

Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France, de 1998 à 2000

I. Capek et V. Vaillant,
Institut de veille sanitaire
pour le Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées

En France, le nombre de rapports de suspicion de MCJ a augmenté de 1998 à 2000, probablement en raison d'une hausse des demandes de tests biologiques : respectivement 459 en 1998, 590 en 1999 et 823 en 2000. Pour les trois années, la répartition par sexe était similaire, avec un sex ratio (H/F) de 1,05. La proportion de suspicion de cas de moins de 50 ans est restée stable (16 % pour l'ensemble des rapports de 1998 à 2000). Le nombre de cas sporadiques de MCJ, confirmés ou probables, était stable, avec un taux de mortalité de 1,38 pour un million en 1998, 1,56 en 1999, et 1,41 en 2000.

Le réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et des maladies apparentées (syndrome de Gerstmann-Sträussler-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 (vMCJ) liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), les classer par étiologie, en décrire les caractéristiques épidémiologiques et identifier d'éventuels facteurs de risque.

Les partenaires du réseau

Créé en 1992, le réseau de neurologues et de neuropathologistes coordonné par l'Unité 360 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM U 360) a été étoffé par l'apport d'autres partenaires :

- L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) transmet, depuis septembre 1996, les déclarations obligatoires (DO) faites par les médecins aux Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS).

- Le réseau de neuropathologie, coordonné par le laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Salpêtrière de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), harmonise les méthodes neuropathologiques, transmet les résultats des autopsies et des prélèvements et organise la réalisation des autopsies dans le respect des règles éthiques et de sécurité.

- Les laboratoires de biologie et de génétique (service de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital Lariboisière, AP-HP, service de biochimie de l'hôpital Neurologique, Hospices civils de Lyon et laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux) effectuent les recherches de marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (protéine 14-3-3) et les études du gène de la protéine Prion (PrP).

- Le Centre national de référence des Agents transmissibles non conventionnels (CNR des ATNC : laboratoire de neurovirologie du Commissariat à l'énergie atomique) assure la caractérisation des souches au plan moléculaire et éventuellement des inoculations à l'animal.

- Le Centre national de référence des MCJ iatrogènes surveille la survenue de nouveaux cas de MCJ liés au traitement par hormone de croissance extractive.

Le fonctionnement du réseau

Chaque neurologue et chaque partenaire du réseau transmettent à l'U 360 tous les éléments disponibles sur les cas de MCJ dont

Creutzfeldt-Jakob disease and related diseases in France from 1998 to 2000

I. Capek and V. Vaillant,
Institut de Veille Sanitaire
on behalf of the French national Network for the surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease and related diseases

In France, the number of reports of suspected CJD increased from 1998 to 2000, probably due to the increase in the requests for biological tests: respectively 459 in 1998, 590 in 1999, and 823 in 2000. For all three years, the distribution by sex is similar, with a sex ratio (M/F) of 1.05. The proportion of suspected cases aged under 50 remained stable (16% of all reports in 1998–2000). The number of sporadic CJD, confirmed or probable, was stable, with a mortality ratio of 1.38 per one million in 1998, 1.56 in 1999, and 1.41 in 2000.

The French national network for the surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and related diseases (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS), and fatal familial insomnia (FFI)) is aimed at detecting all human cases of transmissible spongiform subacute encephalopathies (TSE), and, more specifically, cases of variant CJD (vCJD) linked to bovine spongiform encephalopathy (BSE). The objectives also include the classification of these diseases by their aetiology, the description of their epidemiological characteristics, and the identification of potential risk factors.

Network partners

Established in 1992, the network of neurologists and neuropathologists is coordinated by Unit 360 of the National Institute for Health and Medical Research, (Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM U360), and has been boosted by the collaboration of additional partners:

- the InVS (Institut national de veille sanitaire) has been sending on the mandatory notifications made by local health departments (Directions départementales des affaires sanitaires et sociales DDASS) since 1996;

- the network of neuropathologists, coordinated by the neuropathology laboratory of the Salpêtrière Hospital - Paris public health hospital, AP-HP (hôpital de la Salpêtrière de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)) standardises neuropathological methods, sends on the results of autopsies and samples, and organises autopsies carried out according to ethical and safety regulations;

