analysis of BSE in western France." Vet Res **34**(6): 749-760.
- Acevedo-Morantes, C. Y. and H. Wille (2014). "The structure of human prions: from biology to structural models-considerations and pitfalls." Viruses **6**(10): 3875-3892.
- Ade-Biassette, H., C. Verney, K. Peoc'h, M. C. Dauge, F. Razavi, L. Choudat, P. Gressens, H. Budka and D. Henin (2006). "Immunohistochemical expression of prion protein (PrPC) in the human forebrain during development." J Neuropathol Exp Neurol **65**(7): 698-706.
- Aguzzi, A. (2001). "Recent developments in the pathogenesis, diagnosis, and therapy of prion diseases." Dialogues Clin Neurosci **3**(1): 25-36.
- Aguzzi, A., F. Baumann and J. Bremer (2008). "The prion's elusive reason for being." Annu Rev Neurosci **31**: 439-477.
- Aguzzi, A. and M. Polymenidou (2004). "Mammalian prion biology: one century of evolving concepts." Cell **116**: 313-327.
- Aguzzi, A., C. Sigurdson and M. Heikenwaelder (2008). "Molecular mechanisms of prion pathogenesis." Annu Rev Pathol **3**: 11-40.
- Ahmed, H., A. I. Abushouk, M. Gabr, A. Negida and M. M. Abdel-Daim (2017). "Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations." Biomed Pharmacother **90**: 638-649.
- Alam, R., H. M. Abdolmaleky and J. R. Zhou (2017). "Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **174**(6): 651-660.
- Alperovitch, A., I. Zerr, M. Pocchiari, E. Mitrova, J. de Pedro Cuesta, I. Hegyi, S. Collins, H. Kretzschmar, C. van Duijn and R. G. Will (1999). "Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." Lancet **353**(9165): 1673-1674.
- Alpers, M. (1964). "Kuru: age and duration studies." Mimeographed. Department of Medicine, University of Adelaide **12**.
- Alpers, M. P. (2008). "Review. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **363**(1510): 3707-3713.
- Alpers, M. P. and T. Kuru Surveillance (2005). "The epidemiology of kuru in the period 1987 to 1995." Commun Dis Intell Q Rep **29**(4): 391-399.
- Anderson, C. A., P. Bosque, C. M. Filley, D. B. Arciniegas, B. K. Kleinschmidt-Demasters, W. J. Pape and K. L. Tyler (2007). "Colorado surveillance program for chronic wasting disease transmission to humans: lessons from 2 highly suspicious but negative cases." Arch Neurol **64**(3): 439-441.
- Andreoletti, O., N. Morel, C. Lacroux, V. Rouillon, C. Barc, G. Tabouret, P. Sarradin, P. Berthon, P. Bernardet, J. Mathey, S. Lugan, P. Costes, F. Corbiere, J. C. Espinosa, J. M. Torres, J. Grassi, F. Schelcher and F. Lantier (2006). "Bovine spongiform encephalopathy agent in spleen from an ARR/ARR orally exposed sheep." J Gen Virol **87**(Pt 4): 1043-1046.

Bibliographie

Angelucci, F., K. Cechova, J. Amlerova and J. Hort (2019). "Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease." J Neuroinflammation **16**(1): 108.

Arnold, M. E., R. R. L. Simons, J. Hope, N. Gibbens and A. L. Adkin (2017). "Is there a decline in bovine spongiform encephalopathy cases born after reinforced feed bans? A modelling study in EU member states." Epidemiol Infect **145**(11): 2280-2286.

Atarashi, R., J. M. Wilham, L. Christensen, A. G. Hughson, R. A. Moore, L. M. Johnson, H. A. Onwubiko, S. A. Priola and B. Caughey (2008). "Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking." Nat Methods **5**(3): 211-212.

Atkinson, C. J., K. Zhang, A. L. Munn, A. Wiegmanns and M. Q. Wei (2016). "Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein." Prion **10**(1): 63-82.

Ayers, J. I., A. E. Kincaid and J. C. Bartz (2009). "Prion strain targeting independent of strain-specific neuronal tropism." J Virol **83**(1): 81-87.

Babelhadj, B., M. A. Di Bari, L. Pirisinu, B. Chiappini, S. B. S. Gaouar, G. Riccardi, S. Marcon, U. Agrimi, R. Nonno and G. Vaccari (2018). "Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria." Emerg Infect Dis **24**(6): 1029-1036.

Baiardi, S., A. Magherini, S. Capellari, V. Redaelli, A. Ladogana, M. Rossi, F. Tagliavini, M. Pocchiari, G. Giaccone and P. Parchi (2017). "Towards an early clinical diagnosis of sporadic CJD VV2 (ataxic type)." J Neurol Neurosurg Psychiatry **88**(9): 764-772.

Ball, N., W. P. Teo, S. Chandra and J. Chapman (2019). "Parkinson's Disease and the Environment." Front Neurol **10**: 218.

Barash, J. A., B. T. Johnson and D. I. Gregorio (2008). "Is surgery a risk factor for Creutzfeldt-Jakob disease? Outcome variation by control choice and exposure assessments." Infect Control Hosp Epidemiol **29**(3): 212-218.

Barker, W. W., C. A. Luis, A. Kashuba, M. Luis, D. G. Harwood, D. Loewenstein, C. Waters, P. Jimison, E. Shepherd, S. Sevush, N. Graff-Radford, D. Newland, M. Todd, B. Miller, M. Gold, K. Heilman, L. Doty, I. Goodman, B. Robinson, G. Pearl, D. Dickson and R. Duara (2002). "Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank." Alzheimer Dis Assoc Disord **16**(4): 203-212.

Barmada, S., P. Piccardo, K. Yamaguchi, B. Ghetti and D. A. Harris (2004). "GFP-tagged prion protein is correctly localized and functionally active in the brains of transgenic mice." Neurobiol Dis **16**(3): 527-537.

Baron, T. G., A. G. Biacabe, A. Bencsik and J. P. Langeveld (2006). "Transmission of new bovine prion to mice." Emerg Infect Dis **12**(7): 1125-1128.

Barria, M. A., A. Balachandran, M. Morita, T. Kitamoto, R. Barron, J. Manson, R. Knight, J. W. Ironside and M. W. Head (2014). "Molecular barriers to zoonotic transmission of prions." Emerg Infect Dis **20**(1): 88-97.

Bartz, J. C., C. Dejoia, T. Tucker, A. E. Kincaid and R. A. Bessen (2005). "Extraneural prion neuroinvasion without lymphoreticular system infection." J Virol **79**(18): 11858-11863.

Bartz, J. C., A. E. Kincaid and R. A. Bessen (2003). "Rapid prion neuroinvasion following tongue infection." J Virol **77**(1): 583-591.

Bibliographie

- Basler, K., B. Oesch, M. Scott, D. Westaway, M. Walchli, D. F. Groth, M. P. McKinley, S. B. Prusiner and C. Weissmann (1986). "Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene." Cell **46**(3): 417-428.
- Bateman, D., D. Hilton, S. Love, M. Zeidler, J. Beck and J. Collinge (1995). "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18-year-old in the UK." Lancet **346**(8983): 1155-1156.
- Baylis, M., C. Chihota, E. Stevenson, W. Goldmann, A. Smith, K. Sivam, S. Tongue and M. B. Gravenor (2004). "Risk of scrapie in British sheep of different prion protein genotype." J Gen Virol **85**(Pt 9): 2735-2740.
- Baylis, M., W. Goldmann, F. Houston, D. Cairns, A. Chong, A. Ross, A. Smith, N. Hunter and A. R. McLean (2002). "Scrapie epidemic in a fully PrP-genotyped sheep flock." J Gen Virol **83**(Pt 11): 2907-2914.
- Beach, T. G., C. H. Adler, L. I. Sue, G. Serrano, H. A. Shill, D. G. Walker, L. Lue, A. E. Roher, B. N. Dugger, C. Maarouf, A. C. Birdsill, A. Intorcchia, M. Saxon-Labelle, J. Pullen, A. Scroggins, J. Filon, S. Scott, B. Hoffman, A. Garcia, J. N. Caviness, J. G. Hentz, E. Driver-Dunckley, S. A. Jacobson, K. J. Davis, C. M. Belden, K. E. Long, M. Malek-Ahmadi, J. J. Powell, L. D. Gale, L. R. Nicholson, R. J. Caselli, B. K. Woodruff, S. Z. Rapsack, G. L. Ahern, J. Shi, A. D. Burke, E. M. Reiman and M. N. Sabbagh (2015). "Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders and Brain and Body Donation Program." Neuropathology **35**(4): 354-389.
- Beekes, M., P. A. McBride and E. Baldauf (1998). "Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie." J Gen Virol **79** (Pt 3): 601-607.
- Belondrade, M., S. Nicot, C. Mayran, L. Bruyere-Ostells, F. Almela, M. A. Di Bari, E. Levavasseur, J. C. Watts, C. Fournier-Wirth, S. Lehmann, S. Haik, R. Nonno and D. Bougard (2021). "Sensitive protein misfolding cyclic amplification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease prions is strongly seed and substrate dependent." Sci Rep **11**(1): 4058.
- Benestad, S. L., J. N. Arsaac, W. Goldmann and M. Noremark (2008). "Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology." Vet Res **39**(4): 19.
- Benestad, S. L., G. Mitchell, M. Simmons, B. Ytrehus and T. Vikoren (2016). "First case of chronic wasting disease in Europe in a Norwegian free-ranging reindeer." Vet Res **47**(1): 88.
- Benestad, S. L., P. Sarradin, B. Thu, J. Schonheit, M. A. Tranulis and B. Bratberg (2003). "Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98." Vet Rec **153**(7): 202-208.
- Benestad, S. L. and G. C. Telling (2018). "Chronic wasting disease: an evolving prion disease of cervids." Handb Clin Neurol **153**: 135-151.
- Beringue, V., O. Androletti, A. Le Dur, R. Essalmani, J. L. Vilotte, C. Lacroux, F. Reine, L. Herzog, A. G. Biacabe, T. Baron, M. Caramelli, C. Casalone and H. Laude (2007). "A bovine prion acquires an epidemic bovine spongiform encephalopathy strain-like phenotype on interspecies transmission." J Neurosci **27**(26): 6965-6971.
- Beringue, V., A. Bencsik, A. Le Dur, F. Reine, T. L. Lai, N. Chenais, G. Tilly, A. G. Biacabe, T. Baron, J. L. Vilotte and H. Laude (2006). "Isolation from cattle of a prion strain distinct from that causing bovine spongiform encephalopathy." PLoS Pathog **2**(10): e112.

Bibliographie

- Béringue, V., L. Herzog, F. Reine, A. Le Dur, C. Casalone, J. L. Vilotte and H. Laude (2008). "Transmission of atypical bovine prions to mice transgenic for human prion protein." Emerg Infect Dis **14**(12): 1898-1901.
- Bernoulli, C., J. Siegfried, G. Baumgartner, F. Regli, T. Rabinowicz, D. C. Gajdusek and C. J. Gibbs, Jr. (1977). "Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery." Lancet **1**(8009): 478-479.
- Besag, J. and J. Newell (1991). "The detection of clusters in rare diseases." Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society) **154**(1): 143-155.
- Besag, J., J. York and A. Mollié (1991). "Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics." Annals of the institute of statistical mathematics **43**(1): 1-20.
- Bessen, R. A. and R. F. Marsh (1994). "Distinct PrP properties suggest the molecular basis of strain variation in transmissible mink encephalopathy." J Virol **68**(12): 7859-7868.
- Biacabe, A. G., J. L. Laplanche, S. Ryder and T. Baron (2004). "Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases." EMBO Rep **5**(1): 110-115.
- Biacabe, A. G., E. Morignat, J. Vulin, D. Calavas and T. G. Baron (2008). "Atypical bovine spongiform encephalopathies, France, 2001-2007." Emerg Infect Dis **14**: 298-300.
- Bishop, M. T., R. G. Will and J. C. Manson (2010). "Defining sporadic Creutzfeldt-Jakob disease strains and their transmission properties." Proc Natl Acad Sci U S A **107**(26): 12005-12010.
- Bobowick, A. R., J. A. Brody, M. R. Matthews, R. Roos and D. C. Gajdusek (1973). "Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study." Am J Epidemiol **98**(5): 381-394.
- Bonda, D. J., S. Manjila, P. Mehndiratta, F. Khan, B. R. Miller, K. Onwuzulike, G. Puoti, M. L. Cohen, L. B. Schonberger and I. Cali (2016). "Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission." Neurosurg Focus **41**(1): E10.
- Bougard, D., J. P. Brandel, M. Belondrade, V. Béringue, C. Segarra, H. Fleury, J. L. Laplanche, C. Mayran, S. Nicot, A. Green, A. Welaratne, D. Narbey, C. Fournier-Wirth, R. Knight, R. Will, P. Tiberghien, S. Haik and J. Coste (2016). "Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease." Sci Transl Med **8**(370): 370ra182.
- Brandel, J. P., M. B. Vlaicu, A. Culeux, M. Belondrade, D. Bougard, K. Grznarova, A. Denouel, I. Plu, E. Bouaziz-Amar, D. Seilhean, M. Levasseur and S. Haik (2020). "Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure." N Engl J Med **383**(1): 83-85.
- Brandel, J. P., A. Culeux, K. Grznarova, E. Levasseur, P. Lamy, N. Privat, A. Welaratne, A. Denouel, J. L. Laplanche and S. Haik (2019). "Amplification techniques and diagnosis of prion diseases." Rev Neurol (Paris) **175**(7-8): 458-463.
- Brandel, J., K. Grznarova, A. Culeux, E. Levasseur, L. Peckeu, A. Welaratne, J. Laplanche and S. Haik (2018). "Les marqueurs du liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic des maladies à prions." Pratique Neurologique-FMC **9**(3): 186-191.
- Brandel, J. P., C. A. Heath, M. W. Head, E. Levasseur, R. Knight, J. L. Laplanche, J. P. Langeveld, J. W. Ironside, J. J. Hauw, J. Mackenzie, A. Alperovitch, R. G. Will and S. Haik

