

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'Emploi

et de la Solidarité

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

Les suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines en 1996 et 1997 : p. 141

Etude épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France : p. 143

N° 34/1999

24 août 1999

## SURVEILLANCE

- 1 SEPT 1999

### LES SUSPICIONS DE MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB ET AUTRES ENCÉPHALOPATHIES SUBAIGUËS SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES HUMAINES EN 1996 ET 1997

Isabelle Capek  
Institut de Veille Sanitaire

Depuis le 19 septembre 1996<sup>1</sup>, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et les autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) humaines, quelle que soit leur cause, sont inscrites sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO).

Cette déclaration présente une particularité : le diagnostic de la maladie n'étant certain qu'après confirmation neuropathologique, la DO concerne toute suspicion de la maladie établie sur des critères précis. Le diagnostic définitif ne sera établi qu'après le décès du patient et un éventuel examen neuropathologique. La description de la DO sera seule abordée ici, les résultats en terme de diagnostics définitifs seront présentés dans l'article suivant.

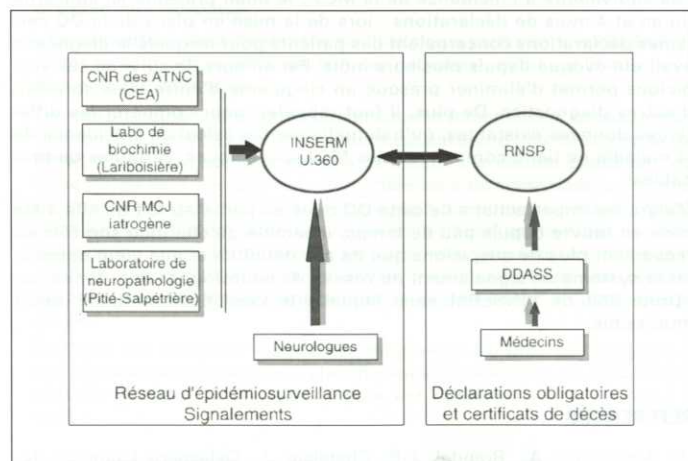
Le circuit de cette DO est particulier : il n'y a pas de transmission hebdomadaire du nombre de cas par la DDASS mais la circulaire relative à la surveillance de ces maladies prévoit la transmission immédiate (par télécopie) au RNSP de la fiche de DO validée par la DDASS ainsi que tout certificat de décès mentionnant cette cause.

#### MODALITÉS ET QUALITÉ DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE

##### Le système de surveillance

Trois sources de données existent actuellement (fig. 1):

Figure 1. Organisation du système de surveillance de la MCJ



• Depuis 1992, un réseau d'épidémiosurveillance de la MCJ regroupant des neurologues et neuropathologistes volontaires, coordonné par l'unité 360 de l'INSERM, participe à une étude d'incidence et de facteurs de risque de cette maladie en signalant les cas suspectés. Depuis 1996, l'unité 360 rappelle aux neurologues l'obligation de DO des suspicions de ces pathologies.

• Depuis septembre 1996, le RNSP reçoit les fiches de DO de suspicions de MCJ. Il en transmet copie à l'unité 360. Des réunions régulières de l'Unité 360 et du RNSP permettent l'harmonisation des fichiers ainsi que la mise à jour de l'évolution des cas et de leur classification.

• Les certificats de décès sont une source complémentaire de données. Ils doivent être transmis par les DDASS au RNSP.

##### Objectifs de la DO

L'objectif principal de la DO est le recensement et la classification de toutes les suspicions d'ESST avec une recherche particulière des cas de nouveau variant de MCJ (N-MCJ) probablement lié à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). La sensibilité du système est prioritaire, le tri des cas à retenir étant effectué dans un deuxième temps.

La fiche de déclaration recueille des renseignements caractérisant le malade (sexe, date de naissance, code postal de domicile), la date des premiers symptômes et leur description, les signes cliniques et paracliniques permettant de suspecter une MCJ ainsi que les examens génétiques, neuropathologiques et les autres examens prévus et enfin les facteurs de risques connus (traitement par hormone de croissance, gonadotrophines hypophysaires ou glucocérebrosidase extractives, antécédents familiaux et antécédents neurochirurgicaux ou de chirurgie ophtalmique et l'utilisation éventuelle de dure-mère) ainsi que la dernière profession exercée par le patient.

##### Définition des cas

###### Définition des suspicions

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF) sont suspectés ou diagnostiqués sur la présence d'au moins un signe clinique neurologique associé à une démence et après élimination de toute autre cause neurologique.

###### Classification définitive des cas de MCJ sporadiques

Les cas de MCJ sporadiques (c'est-à-dire sans cause prouvée) sont classés selon les critères de Masters (modifiés)

– MCJ possible : association d'une démence et d'au moins 3 des signes neurologiques suivants, myoclonies, syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal, syndrome extra-pyramidal, signes visuels, mutisme akinétique.

– MCJ probable : association d'une démence, d'au moins 2 des signes neurologiques pré-cités et d'un EEG caractéristique.