- the biology and genetics laboratories (department of biochemistry and molecular biology, Lariboisière Hospital, AP-HP; biochemistry department, Neurological Hospital, Civil Hospital of Lyons; and the virology laboratory of Bordeaux University Hospital (service de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital Lariboisière, AP-HP, service de biochimie de l'hôpital Neurologique, Hospices civils de Lyon et laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux)) undertake the search for markers in cerebrospinal fluid (CSF) (14-3-3 protein) and the study of the prion protein (PrP) gene;

- the national reference centre for non-conventional communicable agents, neurovirology laboratory of the atomic energy Commission (Centre national de référence des Agents transmissibles non conventionnel (CNR des ATNC : laboratoire

Tableau 1 / Table 1

Nombre de notifications de suspicions de MCJ en France par an et par catégories de sources de notification, 1998-2000
Number of CJD suspicion reports in France, by year and by notification category sources, 1998-2000

	1998		1999		2000	
Origine de la première notification Origin of the first notification	Nombre Number	%	Nombre Number	%	Nombre Number	%
Neurologues / Neurologists	28	6.1	26	4.4	7	0.9
Déclarations obligatoires Mandatory notifications	13	2.8	8	1.4	14	1.7
Neuropathologistes Neuropathologists	7	1.5	12	2.0	6	0.7
Laboratoires de biologie/génétique Biology / Genetics Laboratories	385	83.9	526	89.1	767	93.2
CNR des MCJ iatrogènes NRC for iatrogenic CJDs	22	4.8	8	1.4	9	1.1
Autres / Other	4	0.9	10	1.7	20	2.4
Total	459		590		823	

ils ont connaissance. L'U 360 valide et complète les informations puis classe les cas en fonction des caractéristiques cliniques, biologiques, anatomiques et génétiques recueillies.

Les critères de classification sont détaillés dans le tableau en annexe 1.

Principales caractéristiques épidémiologiques

Les signalements

En 1998, le réseau de surveillance a reçu 459 signalements de suspicions de MCJ, 590 en 1999 et 823 en 2000 (tableau 1). Le nombre de notifications de suspicion de MCJ augmente depuis 1998 ; on constate que cela est dû à l'augmentation considérable du nombre de demandes d'examen biologiques, notamment les dosages de protéine 14-3-3. Les laboratoires de biologie effectuant ces dosages sont donc la source principale de premiers signalements de suspicion de MCJ.

Seuls 13 cas en 1998, 8 cas en 1999 et 14 cas en 2000 ont été signalés en premier par la déclaration obligatoire (DO). Cependant, en 1998, 90 suspicions ont fait l'objet d'une DO (19% des suspicions), 87 en 1999 (14%) et 98 en 2000 (12%).

La valeur prédictive positive (VPP) des premiers signalements a varié selon les différentes sources et a évolué dans le temps¹. Celle des laboratoires était la plus basse et régulièrement en baisse. Par ailleurs, en 2000, celle des neurologues a augmenté pendant que celle de la DO baissait (tableau 2).

La répartition par sexe des signalements de MCJ est semblable pendant les trois années considérées : le sexe ratio (homme/ femme) est de 1,05. La proportion de signalements de suspicions chez des personnes de moins ➤

de neurovirologie du Commissariat à l'énergie atomique)) ensures the molecular characterisation of the strains, and also animal inoculations;

- the National Reference Centre for iatrogenic CJD (Centre national de référence des MCJ iatrogènes) monitors the occurrence of new CJD cases associated with human derived growth hormone treatment.

Network functioning

Each neurologist and network partner sends all available information on CJD cases to U360. U360 validates and completes the data, then classifies each case according to the clinical, biological, anatomical and genetic characteristics gathered.

The classification criteria are detailed in appendix 1.

Main epidemiological characteristics

Reporting

The surveillance network received 459 reports of suspected CJD in 1998, 590 in 1999, and 823 in 2000 (Table 1). The number of reports of suspected cases has increased since 1998, probably due to the considerable increase of requests for biological tests, namely the dosage of the 14-3-3 protein. The biological laboratories that carry out these tests are thus the main source of preliminary reports of suspected CJD cases. In 1998, only 13 cases were initially reported by the mandatory notification system. There were 8 in 1999, and 14 in 2000. Meanwhile, in 1998, 90 suspected cases were subject to mandatory notification (19% of all suspected cases), 87 in 1999 (14%), and 98 in 2000 (12%).