Bibliographie

- (2009). "Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain." Ann Neurol **65**(3): 249-256.
- Brandel, J. P., D. Salomon and A. Alperovitch (2006). "vCJD epidemiology in France." Transfus Clin Biol **13**(5): 304-306.
- Brandel, J. P., M. Preece, P. Brown, E. Croes, J. L. Laplanche, Y. Agid, R. Will and A. Alperovitch (2003). "Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK." Lancet **362**(9378): 128-130.
- Brandel, J. P. and N. Delasnerie-Laupretre (1997). "Creutzfeldt-Jakob disease and stress." J Neurol Neurosurg Psychiatry **62**(5): 541.
- Brandner, S., S. Isenmann, A. Raeber, M. Fischer, A. Sailer, Y. Kobayashi, S. Marino, C. Weissmann and A. Aguzzi (1996). "Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity." Nature **379**(6563): 339-343.
- Breslow, N. E. and N. E. Day (1987). "Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies." IARC Sci Publ(82): 1-406.
- Britton, T. C., S. al-Sarraj, C. Shaw, T. Campbell and J. Collinge (1995). "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK." Lancet **346**(8983): 1155.
- Brown, P., J. P. Brandel, T. Sato, Y. Nakamura, J. MacKenzie, R. G. Will, A. Ladogana, M. Pocchiari, E. W. Leschek and L. B. Schonberger (2012). "Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment." Emerg Infect Dis **18**(6): 901-907.
- Brown, P., S. Galvez, L. G. Goldfarb, A. Nieto, L. Cartier, C. J. Gibbs, Jr. and D. C. Gajdusek (1992). "Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PRNP amyloid precursor gene on chromosome 20." J Neurol Sci **112**(1-2): 65-67.
- Brown, P., L. G. Goldfarb, F. Cathala, A. Vrbovska, M. Sulima, A. Nieto, C. J. Gibbs, Jr. and D. C. Gajdusek (1991). "The molecular genetics of familial Creutzfeldt-Jakob disease in France." J Neurol Sci **105**: 240-246.
- Brown, P., L. G. Goldfarb, J. Kovanen, M. Haltia, F. Cathala, M. Sulima, C. J. Gibbs, Jr. and D. C. Gajdusek (1992). "Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation." Ann Neurol **31**(3): 282-285.
- Brown, P., M. Preece, J. P. Brandel, T. Sato, L. McShane, I. Zerr, A. Fletcher, R. G. Will, M. Pocchiari, N. R. Cashman, J. H. d'Aignaux, L. Cervenakova, J. Fradkin, L. B. Schonberger and S. J. Collins (2000). "Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium." Neurology **55**(8): 1075-1081.
- Brown, P., F. Cathala, R. F. Raubertas, D. C. Gajdusek and P. Castaigne (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.
- Bruce, M. E., A. Dickinson and H. Fraser (1976). "Cerebral amyloidosis in scrapie in the mouse: effect of agent strain and mouse genotype." Neuropathology and applied Neurobiology **2**(6): 471-478.
- Bruce, M. E., P. A. McBride and C. F. Farquhar (1989). "Precise targeting of the pathology of the sialoglycoprotein, PrP, and vacuolar degeneration in mouse scrapie." Neurosci Lett **102**(1): 1-6.

Bibliographie

- Bruce, M. E., I. McConnell, H. Fraser and A. G. Dickinson (1991). "The disease characteristics of different strains of scrapie in Sinc congenic mouse lines: implications for the nature of the agent and host control of pathogenesis." J Gen Virol **72 (Pt 3)**: 595-603.
- Bruce, M. E., R. G. Will, J. W. Ironside, I. McConnell, D. Drummond, A. Suttie, L. McCardle, A. Chree, J. Hope, C. Birkett, S. Cousens, H. Fraser and C. J. Bostock (1997). "Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent." Nature **389(6650)**: 498-501.
- Büeler, H., A. Aguzzi, A. Sailer, R. A. Greiner, P. Autenried, M. Aguet and C. Weissmann (1993). "Mice devoid of PrP are resistant to scrapie." Cell **73(7)**: 1339-1347.
- Büeler, H., M. Fischer, Y. Lang, H. Bluethmann, H. P. Lipp, S. J. DeArmond, S. B. Prusiner, M. Aguet and C. Weissmann (1992). "Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein." Nature **356(6370)**: 577-582.
- Buschmann, A., A. Gretzschel, A. G. Biacabe, K. Schiebel, C. Corona, C. Hoffmann, M. Eiden, T. Baron, C. Casalone and M. H. Groschup (2006). "Atypical BSE in Germany--proof of transmissibility and biochemical characterization." Vet Microbiol **117(2-4)**: 103-116.
- Caks Jager, N., M. Popovic, M. Blasko Markic and A. Kraigher (2018). "Analysis of 22 Years of Surveillance for Prion Diseases in Slovenia, 1996 to 2017." Zdr Varst **57(4)**: 227-233.
- Cali, I., G. Puoti, J. Smucny, P. M. Curtiss, L. Cracco, T. Kitamoto, R. Occhipinti, M. L. Cohen, B. S. Appleby and P. Gambetti (2020). "Co-existence of PrP(D) types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease of the VV subgroup: phenotypic and prion protein characteristics." Sci Rep **10(1)**: 1503.
- Capellari, S., R. Strammiello, D. Saverioni, H. Kretzschmar and P. Parchi (2011). "Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypic variability and disease pathogenesis." Acta Neuropathol **121(1)**: 21-37.
- Carstensen, B. (2007). "Age-period-cohort models for the Lexis diagram." Statistics in Medicine **26(15)**: 3018-3045.
- Casalone, C., G. Zanusso, P. Acutis, S. Ferrari, L. Capucci, F. Tagliavini, S. Monaco and M. Caramelli (2004). "Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." Proc Natl Acad Sci U S A **101(9)**: 3065-3070.
- Cassard, H., J. M. Torres, C. Lacroux, J. Y. Douet, S. L. Benestad, F. Lantier, S. Lugan, I. Lantier, P. Costes, N. Aron, F. Reine, L. Herzog, J. C. Espinosa, V. Beringue and O. Andréoletti (2014). "Evidence for zoonotic potential of ovine scrapie prions." Nat Commun **5**: 5821.
- Castilla, J., P. Saa, C. Hetz and C. Soto (2005). "In vitro generation of infectious scrapie prions." Cell **121**: 195-206.
- Castilla, J., P. Saa and C. Soto (2005). "Detection of prions in blood." Nat Med **11(9)**: 982-985.
- Castle, A. R. and A. C. Gill (2017). "Physiological Functions of the Cellular Prion Protein." Front Mol Biosci **4**: 19.
- Caughey, B., H. G. Standke, E. Artikis, F. Hoyt and A. Kraus (2022). "Pathogenic prion structures at high resolution." PLoS Pathog **18(6)**: e1010594.

Bibliographie

- Caughey, B. W., A. Dong, K. S. Bhat, D. Ernst, S. F. Hayes and W. S. Caughey (1991). "Secondary structure analysis of the scrapie-associated protein PrP 27-30 in water by infrared spectroscopy." Biochemistry **30**(31): 7672-7680.
- Cervia, J. S., S. O. Sowemimo-Coker, G. A. Ortolano, K. Wilkins, J. Schaffer and S. T. Wortham (2006). "An overview of prion biology and the role of blood filtration in reducing the risk of transfusion-transmitted variant Creutzfeldt-Jakob disease." Transfus Med Rev **20**(3): 190-206.
- Chadeau-Hyam, M., A. Tard, S. Bird, S. Le Guennec, N. Bemrah, J. L. Volatier and A. Alperovitch (2003). "Estimation of the exposure of the French population to the BSE agent: comparison of the 1980-95 consumption of beef products containing mechanically recovered meat in France and the UK, by birth cohort and gender." Stat Methods Med Res **12**(3): 247-260.
- Chadeau-Hyam, M. and A. Alperovitch (2005). "Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France." Int J Epidemiol **34**(1): 46-52.
- Chalus, T. and I. Peutz (2000). "BSE : the European regulatory context." Euro Surveill **5**(10): 107-112.
- Chamosa, S., I. Tamayo, J. M. Arteagoitia-Axpe, R. A. Juste, A. B. Rodriguez-Martinez, J. J. Zarranz-Imirizaldu and L. Arriola (2014). "Geographical analysis of the sporadic Creutzfeldt-Jakob disease distribution in the autonomous community of the Basque Country for the period 1995-2008." Eur Neurol **72**(1-2): 20-25.
- Chapman, J., A. Arlazoroff, L. G. Goldfarb, L. Cervenakova, M. Y. Neufeld, E. Werber, M. Herbert, P. Brown, D. C. Gajdusek and A. D. Korczyn (1996). "Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200(Lys) mutation." Neurology **46**(3): 758-761.
- Chazot, G., E. Broussolle, C. Lapras, T. Blattler, A. Aguzzi and N. Kopp (1996). "New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man." Lancet **347**(9009): 1181.
- Chen, S. G. and P. Gambetti (2002). "A journey through the species barrier." Neuron **34**(6): 854-856.
- Chen, B., S. Zhang, Y. Xiao, Y. Wu, W. Tang, L. Yan, Z. Zhang, S. Qin, M. Dai and Y. You (2021). "Genetic Creutzfeldt-Jakob disease shows fatal family insomnia phenotype." Prion **15**(1): 177-182.
- Clark, W. W., J. L. Hourrigan and W. J. Hadlow (1995). "Encephalopathy in cattle experimentally infected with the scrapie agent." Am J Vet Res **56**(5): 606-612.
- Clayton, D. and E. Schifflers (1987). "Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models." Statistics in Medicine **6**(4): 449-467.
- Cochius, J. I., N. Hyman and M. M. Esiri (1992). "Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin: a second case." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(11): 1094-1095.
- Cohen, F. E. and S. B. Prusiner (1998). "Pathologic conformations of prion proteins." Annu Rev Biochem **67**: 793-819.

Bibliographie

- Cohen, C. H. (2000). "Does improvement in case ascertainment explain the increase in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease since 1970 in the United Kingdom?" Am J Epidemiol 152(5): 474-479.
- Collinge, J., M. S. Palmer, T. Campbell, K. C. Sidle, D. Carroll and A. Harding (1993). "Inherited prion disease (PrP lysine 200) in Britain: two case reports." BMJ 306(6873): 301-302.
- Collinge, J., K. C. Sidle, J. Meads, J. Ironside and A. F. Hill (1996). "Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD." Nature 383(6602): 685-690.
- Collinge, J., J. Whitfield, E. McKintosh, J. Beck, S. Mead, D. J. Thomas and M. P. Alpers (2006). "Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods." Lancet 367(9528): 2068-2074.
- Collins, S., A. Boyd, A. Fletcher, J. Kaldor, A. Hill, S. Farish, C. McLean, Z. Ansari, M. Smith and C. L. Masters (2002). "Creutzfeldt-Jakob disease cluster in an Australian rural city." Ann Neurol 52(1): 115-118.
- Collins, S., M. G. Law, A. Fletcher, A. Boyd, J. Kaldor and C. L. Masters (1999). "Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study." Lancet 353(9154): 693-697.
- Comoy, E. E., C. Casalone, N. Lescoutra-Etcheagaray, G. Zanusso, S. Freire, D. Marce, F. Auvre, M. M. Ruchoux, S. Ferrari, S. Monaco, N. Sales, M. Caramelli, P. Leboulch, P. Brown, C. I. Lasmezas and J. P. Deslys (2008). "Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate." PLoS One 3(8): e3017.
- Comoy, E. E., J. Mikol, S. Luccantoni-Freire, E. Correia, N. Lescoutra-Etcheagaray, V. Durand, C. Dehen, O. Andreoletti, C. Casalone, J. A. Richt, J. J. Greenlee, T. Baron, S. L. Benestad, P. Brown and J. P. Deslys (2015). "Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period." Sci Rep 5: 11573.
- Cook, R. W., J. Bingham, A. S. Besier, C. L. Bayley, M. Hawes, P. L. Shearer, M. Yamada, J. Bergfeld, D. T. Williams and D. J. Middleton (2016). "Atypical scrapie in Australia." Aust Vet J 94(12): 452-455.
- Cooper, J. D., S. M. Bird and D. de Angelis (2000). "Prevalence of detectable abnormal prion protein in persons incubating vCJD: plausible incubation periods and cautious inference." J Epidemiol Biostat 5(4): 209-219.
- Coulthart, M. B., G. H. Jansen, T. Connolly, R. D'Amour, J. Kruse, J. Lynch, S. Sabourin, Z. Wang, A. Giulivi, M. N. Ricketts and N. R. Cashman (2015). "Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Canada, 1998 to 2013." Can Commun Dis Rep 41(8): 182-191.
- Court, L. and J. Bert (1995). "[Electrophysiology of transmissible encephalopathies]." Pathol Biol (Paris) 43(1): 25-42.
- Cousens, S. N., E. Vynnycky, M. Zeidler, R. G. Will and P. G. Smith (1997). "Predicting the CJD epidemic in humans." Nature 385(6613): 197-198.
- Cousens, S. N., M. Zeidler, T. F. Esmonde, R. De Silva, J. W. Wilesmith, P. G. Smith and R. G. Will (1997). "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96." Bmj 315(7105): 389-395.

