

SURVEILLANCE

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB EN FRANCE

N. Delasnerie-Lauprêtre, D. Salomon, J-P Brandel, A. Alperovitch

INSERM U-360, Hôpital de la Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13

Depuis 1992, un réseau d'étude multidisciplinaire sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) a été mis en place en France. Le recueil et l'analyse des données épidémiologiques et cliniques fournies par les services de neurologie sont assurés par l'unité 360 de l'INSERM (recherches épidémiologiques en neurologie et psychopathologie, dirigée par le docteur A. Alperovitch). L'unité 360 d'autre part assure la coordination du réseau. L'étude neuropathologique des cas est coordonnée par le laboratoire Escourrolle de l'hôpital de la Salpêtrière (Professeur J.J. Hauw) à travers un réseau de neuropathologie financé par le PHRC. Les études biochimiques de la PrP sont faites dans le laboratoire de Neuropathologie expérimentale et de neurovirologie (Docteur D. Dormont) au CEA à Fontenay-aux-Roses. Les études du gène de la PrP (PRNP) et des marqueurs du LCR (protéine 14-3-3 et NSE : neuron specific enolase) sont pratiquées dans le laboratoire de biochimie de l'hôpital Lariboisière (Professeur J.L. Laplanche). Le réseau travaille également en collaboration avec d'autres structures : le Réseau National de Santé Publique qui reçoit, depuis 1996, les déclarations obligatoires faites par les médecins aux différents DDASS et qui en transmet copie au réseau, le Centre National de Référence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène (Professeur Y. Agid) à l'hôpital de la Salpêtrière, qui a pour rôle de recenser et de suivre l'évolution des cas de maladies survenues après traitement par l'hormone de croissance extractive, avec l'aide de 7 Centres Régionaux de Référence dont il assure la coordination. Le réseau entretient, aussi, des relations étroites avec les différentes équipes cliniques qui ont en charge les patients atteints ou suspects d'ESST. Une collaboration a été mise en place avec les différents organismes vétérinaires afin d'étudier les données épidémiologiques humaines et animales. Enfin le réseau français est intégré dans une action concertée européenne BIOMED 2.

Parmi les objectifs poursuivis par le réseau, les principaux sont les suivants :

- surveillance de l'incidence et de la mortalité des ESST humaines et de ses variations éventuelles,
- détection du nouveau variant (N-MCJ),
- recueil des données socio-démographiques des patients,
- étude cas-témoin des facteurs de risque de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob,
- étude clinique prospective de certains patients, par un recueil standardisé des données cliniques.

Au terme du recueil des données cliniques, anatomiques et génétiques les cas sont classés :

- les cas possibles sont définis uniquement sur la clinique,
- les cas probables sur la clinique et la présence d'un électroencéphalogramme caractéristique,
- les cas certains sont déterminés sur l'histologie particulière (spongieuse, prolifération astrocytaire et rarefaction des neurones) et/ou sur la mise en évidence de PrP anormale.

Les cas sont dits sporadiques quand aucune transmission ou aucun caractère familial n'est prouvé ; si le patient est porteur d'une mutation du gène PRNP, le cas est répertorié comme génétique ; le cas est classé iatrogène lorsqu'il est lié à une greffe de dure-mère ou à un traitement par hormone de croissance (GH) d'origine hypophysaire. Le nouveau variant (N-MCJ), pour lequel la transmission par la viande de bœuf contaminée par l'encéphalopathie spongiforme bovine est suspectée, présente une clinique particulière avec prédominance de signes psychiatriques et une histologie propre avec présence de plaques florides (dépôts de PrP entourés de spongieuse).