The positive predictive value (PPV) of the preliminary reports varied according to different sources, and progressed over time¹. The laboratories' PPV was the lowest, and decreased regularly. Furthermore, in 2000, the PPV given by neurologists increased while the mandatory notification PPV decreased (Table 2).

The distribution by sex of CJD reports is similar ➤

Tableau 2 / Table 2

Valeur prédictive positive des premiers signalements par les différentes sources, France, 1998-2000
Positive predictive value of the first reports by the different sources, France, 1998-2000

	1998	1999	2000
Origine de la première notification / Origin of the first notification			
Neurologues / Neurologists	0.57	0.46	0.63
Déclarations obligatoires Mandatory notifications	0.46	0.63	0.29
Laboratoires de biologie / génétique Biology / genetics laboratories	0.21	0.17	0.14
CNR des MCJ iatrogènes NRC for iatrogenic CJDs	0.64	1.00	0.78

► de 50 ans est stable (16 % de la totalité des signalements de 1998 à 2000). La répartition géographique des notifications de suspicions de MCJ en fonction du département du médecin déclarant est très hétérogène (de 0 à 346 selon les départements sur les trois années cumulées étudiées). Les notifications proviennent surtout des départements ayant un centre hospitalier universitaire comme Paris, Bordeaux, Marseille ou Strasbourg, mais ceux ayant un centre hospitalier régional participent aussi activement au signalement des cas suspects.

Principales caractéristiques des cas de MCJ décédés de 1998 à 2000

Ces données concernent les cas de MCJ classés par année de décès et suivant les critères détaillés dans l'annexe 1.

Classification des cas

Le nombre de cas de MCJ sporadiques, certaines ou probables, est stable avec une mortalité de 1,38 cas pour 1 million d'habitants en 1998, 1,56 en 1999 et 1,41 en 2000. En 2000, un deuxième cas de vMCJ est décédé en France (le premier cas était décédé en 1996, le troisième cas est décédé en 2001 et deux autres cas probables sont vivants au 1^{er} décembre 2001). Le nombre de décès par MCJ dû à l'hormone de croissance extractive reste stable (tableau 3).

Répartition par sexe et âge

Pendant la période étudiée, pour toutes les formes de MCJ confondues, la répartition par sexe est stable avec un sexe-ratio (H/F) de 0,82 ; il en est de même si on ne considère que les MCJ sporadiques pour lesquelles le sexe-ratio est de 0,75. Quelle que soit la forme de MCJ, la proportion des moins de 50 ans est stable sur la période considérée et représente 2% des décès par MCJ sporadique, 25% des décès par MCJ génétique et 100% des décès par MCJ iatrogène.

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

L'incidence moyenne des années 1998 à 2000 par département, est assez hétérogène. La carte suivante (figure 1) montre que 20 départements n'ont pas eu de décès déclarés par MCJ pendant les trois années étudiées, 36 départements ont eu des décès déclarés mais l'incidence annuelle est inférieure à la moyenne nationale (1,44 pour 1 million). Quarante-quatre départements sont au-dessus de la moyenne nationale dont quatre (Meuse, Haute-Saône, Orne, Lozère) ont une incidence supérieure à trois fois la moyenne nationale.

Les examens anatomopathologiques

Le nombre d'autopsies (MCJ et autres diagnostics) effectuées par an est stable : 101 en 1998, 94 en 1999 et 105 en 2000. La répartition géographique des autopsies effectuées en fonction du département des médecins déclarant est très variable. Le plus grand nombre d'autopsies est pratiqué à Paris (26 en 3 ans) ; viennent ensuite les Bouches-du-Rhône et le Rhône (16 à 20 en 3 ans), puis une quinzaine de départements avec 6 à 15 autopsies pendant cette même période. Trente et un départements n'ont pas fait faire d'autopsie pendant ces trois ans parmi lesquels 24 ont fait au

► for all three years studied: sex ratio (male/female) was 1.05. The proportion of reports of suspected cases in those aged under 50 remained stable (16% of all reports from 1998 to 2000).

The geographical distribution of suspected CJD reports according to the district of the reporting physician was very heterogeneous (from 0 to 346 depending on the districts over the three successive years studied).

Notifications came mainly from districts which have a university hospital, such as Paris, Bordeaux, Marseilles or Strasbourg, but those with a regional hospital also actively participated in the reporting of suspected cases.

Main characteristics of CJD deaths from 1998 to 2000

These data concern CJD cases classified by year of death and according to the criteria detailed in appendix 1.