Bibliographie

- Cracco, L., B. S. Appleby and P. Gambetti (2018). "Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia." Handb Clin Neurol **153**: 271-299.
- Creutzfeldt, H. G. (1920). "Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems." Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie **57**: 1–18.
- Criado, J. R., M. Sánchez-Alavez, B. Conti, J. L. Giacchino, D. N. Wills, S. J. Henriksen, R. Race, J. C. Manson, B. Chesebro and M. B. Oldstone (2005). "Mice devoid of prion protein have cognitive deficits that are rescued by reconstitution of PrP in neurons." Neurobiol Dis **19**(1-2): 255-265.
- Croes, E. A., J. Theuns, J. J. Houwing-Duistermaat, B. Dermaut, K. Sleegers, G. Roks, M. Van den Broeck, B. van Harten, J. C. van Swieten, M. Cruts, C. Van Broeckhoven and C. M. van Duijn (2004). "Octapeptide repeat insertions in the prion protein gene and early onset dementia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(8): 1166-1170.
- Cuille, J. (1936). "Pathologie animal-la maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable?" C. R. Acad. Sci. (Paris) **203**: 1552-1554.
- Cuille, J. (1938). "La tremblante du mouton est bien inoculable." C. R. Acad. Sci. (Paris) **206**: 78-79.
- D'Aignaux, J. H., S. N. Cousens, N. Delasnerie-Laupretre, J. P. Brandel, D. Salomon, J. L. Laplanche, J. J. Hauw and A. Alperovitch (2002). "Analysis of the geographical distribution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France between 1992 and 1998." Int J Epidemiol **31**: 490-495.
- d'Aignaux, J. N., S. N. Cousens and P. G. Smith (2001). "Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic." Science **294**(5547): 1729-1731.
- D'Alessandro, M., R. Petraroli, A. Ladogana and M. Pocchiari (1998). "High incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in rural Calabria, Italy." Lancet **352**(9145): 1989-1990.
- Dagvadorj, A., R. B. Petersen, H. S. Lee, L. Cervenakova, A. Shatunov, H. Budka, P. Brown, P. Gambetti and L. G. Goldfarb (2002). "Spontaneous mutations in the prion protein gene causing transmissible spongiform encephalopathy." Ann Neurol **52**(3): 355-359.
- Davanipour, Z., M. Alter, E. Sobel, D. Asher and D. C. Gajdusek (1985). "Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors." Neurology **35**(10): 1483-1486.
- Davanipour, Z., M. Alter, E. Sobel, D. M. Asher and D. C. Gajdusek (1985). "A case-control study of Creutzfeldt-Jakob disease. Dietary risk factors." Am J Epidemiol **122**(3): 443-451.
- Davanipour, Z., E. Sobel, A. Ziogas, C. Smoak, T. Bohr, K. Doram and B. Liwnicz (2014). "Dietary Risk Factors for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Confirmatory Case-Control Study." Br J Med Med Res **4**(12): 2388-2417.
- Dawson, T. M. and V. L. Dawson (2003). "Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease." Science **302**(5646): 819-822.
- de Pedro Cuesta, J., M. Ruiz Tovar, H. Ward, M. Calero, A. Smith, C. A. Verduras, M. Pocchiari, M. L. Turner, F. Forland, D. Palm and R. G. Will (2012). "Sensitivity to biases of case-control studies on medical procedures, particularly surgery and blood transfusion, and risk of Creutzfeldt-Jakob disease." Neuroepidemiology **39**(1): 1-18.

Bibliographie

- de Pedro-Cuesta, J., I. Mahillo-Fernández, A. Rábano, M. Calero, M. Cruz, A. Siden, H. Laursen, G. Falkenhorst and K. Mølbak (2011). "Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**: 204-212.
- Deleault, N. R., B. T. Harris, J. R. Rees and S. Supattapone (2007). "Formation of native prions from minimal components in vitro." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(23): 9741-9746.
- Detwiler, L. A. and M. Baylis (2003). "The epidemiology of scrapie." Rev Sci Tech **22**(1): 121-143.
- Devi, S., K. Karsauliya, T. Srivastava, R. Raj, D. Kumar and S. Priya (2021). "Pesticide interactions induce alterations in secondary structure of malate dehydrogenase to cause instability and cytotoxicity." Chemosphere **263**: 128074.
- Dickinson, A. G. (1975). "Host-pathogen interactions in scrapie." Genetics **79 Suppl**: 387-395.
- Doi, Y., T. Yokoyama, M. Sakai and Y. Nakamura (2007). "Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Japan, 1979-2004: analysis of national death certificate data." J Epidemiol **17**(4): 133-139.
- Doi, Y., T. Yokoyama, M. Sakai, Y. Nakamura, T. Tango and K. Takahashi (2008). "Spatial clusters of Creutzfeldt-Jakob disease mortality in Japan between 1995 and 2004." Neuroepidemiology **30**(4): 222-228.
- Dormont, D., J. Deslys and F. Bouissin (1989). "Inactivation of unconventional slow viruses and HIV in human extractive biological products used in human therapy." Biotechnol Plasma Proteins **175**: 355-364.
- Ducrot, C., M. Arnold, A. de Koeijer, D. Heim and D. Calavas (2008). "Review on the epidemiology and dynamics of BSE epidemics." Vet Res **39**(4): 15.
- Ducrot, C., C. Sala, G. Ru, A. de Koeijer, H. Sheridan, C. Saegerman, T. Selhorst, M. Arnold, M. P. Polak and D. Calavas (2010). "Modelling BSE trend over time in Europe, a risk assessment perspective." Eur J Epidemiol **25**(6): 411-419.
- Duffy, P., J. Wolf, G. Collins, A. G. DeVoe, B. Streeten and D. Cowen (1974). "Letter: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease." N Engl J Med **290**(12): 692-693.
- Dumble, L. J. and R. D. Klein (1992). "Creutzfeldt-Jakob legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins." Lancet **340**(8823): 847-848.
- Editorial team, C. (2007). "Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom." Weekly releases (1997-2007) **12**(3): 3117.
- Elbaz, A., L. Carcaillon, S. Kab and F. Moisan (2016). "Epidemiology of Parkinson's disease." Rev Neurol (Paris) **172**(1): 14-26.
- Erana, H., B. San Millan, C. M. Diaz-Dominguez, J. M. Charco, R. Rodriguez, I. Vieitez, A. Pereda, R. Yanez, M. Geijo, C. Navarro, G. Perez de Nanclares, S. Teijeira and J. Castilla (2022). "Description of the first Spanish case of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease with A117V variant: clinical, histopathological and biochemical characterization." J Neurol.
- Esmonde, T. F., R. G. Will, J. M. Slattery, R. Knight, R. Harries-Jones, R. de Silva and W. B. Matthews (1993). "Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion." Lancet **341**(8839): 205-207.
- EuroCJD. "EU case definition." from <https://www.eurocjd.ed.ac.uk/node/833>.

Bibliographie

- Faucheux, B. A., E. Morain, V. Diouron, J. P. Brandel, D. Salomon, V. Sazdovitch, N. Privat, J. L. Laplanche, J. J. Hauw and S. Haik (2011). "Quantification of surviving cerebellar granule neurones and abnormal prion protein (PrP^{Sc}) deposition in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease supports a pathogenic role for small PrP^{Sc} deposits common to the various molecular subtypes." Neuropathol Appl Neurobiol **37**(5): 500-512.
- Faucheux, B. A., N. Privat, J. P. Brandel, V. Sazdovitch, J. L. Laplanche, C. A. Maurage, J. J. Hauw and S. Haik (2009). "Loss of cerebellar granule neurons is associated with punctate but not with large focal deposits of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease." J Neuropathol Exp Neurol **68**(8): 892-901.
- Ford, M. J., L. J. Burton, H. Li, C. H. Graham, Y. Frobert, J. Grassi, S. M. Hall and R. J. Morris (2002). "A marked disparity between the expression of prion protein and its message by neurones of the CNS." Neuroscience **111**(3): 533-551.
- Foster, J. D., D. W. Parnham, N. Hunter and M. Bruce (2001). "Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission." J Gen Virol **82**(Pt 10): 2319-2326.
- Fournier, J. G., F. Escaig-Haye, T. Billette de Villemeur and O. Robain (1995). "Ultrastructural localization of cellular prion protein (PrP_c) in synaptic boutons of normal hamster hippocampus." C R Acad Sci III **318**(3): 339-344.
- Foutz, A., B. S. Appleby, C. Hamlin, X. Liu, S. Yang, Y. Cohen, W. Chen, J. Blevins, C. Fausett, H. Wang, P. Gambetti, S. Zhang, A. Hughson, C. Tatsuoka, L. B. Schonberger, M. L. Cohen, B. Caughey and J. G. Safar (2017). "Diagnostic and prognostic value of human prion detection in cerebrospinal fluid." Ann Neurol **81**(1): 79-92.
- Fraser, H. and A. G. Dickinson (1973). "Scrapie in mice. Agent-strain differences in the distribution and intensity of grey matter vacuolation." J Comp Pathol **83**(1): 29-40.
- Gajdusek, D. C. (1977). "Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru." Science **197**(4307): 943-960.
- Gajdusek, D. C., C. J. Gibbs and M. Alpers (1966). "Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees." Nature **209**(5025): 794-796.
- Gajdusek, D. C. and V. Zigas (1957). "Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population." N Engl J Med **257**(20): 974-978.
- Gambetti, P., Q. Kong, W. Zou, P. Parchi and S. G. Chen (2003). "Sporadic and familial CJD: classification and characterisation." Br Med Bull **66**: 213-239.
- Gao, C., Q. Shi, C. Tian, C. Chen, J. Han, W. Zhou, B. Y. Zhang, H. Y. Jiang, J. Zhang and X. P. Dong (2011). "The epidemiological, clinical, and laboratory features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients in China: surveillance data from 2006 to 2010." PLoS One **6**(8): e24231.
- Gao, H. M., F. Zhang, H. Zhou, W. Kam, B. Wilson and J. S. Hong (2011). "Neuroinflammation and alpha-synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease." Environ Health Perspect **119**(6): 807-814.
- Gelpi, E., S. Baiardi, C. Nos, S. Dellavalle, I. Aldecoa, R. Ruiz-Garcia, L. Ispierto, D. Escudero, V. Casado, E. Barranco, A. Boltes, L. Molina-Porcel, N. Bargallo, M. Rossi, A. Mammana, D.

Bibliographie

Tiple, L. Vaianella, E. Stoegmann, I. Simonitsch-Klupp, G. Kasprian, S. Klotz, R. Hoftberger, H. Budka, G. G. Kovacs, I. Ferrer, S. Capellari, R. Sanchez-Valle and P. Parchi (2022). "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease VM1: phenotypic and molecular characterization of a novel subtype of human prion disease." Acta Neuropathol Commun 10(1): 114.

Gerstmann, J., E. Sträussler and I. Scheinker (1935). "Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems." Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 154(1): 736-762.

Ghetti, B., P. Piccardo, M. G. Spillantini, Y. Ichimiya, M. Porro, F. Perini, T. Kitamoto, J. Tateishi, C. Seiler, B. Frangione, O. Bugiani, G. Giaccone, F. Prelli, M. Goedert, S. R. Dlouhy and F. Tagliavini (1996). "Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with tau-positive neurofibrillary tangles: the phenotype of the stop codon 145 mutation in PRNP." Proc Natl Acad Sci U S A 93: 744-748.

Ghetti, B., P. Piccardo and G. Zanusso (2018). "Dominantly inherited prion protein cerebral amyloidoses - a modern view of Gerstmann-Straussler-Scheinker." Handb Clin Neurol 153: 243-269.

Gibbs, C. J., Jr., D. M. Asher, A. Kobrine, H. L. Amyx, M. P. Sulima and D. C. Gajdusek (1994). "Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to a chimpanzee by electrodes contaminated during neurosurgery." J Neurol Neurosurg Psychiatry 57(6): 757-758.

Gibbs, C. J., Jr., D. C. Gajdusek, D. M. Asher, M. P. Alpers, E. Beck, P. M. Daniel and W. B. Matthews (1968). "Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee." Science 161(3839): 388-389.

Gill, A. C. and A. R. Castle (2018). "The cellular and pathologic prion protein." Handb Clin Neurol 153: 21-44.

Gill, O. N., Y. Spencer, A. Richard-Loendt, C. Kelly, R. Dabaghian, L. Boyes, J. Linehan, M. Simmons, P. Webb, P. Bellerby, N. Andrews, D. A. Hilton, J. W. Ironside, J. Beck, M. Poulter, S. Mead and S. Brandner (2013). "Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey." BMJ 347: f5675.

Goldfarb, L. G., P. Brown, D. Goldgaber, R. M. Garruto, R. Yanagihara, D. M. Asher and D. C. Gajdusek (1990). "Identical mutation in unrelated patients with Creutzfeldt-Jakob disease." Lancet 336(8708): 174-175.

Goldfarb, L. G., M. Haltia, P. Brown, A. Nieto, J. Kovanen, W. R. McCombie, S. Trapp and D. C. Gajdusek (1991). "New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt-Jakob kindred." Lancet 337(8738): 425.

Goldfarb, L. G., A. D. Korczyn, P. Brown, J. Chapman and D. C. Gajdusek (1990). "Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin." Lancet 336(8715): 637-638.

