

Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France en 2001

Synthèse réalisée par Isabelle Capek et Véronique Vaillant

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Source : le réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées¹

OBJECTIFS DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE

Le réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et des maladies apparentées (syndrome de Gertsmann-Straussler-Scheinker et insomnie fatale familiale) a pour objectifs de détecter tous les cas d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) humaines et plus particulièrement les cas de variante de la MCJ (v-MCJ) liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), les classer par étiologie (sporadique certaine ou probable, variante, génétique, iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive ou non), en décrire les caractéristiques épidémiologiques et identifier d'éventuels facteurs de risque.

MODALITÉS DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE

Initié en 1992 par l'unité 360 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm U360), le réseau national de surveillance des MCJ et des maladies apparentées (RNS-MCJ) est coordonné, depuis 2000, par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ce réseau associe des neurologues, un réseau de neuropathologistes, trois laboratoires de biologie et de génétique, le Centre national de référence des Agents transmissibles non conventionnel (CNR des ATNC), le CNR des MCJ iatrogènes.

Les partenaires du réseau transmettent à l'U360 tous les éléments disponibles sur les cas ou suspicions de MCJ dont ils ont connaissance, notamment les demandes de recherche de protéine 14.3.3, élément spécifique du diagnostic dans un contexte clinique évocateur. L'U360 valide et complète les informations puis classe les cas en fonction des critères cliniques, biologiques, anatomiques et génétiques [1-2].

Principales caractéristiques épidémiologiques

Les signalements

En 2001, le réseau de surveillance a reçu 1 103 signalements de suspicions de MCJ.

Le nombre de notifications de suspicion de MCJ continue donc à augmenter en 2001 (augmentation de 34 % par rapport à 2000) ; cette augmentation est liée à celle des demandes d'examen biologiques notamment de dosages de protéine 14.3.3 (tableau 1). En effet, les laboratoires de biologie effectuant ces dosages ainsi que les examens génétiques sont toujours la source principale de premiers signalements de suspicion de MCJ. En 2001, 96,1 % des suspicions ont été initialement notifiées par un laboratoire de biologie (93,2 % en

2000). La déclaration obligatoire (DO) contribue à hauteur de 1,7 % à cette première notification, proportion stable par rapport à 2000.

Tableau 1

Nombre de notifications de suspicions de MCJ en France par an
et par catégories de sources de notification, 2000-2001

Origine de la première notification	2000		2001	
	Nombre	%	Nombre	%
Neurologues	7	0,9	15	1,4
Déclarations obligatoires	14	1,7	19	1,7
Neuropathologistes	6	0,7	9	0,8
Laboratoires de biologie / génétique	767	93,2	1 060	96,1
CNR des MCJ iatrogènes	9	1,1	0	0,0
Autres	20	2,4	0	0,0
Total	823		1 103	

Toute demande de recherche de protéine 14.3.3 étant assimilée à une suspicion de MCJ, la valeur prédictive positive des notifications faites par les laboratoires de biologie (nombre de MCJ certaines ou probables par rapport au nombre de notifications) est très faible ; comme le montre le tableau 2 qui compare les différentes sources du premier signalement, la VPP des signalements des laboratoires et à un moindre degré de la DO, a encore baissé entre 2000 et 2001 tandis que celle des neurologues continue à augmenter.

Tableau 2

Valeur prédictive positive des premiers signalements
par les différentes sources, France, 2000-2001

Origine de la première notification	2000	2001
Neurologues	0,63	0,66
Déclarations obligatoires	0,29	0,26
Laboratoires de biologie / génétique	0,14	0,10
CNR des MCJ iatrogènes	0,78	-

La répartition par sexe des signalements de MCJ est semblable aux années précédentes avec un sexe-ratio (homme/femme) de 1,09. En 2001, 26 % des suspicions avaient moins de 50 ans, proportion en augmentation par rapport à celle des années 1999 à 2000 (16 % en moyenne sur ces trois années).

La répartition géographique des notifications de suspicions de MCJ en fonction du département du médecin déclarant est toujours très hétérogène (aucun signalement dans 11 départements, 172 signalements à Paris), hétérogénéité expliquée en partie par la taille de la population des départements. Les notifications proviennent surtout des départements ayant des centres hospitaliers universitaires comme Paris, la Gironde, les Bouches-du-Rhône, ou le Bas-Rhin, mais les centres hospitaliers régionaux participent aussi activement au signalement des cas suspects.