Classification of cases

The number of sporadic CJD cases, confirmed or probable, was stable, with a mortality rate of 1.38 cases per one million population in 1998, 1.56 in 1999, and 1.41 in 2000. In 2000, a second vCJD case died in France (the first case died in 1996, the third in 2001, and two other probable cases were still alive on 1 December 2001). The number of CJD deaths caused by human growth hormone was stable (Table 3).

Distribution by sex and age

During the period studied, the distribution by sex was stable with a sex ratio (M/F) of 0.82 for all forms of CJD. This is the same when we consider only sporadic CJD for which the sex ratio was 0.75. Regardless of the form of CJD, the rate of persons aged under 50 was stable over the studied period and represents 2% of deaths caused by sporadic CJD, 25% of deaths caused by familial CJD and 100% of deaths caused by iatrogenic CJD.

Geographic distribution (by district of residence at the time of death)

The mean incidence from 1998 to 2000 by district is quite heterogeneous. The map shows that 20 districts reported no CJD deaths during the three years studied, and in 36 of the districts which reported deaths, the yearly incidence was lower than the mean national incidence (1.44/1 million). In 44 districts, the yearly incidence was higher than the mean national incidence, and in four of them (Meuse, Haute-Saône, Orne, Lozère) it was three times higher.

Anatomopathological tests

The annual number of autopsies (CJD and other diagnoses) carried out was stable: 101 in 1998, 94 in 1999, and 105 in 2000. The geographical distribution of the autopsies conducted according to the reporting physicians' district varied considerably. The highest number of autopsies was undertaken in Paris (26 in three years), followed by the Bouches du Rhône

Tableau 3 / Table 3 Classification des cas de MCJ par année de décès, France, 1998-2000 Classification of CJD cases by year of death, France, 1998-2000			
	Nombre de décès / Number of deaths		
	1998	1999	2000
MCJ sporadiques certaines ou probables Sporadic confirmed or probable CJDs	81	92	83
VMCJ / vCJD	0	0	1
MCJ génétiques / Genetic CJDs	13	5	6
MCJ iatrogène sauf hormone de croissance Iatrogen CJD except growth hormone	1	0	0
MCJ iatrogène liée à l'hormone de croissance Extractive iatrogen CJD linked to human growth hormone	8	8	9
TOTAL	103	105	99

moins un signalement de suspicion.

Le nombre d'autopsies effectuées peut paraître faible par rapport au nombre de suspicions signalées ; en effet, un nombre élevé de patients signalés comme suspects de MCJ, notamment ceux pour lesquels l'évolution clinique permet déjà d'écarter le diagnostic de MCJ, ne sont pas décédés.

En 1998, 57 (51,4%) des 111 diagnostics cliniques possibles et probables de MCJ ont été confirmés par examen neuropathologique après le décès. En 1999, ce nombre était de 66 (54,5%) pour 121 diagnostics et en 2000, 62 (57,9%) pour 107 diagnostics

Quatorze biopsies cérébrales ont été effectuées pendant les trois années considérées et ont permis de confirmer quatre MCJ sans autopsie et deux biopsies positives ont été confirmées par autopsie². Cependant, huit de ces biopsies cérébrales ont abouti à un autre diagnostic que celui de MCJ, résultats confirmés par autopsie pour au moins deux cas.

La génétique : mutation et codon 129

Les MCJ génétiques ont été confirmées par analyse du gène PRNP : 24 mutations ont été identifiées (l'une porte sur le codon 102, trois sur le codon 178, 13 sur le codon 200, une sur le codon 203, cinq sur le codon 210 et une sur le codon 211). Le codon 129 a été étudié pour 57% des cas de MCJ quelle que soit sa forme. Parmi les 130 cas étudiés de MCJ sporadiques certaines ou probables, 103 (79%) étaient homozygotes, parmi lesquels 78 (76%) étaient de type Met-Met. Parmi les 24 cas de MCJ iatrogènes dus à l'hormone de croissance extractive pour lesquels l'étude du codon 129 a été effectué, 70% étaient homozygotes (77% Met-Met et 23% Val-Val).