Goldfarb, L. G., E. Mitrova, P. Brown, B. K. Toh and D. C. Gajdusek (1990). "Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia." Lancet 336(8713): 514-515.

Goldgaber, D., L. G. Goldfarb, P. Brown, D. M. Asher, W. T. Brown, S. Lin, J. W. Teener, S. M. Feinstone, R. Rubenstein, R. J. Kascsak and et al. (1989). "Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker's syndrome." Exp Neurol 106: 204-206.

Bibliographie

- Gordon, W. (1946). "Louping ill, tickborne fever and scrapie." *Vet Rec* **58**: 516-525.
- Gordon, P. H., F. Artaud, A. Aouba, F. Laurent, V. Meininger and A. Elbaz (2011). "Changing mortality for motor neuron disease in France (1968-2007): an age-period-cohort analysis." *Eur J Epidemiol* **26**(9): 729-737.
- Govaerts, C., H. Wille, S. B. Prusiner and F. E. Cohen (2004). "Evidence for assembly of prions with left-handed beta-helices into trimers." *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(22): 8342-8347.
- Groschup, M. H., C. Lacroux, A. Buschmann, G. Luhken, J. Mathey, M. Eiden, S. Luga, C. Hoffmann, J. C. Espinosa, T. Baron, J. M. Torres, G. Erhardt and O. Andreoletti (2007). "Classic scrapie in sheep with the ARR/ARR prion genotype in Germany and France." *Emerg Infect Dis* **13**(8): 1201-1207.
- Hadlow, W. J. (1959). "Scrapie and kuru." *Scrapie and Kuru*: 289-290.
- Haik, S. and J. P. Brandel (2011). "Biochemical and strain properties of CJD prions: complexity versus simplicity." *J Neurochem* **119**: 251-261.
- Hamaguchi, T., M. Noguchi-Shinohara, I. Nozaki, Y. Nakamura, T. Sato, T. Kitamoto, H. Mizusawa and M. Yamada (2009). "Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008." *Emerg Infect Dis* **15**: 265-271.
- Hannaoui, S., L. Maatouk, N. Privat, E. Levavasseur, B. A. Faucheux and S. Haik (2013). "Prion propagation and toxicity occur in vitro with two-phase kinetics specific to strain and neuronal type." *J Virol* **87**(5): 2535-2548.
- Hannaoui, S., H. M. Schatzl and S. Gilch (2017). "Chronic wasting disease: Emerging prions and their potential risk." *PLoS Pathog* **13**(11): e1006619.
- Hannaoui, S., I. Zemlyankina, S. C. Chang, M. I. Arifin, V. Beringue, D. McKenzie, H. M. Schatzl and S. Gilch (2022). "Transmission of cervid prions to humanized mice demonstrates the zoonotic potential of CWD." *Acta Neuropathol* **144**(4): 767-784.
- Harach, T., N. Marungruang, N. Duthilleul, V. Cheatham, K. D. Mc Coy, G. Frisoni, J. J. Neher, F. Fak, M. Jucker, T. Lasser and T. Bolmont (2017). "Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota." *Sci Rep* **7**: 41802.
- Harries-Jones, R., R. Knight, R. G. Will, S. Cousens, P. G. Smith and W. B. Matthews (1988). "Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **51**(9): 1113-1119.
- Head, M. W., T. J. Bunn, M. T. Bishop, V. McLoughlin, S. Lowrie, C. S. McKimmie, M. C. Williams, L. McCardle, J. MacKenzie, R. Knight, R. G. Will and J. W. Ironside (2004). "Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002." *Ann Neurol* **55**(6): 851-859.
- Head, M. W., D. Ritchie, N. Smith, V. McLoughlin, W. Nailon, S. Samad, S. Masson, M. Bishop, L. McCardle and J. W. Ironside (2004). "Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study." *Am J Pathol* **164**(1): 143-153.
- Heinemann, U., A. Krasnianski, B. Meissner, D. Varges, K. Kallenberg, W. J. Schulz-Schaeffer, B. J. Steinhoff, E. M. Grasbon-Frodl, H. A. Kretzschmar and I. Zerr (2007). "Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance." *Brain* **130**(Pt 5): 1350-1359.

Bibliographie

- Hetz, C., K. Maundrell and C. Soto (2003). "Is loss of function of the prion protein the cause of prion disorders?" Trends Mol Med **9**(6): 237-243.
- Hill, A. F., S. Joiner, J. Linehan, M. Desbruslais, P. L. Lantos and J. Collinge (2000). "Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(18): 10248-10253.
- Hill, A. F., S. Joiner, J. D. Wadsworth, K. C. Sidle, J. E. Bell, H. Budka, J. W. Ironside and J. Collinge (2003). "Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." Brain **126**(Pt 6): 1333-1346.
- Holman, R. C., E. D. Belay, K. Y. Christensen, R. A. Maddox, A. M. Minino, A. M. Folkema, D. L. Haberling, T. A. Hammett, K. D. Kochanek, J. J. Sejvar and L. B. Schonberger (2010). "Human prion diseases in the United States." PLoS One **5**(1): e8521.
- Huang, Z., S. B. Prusiner and F. E. Cohen (1996). "Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment." Fold Des **1**(1): 13-19.
- Huillard d'Aignaux, J., A. Alperovitch and J. Maccario (1998). "A statistical model to identify the contaminated lots implicated in iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease among French human growth hormone recipients." Am J Epidemiol **147**(6): 597-604.
- Huillard d'Aignaux, J., D. Costagliola, J. Maccario, T. Billette de Villemeur, J. P. Brandel, J. P. Deslys, J. J. Hauw, J. L. Chaussain, Y. Agid, D. Dormont and A. Alperovitch (1999). "Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France." Neurology **53**(6): 1197-1201.
- Huillard d'Aignaux, J. N., S. N. Cousens, J. Maccario, D. Costagliola, M. P. Alpers, P. G. Smith and A. Alperovitch (2002). "The incubation period of kuru." Epidemiology **13**(4): 402-408.
- Huor, A., J. C. Espinosa, E. Vidal, H. Cassard, J. Y. Douet, S. Lugan, N. Aron, A. Marin-Moreno, P. Lorenzo, P. Aguilar-Calvo, J. Badiola, R. Bolea, M. Pumarola, S. L. Benestad, L. Orge, A. M. Thackray, R. Bujdoso, J. M. Torres and O. Andreoletti (2019). "The emergence of classical BSE from atypical/Nor98 scrapie." Proc Natl Acad Sci U S A.
- Igel-Egalon, A., V. Beringue, H. Rezaei and P. Sibille (2018). "Prion Strains and Transmission Barrier Phenomena." Pathogens **7**(1).
- Imran, M. and S. Mahmood (2011). "An overview of animal prion diseases." Virology **8**: 493.
- Inoue, I., T. Kitamoto, K. Doh-ura, H. Shii, I. Goto and J. Tateishi (1994). "Japanese family with Creutzfeldt-Jakob disease with codon 200 point mutation of the prion protein gene." Neurology **44**: 299-301.
- Ironside, J. W. and M. W. Head (2003). "Variant Creutzfeldt-Jakob disease and its transmission by blood." J Thromb Haemost **1**(7): 1479-1486.
- Jackson, W. S., A. W. Borkowski, H. Faas, A. D. Steele, O. D. King, N. Watson, A. Jasanoff and S. Lindquist (2009). "Spontaneous generation of prion infectivity in fatal familial insomnia knockin mice." Neuron **63**(4): 438-450.
- Jackson, W. S., A. W. Borkowski, N. E. Watson, O. D. King, H. Faas, A. Jasanoff and S. Lindquist (2013). "Profoundly different prion diseases in knock-in mice carrying single PrP codon substitutions associated with human diseases." Proc Natl Acad Sci U S A **110**(36): 14759-14764.

Bibliographie

- Jakob, A. (1921). "Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde." Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie **64**: 147–228.
- Jeffrey, M. and L. Gonzalez (2007). "Classical sheep transmissible spongiform encephalopathies: pathogenesis, pathological phenotypes and clinical disease." Neuropathol Appl Neurobiol **33**(4): 373-394.
- Jeffrey, M., W. G. Halliday, J. Bell, A. R. Johnston, N. K. MacLeod, C. Ingham, A. R. Sayers, D. A. Brown and J. R. Fraser (2000). "Synapse loss associated with abnormal PrP precedes neuronal degeneration in the scrapie-infected murine hippocampus." Neuropathol Appl Neurobiol **26**(1): 41-54.
- Jellinger, K., W. Danielczyk, P. Fischer and E. Gabriel (1990). "Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly." J Neurol Sci **95**(3): 239-258.
- Jones, E. M. and W. K. Surewicz (2005). "Fibril conformation as the basis of species- and strain-dependent seeding specificity of mammalian prion amyloids." Cell **121**(1): 63-72.
- Jones, M., A. H. Peden, D. Wight, C. Prowse, I. Macgregor, J. Manson, M. Turner, J. W. Ironside and M. W. Head (2008). "Effects of human PrPSc type and PRNP genotype in an in-vitro conversion assay." Neuroreport **19**(18): 1783-1786.
- Kanthasamy, A. G., M. Kitazawa, A. Kanthasamy and V. Anantharam (2005). "Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis." Neurotoxicology **26**(4): 701-719.
- Kim, M. S., Y. Kim, H. Choi, W. Kim, S. Park, D. Lee, D. K. Kim, H. J. Kim, H. Choi, D. W. Hyun, J. Y. Lee, E. Y. Choi, D. S. Lee, J. W. Bae and I. Mook-Jung (2020). "Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model." Gut **69**(2): 283-294.
- Kim, M. O., L. T. Takada, K. Wong, S. A. Forner and M. D. Geschwind (2018). "Genetic PrP Prion Diseases." Cold Spring Harb Perspect Biol **10**(5).
- Kimberlin, R. H. and C. Walker (1977). "Characteristics of a short incubation model of scrapie in the golden hamster." J Gen Virol **34**: 295-304.
- Kimberlin, R. H. and C. A. Walker (1989). "Pathogenesis of scrapie in mice after intragastric infection." Virus Res **12**(3): 213-220.
- Kincaid, A. E. and J. C. Bartz (2007). "The nasal cavity is a route for prion infection in hamsters." J Virol **81**(9): 4482-4491.
- Klug, G. M., H. Wand, A. Boyd, M. Law, S. Whyte, J. Kaldor, C. L. Masters and S. Collins (2009). "Enhanced geographically restricted surveillance simulates sporadic Creutzfeldt-Jakob disease cluster." Brain **132**(Pt 2): 493-501.
- Klug, G. M., H. Wand, M. Simpson, A. Boyd, M. Law, C. L. Masters, R. Matej, R. Howley, M. Farrell, M. Breithaupt, I. Zerr, C. van Duijn, C. Ibrahim-Verbaas, J. Mackenzie, R. G. Will, J. P. Brandel, A. Alperovitch, H. Budka, G. G. Kovacs, G. H. Jansen, M. Coulthard and S. J. Collins (2013). "Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence." J Neurol Neurosurg Psychiatry **84**(12): 1372-1377.

Bibliographie

- Kobayashi, A., M. Asano, S. Mohri and T. Kitamoto (2007). "Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain." J Biol Chem **282**(41): 30022-30028.
- Kobayashi, A., Y. Matsuura, S. Mohri and T. Kitamoto (2014). "Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems." Acta Neuropathol Commun **2**: 32.
- Kobayashi, A., K. Teruya, Y. Matsuura, T. Shirai, Y. Nakamura, M. Yamada, H. Mizusawa, S. Mohri and T. Kitamoto (2015). "The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update." Acta Neuropathol **130**: 159-170.
- Koch, T. K., B. O. Berg, S. J. De Armond and R. F. Gravina (1985). "Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone." N Engl J Med **313**(12): 731-733.
- Kondo, K. and Y. Kuroiwa (1982). "A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease: association with physical injuries." Ann Neurol **11**(4): 377-381.
- Kong, Q., M. Zheng, C. Casalone, L. Qing, S. Huang, B. Chakraborty, P. Wang, F. Chen, I. Cali, C. Corona, F. Martucci, B. Iulini, P. Acutis, L. Wang, J. Liang, M. Wang, X. Li, S. Monaco, G. Zanusso, W. Q. Zou, M. Caramelli and P. Gambetti (2008). "Evaluation of the human transmission risk of an atypical bovine spongiform encephalopathy prion strain." J Virol **82**(7): 3697-3701.
- Kovacs, G. G., K. Molnar, E. Keller, G. Botond, H. Budka and L. Laszlo (2012). "Intraneuronal immunoreactivity for the prion protein distinguishes a subset of E200K genetic from sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease." J Neuropathol Exp Neurol **71**(3): 223-232.
- Krasnianski, A., B. Meissner, W. Schulz-Schaeffer, K. Kallenberg, M. Bartl, U. Heinemann, D. Vargas, H. A. Kretzschmar and I. Zerr (2006). "Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." Arch Neurol **63**(6): 876-880.
- Krasnianski, A., P. Sanchez Juan, C. Ponto, M. Bartl, U. Heinemann, D. Vargas, W. J. Schulz-Schaeffer, H. A. Kretzschmar and I. Zerr (2014). "A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **85**(6): 654-659.
- Krasnianski, A., W. J. Schulz-Schaeffer, K. Kallenberg, B. Meissner, D. A. Collie, S. Roeber, M. Bartl, U. Heinemann, D. Vargas, H. A. Kretzschmar and I. Zerr (2006). "Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD." Brain **129**(Pt 9): 2288-2296.
- Kulldorff, M. (1997). "A spatial scan statistic." Communications in Statistics - Theory and Methods **26**(6): 1481-1496.
- Lacroux, C., H. Cassard, H. Simmons, J. Yves Douet, F. Corbiere, S. Lugan, P. Costes, N. Aron, A. Huor, C. Tillier, F. Schelcher and O. Andreoletti (2017). "Classical scrapie transmission in ARR/ARR genotype sheep." J Gen Virol **98**(8): 2200-2204.
- Ladogana, A. and G. G. Kovacs (2018). "Genetic Creutzfeldt-Jakob disease." Handb Clin Neurol **153**: 219-242.
- Ladogana, A., M. Puopolo, E. A. Croes, H. Budka, C. Jarius, S. Collins, G. M. Klug, T. Sutcliffe, A. Giulivi, A. Alperovitch, N. Delasnerie-Laupretre, J. P. Brandel, S. Poser, H. Kretzschmar, I. Rietveld, E. Mitrova, P. Cuesta Jde, P. Martinez-Martin, M. Glatzel, A. Aguzzi, R. Knight, H. Ward, M. Pocchiarri, C. M. van Duijn, R. G. Will and I. Zerr (2005). "Mortality

Bibliographie

from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada." Neurology **64**(9): 1586-1591.

