Guide sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) Liquide céphalo-rachidien (LCR) Analyse du test EP-QuIC (End-point Quaking-Induced Conversion)

Préambule

Ce guide décrit le test EP-QuIC utilisé dans le diagnostic de la MCJ ou d'autres maladies à prions humaines chez les patients. Pour plus d'informations, veuillez contacter la Section des maladies à prions au 204-789-6078 ou à l'adresse cjd@phac-aspc.gc.ca.

Contexte

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et les autres maladies à prions humaines sont des troubles neurodégénératifs rares qui sont toujours mortels. La MCJ se manifeste le plus souvent par une démence à progression rapide, souvent accompagnée d'ataxie et de myoclonie, mais les symptômes peuvent être hétérogènes. La maladie est causée par le mauvais repliement de la protéine prion cellulaire normale en une forme amyloïde qui s'agrège et est transmissible. Les manifestations cliniques divergentes sont en partie attribuées à différents sous-types de MCJ qui apparaissent lorsque la protéine prion se replie de manière anormale pour former des conformations distinctes. Elles surviennent le plus souvent chez l'homme sous forme de maladie sporadique, mais peuvent également apparaître comme une maladie génétique ou acquise, à la suite d'une intervention chirurgicale ou d'une infection.

Historiquement, le diagnostic reposait sur la détection de biomarqueurs protéiques de substitution dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients, dont le taux augmente en cas de démence à progression rapide. Cependant, le développement récent du test de conversion induit par le tremblement (QuIC), qui détecte directement l'agent pathogène, a modifié le paysage des tests de dépistage de la MCJ (1). Le LNM propose le test de conversion induit par le tremblement « en point final » (EP-QuIC), qui s'est révélé robuste et reproductible, évitant ainsi de devoir s'appuyer sur la détection de marqueurs non spécifiques de la neurodégénérescence (2). La sensibilité et la spécificité du test sont respectivement supérieures ou égales à 96 % et supérieures ou égales à 99 % (2,3).

Disponibilité du test

À compter du 1er août 2025, le Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg n'offrira que des tests ante mortem du LCR par le test EP-QuIC (accrédité selon la norme ISO/IEC 17025). Les tests sont effectués deux fois par semaine et les rapports sont disponibles dans la plupart des cas dans les 3 à 8 jours suivant la réception du LCR.

Le LNM cessera d'offrir des rapports de routine sur les biomarqueurs 14-3-3 et les protéines tau totales dans le LCR. L'analyse de la protéine tau totale continuera d'être

effectuée et les résultats peuvent être obtenus sur demande auprès de la Section des maladies à prions du LNM en utilisant les coordonnées ci-dessous.

Principes du test

Le test EP-QuIC exploite la capacité naturelle de la protéine prion mal repliée associée à la maladie à servir de modèle pour la conversion de la forme normale. L'échantillon de LCR est ajouté à des puits contenant une protéine prion recombinante pleine longueur fabriquée en interne comme substrat. Le mélange est chauffé à 42 °C dans une plaque à 96 puits avec une agitation vigoureuse et périodique pendant 66 heures. La protéine prion recombinante repliée forme des fibrilles amyloïdes qui sont détectées par liaison à un colorant fluorescent (thioflavine T) et mesurées à l'aide d'un spectrofluorimètre. Les échantillons sont analysés en trois exemplaires et des contrôles positifs et négatifs sont effectués sur chaque plaque. Une augmentation relative de 4 fois du signal fluorescent au cours des 66 heures d'incubation pour les trois réplicats est requise pour obtenir un résultat **positif** au test. Il arrive parfois qu'un seul ou deux des trois réplicats atteignent le seuil. Dans ce cas, le test est répété en utilisant des concentrations plus élevées et plus faibles de LCR. Dans la plupart des cas, un résultat définitif est obtenu après cette étape. Toutefois, si le test continue à produire des résultats incohérents pour tous les ensembles de dilutions, le résultat EP-QuIC est alors considéré comme **indéterminé**. En moyenne, un résultat indéterminé survient une fois tous les 100 échantillons. Un résultat **négatif** est rapporté lorsque la fluorescence dans les trois puits n'atteint pas le seuil.

Performances du test

Les valeurs prédictives positives et négatives du test EP-QuIC ont été calculées respectivement à > 96 % et > 99 % (2,3).