¹ Annick Alépérovitch (directeur de l'unité 360 de l'Inserm), Jean-Philippe Brandel (CNR de la MCJ iatrogène et unité 360 de l'Inserm), Isabelle Capek (InVS), Emmanuelle Cotto (laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux), Nicole Delasnerie-Lauprêtre (unité 360 de l'Inserm), Jean-Claude Desenclos (InVS), Dominique Dormont¹ (CNR des ATNC - Service de neurovirologie du CEA), Hervé Fleury (laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux), Jean-Jacques Hauw (coordonnateur du réseau de neuropathologie, laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Salpêtrière, AP-HP), Jean-Louis Laplanche (service de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital Lariboisière, AP-HP), Armand Perret-Liaudet (service de biochimie de l'hôpital Neurologique, HCL), Dominique Salomon (unité 360 de l'Inserm), Véronique Vaillant (InVS).

Principales caractéristiques des cas de MCJ décédés en 2001

Classification des cas

Le nombre de cas de MCJ sporadique, certaine ou probable (111 cas, tableau 3), est en augmentation, avec une mortalité de 1,83 cas par million d'habitants en 2001 (population France entière : estimation provisoire pour 2001).

Tableau 3

Classification des cas de MCJ par année de décès, France, 2000-2001	Nombre de décès	
	2000	2001
MCJ sporadiques certaines ou probables	83	111
v-MCJ	1	1
MCJ génétiques	6	13
MCJ iatrogène sauf hormone de croissance	0	0
MCJ iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive	9	5
Total	99	130

Répartition par sexe et âge

En 2001, le sexe-ratio (homme/femme) est de 1,17 toutes formes de MCJ confondues et de 0,95 pour les MCJ sporadiques seules.

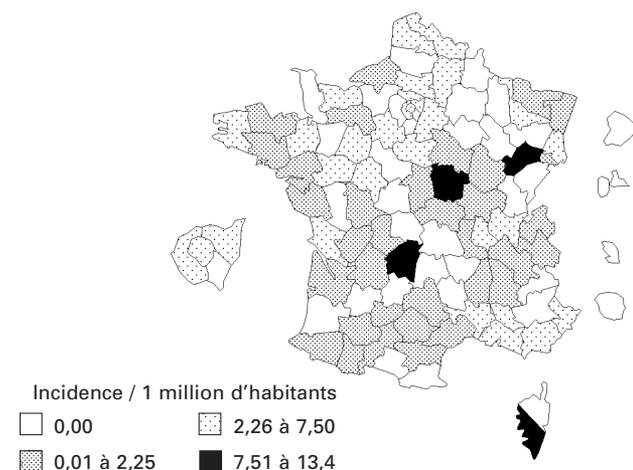
Quelle que soit la forme de MCJ, la proportion de décès chez les moins de 50 ans est faible (10 cas soit 8 %) et concerne des MCJ génétiques (4 cas sur 13), les MCJ iatrogènes liées à l'hormone de croissance extractive (les 5 cas) et le cas de v-MCJ. En 2001, aucun cas sporadique avait moins de 50 ans, contrairement à 2000 où c'était le cas pour deux patients.

Répartition géographique (par département de résidence au moment du décès)

En 2001, l'incidence par département métropolitain est assez hétérogène. La figure 1 montre que 32 départements n'ont pas déclaré de décès par MCJ pendant l'année 2001 ; 30 départements ont déclaré des décès avec une incidence inférieure à la moyenne des incidences départementales (2,5 pour 1 million d'habitants). Trente-huit départements ont une incidence au dessus de cette moyenne dont 4 (Corrèze, Corse du Sud, Nièvre, Haute-Saône) avec une incidence supérieure à 3 fois cette moyenne.

Figure 1

Incidence des MCJ par département, France, 2001



Les examens anatomopathologiques

En 2001, 114 autopsies (MCJ et autres diagnostics) ont été effectuées (105 en 2000). La répartition géographique des autopsies en fonction du département des médecins déclarants est très variable. Le plus grand nombre d'autopsies est demandé par des praticiens de Paris (7) et dans la région Île-de-France (16) ; viennent ensuite la Haute-Garonne (6), les Bouches-du-Rhône, le Nord et la Seine-Maritime (5 dans chacun de ces départements). En 2001, 41 départements (43 %) départements n'ont pas fait faire d'autopsie parmi lesquels 31 (75 %) ont fait au moins un signalement de suspicion.

En 2001, 67 (60 %) des 112 diagnostics cliniques possibles et probables de MCJ (cas sporadiques ou variante de la MCJ) ont été confirmés par examen neuropathologique après le décès, cette proportion est en augmentation par rapport à 2000 (51 %).

Deux biopsies cérébrales ont été effectuées en 2001 et leur résultat positif a été confirmé par autopsie. Ce chiffre est en diminution par rapport aux trois années précédentes (14 biopsies entre 1998 et 2000).