Ladogana, A., M. Puopolo, A. Poleggi, S. Almonti, V. Mellina, M. Equestre and M. Pocchiari (2005). "High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy." Neurology **64**(9): 1592-1597.

Laine, J., M. E. Marc, M. S. Sy and H. Axelrad (2001). "Cellular and subcellular morphological localization of normal prion protein in rodent cerebellum." Eur J Neurosci **14**(1): 47-56.

Laplanche, J. L., J. Chatelain, S. Thomas, J. M. Launay, C. Gaultier and C. Derouesne (1992). "Uncommon phenotype for a codon 178 mutation of the human PrP gene." Ann Neurol **31**(3): 345.

Laplanche, J. L., N. Delasnerie-Laupretre, J. P. Brandel, J. Chatelain, P. Beaudry, A. Alperovitch and J. M. Launay (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., N. Delasnerie-Laupretre, J. P. Brandel, M. Dussaucy, J. Chatelain and J. M. Launay (1995). "Two novel insertions in the prion protein gene in patients with late-onset dementia." Hum Mol Genet **4**(6): 1109-1111.

Laplanche, J. L., K. H. Hachimi, I. Durieux, P. Thuillet, L. Defebvre, N. Delasnerie-Laupretre, K. Peoc'h, J. F. Foncin and A. Destee (1999). "Prominent psychiatric features and early onset in an inherited prion disease with a new insertional mutation in the prion protein gene." Brain **122 (Pt 12)**: 2375-2386.

Laske, C., O. Gefeller, A. Pfahlberg, I. Zerr, A. Schröter and S. Poser (1999). "The effect of stress on the onset and progression of Creutzfeldt-Jakob disease: results of a German pilot case-control study." Eur J Epidemiol **15**(7): 631-635.

Lasmezas, C. I., J. P. Deslys, R. Demaimay, K. T. Adjou, F. Lamoury, D. Dormont, O. Robain, J. Ironside and J. J. Hauw (1996). "BSE transmission to macaques." Nature **381**(6585): 743-744.

Lasmezas, C. I., J. G. Fournier, V. Nouvel, H. Boe, D. Marce, F. Lamoury, N. Kopp, J. J. Hauw, J. Ironside, M. Bruce, D. Dormont and J. P. Deslys (2001). "Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(7): 4142-4147.

Le Dur, A., V. Beringue, O. Andreoletti, F. Reine, T. L. Lai, T. Baron, B. Bratberg, J. L. Vilotte, P. Sarradin, S. L. Benestad and H. Laude (2005). "A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(44): 16031-16036.

Le, N. T. T., B. Wu and D. A. Harris (2019). "Prion neurotoxicity." Brain Pathol **29**: 263-277.

Lee, H. S., P. Brown, L. Cervenakova, R. M. Garruto, M. P. Alpers, D. C. Gajdusek and L. G. Goldfarb (2001). "Increased susceptibility to Kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype." J Infect Dis **183**: 192-196.

Lee, H. S. and L. G. Goldfarb (2008). "Global distribution of fatal familial insomnia: founder or recurrent mutations." Neurogenetics **9**(4): 301-302; author reply 303-304.

Bibliographie

- Lee, H. S., N. Sambuughin, L. Cervenakova, J. Chapman, M. Pocchiari, S. Litvak, H. Y. Qi, H. Budka, T. del Ser, H. Furukawa, P. Brown, D. C. Gajdusek, J. C. Long, A. D. Korczyn and L. G. Goldfarb (1999). "Ancestral origins and worldwide distribution of the PRNP 200K mutation causing familial Creutzfeldt-Jakob disease." *Am J Hum Genet* **64**(4): 1063-1070.
- Legname, G., I. V. Baskakov, H. O. Nguyen, D. Riesner, F. E. Cohen, S. J. DeArmond and S. B. Prusiner (2004). "Synthetic mammalian prions." *Science* **305**(5684): 673-676.
- Li, B., Y. He, J. Ma, P. Huang, J. Du, L. Cao, Y. Wang, Q. Xiao, H. Tang and S. Chen (2019). "Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota." *Alzheimers Dement* **15**(10): 1357-1366.
- Liberski, P. P., A. Gajos, B. Sikorska and S. Lindenbaum (2019). "Kuru, the First Human Prion Disease." *Viruses* **11**(3).
- Linden, R., V. R. Martins, M. A. Prado, M. Cammarota, I. Izquierdo and R. R. Brentani (2008). "Physiology of the prion protein." *Physiol Rev* **88**: 673-728.
- Linsell, L., S. N. Cousens, P. G. Smith, R. S. Knight, M. Zeidler, G. Stewart, R. de Silva, T. F. Esmonde, H. J. Ward and R. G. Will (2004). "A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of clustering." *Neurology* **63**(11): 2077-2083.
- Llewelyn, C. A., P. E. Hewitt, R. S. Knight, K. Amar, S. Cousens, J. Mackenzie and R. G. Will (2004). "Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion." *Lancet* **363**(9407): 417-421.
- Loeuillet, C., P. Y. Boelle, C. Lemaire-Vieille, M. Baldazza, P. Naquet, P. Chambon, M. F. Cesbron-Delauw, A. J. Valleron, J. Gagnon and J. Y. Cesbron (2010). "Sex effect in mouse and human prion disease." *J Infect Dis* **202**(4): 648-654.
- Lu, C. J., Y. Sun and S. S. Chen (2010). "Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Taiwan: a prospective 10-year surveillance." *Eur J Epidemiol* **25**(5): 341-347.
- Lugaresi, E., R. Medori, P. Montagna, A. Baruzzi, P. Cortelli, A. Lugaresi, P. Tinuper, M. Zucconi and P. Gambetti (1986). "Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei." *N Engl J Med* **315**(16): 997-1003.
- Madec, J. Y., S. Simon, S. Lezmi, A. Bencsik, J. Grassi and T. Baron (2004). "Abnormal prion protein in genetically resistant sheep from a scrapie-infected flock." *J Gen Virol* **85**(Pt 11): 3483-3486.
- Mahillo-Fernandez, I., J. de Pedro-Cuesta, M. J. Bleda, M. Cruz, K. Molbak, H. Laursen, G. Falkenhorst, P. Martinez-Martin, A. Siden and E. R. Group (2008). "Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: registry-based case-control studies." *Neuroepidemiology* **31**(4): 229-240.
- Mallucci, G., A. Dickinson, J. Linehan, P. C. Klohn, S. Brandner and J. Collinge (2003). "Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis." *Science* **302**(5646): 871-874.
- Manni, G., V. Lewis, M. Senesi, G. Spagnolli, F. Fallarino, S. J. Collins, S. Mouillet-Richard and E. Biasini (2020). "The cellular prion protein beyond prion diseases." *Swiss Med Wkly* **150**: w20222.

Bibliographie

- Manning-Bog, A. B., A. L. McCormack, J. Li, V. N. Uversky, A. L. Fink and D. A. Di Monte (2002). "The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein." *J Biol Chem* **277**(3): 1641-1644.
- Manson, J., J. D. West, V. Thomson, P. McBride, M. H. Kaufman and J. Hope (1992). "The prion protein gene: a role in mouse embryogenesis?" *Development* **115**(1): 117-122.
- Manson, J. C., A. R. Clarke, M. L. Hooper, L. Aitchison, I. McConnell and J. Hope (1994). "129/Ola mice carrying a null mutation in PrP that abolishes mRNA production are developmentally normal." *Mol Neurobiol* **8**(2-3): 121-127.
- Marin, B., A. Otero, S. Lugan, J. C. Espinosa, A. Marin-Moreno, E. Vidal, C. Hedman, A. Romero, M. Pumarola, J. J. Badiola, J. M. Torres, O. Andreoletti and R. Bolea (2021). "Classical BSE prions emerge from asymptomatic pigs challenged with atypical/Nor98 scrapie." *Sci Rep* **11**(1): 17428.
- Marsh, R. F., R. A. Bessen, S. Lehmann and G. R. Hartsough (1991). "Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy." *J Gen Virol* **72** (Pt 3): 589-594.
- Marsh, R. F., A. E. Kincaid, R. A. Bessen and J. C. Bartz (2005). "Interspecies transmission of chronic wasting disease prions to squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*)." *J Virol* **79**(21): 13794-13796.
- McCormack, J. E., H. N. Baybutt, D. Everington, R. G. Will, J. W. Ironside and J. C. Manson (2002). "PRNP contains both intronic and upstream regulatory regions that may influence susceptibility to Creutzfeldt-Jakob Disease." *Gene* **288**(1-2): 139-146.
- McKinley, M. P., R. K. Meyer, L. Kenaga, F. Rahbar, R. Cotter, A. Serban and S. B. Prusiner (1991). "Scrapie prion rod formation in vitro requires both detergent extraction and limited proteolysis." *J Virol* **65**(3): 1340-1351.
- Mead, S., M. Poulter, J. Beck, T. E. Webb, T. A. Campbell, J. M. Linehan, M. Desbruslais, S. Joiner, J. D. Wadsworth, A. King, P. Lantos and J. Collinge (2006). "Inherited prion disease with six octapeptide repeat insertional mutation--molecular analysis of phenotypic heterogeneity." *Brain* **129**(Pt 9): 2297-2317.
- Merz, P. A., R. A. Somerville, H. M. Wisniewski and K. Iqbal (1981). "Abnormal fibrils from scrapie-infected brain." *Acta Neuropathol* **54**(1): 63-74.
- Mestre-Francés, N., S. Nicot, S. Rouland, A. G. Biacabe, I. Quadrio, A. Perret-Liaudet, T. Baron and J. M. Verdier (2012). "Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy in primate model." *Emerg Infect Dis* **18**(1): 142-145.
- Minikel, E. V., S. M. Vallabh, M. Lek, K. Estrada, K. E. Samocha, J. F. Sathirapongsasuti, C. Y. McLean, J. Y. Tung, L. P. Yu, P. Gambetti, J. Blevins, S. Zhang, Y. Cohen, W. Chen, M. Yamada, T. Hamaguchi, N. Sanjo, H. Mizusawa, Y. Nakamura, T. Kitamoto, S. J. Collins, A. Boyd, R. G. Will, R. Knight, C. Ponto, I. Zerr, T. F. Kraus, S. Eigenbrod, A. Giese, M. Calero, J. de Pedro-Cuesta, S. Haik, J. L. Laplanche, E. Bouaziz-Amar, J. P. Brandel, S. Capellari, P. Parchi, A. Poggi, A. Ladogana, A. H. O'Donnell-Luria, K. J. Karczewski, J. L. Marshall, M. Boehnke, M. Laakso, K. L. Mohlke, A. Kahler, K. Chambert, S. McCarroll, P. F. Sullivan, C. M. Hultman, S. M. Purcell, P. Sklar, S. J. van der Lee, A. Rozemuller, C. Jansen, A. Hofman, R. Kraaij, J. G. van Rooij, M. A. Ikram, A. G. Uitterlinden, C. M. van Duijn, C. Exome

