



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère des Affaires sociales,

de la Santé et de la Ville

Direction générale de la Santé

Épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : p. 237.
 Trichinellose, éclosion de 5 foyers épidémiques en France en décembre 1993 : p. 239.
 Centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles : p. 240.
 Contrôle sanitaire aux frontières : p. 241.

N° 51/1993

27 décembre 1993

LE POINT SUR...

21 JAN 1994

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB

Annick ALPÉROVITCH *, Nicole DELASNERIE-LAUPRÊTRE *, Jean-Philippe BRANDEL *

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (M.C.J.) et, plus généralement, l'ensemble des encéphalopathies spongiformes, suscitent actuellement un intérêt contrastant avec leur extrême rareté chez l'homme. Deux événements indépendants, mais proches dans le temps, justifient cette préoccupation.

C'est en 1986 qu'ont été signalés en Grande-Bretagne les premiers cas d'encéphalopathie spongiforme dans l'espèce bovine, jusque là épargnée par cette maladie. On connaissait par contre, depuis longtemps, l'encéphalopathie spongiforme ovine, la tremblante. L'épidémie bovine continue à s'étendre en Grande-Bretagne. De 662 cas en 1987, le nombre de cas déclarés est passé à 14 692 en 1990 et 35 657 en 1992 ; le nombre cumulé pour la période 1986-mi 1993 est d'environ 100 000 cas, 25 000 troupeaux sont touchés [1].

Le premier cas de M.C.J. chez un enfant traité par hormone de croissance extraite d'hypophyses humaines est survenu en 1985 aux États-Unis [2]. En 1989, le premier cas français a été diagnostiqué.

Il faut souligner que ce n'est pas ce dramatique événement, mais l'encéphalopathie spongiforme bovine, probablement plus préoccupante pour la santé publique, qui a conduit :

1° À la mise en place en France dès 1991, avec une aide de la direction générale de la Santé, d'un réseau national de surveillance épidémiologique de la M.C.J. Ce réseau multidisciplinaire, soutenu par l'I.N.S.E.R.M. pour la période 1992-1994, associe aux épidémiologistes et aux cliniciens (neurologues, psychiatres) des équipes de neuropathologie, de biochimie et de biologie moléculaire ;

2° À l'organisation d'une action concertée européenne (Biomed 1) pour la période 1993-1995 : Risk of Creutzfeldt-Jakob disease in relation to animal spongiform encephalopathies in Europe.

3° À la réglementation de l'usage pharmaceutique de certains dérivés bovins, appliquée dans différents pays européens, dont la France.

L'épidémiologie de la M.C.J. constitue un élément essentiel dans la discussion des problèmes de santé publique soulevés par l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine et la transmission iatrogène de la M.C.J. Certaines connaissances générales sur la M.C.J. sont indispensables pour discuter et interpréter les données épidémiologiques.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob

La M.C.J., décrite pour la première fois en 1920, est dans sa forme typique une démence présénile (âge moyen de début 65 ans environ), d'évolution extrêmement rapide, le décès survenant en quelques mois. Outre cette rapidité d'évolution, elle se distingue de la maladie d'Alzheimer, autre démence frappant cette classe d'âge, par l'existence de signes neurologiques (essentiellement des myoclonies) et électroencéphalographiques permettant de porter un diagnostic clinique de M.C.J. probable.

Le diagnostic de certitude s'appuie sur trois types d'arguments : l'examen neuropathologique, le diagnostic biochimique, la transmission à l'animal.

Les encéphalopathies spongiformes sont des maladies transmissibles. C'est en étudiant le Kuru, encéphalopathie sévissant dans une tribu de Nouvelle-Guinée, que Gajdusek [3] l'a établi. Le Kuru a disparu de cette tribu en même temps que les traditions de cannibalisme dont il résultait. Les cas iatrogènes de M.C.J., sur lesquels nous reviendrons, sont une autre preuve d'une transmission possible. L'expérimentation animale, confirmant l'hypothèse fondée sur l'observation, a établi qu'il existe une barrière d'espèce : la transmission de la maladie est difficile, ou impossible, entre espèces (c'est aux primates que l'on peut transmettre le plus facilement l'encéphalopathie spongiforme humaine).