La génétique : mutation et codon 129

Les MCJ génétiques ont été confirmées par analyse du gène *PRNP* codant la protéine prion : des mutations ont été identifiées en 2001 sur les codons 102, 117, 171, 178, 200 et 203.

Le codon 129 a été étudié pour 100 (77 %) cas de MCJ quelle que soit leur forme, chiffre en augmentation par rapport aux années précédentes. Parmi les 82 cas de MCJ sporadiques certaines ou probables qui ont été étudiés, 66 (80 %) étaient homozygotes, parmi lesquels 45 (68 %) étaient Met-Met. Parmi les 5 cas de MCJ iatrogènes dus à l'hormone de croissance extractive pour lesquels l'étude du codon 129 a été effectuée, 4 étaient homozygotes Met-Met et 1 hétérozygote Met-Val.

Les cas de v-MCJ décédés en France en 2001

Un cas de v-MCJ est décédé en 2001 parmi les 6 cas de v-MCJ certains ou probables qui ont été identifiés en France de 1996 à 2003.

DISCUSSION

Le nombre de signalements de suspicion de MCJ dépasse le millier en France en 2001 alors qu'au Royaume-Uni le nombre de suspicions atteignait 179 la même année. Cette différence s'explique par le très grand nombre de dosages de la protéine 14-3-3 dans le LCR pratiqués en France. Cette pratique est en effet une spécificité française dont la pratique est discutable puisque seulement 10 % des cas pour lesquels cet examen est demandé seront en définitive réellement des MCJ.

La mortalité par MCJ sporadique (1,83 pour 1 million) est plus élevée que celle des pays voisins (par exemple 0,94 pour 1 million d'habitants au Royaume-Uni en 2001) et continue à augmenter. Une analyse des différents facteurs susceptibles d'expliquer cette augmentation est en cours. Parmi ces facteurs : l'augmentation du nombre de tests 14-3-3, la meilleure détection de la maladie chez les personnes âgées et l'augmentation de la population âgée de 70 ans et plus (l'augmentation de l'incidence concernant surtout les personnes de 70 ans et plus), l'amélioration de la surveillance dans certains départements.

Le nombre d'autopsies demandées pour confirmer ou infirmer le diagnostic de MCJ a augmenté entre 2000 et 2001. Cependant le nombre de départements n'effectuant jamais d'autopsie augmente et concerne dans les trois quarts des cas des départements qui ont, par ailleurs, signalé des suspicions de MCJ. Cette contradiction apparente reflète sans doute, les réticences des établissements à engager les démarches complexes nécessaires pour l'obtention d'une autopsie dans les conditions réglementaires et de sécurité prévues par les textes.

La recherche de mutations du gène *PRNP* en 2001 a permis d'identifier 13 cas de MCJ génétique, tous porteurs de mutations déjà décrites. Parmi les cas de MCJ sporadiques ayant eu une étude du codon 129, la majorité des patients sont homozygotes et surtout Met-Met. Cette observation est en accord avec un fait bien établi [3].

Les cas de v-MCJ, tous décédés (1996, 2000, 2001 et 2002), étaient 4 hommes et 2 femmes, dont la médiane des âges lors du décès est de 30 ans (entre 20 et 37 ans). Quatre personnes résidaient en Île-de-France et deux en province. Tous étaient homozygotes Met-Met pour le codon 129 du gène de la protéine prion (*PRNP*) et ne présentaient aucun facteur de risque identifié pour les autres formes reconnues de MCJ. En novembre 2003, le Royaume-Uni avait enregistré 143 cas de v-MCJ certains ou probables dont 6 vivants. Le Canada, l'Irlande, l'Italie et les États-Unis d'Amérique ont enregistré chacun un cas.

RÉFÉRENCES

- [1] Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées en France, de 1998 à 2000. BEH n° 28 du 9 juillet 2002.
- [2] Mise à jour des données du Réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées. (<http://www.invs.sante.fr/actualite/index.htm>).
- [3] Delasnerie-Lauprêtre N, Alpérovitch A. Épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Path Biol, 1995; 43, n°1, 22-4.

REMERCIEMENTS

A tous les participants au réseau sans lesquels ce rapport ne pourrait exister et à l'équipe de l'unité 360 de l'Inserm qui gère au quotidien l'ensemble de ces données.

HOMMAGE À DOMINIQUE DORMONT

Nous ne pouvons publier ce bilan sans penser à Dominique Dormont qui vient de nous quitter. A l'occasion de la publication de cet article, nous lui rendons hommage pour tout ce qu'il a apporté à la connaissance des ESST et au RNS-MCJ avec l'esprit brillant, la courtoisie et l'humour qui le caractérisaient.

Les membres du réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-jakob et des maladies apparentées