Bibliographie

- Aggregation, M. J. Daly and D. G. MacArthur (2016). "Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts." Sci Transl Med **8**(322): 322ra329.
- Minter, M. R., C. Zhang, V. Leone, D. L. Ringus, X. Zhang, P. Oyler-Castrillo, M. W. Musch, F. Liao, J. F. Ward, D. M. Holtzman, E. B. Chang, R. E. Tanzi and S. S. Sisodia (2016). "Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease." Sci Rep **6**: 30028.
- Mitrova, E. and G. Belay (2002). "Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development." Acta Virol **46**(1): 31-39.
- Moda, F., P. Gambetti, S. Notari, L. Concha-Marambio, M. Catania, K. W. Park, E. Maderna, S. Suardi, S. Haik, J. P. Brandel, J. Ironside, R. Knight, F. Tagliavini and C. Soto (2014). "Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease." N Engl J Med **371**(6): 530-539.
- Moda, F., S. Suardi, G. Di Fede, A. Indaco, L. Limido, C. Vimercati, M. Ruggerone, I. Campagnani, J. Langeveld, A. Terruzzi, A. Brambilla, P. Zerbi, P. Fociani, M. T. Bishop, R. G. Will, J. C. Manson, G. Giaccone and F. Tagliavini (2012). "MM2-thalamic Creutzfeldt-Jakob disease: neuropathological, biochemical and transmission studies identify a distinctive prion strain." Brain Pathol **22**(5): 662-669.
- Mok, T., Z. Jaunmuktane, S. Joiner, T. Campbell, C. Morgan, B. Wakerley, F. Golestani, P. Rudge, S. Mead, H. R. Jager, J. D. Wadsworth, S. Brandner and J. Collinge (2017). "Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in a Patient with Heterozygosity at PRNP Codon 129." N Engl J Med **376**(3): 292-294.
- Molesworth, A. M., J. Mackenzie, D. Everington, R. S. Knight and R. G. Will (2011). "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and risk of blood transfusion in the United Kingdom." Transfusion **51**(8): 1872-1873; author reply 1873-1874.
- Morignat, E., C. Ducrot, P. Roy, T. Baron, J. L. Vinard, A. G. Biacabe, J. Y. Madec, A. Bencsik, S. Debeer, M. Eliazsewicz and D. Calavas (2002). "Targeted surveillance to assess the prevalence of BSE in high-risk populations in western France and the associated risk factors." Vet Rec **151**(3): 73-77.
- Morignat, E., C. Ducrot, P. Roy, C. Cohen and D. Calavas (2004). "Prevalence of BSE in cattle found dead, euthanased or emergency slaughtered on farms in western France in 2000, 2001 and 2002." Vet Rec **155**(16): 481-485.
- Moya, K. L., N. Sales, R. Hassig, C. Creminon, J. Grassi and L. Di Giamberardino (2000). "Immunolocalization of the cellular prion protein in normal brain." Microsc Res Tech **50**(1): 58-65.
- Neilson, S., I. Robinson and A. Alperovitch (1994). "Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation." J Neurol **241**(7): 448-455.
- Ng, S. B. L. and A. J. Doig (1997). "Molecular and chemical basis of prion-related diseases." Chemical Society Reviews **26**(6): 425-432.
- Nishimura, Y., K. Harada, T. Koyama, H. Hagiya and F. Otsuka (2020). "A nationwide trend analysis in the incidence and mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan between 2005 and 2014." Sci Rep **10**(1): 15509.

Bibliographie

- Niu, H., I. Álvarez-Álvarez, F. Guillén-Grima and I. Aguinaga-Ontoso (2017). "Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis." *Neurologia* **32**(8): 523-532.
- Nonno, R., M. A. Di Bari, F. Cardone, G. Vaccari, P. Fazzi, G. Dell'Omo, C. Cartoni, L. Ingrosso, A. Boyle, R. Galeno, M. Sbriccoli, H. P. Lipp, M. Bruce, M. Pocchiari and U. Agrimi (2006). "Efficient transmission and characterization of Creutzfeldt-Jakob disease strains in bank voles." *PLoS Pathog* **2**: e12.
- Nozaki, I., T. Hamaguchi, N. Sanjo, M. Noguchi-Shinohara, K. Sakai, Y. Nakamura, T. Sato, T. Kitamoto, H. Mizusawa, F. Moriwaka, Y. Shiga, Y. Kuroiwa, M. Nishizawa, S. Kuzuhara, T. Inuzuka, M. Takeda, S. Kuroda, K. Abe, H. Murai, S. Murayama, J. Tateishi, I. Takumi, S. Shirabe, M. Harada, A. Sadakane and M. Yamada (2010). "Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan." *Brain* **133**(10): 3043-3057.
- Oesch, B., D. Westaway, M. Walchli, M. P. McKinley, S. B. Kent, R. Aebersold, R. A. Barry, P. Tempst, D. B. Teplow, L. E. Hood and et al. (1985). "A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein." *Cell* **40**(4): 735-746.
- Ono, F., N. Tase, A. Kurosawa, A. Hiyaoka, A. Ohyama, Y. Tezuka, N. Wada, Y. Sato, M. Tobiume, K. Hagiwara, Y. Yamakawa, K. Terao and T. Sata (2011). "Atypical L-type bovine spongiform encephalopathy (L-BSE) transmission to cynomolgus macaques, a non-human primate." *Jpn J Infect Dis* **64**(1): 81-84.
- Outram, G. W. (1976). "The pathogenesis of scrapie in mice." *Front Biol* **44**: 325-357.
- Pan, K. M., M. Baldwin, J. Nguyen, M. Gasset, A. Serban, D. Groth, I. Mehlhorn, Z. Huang, R. J. Fletterick, F. E. Cohen and et al. (1993). "Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins." *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**(23): 10962-10966.
- Parchi, P., S. Capellari, S. G. Chen, R. B. Petersen, P. Gambetti, N. Kopp, P. Brown, T. Kitamoto, J. Tateishi, A. Giese and H. Kretzschmar (1997). "Typing prion isoforms." *Nature* **386**(6622): 232-234.
- Parchi, P., S. Capellari, S. Chin, H. B. Schwarz, N. P. Schechter, J. D. Butts, P. Hudkins, D. K. Burns, J. M. Powers and P. Gambetti (1999). "A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia." *Neurology* **52**(9): 1757-1763.
- Parchi, P., R. Castellani, S. Capellari, B. Ghetti, K. Young, S. G. Chen, M. Farlow, D. W. Dickson, A. A. Sima, J. Q. Trojanowski, R. B. Petersen and P. Gambetti (1996). "Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease." *Ann Neurol* **39**(6): 767-778.
- Parchi, P., M. Cescatti, S. Notari, W. J. Schulz-Schaeffer, S. Capellari, A. Giese, W. Q. Zou, H. Kretzschmar, B. Ghetti and P. Brown (2010). "Agent strain variation in human prion disease: insights from a molecular and pathological review of the National Institutes of Health series of experimentally transmitted disease." *Brain* **133**(10): 3030-3042.
- Parchi, P., A. Giese, S. Capellari, P. Brown, W. Schulz-Schaeffer, O. Windl, I. Zerr, H. Budka, N. Kopp, P. Piccardo, S. Poser, A. Rojiani, N. Streichemberger, J. Julien, C. Vital, B. Ghetti, P. Gambetti and H. Kretzschmar (1999). "Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects." *Ann Neurol* **46**: 224-233.
- Parchi, P., S. Notari, P. Weber, H. Schimmel, H. Budka, I. Ferrer, S. Haik, J. J. Hauw, M. W. Head, J. W. Ironside, L. Limido, A. Rodriguez, T. Strobel, F. Tagliavini and H. A. Kretzschmar

Bibliographie

- (2009). "Inter-laboratory assessment of PrPSc typing in creutzfeldt-jakob disease: a Western blot study within the NeuroPrion Consortium." Brain Pathol **19**(3): 384-391.
- Parchi, P. and D. Saverioni (2012). "Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants." Folia Neuropathol **50**(1): 20-45.
- Parchi, P., R. Strammiello, A. Giese and H. Kretzschmar (2011). "Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future." Acta Neuropathol **121**(1): 91-112.
- Parchi, P., R. Strammiello, S. Notari, A. Giese, J. P. Langeveld, A. Ladogana, I. Zerr, F. Roncaroli, P. Cras, B. Ghetti, M. Pocchiari, H. Kretzschmar and S. Capellari (2009). "Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification." Acta Neuropathol **118**(5): 659-671.
- Peckeu, L., J. P. Brandel, A. Welaratne, D. Costagliola and S. Haïk (2018). "Susceptibility to Creutzfeldt-Jakob disease after human growth hormone treatment in France." Neurology **91**(8): e724-e731.
- Peckeu, L., J. P. Brandel, A. Welaratne, E. Amar, D. Costagliola and S. Haik (2020). "Factors Influencing the Incubation of an Infectious Form of Creutzfeldt-Jakob Disease." Clin Infect Dis **70**(7): 1487-1490.
- Peden, A. H., M. W. Head, D. L. Ritchie, J. E. Bell and J. W. Ironside (2004). "Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient." Lancet **364**(9433): 527-529.
- Peralta, O. A. and W. H. Eyestone (2009). "Quantitative and qualitative analysis of cellular prion protein (PrP(C)) expression in bovine somatic tissues." Prion **3**(3): 161-170.
- Peretz, D., M. R. Scott, D. Groth, R. A. Williamson, D. R. Burton, F. E. Cohen and S. B. Prusiner (2001). "Strain-specified relative conformational stability of the scrapie prion protein." Protein Sci **10**(4): 854-863.
- Peretz, D., R. A. Williamson, G. Legname, Y. Matsunaga, J. Vergara, D. R. Burton, S. J. DeArmond, S. B. Prusiner and M. R. Scott (2002). "A change in the conformation of prions accompanies the emergence of a new prion strain." Neuron **34**(6): 921-932.
- Plaitakis, A., A. K. Viskadouraki, M. Tzagournissakis, I. Zaganas, S. Verghese-Nikolakaki, V. Karagiorgis, I. Panagiotides, C. Kilindireas, E. Patsouris, C. Haberler, H. Budka and T. Sklaviadis (2001). "Increased incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease on the island of Crete associated with a high rate of PRNP 129-methionine homozygosity in the local population." Ann Neurol **50**: 227-233.
- Pocchiari, M., S. Peano, A. Conz, A. Eshkol, F. Maillard, P. Brown, C. J. Gibbs, Jr., Y. G. Xi, E. Tenham-Fisher and G. Macchi (1991). "Combination ultrafiltration and 6 M urea treatment of human growth hormone effectively minimizes risk from potential Creutzfeldt-Jakob disease virus contamination." Horm Res **35**(3-4): 161-166.
- Pocchiari, M., M. Puopolo, E. A. Croes, H. Budka, E. Gelpi, S. Collins, V. Lewis, T. Sutcliffe, A. Guilivi, N. Delasnerie-Laupretre, J. P. Brandel, A. Alperovitch, I. Zerr, S. Poser, H. A. Kretzschmar, A. Ladogana, I. Rietvald, E. Mitrova, P. Martinez-Martin, J. de Pedro-Cuesta, M. Glatzel, A. Aguzzi, S. Cooper, J. Mackenzie, C. M. van Duijn and R. G. Will (2004). "Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies." Brain **127**(Pt 10): 2348-2359.

Bibliographie

- Poulter, M., H. F. Baker, C. D. Frith, M. Leach, R. Lofthouse, R. M. Ridley, T. Shah, F. Owen, J. Collinge, J. Brown and et al. (1992). "Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. 1. Genealogical and molecular studies." Brain **115 (Pt 3)**: 675-685.
- Prusiner, S. B. (1982). "Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie." Science **216(4542)**: 136-144.
- Prusiner, S. B. (1989). "SCRAPIE PRIONS." Annual Review of Microbiology **43(1)**: 345-374.
- Prusiner, S. B. (1998). "Prions." Proc Natl Acad Sci U S A **95(23)**: 13363-13383.
- Prusiner, S. B., M. Scott, D. Foster, K. M. Pan, D. Groth, C. Mirenda, M. Torchia, S. L. Yang, D. Serban, G. A. Carlson and et al. (1990). "Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication." Cell **63(4)**: 673-686.
- Puckett, C., P. Concannon, C. Casey and L. Hood (1991). "Genomic structure of the human prion protein gene." Am J Hum Genet **49**: 320-329.
- Puopolo, M., D. Catelan, S. Capellari, A. Ladogana, A. Sanguedolce, A. Fedele, V. Aprile, G. L. Turco, E. Colaizzo, D. Tiple, L. Vaianella, P. Parchi, A. Biggeri and M. Pocchiari (2019). "Spatial Epidemiology of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in Apulia, Italy." Neuroepidemiology: 1-7.
- Puopolo, M., A. Ladogana, V. Vetrugno and M. Pocchiari (2011). "Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases." Transfusion **51(7)**: 1556-1566.
- Puopolo, M., A. Ladogana, S. Almonti, N. Daude, S. Bevivino, R. Petraroli, A. Poleggi, L. Quanguo and M. Pocchiari (2003). "Mortality trend from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Italy, 1993-2000." J Clin Epidemiol **56(5)**: 494-499.
- Puoti, G., A. Bizzi, G. Forloni, J. G. Safar, F. Tagliavini and P. Gambetti (2012). "Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis." Lancet Neurol **11(7)**: 618-628.
- Puoti, G., G. Rossi, G. Giaccone, T. Awan, P. M. Lievens, C. A. Defanti, F. Tagliavini and O. Bugiani (2000). "Polymorphism at codon 129 of PRNP affects the phenotypic expression of Creutzfeldt-Jakob disease linked to E200K mutation." Ann Neurol **48**: 269-270.
- Qin, K., L. Zhao, R. D. Ash, W. F. McDonough and R. Y. Zhao (2009). "ATM-mediated transcriptional elevation of prion in response to copper-induced oxidative stress." J Biol Chem **284(7)**: 4582-4593.
- Quist, A., I. Doudevski, H. Lin, R. Azimova, D. Ng, B. Frangione, B. Kagan, J. Ghiso and R. Lal (2005). "Amyloid ion channels: a common structural link for protein-misfolding disease." Proc Natl Acad Sci U S A **102(30)**: 10427-10432.
- Race, B., K. D. Meade-White, M. W. Miller, K. D. Barbian, R. Rubenstein, G. LaFauci, L. Cervenakova, C. Favara, D. Gardner, D. Long, M. Parnell, J. Striebel, S. A. Priola, A. Ward, E. S. Williams, R. Race and B. Chesebro (2009). "Susceptibilities of nonhuman primates to chronic wasting disease." Emerg Infect Dis **15(9)**: 1366-1376.
- Race, R. and B. Chesebro (1998). "Scrapie infectivity found in resistant species." Nature **392(6678)**: 770.