La probabilité de transmission de la maladie dépend de la voie d'inoculation et de la nature de l'inoculat. Si de très nombreux tissus, du cerveau aux globules blancs, peuvent être contaminants, si de nombreuses voies d'inoculation sont possibles (incluant la voie orale et les injections intramusculaires), c'est par l'injection dans le cerveau de l'animal receveur d'un broyat de tissu cérébral de l'animal (ou de l'homme) malade que la probabilité de transmission de la maladie est la plus grande.

Les encéphalopathies spongiformes sont des maladies transmissibles, mais quel en est l'agent ? Sur sa nature, les hypothèses sont en constante évolution. La première [3] mettait en cause un virus lent. Mais malgré d'intenses recherches, aucun virus de l'encéphalopathie spongiforme n'a été, à ce jour, identifié. L'agent de la maladie résiste d'ailleurs aux procédés classiques d'inactivation des virus. L'hypothèse considérée aujourd'hui comme la plus probable est celle des « protéinaceous infectious agents » ou prions [4]. Une protéine, mise pour la première fois en évidence dans le cerveau de moutons atteints de tremblante (en anglais : scrapie), la protéine PrP^{Sc} semble jouer un rôle essentiel dans la transmission de la maladie. La PrP^{Sc} est une isoforme d'une protéine normale la PrP^C, codée chez l'homme par un gène du chromosome 20, dont on ignore encore le rôle physiologique. La PrP^{Sc} a la même séquence d'acides aminés que la PrP^C. Il s'agit donc d'une modification post-transcriptionnelle (1) de la PrP^C, dont résultent des propriétés permettant de distinguer les deux formes de la protéine (diagnostic biochimique).

Dans les formes sporadiques de la M.C.J., comme dans la tremblante du mouton, on n'observe pas, en règle générale, de mutation du gène de la PrP. Par contre, dans les formes familiales de la M.C.J. on a mis en évidence différentes mutations du gène de la PrP qui semblent avoir un rôle causal dans la survenue de la maladie.

Épidémiologie descriptive de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

L'étude épidémiologique de la M.C.J., repose sur deux sources de données : les services nationaux d'enregistrement des causes de décès et les hôpitaux. Quels que soient les erreurs et les biais inhérents à chacune, ces deux sources conduisent, dans la plupart des pays, à des estimations de l'incidence de l'ordre de 0,5 à 1 pour 10⁶ habitants. Rappelons la très courte durée d'évolution de la maladie, permettant d'estimer l'incidence à partir du taux de mortalité. En France, pour la période 1979-1988, le taux moyen annuel de mortalité par M.C.J. est égal à 0,9/10⁶ habitants. Le réseau I.N.S.E.R.M. basé sur un enregistrement national des cas hospitaliers a recensé 63 cas sporadiques au cours de ses 15 premiers mois de fonctionnement (incidence : 0,8/10⁶ habitants ; âge moyen : 63 ans).

Des taux d'incidence notablement plus élevés ont été rapportés. Ces estimations, reposant sur de très petits nombres de cas, doivent être interprétées de manière critique et prudente. Pour les foyers de Libye et de Tchécoslovaquie, les études génétiques ont montré qu'ils étaient associés à des mutations (causales ?) du gène de la PrP. Il s'agit donc, en quelque sorte, de formes familiales de la maladie liées à l'endogamie de certains isolats de population. Notons ici que les formes familiales, associées à différentes mutations du gène de la PrP représentent 10 à 15 % des cas de M.C.J., dont la majorité (85 à 90 %) est sporadique.

L'explication des taux élevés observés dans d'autres régions (Italie, Amérique du Sud) ne semble pas d'ordre génétique. Ces taux, estimés avec un dénominateur de quelques cas et un dénominateur incertain, n'ont vraisem-

* I.N.S.E.R.M. Unité 360 : « Recherche épidémiologique en neurologie et psychopathologie », 94807 Villejuif Cedex.

(1) C'est-à-dire à une modification intervenant après que l'information codée dans le gène eut été traduite en une séquence d'acides aminés de la protéine.

blement qu'un intérêt anecdotique. Toutefois, compte tenu de notre ignorance des facteurs de risque de la maladie, toute suspicion de foyer mériterait une investigation approfondie. C'est le cas en particulier du foyer rural chilien, à propos duquel on a évoqué une exposition à la tremblante du mouton.