Les cas de vMCJ en France de 1996 au 1^{er} décembre 2001

Les cinq cas de vMCJ déclarés en France au 1^{er} décembre 2001 présentent les caractéristiques suivantes : trois cas de vMCJ certains (décédés respectivement en 1996, 2000 et 2001) et deux cas de vMCJ probables (vivants, déclarés en 2001). Il s'agit de trois hommes et trois femmes, dont la médiane des âges lors du décès ou lors de la notification est de 27 ans (entre 18 et 36 ans). Trois personnes résident ou résidaient en Ile de France et deux en province. Tous sont homozygotes pour le codon 129 et ne présentent aucun facteur de risque connu.

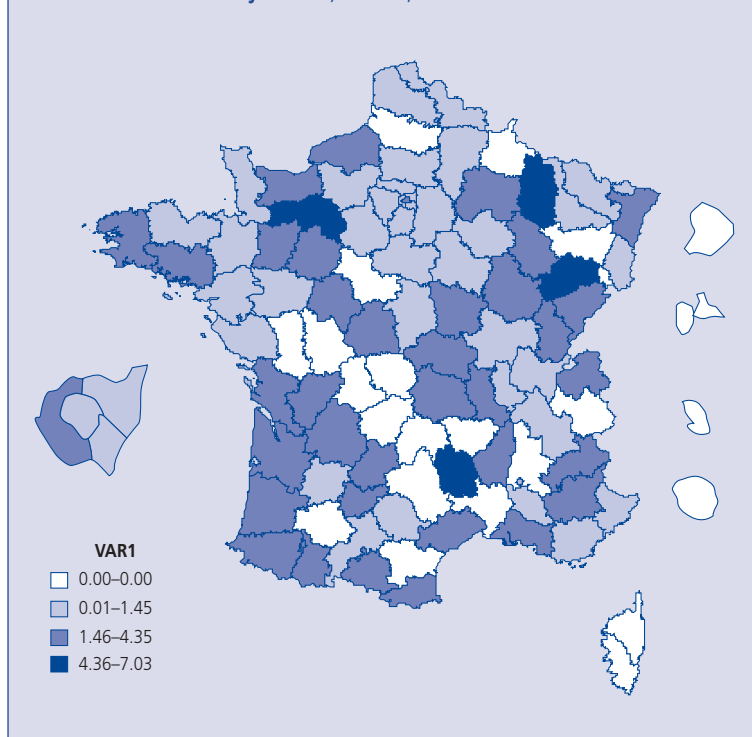
Discussion

Depuis 1992, date du début de la surveillance de la MCJ par l'Unité 360 de l'INSERM, le rapport entre le nombre de MCJ diagnostiquées et le nombre de signalements s'est beaucoup ➤

Figure 1

Incidence moyenne des MCJ par département, France, 1998-2000

Mean CJD incidence by district, France, 1998-2000



and the Rhône (16 to 20 in three years). In 15 districts, between 6 and 15 autopsies were carried out over the same period. In 31 districts, there were no autopsies during those three years, but 24 of these 31 reported at least one suspected case.

The number of autopsies may seem low compared to the number of suspected cases reported. Many of the patients reported as suspected CJD cases are still alive, and the clinical condition of some of these patients has already ruled out a diagnosis of CJD.

In 1998, 57 (51.4%) of the 111 possible and probable clinical diagnoses of CJD were confirmed by neuropathological tests conducted

after the patients' death. In 1999 this number was 66 (54.5%) out of 121 diagnoses, and in 2000, 62 (57.9%) out of 107 diagnoses.

During the three years studied, 14 cerebral biopsies were carried out which allowed the confirmation of four CJD cases without an autopsy, and two positive biopsies were confirmed by autopsy². Eight of those cerebral biopsies, however, led to a diagnosis other than CJD, and these results have been confirmed for at least two cases.

Genetics: mutation and codon 129

Familial CJD was confirmed by PRNP gene tests: 24 mutations were identified (one in codon 102, three in codon 178, 13 in codon 200, one in codon 203, five in codon 210 and one on codon 211). Codon 129 was studied for 57% of CJD cases, regardless of the form. Out of the 130 confirmed or probable CJD cases studied, 103 (79%) were homozygous, with 78 cases (76%) of the Met-Met type. Among the 24 cases of iatrogenic CJD caused by human growth hormone for which the study of codon 129 was carried out, 70% were homozygous (77% Met-Met and 23% Val-Val).