– MCJ certaine : examen neuropathologique du cerveau caractéristique ou mise en évidence dans le cerveau d'une accumulation de protéine PrP<sup>RES</sup>.

###### Les autres ESST

– Le nouveau variant (N-MCJ) probablement lié à l'agent de l'ESB est affirmé devant un examen neuropathologique du cerveau caractéristique (plaques florides).

<sup>1</sup> Décret n° 96-838 du 19 septembre 1996 modifiant le décret n° 86-770 du 10 juin 1986 fixant la liste des maladies dont la déclaration est obligatoire en application de l'article L. 11 du code de la santé publique. Arrêté du 19 septembre 1996 relatif à la déclaration obligatoire des suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines. Circulaire DGS n° 630 du 11 octobre 1996 relative à la surveillance de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines.

- Parmi les MCJ iatrogènes, les MCJ imputées à des traitements par hormone de croissance extractive ont une place à part et sont expertisées par un Centre national de référence spécifique. Les autres MCJ iatrogènes peuvent être reliées à une intervention neurochirurgicale avec greffe de dure-mère.

- Les ESST génétiques comportent les GSS, IFF et des MCJ familiales dont les anomalies génétiques sont connues.

A noter que, la déclaration intervenant dès la suspicion du diagnostic, il s'écoule un certain laps de temps avant que la classification définitive puisse être effectuée (décès du patient et résultats d'autopsie). Ces cas sont dits « en cours d'exploration ».

## PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES SUSPICIONS DÉCLARÉES EN 1996 ET 1997

### Nombre et incidence des déclarations

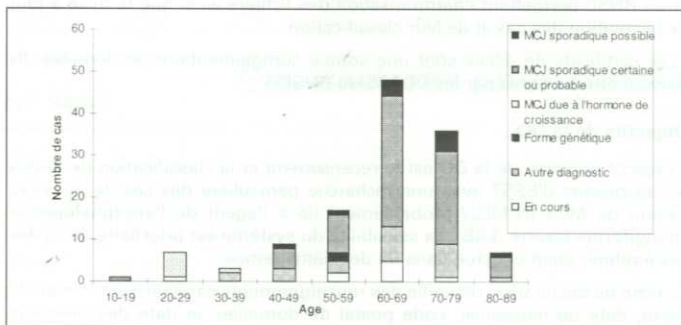
Entre le 1<sup>er</sup> septembre 1996 et le 31 décembre 1997, 128 suspicions de MCJ ou autres ESST ont été déclarées soit, pour cette période, 2,2 déclarations par million d'habitants, ce qui correspond pour une année à 1,4 suspicions par million d'habitants.

Les délais entre l'apparition des premiers symptômes et la déclaration varient de 0 jour à plus de 10 ans avec une médiane de 4 mois. 87 % des cas ont été déclarés dans l'année des premiers signes de la maladie, mais 8 étaient déjà décédés lors de la déclaration. Soixante dix neuf pour cent des déclarations venaient de neurologues.

### Répartition par sexe et par âge

En 1996, le nombre de déclarations concernant des hommes est équivalent à celui des femmes (25 hommes/23 femmes soit sexe ratio de 1,09) ; ce rapport s'inverse en 1997 (34 hommes / 46 femmes soit un sexe ratio de 0,74). L'âge des malades lors des premiers signes s'échelonne de 21 ans à 88 ans, la moyenne d'âge augmentant de 56 ans à 65 ans entre 1996 et 1997, la médiane des deux années se situe à 65 ans (graph. 1).

Graphique 1. Répartition des déclarations obligatoires par tranches d'âge et par classification définitive



### Répartition géographique

La répartition géographique sur le territoire métropolitain du nombre de déclarations obligatoires cumulées en 1996 et 1997 est hétérogène : 38 % des départements n'ont pas déclaré de suspicions de MCJ ou d'ESST autres en 1996 et 1997, 33 % ont déclaré une suspicion et 29 % des départements ont déclaré de 2 à 7 suspicions. Si on rapporte ces chiffres à la population estimée par département de 1995, le taux de ces déclarations de suspicions (sur 16 mois) varie entre 0 et 11,65 par million d'habitants suivant les départements.

### Description clinique des cas suspects

Les premiers symptômes, décrits seulement dans 45 fiches (35 %), s'inscrivent en majorité dans un syndrome démentiel plus ou moins évolué. Les éléments motivant la déclaration sont dans 93 % des cas une démence, 78 % des cas des myoclonies, 65 % des cas un syndrome cérébelleux. L'EEG est évocateur dans 52 % des cas, l'imagerie et la ponction lombaire (PL) sont normales respectivement dans 86 % et 91 % des cas.

### Facteurs de risques

L'item « dernière profession exercée » n'est pas renseigné dans un tiers des cas. L'hétérogénéité des réponses nécessite des regroupements qui éliminent toute possibilité d'analyse pertinente.

Un cas (<0,01 %) a des antécédents familiaux de MCJ (parenté au premier degré).