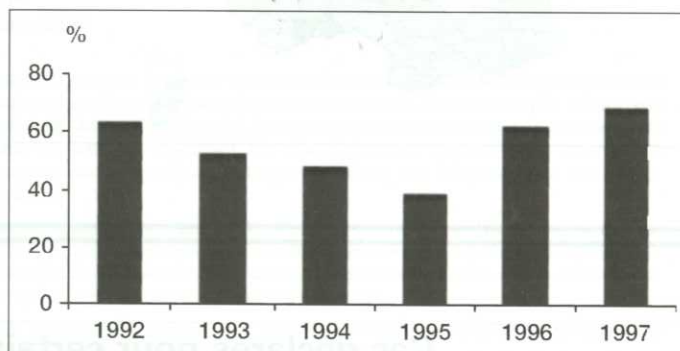
En 1997, 291 cas pour lesquels le diagnostic de MCJ est suspecté ont été signalés au réseau, leur classification en fonction des données cliniques, génétiques et anatomiques est donnée dans le tableau suivant :

Age	MCJ sporadique		MCJ génétique	MCJ iatrogène		Autre diagnostic	En cours d'investigation
	Certain ou probable	Possible		hGH	Dure-mère		
≤ 50 ans	4	0	0	6	1	31	7
> 50 ans	73	24	5	0	0	126	14
Total	77	24	5	6	1	157	21

Le nombre de notifications a triplé depuis le début du réseau : pour la période 1992-1995 une centaine de cas par an était notifié. Cette augmentation, déjà conséquente en 1996 (201 notifications répertoriées) résulte de la concordance de trois faits survenus dans le dernier trimestre 1996 :

- 1° déclaration obligatoire des cas suspects de maladie de Creutzfeldt-Jakob,
- 2° mise au point d'un test diagnostique : recherche de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien ; la majorité des notifications est, depuis, faite par le laboratoire du Pr. Laplanche,
- 3° création du réseau propre aux neuro-pathologistes facilitant la pratique des autopsies (fig. 1) ce qui permet entre autre d'identifier des cas non suspectés cliniquement.

Figure 1. Evolution du pourcentage d'autopsies pratiquées pour les cas signalés



Le recensement le plus exhaustif possible des cas permet depuis 1992 de suivre l'incidence (fig. 2), la mortalité (fig. 3) et d'analyser la distribution géographique (fig. 4) des cas certains et probables qu'ils soient sporadiques, génétiques ou iatrogènes (sont exclus les 54 cas décédés après traitement par hormone de croissance). Si l'incidence paraît stable en 1997, la mortalité par maladie de Creutzfeldt-Jakob a légèrement augmenté,

Figure 2. Incidence de la maladie Creutzfeldt-Jakob en France

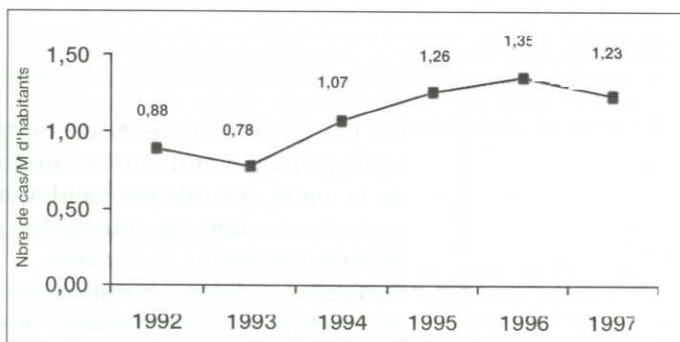
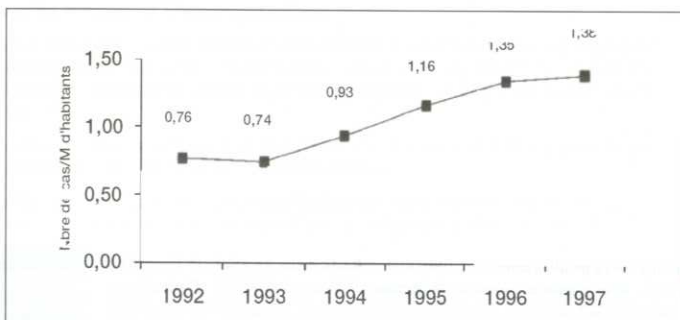
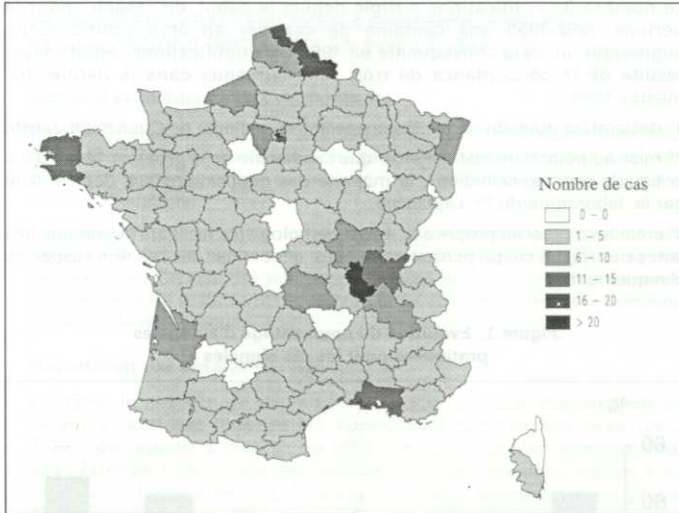