vCJD cases in France from 1996 to 1 December 2001

The five cases of vCJD reported in France as of 1 December 2001 presented the following characteristics: three confirmed cases of vCJD (patients who died in 1996, 2000 and 2001), and two probable cases of vCJD (reported alive in 2001). Three cases were male and two were female (reported alive in 2001). The median age at which they died or were reported was 27 years (between 18 and 36 years old). Three of them live or lived in the Ile de France district and two in other districts. All were homozygous for codon 129 and presented no known risk factor.

modifié passant de 85% en 1993 à 16% en 2000 (1–3). A partir de 1996, date de la description des vMCJ par le Royaume-Uni, le nombre de signalements a fortement augmenté tandis que le nombre de diagnostics de MCJ n'augmentait que très modérément. A titre de comparaison, le nombre de signalements de suspicions de MCJ au Royaume-Uni a beaucoup moins augmenté qu'en France alors que le nombre de cas cumulés de vMCJ y est 20 fois plus élevé (4). Le système de surveillance actuellement en place privilégie la sensibilité du signalement : le suivi des cas permet d'éliminer au fur et à mesure de l'évolution les autres diagnostics, pour aboutir à terme à une classification stricte des cas de MCJ. L'analyse de l'origine de la première notification montre que l'augmentation des signalements reflète l'augmentation de l'utilisation des dosages de protéine 14-3-3 dans le LCR. Or la VPP de cette demande d'examen est faible ; il est nécessaire de mieux cibler les indications de la prescription de ce dosage, en rappelant les conditions de sa spécificité pour le diagnostic de la MCJ et ses limites.

Après une augmentation entre 1993 et 1996, l'évolution de la mortalité par MCJ semble stabilisée. Le système de surveillance a sans doute atteint la meilleure exhaustivité possible. Les résultats de la répartition géographique de la mortalité doivent être considérés avec prudence car, s'agissant de petits effectifs, l'hétérogénéité de cette répartition peut être un effet stochastique.

La proportion de demandes d'autopsies pour des suspicions de MCJ est en baisse entre 1998 et 2000 avec une moyenne annuelle de 16%. Ceci est dû à l'augmentation importante des signalements de suspicions aboutissant en cours d'évolution à un autre diagnostic que celui de MCJ et au nombre élevé de patients signalés comme suspects de MCJ qui ne sont pas décédés. Certes, le nombre d'autopsies est stable, et 51 à 58% des MCJ classées cliniquement possibles ou probables sont confirmées par un examen neuropathologique post mortem. Cependant, ce nombre est encore insuffisant : le refus des familles et les difficultés d'organisation des transports de corps vers un lieu d'autopsie adapté limitent fortement cet examen pourtant capital.

La recherche de mutations du gène PRNP, durant cette période, confirme que la mutation la plus fréquente est celle du codon 200. Parmi les cas de MCJ sporadiques ayant eu une étude du codon 129, la majorité des patients sont homozygotes et surtout Met-Met. Il en est de même pour les patients ayant développé une MCJ après traitement par hormone de croissance extractive. ■

Discussion

Since 1992, when CJD surveillance by Unit 360 of INSERM began, the ratio between the number of cases of CJD diagnosed and the number of reports has changed considerably, from 85% in 1993 to 16% in 2000 (1–3). Since 1996, when vCJD was first identified in the United Kingdom, the number of reports has increased considerably, while the number of CJD diagnoses has increased very slowly. To make a comparison, the number of reports of suspected cases increased in the United Kingdom by a much smaller degree than in France, while the cumulative number of vCJD cases is 20 times higher (4). The current French surveillance system favours the sensitivity of the reporting: as the disease progresses, follow up of the cases allows other diagnoses to be ruled out, so that the system ends up with a strict classification of CJD cases. The analysis of the origin of the first notification shows that the increase in reporting reflects the increase in the dosages of the 14-3-3 protein in CSF. As the positive predictive value of this test is weak, however, the indications for prescribing this dosage should be better specified, keeping in mind the conditions of its specificity for the diagnosis of CJD, and its limitations.

Following an increase between 1993 and 1996, the progression of CJD mortality in France appears to be stable. The surveillance system is probably as exhaustive as it can be made. The results of the geographical distribution of mortality should be considered with caution, as the heterogeneous distribution observed could result from a stochastic effect, given the small group numbers studied.