Bibliographie

- Riggs, J. E. (1990). "Longitudinal Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in the U.S., 1977-1986: evidence for an inherently susceptible population subset." Mech Ageing Dev **55**(3): 207-220.
- Ritchie, D. L., M. A. Barria, A. H. Peden, H. M. Yull, J. Kirkpatrick, P. Adlard, J. W. Ironside and M. W. Head (2017). "UK Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: investigating human prion transmission across genotypic barriers using human tissue-based and molecular approaches." Acta Neuropathol **133**(4): 579-595.
- Ritchie, D. L., A. Boyle, I. McConnell, M. W. Head, J. W. Ironside and M. E. Bruce (2009). "Transmissions of variant Creutzfeldt-Jakob disease from brain and lymphoreticular tissue show uniform and conserved bovine spongiform encephalopathy-related phenotypic properties on primary and secondary passage in wild-type mice." J Gen Virol **90**(Pt 12): 3075-3082.
- Ritchie, D. L., A. H. Peden and M. A. Barria (2021). "Variant CJD: Reflections a Quarter of a Century on." Pathogens **10**(11).
- Rodriguez, J. A., L. Jiang and D. S. Eisenberg (2017). "Toward the Atomic Structure of PrP(Sc)." Cold Spring Harb Perspect Biol **9**(9).
- Rodriguez-Martinez, A. B., M. A. Alfonso-Sanchez, J. A. Pena, R. Sanchez-Valle, I. Zerr, S. Capellari, M. Calero, J. J. Zarranz and M. M. de Pancorbo (2008). "Molecular evidence of founder effects of fatal familial insomnia through SNP haplotypes around the D178N mutation." Neurogenetics **9**: 109-118.
- Romano, S., G. M. Savva, J. R. Bedarf, I. G. Charles, F. Hildebrand and A. Narbad (2021). "Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation." NPJ Parkinsons Dis **7**(1): 27.
- Rongyan, Z., L. Xianglong, L. Lanhui, L. Xiangyun and F. Fujun (2008). "Evolution and differentiation of the prion protein gene (PRNP) among species." J Hered **99**(6): 647-652.
- Rosenmann, H., J. Vardi, Y. Finkelstein, J. Chapman and R. Gabizon (1998). "Identification in Israel of 2 Jewish Creutzfeld-Jakob disease patients with a 178 mutation at their PrP gene." Acta Neurol Scand **97**(3): 184-187.
- Rossi, M., S. Baiardi and P. Parchi (2019). "Understanding Prion Strains: Evidence from Studies of the Disease Forms Affecting Humans." Viruses **11**(4).
- Roucou, X., P. N. Giannopoulos, Y. Zhang, J. Jodoin, C. G. Goodyer and A. LeBlanc (2005). "Cellular prion protein inhibits proapoptotic Bax conformational change in human neurons and in breast carcinoma MCF-7 cells." Cell Death Differ **12**(7): 783-795.
- Roucou, X. and A. C. LeBlanc (2005). "Cellular prion protein neuroprotective function: implications in prion diseases." J Mol Med (Berl) **83**(1): 3-11.
- Rubenstein, R. and B. Chang (2013). "Re-assessment of PrP(Sc) distribution in sporadic and variant CJD." PLoS One **8**(7): e66352.
- Rudge, P., Z. Jaunmuktane, P. Adlard, N. Bjurstrom, D. Caine, J. Lowe, P. Norsworthy, H. Hummerich, R. Drueyeh, J. D. Wadsworth, S. Brandner, H. Hyare, S. Mead and J. Collinge (2015). "Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years." Brain **138**(Pt 11): 3386-3399.
- Ruegger, J., K. Stoeck, L. Amsler, T. Blaettler, M. Zwahlen, A. Aguzzi, M. Glatzel, K. Hess and T. Eckert (2009). "A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in

Bibliographie

Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004." BMC Public Health **9**: 18.

Rutherford, M. J., P. C. Lambert and J. R. Thompson (2010). "Age-period-cohort Modeling." The Stata Journal **10**(4): 606-627.

Saá, P., D. A. Harris and L. Cervenakova (2016). "Mechanisms of prion-induced neurodegeneration." Expert Rev Mol Med **18**: e5.

Saborio, G. P., B. Permanne and C. Soto (2001). "Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding." Nature **411**(6839): 810-813.

Safar, J., H. Wille, V. Itri, D. Groth, H. Serban, M. Torchia, F. E. Cohen and S. B. Prusiner (1998). "Eight prion strains have PrP(Sc) molecules with different conformations." Nat Med **4**(10): 1157-1165.

Sala, C., E. Morignat, N. Oussaïd, E. Gay, D. Abrial, C. Ducrot and D. Calavas (2012). "Individual factors associated with L- and H-type Bovine Spongiform encephalopathy in France." BMC Vet Res **8**: 74.

Sales, N., R. Hassig, K. Rodolfo, L. Di Giamberardino, E. Traiffort, M. Ruat, P. Fretier and K. L. Moya (2002). "Developmental expression of the cellular prion protein in elongating axons." Eur J Neurosci **15**(7): 1163-1177.

Sales, N., K. Rodolfo, R. Hassig, B. Faucheux, L. Di Giamberardino and K. L. Moya (1998). "Cellular prion protein localization in rodent and primate brain." Eur J Neurosci **10**(7): 2464-2471.

Sampson, T. R., J. W. Debelius, T. Thron, S. Janssen, G. G. Shastri, Z. E. Ilhan, C. Challis, C. E. Schretter, S. Rocha, V. Gradinaru, M. F. Chesselet, A. Keshavarzian, K. M. Shannon, R. Krajmalnik-Brown, P. Wittung-Stafshede, R. Knight and S. K. Mazmanian (2016). "Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease." Cell **167**(6): 1469-1480 e1412.

Sanchez-Juan, P., S. N. Cousens, R. G. Will and C. M. van Duyn (2007). "Source of variant Creutzfeldt-Jakob disease outside United Kingdom." Emerg Infect Dis **13**(8): 1166-1169.

Sandberg, M. K., H. Al-Doujaily, B. Sharps, A. R. Clarke and J. Collinge (2011). "Prion propagation and toxicity in vivo occur in two distinct mechanistic phases." Nature **470**(7335): 540-542.

Saunders, G. C., S. Cawthraw, S. J. Mountjoy, J. Hope and O. Windl (2006). "PrP genotypes of atypical scrapie cases in Great Britain." J Gen Virol **87**(Pt 11): 3141-3149.

Scott, M., D. Foster, C. Mirenda, D. Serban, F. Coufal, M. Walchli, M. Torchia, D. Groth, G. Carlson, S. J. DeArmond, D. Westaway and S. B. Prusiner (1989). "Transgenic mice expressing hamster prion protein produce species-specific scrapie infectivity and amyloid plaques." Cell **59**(5): 847-857.

Scott, P. R., B. M. Aldridge, M. Clarke and R. Will (1989). "Bovine spongiform encephalopathy in a cow in the United Kingdom." J Am Vet Med Assoc **195**(12): 1745-1747.

Shinde, A., T. Kunieda, Y. Kinoshita, R. Wate, S. Nakano, H. Ito, M. Yamada, T. Kitamoto, Y. Nakamura, S. Matsumoto and H. Kusaka (2009). "The first Japanese patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD)." Neuropathology **29**(6): 713-719.

Bibliographie

- Shmerling, D., I. Hegyi, M. Fischer, T. Blattler, S. Brandner, J. Gotz, T. Rulicke, E. Flechsig, A. Cozzio, C. von Mering, C. Hangartner, A. Aguzzi and C. Weissmann (1998). "Expression of amino-terminally truncated PrP in the mouse leading to ataxia and specific cerebellar lesions." Cell **93**: 203-214.
- Shrestha, S., C. G. Parks, D. M. Umbach, M. Richards-Barber, J. N. Hofmann, H. Chen, A. Blair, L. E. Beane Freeman and D. P. Sandler (2020). "Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses." Environ Res **191**: 110186.
- Sibbald, B. (2004). "UK patient first to contract vCJD via blood transfusion." CMAJ **170**(7): 1087.
- Sigurdson, C. J. and M. W. Miller (2003). "Other animal prion diseases." Br Med Bull **66**: 199-212.
- Simoneau, S., H. Rezaei, N. Salès, G. Kaiser-Schulz, M. Lefebvre-Roque, C. Vidal, J. G. Fournier, J. Comte, F. Wopfner, J. Grosclaude, H. Schätzl and C. I. Lasmézas (2007). "In vitro and in vivo neurotoxicity of prion protein oligomers." PLoS Pathog **3**(8): e125.
- Soto, C. (2011). "Prion hypothesis: the end of the controversy?" Trends Biochem Sci **36**(3): 151-158.
- Soto, C. and G. P. Saborío (2001). "Prions: disease propagation and disease therapy by conformational transmission." Trends Mol Med **7**(3): 109-114.
- Spudich, S., J. A. Mastrianni, M. Wrensch, R. Gabizon, Z. Meiner, I. Kahana, H. Rosenmann, E. Kahana and S. B. Prusiner (1995). "Complete penetrance of Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews carrying the E200K mutation in the prion protein gene." Mol Med **1**(6): 607-613.
- Stahl, N., M. A. Baldwin, D. B. Teplow, L. Hood, B. W. Gibson, A. L. Burlingame and S. B. Prusiner (1993). "Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acid sequencing." Biochemistry **32**(8): 1991-2002.
- Stoeck, K., K. Hess, L. Amsler, T. Eckert, D. Zimmermann, A. Aguzzi and M. Glatzel (2008). "Heightened incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is associated with a shift in clinicopathological profiles." J Neurol **255**(10): 1464-1472.
- Sun, Y., C. C. Liu, L. Y. Fan, C. T. Huang, T. F. Chen, C. J. Lu, W. Y. Guo, Y. C. Chang and M. J. Chiu (2020). "Incidence of and Mortality Due to Human Prion Diseases in Taiwan: A Prospective 20-Year Nationwide Surveillance Study from 1998 to 2017." Clin Epidemiol **12**: 1073-1081.
- Tango, T. and K. Takahashi (2005). "A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters." Int J Health Geogr **4**: 11.
- Taratuto, A. L., P. Piccardo, E. G. Reich, S. G. Chen, G. Sevliver, M. Schultz, A. A. Luzzi, M. Rugiero, G. Abecasis, M. Endelman, A. M. Garcia, S. Capellari, Z. Xie, E. Lugaresi, P. Gambetti, S. R. Dlouhy and B. Ghetti (2002). "Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease." Neurology **58**(3): 362-367.
- Taylor, D. M., A. G. Dickinson, H. Fraser, P. A. Robertson, P. R. Salacinski and P. J. Lowry (1985). "Preparation of growth hormone free from contamination with unconventional slow viruses." Lancet **2**(8449): 260-262.
- Telling, G. C., P. Parchi, S. J. DeArmond, P. Cortelli, P. Montagna, R. Gabizon, J. Mastrianni, E. Lugaresi, P. Gambetti and S. B. Prusiner (1996). "Evidence for the conformation of the

Bibliographie

pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity." Science **274**(5295): 2079-2082.

Telling, G. C., M. Scott, K. K. Hsiao, D. Foster, S. L. Yang, M. Torchia, K. C. Sidle, J. Collinge, S. J. DeArmond and S. B. Prusiner (1994). "Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from humans to transgenic mice expressing chimeric human-mouse prion protein." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(21): 9936-9940.

Ternak, G., M. Nemeth, M. Rozanovic, G. Marovics and L. Bogar (2022). "Antibiotic Consumption Patterns in European Countries Are Associated with the Prevalence of Parkinson's Disease; the Possible Augmenting Role of the Narrow-Spectrum Penicillin." Antibiotics (Basel) **11**(9).

Ternak, G., D. Kuti and K. J. Kovacs (2020). "Dysbiosis in Parkinson's disease might be triggered by certain antibiotics." Med Hypotheses **137**: 109564.

Terry, C., R. L. Harniman, J. Sells, A. Wenborn, S. Joiner, H. R. Saibil, M. J. Miles, J. Collinge and J. D. F. Wadsworth (2019). "Structural features distinguishing infectious ex vivo mammalian prions from non-infectious fibrillar assemblies generated in vitro." Sci Rep **9**(1): 376.

Terry, C., A. Wenborn, N. Gros, J. Sells, S. Joiner, L. L. Hosszu, M. H. Tattum, S. Panico, D. K. Clare, J. Collinge, H. R. Saibil and J. D. Wadsworth (2016). "Ex vivo mammalian prions are formed of paired double helical prion protein fibrils." Open Biol **6**(5).

Thadani, V., P. L. Penar, J. Partington, R. Kalb, R. Janssen, L. B. Schonberger, C. S. Rabkin and J. W. Prichard (1988). "Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura mater graft. Case report." J Neurosurg **69**(5): 766-769.

Tobler, I., S. E. Gaus, T. Deboer, P. Achermann, M. Fischer, T. Rüdlicke, M. Moser, B. Oesch, P. A. McBride and J. C. Manson (1996). "Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein." Nature **380**(6575): 639-642.

Tranchant, C., K. Doh-Ura, G. Steinmetz, Y. Chevalier, T. Kitamoto, J. Tateishi and J. M. Warter (1991). "[Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease]." Rev Neurol (Paris) **147**(4): 274-278.

Tranchant, C., N. Sergeant, A. Wattez, M. Mohr, J. M. Warter and A. Delacourte (1997). "Neurofibrillary tangles in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome with the A117V prion gene mutation." J Neurol Neurosurg Psychiatry **63**: 240-246.