Figure 3. Evolution de la mortalité par maladie de Creutzfeldt-Jakob en France



cette augmentation est peut être due au fonctionnement du réseau de neuro-pathologie. Aucune nouvelle forme (N-MCJ, pouvant être liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine) n'a été diagnostiquée en 1997. L'analyse de la distribution géographique des cas décédés entre le 1er janvier 1992 et le 31 décembre 1997 montre que la maladie de Creutzfeldt-Jakob est présente dans la majorité des départements avec un à cinq cas (fig. 4). Sept départements ont plus de dix cas ; dans les Bouches-du-Rhône, le Nord, le Rhône, le

Figure 4. Distribution géographique des cas de MCJ certains et probables de 1992 à 1997



Val de Marne et Paris, ce nombre élevé de cas peut être lié à la forte densité de population comme l'a souligné A. Ruffié [1] dans son étude sur l'incidence entre 1992-1995, bien que l'incidence de la MCJ ne soit pas plus élevée dans les départements disposant de centres hospitalo-universitaires ; dans le Finistère, aucune hypothèse ne peut être avancée pour l'instant pour expliquer le nombre élevé de cas décédés, mais il n'est pas logique de relier ces cas à la survenue récente de cas d'encéphalopathie spongiforme bovine compte tenu de la longue incubation de la MCJ ; dans le département de l'Ain, J. Chatelain (2) a démontré que sept des patients, porteurs d'une mutation, appartenaient à deux familles habitant ce département depuis le 18^e siècle.

L'analyse des facteurs de risque, en France entre 1992-1997, est en cours de réalisation ; l'étude européenne BIOMED1 a été publiée pour la période 1993-1995 [3] : elle démontre qu'il existe une faible association entre le risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob et l'exposition aux animaux. Des conclusions plus évidentes entre l'exposition à la maladie animale et la maladie humaine devraient être apportées par la nouvelle enquête européenne lancée en 1998.

RÉFÉRENCES

- [1] Ruffié A., Delasnerie-Lauprêtre N., Brandel J.P., Jaussent I., Dormont D., Laplanche J.L., Hauw J.J., Richardson S., Alperovitch A. – Incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992 – 1995. *Rev. Epidem. Santé Publ.* 1997 ; 45 : 448-53.
- [2] Chatelain J., Delasnerie-Lauprêtre N., Lemaire M.H., Cathala F., Launay J.M., Laplanche J.L. – Cluster of Creutzfeldt-Jakob disease in France associated with the codon 200 mutation in the prion protein gene. *Eur. J. Neurol.* 1998 ; 5 : 375-9.
- [3] Van Duijn C.M., Delasnerie-Lauprêtre N., Massullo C., Zerr I., De Silva R., Wientjens DPWM., Brandel J.P., Bonavita V., Zeidler M., Alperovitch A., Poser S., Granieri E., Hofman A., Will R.G. – Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-1995. *The Lancet*, 1998 ; 351 : 1081-5.

Du fait de mouvements de protestation des médecins inspecteurs de santé publique et d'autres catégories de personnel du Ministère chargé de la santé, les relevés hebdomadaires de déclarations obligatoires de maladies ne sont pas transmises par les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales.

Dans ces conditions, la publication des données relatives à la situation épidémiologique hebdomadaire des maladies transmissibles est momentanément suspendue.