The proportion of requests for an autopsy of a suspected CJD case decreased between 1998 and 2000, with a yearly mean of 16%. This was due to the significant increase in reports of suspected cases which eventually led to diagnoses other than CJD, and to the high number of patients reported as suspected CJD cases who have not yet died. Nevertheless, the number of autopsies remains stable, and 51% to 58% of CJD cases clinically classified as probable or possible have been confirmed by a post-mortem neuropathological examination. However, this number is still insufficient: families who refuse consent, and the difficulties in transporting bodies to an appropriate autopsy site considerably limit this examination despite its vital importance.

The search for mutations of the PRNP gene over this period confirms that the most frequent mutation involves codon 200. Among sporadic CJD cases which were examined for codon 129, the majority were homozygous, particularly for Met-Met. This is similar for patients who have developed CJD after treatment with human growth hormone. ■

Notes

¹ Proportions de diagnostics de MCJ certaines ou probables parmi les premiers signalements en fonction de la source.

² A noter que la biopsie cérébrale ne doit pas être un examen de confirmation de diagnostic de MCJ : en effet, outre les risques qu'elle comporte et l'absence de bénéfice pour le patient, un résultat négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de MCJ du fait de l'hétérogénéité des lésions et du caractère limité du prélèvement.

³ Proportion of confirmed or probable CJD diagnoses among the first reports according to the source.

⁴ Cerebral biopsy should not be a confirmation examination to diagnose CJD: in addition to the risks it presents and the absence of benefit for the patient, a negative result does not allow a diagnosis of CJD to be ruled out because of the heterogeneity of lesions and the limited power of the sample.

Remerciements / Acknowledgments

Remerciements à tous les participants au réseau sans lesquels ce rapport n'aurait pu exister, et à l'équipe de l'Unité 360 de l'INSERM qui gère au quotidien l'ensemble de ces données / We wish to thank all the network participants without whom this report would not have been possible and the INSERM Unit 36 who runs all the data on a daily basis : Annick Alperovitch (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 Dormont (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), Marta Valenciano (InVS).

References

1. N. Delasnerie-Lauprêtre, D. Salomon, J.P. Brandel, A. Alperovitch, Etude épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France. *BEH* 2. Institut de veille sanitaire. Avril 1999.
2. I. Capek, Les suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes humaines en 1996 et 1997. *BEH* 2. Institut de veille sanitaire. Avril 1999.
3. Institut de veille sanitaire : <http://www.invs.sante.fr>
4. Department of Health, United Kingdom : http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd_stat.htm

Annexe 1 / Appendix 1

Définition des différentes formes de MCJ, Réseau de surveillance des MCJ et maladies apparentées, France, 2001 Definition of the various forms of CJD, Surveillance Network for CJD and related diseases, France, 2001

Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

Certaine : confirmation neuropathologique, et/ou présence de PrP-res en immuno-histochimie ou Western blot, et/ou présence de SAF (scrapie associated fibrils).

Probable : démence progressive, et EEG typique ou présence de protéine 14-3-3 dans le LCR, et au moins 2 des 4 signes cliniques listés ci-dessous :

- myoclonies
- signes pyramidaux ou extra pyramidaux
- signes visuels ou cérébelleux
- mutisme akinétique

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Confirmed: neuropathological confirmation, and/or presence of PrP-res in immuno-histochemistry or Western blot, and/or presence of SAF (scrapie associated fibrils).

Probable: progressive dementia, and typical EEG or presence of 14-3-3 protein in the CSF, and at least 2 of the following 4 clinical symptoms:

- myoclonias
- pyramidal or extrapyramidal signs
- visual or cerebellar signs
- akinetic mutism

Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable et maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable chez un apparenté au premier degré, ou atteinte neuropsychiatrique avec une mutation du gène PRNP.

Familial Creutzfeldt-Jakob disease

Confirmed or probable Creutzfeldt-Jakob disease and confirmed or probable Creutzfeldt-Jakob disease in a direct relative, or neuropsychiatric trouble with mutation of PRNP gene

Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable survenant chez une personne ayant été traitée par hormone de croissance extractive avant 1988.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène autre que liée à l'hormone de croissance extractive

Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable survenant chez une personne ayant eu un traitement pour lequel l'enquête épidémiologique permet d'établir la possibilité de transmission de la maladie.

Iatrogen Creutzfeldt-Jakob disease linked to extractive growth hormone

Confirmed or probable Creutzfeldt-Jakob disease occurring in a patient treated with extractive growth hormone before 1988.