Interprétation

Un résultat positif au test EP-QuIC confirme le diagnostic probable d'une maladie à prion humain dans le contexte clinique d'un syndrome neuropsychiatrique progressif (4).

Bien que le test présente un haut degré de précision, il existe des conditions dans lesquelles des résultats faussement positifs ont été rapportés dans de rares cas. La plupart de ces cas concernent des patients chez lesquels une maladie inflammatoire du cerveau a été diagnostiquée par la suite, notamment une encéphalite auto-immune, des encéphalopathies neurologiques paranéoplasiques et un accident vasculaire cérébral avec infarctus aigu (5, 6).

Un petit nombre de tests faussement négatifs surviennent également, estimé à moins d'un cas sur 200 tests négatifs. Cela a été signalé en particulier aux stades très

précoces de la maladie (7). En cas de forte suspicion de maladie à prions, il peut être utile de répéter le test. Des tests faussement négatifs sont également observés occasionnellement dans les maladies à prions génétiques, notamment la maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker et l'insomnie familiale fatale, ainsi que dans certains cas atypiques de maladies sporadiques caractérisées par des sous-types biochimiques rares de prions. Le LNM teste actuellement une version mise à jour du test EP-QuIC qui offre de meilleures performances chez ces patients.

Le diagnostic définitif d'une maladie à prions sporadique peut être confirmé par une évaluation neuropathologique des tissus cérébraux après autopsie. Le Système canadien de surveillance de la MCJ (CJDSS) coordonne les autopsies et les examens neuropathologiques des cas suspects de maladie à prions humaine et peut être contacté par téléphone au 1-888-489-2999 ou par courriel à l'adresse cjdsurveillance@phac-aspc.gc.ca.

Un résultat positif au test EP-QuIC confirme le diagnostic probable d'une maladie à prions humaine dans le contexte clinique d'un syndrome neuropsychiatrique progressif (4). Ce test concerne une maladie à déclaration obligatoire au niveau provincial et national et relève donc de la santé publique. Veuillez informer le laboratoire de santé publique provincial compétent et les autorités provinciales de santé publique de tout résultat positif.

Références

1. McGuire LI, Peden AH, Orru CD, et al. Analyse en temps réel de la conversion induite par le tremblement du liquide céphalo-rachidien dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique. Ann Neurol. 2012;72(2):278-285. doi: 10.1002/ana.23589 [doi].

2. Slota JA, Myskiw J, Peterson A, et al. Diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Canada : mise à jour sur les tests du liquide céphalo-rachidien de 2016 à 2024. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. Publié en ligne en 2025 : 1-23. doi:10.1017/cjn.2025.10088

3. Simon SLR, Peterson A, Phillipson C, et al. Prospective Study Demonstrates Utility of EP-QuIC in Creutzfeldt–Jakob Disease Diagnoses. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2021;48(1):127-129. doi:10.1017/cjn.2020.139

4. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haïk S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S,

Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol. Mars 2021 ; 20(3) : 235-246. doi : 10.1016/S1474-4422(20)30477-4. Erratum dans : Lancet Neurol. Avril 2021 ; 20(4) : e3. doi : 10.1016/S1474-4422(21)00069-7. PMID : 33609480 ; PMCID : PMC8285036.

5. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Cas confirmé par autopsie d'encéphalopathie sensible aux stéroïdes avec convulsions et résultat faussement positif au test de conversion induit par tremblement en temps réel. Prion. 4 juillet 2017 ; 11(4) : 284-292. doi : 10.1080/19336896.2017.1345416. Publication électronique 27 juillet 2017. PMID : 28749249 ; PMCID : PMC5553300.

6. Hermann P, Schmitz M, Cramm M, Goebel S, Bunck T, Schütte-Schmidt J, Schulz-Schaeffer W, Stadelmann C, Matschke J, Glatzel M, Zerr I. Application de la conversion induite par tremblement en temps réel dans la surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. J Neurol. Avril 2023 ; 270(4) : 2149-2161. doi : 10.1007/s00415-022-11549-2. Publication électronique : 10 janvier 2023. PMID : 36624183 ; PMCID : PMC9829526.

7. Rhoads, D, Wrona, A, Foutz, A, et al. Le diagnostic des maladies à prions par RT-QuIC améliore la surveillance. *Neurology.* 2020 ; 95(8) : e1017-e1026. doi : 10.1212/WNL.0000000000010086.

-FIN-