Facteurs de risque de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

L'orientation des recherches sur les facteurs de risque de la M.C.J. est essentiellement liée à la tremblante du mouton et au Kuru. Le risque potentiel des contacts avec des animaux malades a d'abord été étudié en comparant la distribution géographique des troupeaux où la tremblante sévit de façon endémique à celle de la M.C.J. Cette approche, dont les limites sont évidentes, ne conduit pas à suspecter un lien entre les deux maladies.

Quatre petites études cas-témoins ont examiné un ensemble de possibles facteurs de risque alimentaires, incluant la consommation de viande de mouton. Ces études ont mis en évidence une association entre la M.C.J. et la consommation de viande (porc et mouton) et en particulier de viande peu cuite. Notons aussi, résultat en quête d'explication, que dans ces deux études indépendantes, la consommation d'huîtres ou de coquillages était un facteur de risque de M.C.J. [5]. Dans 3 des 4 études, il existait un excès d'antécédents chirurgicaux ou/et traumatiques chez les cas. La critique majeure que l'on doit faire à ces études est l'absence d'« aveugle », l'enquêteur n'ignorant ni le statut de la personne interrogée (un informant) ni l'hypothèse testée.

Quatre études, une centaine de cas au total : autant dire que l'on ne sait rien aujourd'hui des facteurs de risque environnementaux de la M.C.J. D'où l'extrême importance de l'étude cas-témoins en cours dans l'action concertée européenne : 250 à 300 cas doivent être inclus, 30 par an, pendant 3 ans, pour chacune des 3 principales équipes participant au projet (France, Grande-Bretagne, Italie). Il faudra attendre 1996 pour disposer des résultats de cette étude épidémiologique.

Le problème du risque professionnel dans les secteurs d'activité comportant des contacts avec les animaux (fermiers, personnel des abattoirs, bouchers, etc.) et de la santé fait l'objet de débats récurrents. Les observations de M.C.J. survenues chez 1 neuro-chirurgien, et 3 anatomo-pathologistes ne suffisent pas pour suggérer que certaines professions de santé constituent un groupe à risque vis-à-vis de la M.C.J. Mais on ne doit pas ignorer ces observations.

C'est avec encore plus de prudence qu'il faut discuter les faits touchant à la relation entre M.C.J. et contacts avec les animaux. Nous avons déjà évoqué le micro-foyer (consistant en 4 cas) décrit au Chili. Plus frappants, dans le contexte actuel, sont les 2 cas survenus récemment chez des fermiers anglais ayant été directement en contact avec des bovins atteints d'encéphalopathie spongiforme. Nos collègues anglais, devant apporter une réponse rapide à l'inquiétude suscitée par ces 2 cas, nous ont demandé de comparer les proportions d'éleveurs parmi les cas de M.C.J. en France (pays sans encéphalopathie spongiforme bovine) et en Grande-Bretagne. Parmi les 104 cas sporadiques enregistrés à cette date, 6 étaient agriculteurs. Cette proportion ne diffère pas significativement de celle observée en Grande-Bretagne. Mais on atteint là les limites de l'analyse épidémiologique classique et d'autres méthodes, s'inspirant peut-être de celles de la pharmacovigilance, devraient être mises en œuvre pour interpréter ces observations.

Le risque de M.C.J. est très probablement lié à des facteurs génétiques, en rapport avec le polymorphisme du codon 129 du gène de la PrP. C'est un polymorphisme « normal » du gène qui est impliqué dans cette association, et non une mutation comme dans les formes familiales. Le codon 129 définit 2 variantes de la protéine PrP, l'une ayant au site codé une méthionine (m) et l'autre une valine (v). Les individus homozygotes pour le codon 129

(m-m ou v-v) semblent être plus à risque de développer une M.C.J. que les individus hétérozygotes (m-v). On ignore le mécanisme de cette susceptibilité, qui pourrait concerner l'ensemble des cas, qu'ils soient sporadiques ou iatrogènes.