Iatrogen Creutzfeldt-Jakob disease other than the one linked to extractive growth hormone

Confirmed or probable Creutzfeldt-Jakob disease occurring in a patient who had a treatment for which the epidemiological investigation allows to confirm the possibility of the disease being transmitted.

Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)

- 1 - Trouble neuropsychiatrique progressif
- 2 - Durée de la maladie supérieure à 6 mois
- 3 - Pas d'autre diagnostic après les examens de routine
- 4 - Pas d'antécédent iatrogène potentiel
- 5 - Absence d'élément en faveur d'une forme génétique d'ESST
- 6 - Au moins 4 des signes suivants :
 - a) troubles psychiatriques précoces*
 - b) symptômes sensitifs douloureux persistants**
 - c) ataxie
 - d) myoclonie ou chorée ou dystonie
 - e) démence
- 7 - Pas d'anomalie EEG typique du CJD sporadique***
- 8 - Hypersignaux bilatéraux caractéristiques dans les pulvinaux sur l'IRM
- 9 - Présence de PrPres en immunocytochimie ET Western-Blot à la biopsie d'amygdale

vMCJ probable

- 1) En l'absence de biopsie d'amygdale positive, tous les critères de 1 à 8 doivent être présents
- 2) En cas de biopsie d'amygdale positive (critère 9), seuls les caractères de 1 à 5 inclus sont requis.

- * dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire
- ** ceci inclut des douleurs franches et/ou des dysesthésies pénibles
- *** complexes triphasiques généralisés à environ 1 cycle par seconde

Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vMCJ)

- 1 - progressive neuropsychiatric trouble
- 2 - length of the disease longer than 6 months
- 3 - no other diagnosis after routine examinations
- 4 - no history of potential iatrogen
- 5 - absence of evidence in favour of a genetic form of ESST
- 6 - at least 4 of the following symptoms:
 - a) early psychiatric trouble *
 - b) persistent sensitive and painful symptoms **
 - c) ataxia
 - d) myoclonia or chorea or dystonia
 - e) dementia
- 7 - no anomaly for typical EEG of sporadic CJD ***
- 8 - bilateral characteristic hypersignals in the pulvinaux on the MRI
- 9 - presence of PrPres by immunocytochemistry and Western-Blot for tonsils biopsy

Probable vCJD

- 1) In the absence of positive tonsils biopsy, all criteria from 1 to 8 must be present
- 2) In case of positive tonsils biopsy (criterion 9), only characteristics 1 to 5 are required.

- * depression, anxiety, apathy, withdrawn behaviour, delirium
- ** this includes frank pain and/or tough dysesthesias
- *** generalised triphasic complexes at around 1 cycle per second

RAPPORT DE SURVEILLANCE

La tuberculose en Autriche : distribution géographique et tendances, de 1995 à 1999

R. Strauss¹, G. Fülöp², C. Pfeifer³

¹ BMSG (Ministry for Social Security and Generations), Section Public Health, Vienne, Autriche

² ÖBIG (Austrian Health Institute), Vienne, Autriche

³ Institute for Statistics, University of Innsbruck, Autriche

Une étude descriptive des données de surveillance en routine de la tuberculose (TB) a été menée de 1995 à 1999 en Autriche. Les Etats Fédéraux de Vienne et de Haute-Autriche présentaient les incidences annuelles les plus élevées pendant les cinq années étudiées. Cependant, une baisse de l'incidence a généralement été observée pour tous les états, excepté la Carinthie (avec une faible augmentation de 3,2%). Dans les villes de Vienne, Linz, Wels, Salzbourg, Klagenfurt et St-Pölten, ainsi que dans les régions du Tyrol oriental, de ➤

SURVEILLANCE REPORT

Tuberculosis in Austria 1995-99: geographical distribution and trends

R. Strauss¹, G. Fülöp², C. Pfeifer³

¹ Ministry for Social Security and Generations, Section Public Health, Vienna, Austria

² Austrian Health Institute, Vienna, Austria

³ Institute for Statistics, University of Innsbruck, Austria

A descriptive analysis of routine surveillance data on tuberculosis (TB) from 1995 to 1999 was performed in Austria. The federal states of Vienna and Upper Austria showed the highest yearly incidences for all five years. In general, however, a decrease of the yearly incidence was observed for all federal states except for Carinthia (where there was a small increase of 3.2 %). In the cities of Vienna, Linz, Wels, Salzburg, Klagenfurt and St-Pölten, as well as in the regions of Eastern Tyrol, Southern ➤