6 cas (0,5 %) en 1996 et 2 (0,02 %) en 1997 sont liés à un traitement par hormone de croissance extractive.

Dans les antécédents personnels du patient, il est signalé 5 interventions ophtalmologiques et 6 interventions neurochirurgicales pour lesquelles l'absence d'utilisation de dure-mère est affirmée.

### Examens prévus ou déjà effectués

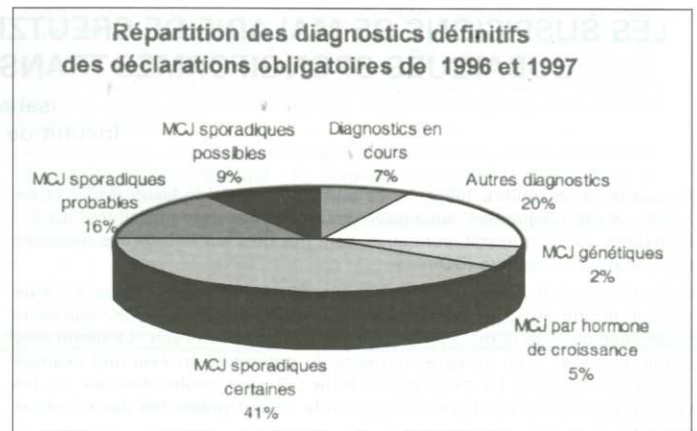
Deux examens biologiques sur le LCR sont demandés : la protéine 14-3-3 pour 24 déclarations et la neuro-énolase spécifique dans 15 déclarations. Trois biopsies cérébrales ont été effectuées : une a été effectuée chez un patient pour lequel la famille refusait une autopsie, une autre s'est révélée négative et l'autopsie a éliminé le diagnostic de MCJ.

La question de l'autopsie a été envisagée pour 85 % des déclarations. L'autopsie du patient est prévue au moment de la déclaration pour 74 cas, l'absence d'autopsie étant motivée dans deux tiers des cas par un refus de la famille, et dans le tiers restant par des problèmes techniques peu explicites.

### LE SUIVI DES CAS

Au 30 juin 1998, 93 % des cas déclarés ont été classés définitivement (graph. 2). Parmi les 9 cas non classés, 3 étaient vivants et pour les 6 autres les examens sont en cours. Plus de 19 % des déclarations ont finalement abouti à un autre diagnostic que celui d'ESST.

Graphique 2. Répartition des déclarations obligatoires de suspicions de MCJ



### DISCUSSION

Les délais de déclarations de certains cas sont longs et certaines déclarations sont faites après le décès du malade. Par ailleurs, l'amélioration de l'exhaustivité du système de surveillance repose sur la déclaration des médecins mais aussi sur les certificats de décès transmis par les DDASS.

L'existence des différents circuits d'identification des cas (réseau de neurologues, DO, laboratoire de chimie et génétique, neuropathologistes,...) devrait permettre à terme d'évaluer l'exhaustivité des trois modes de signalement et d'estimer l'incidence réelle des ESST diagnostiquées.

Il faut aussi souligner que l'incidence de la DO de suspicion de MCJ n'est pas équivalente à l'incidence de la MCJ : le bilan présenté ici concerne un an et 4 mois de déclarations ; lors de la mise en place de la DO certaines déclarations concernaient des patients pour lesquels le diagnostic avait été évoqué depuis plusieurs mois. Par ailleurs, le suivi de ces suspicions permet d'éliminer presque un cinquième d'entre elles au profit d'autres diagnostics. De plus, il faut rappeler, pour comparer les différentes données existantes, qu'habituellement le calcul de l'incidence de la maladie ne tient compte que des MCJ sporadiques, certaines ou probables.

Malgré les imperfections de cette DO dues en partie au fait qu'elle a été mise en œuvre depuis peu de temps, il semble qu'elle joue son rôle en recueillant plus de suspicions que de cas définitifs et elle vient compléter le système de signalement du réseau de neurologues coordonné par l'Unité 360 de l'INSERM sans laquelle la classification finale serait impossible.

### RÉFÉRENCES

- [1] Alpérovitch A., Brandel J.-P., Chatelain J., Delasnerie-Lauprêtre N., Deslys J.-P., Dormont D., Hauw J.-J., Laplanche J.-L., Sazdovitch V. - Incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France : janvier 1992-mai 1996 - *BEH* 1996 ; 48 : 207-8.
- [2] Alpérovitch A., Brandel J.-P., Chatelain J., Delasnerie-Lauprêtre N., Deslys J.-P., Dormont D., Hauw J.-J., Laplanche J.-L., Sazdovitch V. - Incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France : le point au 30 avril 1997 - *BEH* 1997 ; 48 : 129.
- [3] Ruffié A., Delasnerie-Lauprêtre N., Brandel J.-P., Jaussent I., Dormont D., Laplanche J.-L., Hauw J.-J., Richardson S., Alpérovitch A. - Incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-1995 *Rev. Epidem. et Santé Publ.* 1997 ; 45 : 448-53.