Transmission iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

On a recensé plus de 60 cas de transmission iatrogène de la M.C.J. Près des 3/4, dont 28 cas français, sont imputables à un traitement par hormone de croissance extraite d'hypophyses humaines. 9 cas, ont été associés à une greffe de dure-mère. Les autres cas sont à mettre en rapport avec différents actes médicaux ou chirurgicaux : greffe de cornée, greffe de tympan, traitement par des gonadotrophines d'origine hypophysaire, transmission de la maladie via des électrodes intra-cérébrales contaminées *. Pour tous ces cas, l'imputabilité semble solidement établie. Elle est spéculative et reste à démontrer de façon convaincante pour 4 cas australiens récemment attribués à une transfusion sanguine, ou 3 cas japonais associés à des soins dentaires. Pour l'ensemble des cas iatrogènes, le temps de latence entre la contamination et la survenue de la maladie varie entre 1 an et, au moins, 8 ans.

Les problèmes soulevés par les cas de M.C.J. iatrogènes sont nombreux et importants. L'un relève plus spécifiquement de l'épidémiologie : le contraste apparent entre la rareté de la maladie et le nombre relativement élevé de transmissions iatrogènes. La M.C.J. dans sa description classique, a une symptomatologie très bruyante qui permet de suspecter le diagnostic et donc d'entourer le malade de précautions et d'interdits destinés à éviter la transmission professionnelle ou iatrogène de la maladie. On ne peut jamais totalement éviter négligences ou erreurs, mais compte tenu de la rareté de la maladie, leur « iatrogénicité », en terme de cas imputables à ces erreurs, devrait être faible. Il semble donc raisonnable de se demander si une partie des « cas » à l'origine de ces transmissions iatrogènes n'était pas cliniquement silencieuse ou, du moins, de symptomatologie atypique.

L'expérimentation animale a montré que la protéine PrP anormale s'accumule progressivement dans le cerveau bien avant l'apparition des signes cliniques. L'étude neuropathologique d'une série de 600 cas de maladie d'Alzheimer cliniquement probable, dits non sélectionnés, a identifié 5 M.C.J. parmi les cas. L'ensemble de ces arguments amène à s'interroger sur la prévalence réelle des « maladies à prions » chez l'homme.

RÉFÉRENCES

- [1] COLLEE J.-G. — B.S.E. : stocktaking 1993. — *Lancet*, 1993 ; 342 : 790-93.
- [2] FRADKIN J.-E., SCHONBERGER L.-B., LILLS J.-L. et al. — Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. — *JAMA*, 1991 ; 265 : 880-84.
- [3] GAJDUSEK O.-C. — Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. — *Science*, 1977 ; 197 : 943-60.
- [4] PRUSINER S.-B. — Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. — *Science*, 1982 ; 216 : 136-44.
- [5] WILL R.-G., ESMONDE T.-F.-G., MATTHEWS W.-B. — Creutzfeldt-Jakob disease epidemiology In « Prion diseases of humans and animals ». — Prusiner S., Collinge J., Powell J. and Anderton B eds ; Ellis Horwood, 1992 ; 188-99.

* À l'exception de l'hormone de croissance, aucun autre cas iatrogène n'a été diagnostiqué en France.

LISTE DES CENTRES DE COORDINATION DE LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES

C-CLIN Paris-Nord

Institut biomédical des Cordeliers
15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris
Tél. : (1) 43 29 94 13, fax : (1) 43 25 66 78
Responsables : Prs Brucker, Régner

C-CLIN Sud-Est

Pavillon 1M
Centre hospitalier Lyon-Sud,
69495 Pierre-Bénite
Tél. : 78 86 19 71, fax : 78 50 13 55
Responsables : Prs J. Fabry (Lyon),
Micoud (Grenoble), De Micco (Marseille)

C-CLIN Ouest

Service d'hygiène hospitalière
C.H.U. de Pont-Chaillou
Rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes
Tél. : 99 33 69 57, fax : 99 33 68 88
Responsables : Prs J. Chaperon (Rennes),
Richet (Nantes), Le Coutour (Caen)

C-CLIN Sud-Ouest

Service d'hygiène hospitalière — C.H.U. Pellegrin
Place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux
Tél. : 56 79 53 53, fax : 56 79 55 93
Responsables : Prs J.-C. Labadie (Bordeaux),
Gachie (Bordeaux)

C-CLIN Est

Institut d'hygiène — Faculté de médecine
4, rue Kirschlager, 67085 Strasbourg Cedex
Tél. : 88 25 75 72, fax : 88 36 97 52
Responsables : Prs Bientz (Strasbourg),
Blech (Nancy)