Tranulis, M. A., D. Gavier-Widen, J. Vage, M. Noremark, S. L. Korpenfelt, M. Hautaniemi, L. Pirisinu, R. Nonno and S. L. Benestad (2021). "Chronic wasting disease in Europe: new strains on the horizon." Acta Vet Scand **63**(1): 48.

Unit, N. C. R. S. "Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK. 28th Annual Report 2019. <http://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/Report28.pdf>".

Uro-Coste, E., H. Cassard, S. Simon, S. Lugan, J. M. Bilheude, A. Perret-Liaudet, J. W. Ironside, S. Haik, C. Basset-Leobon, C. Lacroux, K. Peoch, N. Streichenberger, J. Langeveld, M. W. Head, J. Grassi, J. J. Hauw, F. Schelcher, M. B. Delisle and O. Andréoletti (2008). "Beyond PrP^{9res}) type 1/type 2 dichotomy in Creutzfeldt-Jakob disease." PLoS Pathog **4**(3): e1000029.

Bibliographie

Urwin, P. J., J. M. Mackenzie, C. A. Llewelyn, R. G. Will and P. E. Hewitt (2016). "Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study." *Vox Sang* **110**(4): 310-316.

Uttley, L., C. Carroll, R. Wong, D. A. Hilton and M. Stevenson (2020). "Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation." *Lancet Infect Dis* **20**(1): e2-e10.

Valleron, A. J., P. Y. Boelle, R. Will and J. Y. Cesbron (2001). "Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom." *Science* **294**(5547): 1726-1728.

Valles-Colomer, M., G. Falony, Y. Darzi, E. F. Tigchelaar, J. Wang, R. Y. Tito, C. Schiweck, A. Kurilshikov, M. Joossens, C. Wijmenga, S. Claes, L. Van Oudenhove, A. Zhernakova, S. Vieira-Silva and J. Raes (2019). "The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression." *Nat Microbiol* **4**(4): 623-632.

van Duijn, C. M., N. Delasnerie-Laupretre, C. Masullo, I. Zerr, R. de Silva, D. P. Wientjens, J. P. Brandel, T. Weber, V. Bonavita, M. Zeidler, A. Alperovitch, S. Poser, E. Granieri, A. Hofman and R. G. Will (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* **351**(9109): 1081-1085.

Vanik, D. L., K. A. Surewicz and W. K. Surewicz (2004). "Molecular basis of barriers for interspecies transmissibility of mammalian prions." *Mol Cell* **14**(1): 139-145.

Wadsworth, J. D., E. A. Asante, M. Desbruslais, J. M. Linehan, S. Joiner, I. Gowland, J. Welch, L. Stone, S. E. Lloyd, A. F. Hill, S. Brandner and J. Collinge (2004). "Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype." *Science* **306**(5702): 1793-1796.

Wadsworth, J. D., S. Joiner, J. M. Linehan, A. Balkema-Buschmann, J. Spiropoulos, M. M. Simmons, P. C. Griffiths, M. H. Groschup, J. Hope, S. Brandner, E. A. Asante and J. Collinge (2013). "Atypical scrapie prions from sheep and lack of disease in transgenic mice overexpressing human prion protein." *Emerg Infect Dis* **19**(11): 1731-1739.

Wang, F., X. Wang, C. G. Yuan and J. Ma (2010). "Generating a prion with bacterially expressed recombinant prion protein." *Science* **327**(5969): 1132-1135.

Wang, Z., K. Qin, M. V. Camacho, I. Cali, J. Yuan, P. Shen, J. Greenlee, Q. Kong, J. A. Mastrianni and W. Q. Zou (2021). "Generation of human chronic wasting disease in transgenic mice." *Acta Neuropathol Commun* **9**(1): 158.

Ward, H. J., D. Everington, E. A. Croes, A. Alperovitch, N. Delasnerie-Laupretre, I. Zerr, S. Poser and C. M. van Duijn (2002). "Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls." *Neurology* **59**(4): 543-548.

Watson, N., J. P. Brandel, A. Green, P. Hermann, A. Ladogana, T. Lindsay, J. Mackenzie, M. Pocchiari, C. Smith, I. Zerr and S. Pal (2021). "The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease." *Nat Rev Neurol*: 1-18.

Watson, N., P. Hermann, A. Ladogana, A. Denouel, S. Baiardi, E. Colaizzo, G. Giaccone, M. Glatzel, A. J. E. Green, S. Haik, D. Imperiale, J. MacKenzie, F. Moda, C. Smith, D. Summers, D. Tiple, L. Vaianella, G. Zanusso, M. Pocchiari, I. Zerr, P. Parchi, J. P. Brandel and S. Pal (2022). "Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network

Bibliographie

- Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease." JAMA Netw Open **5**(1): e2146319.
- Watts, J. C., K. Giles, J. Stöhr, A. Oehler, S. Bhardwaj, S. K. Grillo, S. Patel, S. J. DeArmond and S. B. Prusiner (2012). "Spontaneous generation of rapidly transmissible prions in transgenic mice expressing wild-type bank vole prion protein." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(9): 3498-3503.
- Weber, P., A. Giese, N. Piening, G. Mitteregger, A. Thomzig, M. Beekes and H. A. Kretzschmar (2006). "Cell-free formation of misfolded prion protein with authentic prion infectivity." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(43): 15818-15823.
- Wells, G. A., A. C. Scott, C. T. Johnson, R. F. Gunning, R. D. Hancock, M. Jeffrey, M. Dawson and R. Bradley (1987). "A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle." Vet Rec **121**(18): 419-420.
- Wientjens, D. P., Z. Davanipour, A. Hofman, K. Kondo, W. B. Matthews, R. G. Will and C. M. van Duijn (1996). "Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies." Neurology **46**(5): 1287-1291.
- Wilesmith, J. W., J. B. Ryan and W. D. Hueston (1992). "Bovine spongiform encephalopathy: case-control studies of calf feeding practices and meat and bonemeal inclusion in proprietary concentrates." Res Vet Sci **52**(3): 325-331.
- Wilesmith, J. W., G. A. Wells, M. P. Cranwell and J. B. Ryan (1988). "Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies." Vet Rec **123**(25): 638-644.
- Wilham, J. M., C. D. Orru, R. A. Bessen, R. Atarashi, K. Sano, B. Race, K. D. Meade-White, L. M. Taubner, A. Timmes and B. Caughey (2010). "Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays." PLoS Pathog **6**(12): e1001217.
- Will, R. G., A. Alperovitch, S. Poser, M. Pocchiari, A. Hofman, E. Mitrova, R. de Silva, M. D'Alessandro, N. Delasnerie-Laupretre, I. Zerr, C. van Duijn and E. c. S. G. f. CJD (1998). "Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six european countries, 1993–1995." Annals of Neurology **43**(6): 763-767.
- Will, R. G., J. W. Ironside, M. Zeidler, S. N. Cousens, K. Estibeiro, A. Alperovitch, S. Poser, M. Pocchiari, A. Hofman and P. G. Smith (1996). "A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK." Lancet **347**(9006): 921-925.
- Williams, E. S. and S. Young (1980). "Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy." J Wildl Dis **16**(1): 89-98.
- Winklhofer, K. F., J. Tatzelt and C. Haass (2008). "The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases." Embo j **27**: 336-349.
- Yamada, M., M. Noguchi-Shinohara, T. Hamaguchi, I. Nozaki, T. Kitamoto, T. Sato, Y. Nakamura and H. Mizusawa (2009). "Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes." Neuropathology **29**(5): 609-618.
- Yuan, Y. H., W. F. Yan, J. D. Sun, J. Y. Huang, Z. Mu and N. H. Chen (2015). "The molecular mechanism of rotenone-induced alpha-synuclein aggregation: emphasizing the role of the calcium/GSK3beta pathway." Toxicol Lett **233**(2): 163-171.

Bibliographie

Zigas, V. and D. C. Gajdusek (1957). "Kuru: clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea." Med J Aust 44(21): 745-754.

Table des figures

Figure 1. Représentation schématique du gène PRNP chez l'Homme.	3
Figure 2. Représentation schématique de la structure de la PrP ^c dans les cellules humaines	4
Figure 3. Fonctions putatives de la protéine prion cellulaire et impacts directs ou indirects sur différents chemins signalétiques	7
Figure 4. Pattern de migration de la protéine prion résistante à la PK (PrP ^{res}) observé par western-blot et issu d'un échantillon de cerveau d'un patient atteint d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.....	8
Figure 5. Structure tertiaire de la PrP ^{sc} (a) et PrP ^c (b) proposée par Huang et al.	8
Figure 6. Modèles théoriques de conversion de la PrP ^c en PrP ^{sc}	12
Figure 7. Hypothèses schématisées de la perte de fonction et du gain de toxicité.	13
Figure 8. Lésions histologiques caractéristiques des maladies à prions.	28
Figure 9. Profil de migration de la PrP ^{res} en western-blot selon la classification de «Cleveland».	29
Figure 10. Principales mutations responsables des MCJ génétiques sur le gène PRNP.	35
Figure 11. Plaques florides caractéristiques de la variante de la MCJ présentent dans le cortex cérébral.	41
Figure 12. Profils de migration de la PrP ^{res} par western-blot des différents sous-types de la MCJ sporadique et la variante de la MCJ issus d'homogénats de cortex frontal.....	41
Figure 13. Électroencéphalogramme caractéristique d'un patient atteint de MCJ sporadique.	44
Figure 14. Séquences d'imagerie par résonance magnétique chez un patient sMCJ certain.	44
Figure 15. Évolution des critères diagnostiques de la MCJ sporadique depuis la création du réseau de surveillance en 1992.	45
Figure 16. Techniques d'amplification (PMCA vs RT-QuIC).....	49
Figure 17. Distribution des différentes mutations du gène PRNP responsables de gMCJ dans le monde.....	52
Figure 18. Nombre de décès avec un diagnostic de MCJ sporadique probable ou certain dans plusieurs pays membres du réseau EuroCJD.....	65
Figure 19. Taux de mortalité par sMCJ en fonction de l'âge et du sexe.	66

Origine des formes sporadiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : une approche épidémiologique souche-spécifique

Les maladies à prions sont des maladies neurodégénératives rares et transmissibles causées par un agent non conventionnel appelé prion. Cet agent est constitué d'une forme anormale (PrP^{sc}) d'une protéine physiologiquement exprimée par l'hôte, la protéine prion cellulaire (PrP^c). La forme la plus fréquente des maladies à prions humaines est la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (sMCJ) pour laquelle l'origine n'est toujours pas connue. Puisqu'aucun argument formel pour une origine exogène n'a été mis en évidence à ce jour, l'hypothèse d'une maladie d'origine endogène survenant par un changement de conformation de la protéine prion de nature stochastique ou liée à une mutation somatique du gène codant pour la PrP a été proposée.

L'objectif de ce travail était d'utiliser différentes approches épidémiologiques pour analyser la distribution temporelle et spatiale des cas observés en France afin de rechercher des arguments en faveur d'une origine exogène de cette forme. De plus, puisque plusieurs souches de prions sont associées à la sMCJ, des analyses par souche constituaient l'objectif secondaire du projet afin de déterminer si le rôle de facteurs exogènes était plus important pour certaines souches.

Les données de 25 ans de surveillance au niveau national des maladies à prions ont été décrites et l'analyse temporelle de la mortalité par sMCJ à l'aide d'un modèle âge-période-cohorte a permis de mettre en évidence un premier argument en faveur de facteurs environnementaux responsables de sa survenue. Les résultats obtenus étaient comparables pour l'ensemble des cas et ceux liés à la souche M1, la plus fréquemment rencontrée. L'étude spatiale des cas de sMCJ avait pour but de compléter ces observations temporelles en recherchant la présence de clusters géographiques pouvant suggérer le rôle de facteurs environnementaux prédominant dans certains départements. Nos résultats préliminaires suggèrent qu'un cluster spécifique de sMCJ pourrait exister pour la souche V2.

Les résultats de ce travail permettent donc une meilleure compréhension de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et apportent de nouveaux arguments étayant l'hypothèse selon laquelle des facteurs environnementaux joueraient un rôle dans sa survenue.

Origin of sporadic forms of Creutzfeldt-Jakob disease: a strain-specific epidemiological approach

Prion diseases are rare transmissible neurodegenerative disorders caused by the brain accumulation of a misfolded isoform (PrP^{sc}) of the host-encoded cellular prion protein PrP^c. The most common form of prion diseases is sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and its origin is still unknown. Because no evidence for an exogenous origin was shown, the hypothesis of an endogenous disease occurring through a stochastic conformational change of the prion protein or related to a somatic mutation of the PrP gene has been proposed. Our objective was to use different epidemiological approaches to study the temporal and spatial distribution of sCJD cases observed in France to obtain data supporting an exogenous origin of the disease. In addition, because several prion strains are associated with sCJD, analyses were also performed in a strain-specific manner to assess if the role of environmental factors varies with sCJD prion strains.

Data on prion diseases from a 25-year surveillance at the national level in France were described, and a temporal analysis of sCJD mortality using an age-period-cohort approach suggested that environmental factors might be involved in the disease occurrence. Similar results were obtained when all sCJD cases and cases associated with the M1 sCJD strain were analyzed. A study of the spatial distribution of sCJD cases aimed to complete those observations by identifying clusters that may indicate a specific exposure to environmental factors in some French areas. Preliminary results suggest that a specific cluster of V2 strain-associated sCJD cases could exist.

Our results provide novel epidemiological data allowing a better understanding of the origin of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and supporting the role of environmental factors on the disease occurrence.