

Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002

Source : Réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées

Auteurs : Annick Alperovitch (Inserm), Jean-Philippe Brandel (Inserm et cellule nationale de la MCJ), Nicole Delasnerie-Lauprêtre (Inserm), Isabelle Capek (InVS), Dominique Salomon (Inserm), Jean-Jacques Hauw (Inserm), Jean-Louis Laplanche (Hôpital Lariboisière, Paris), A Perret-Liaudet (Hôpital Neurologique, Lyon), Véronique Vaillant (InVS), Hervé Fleury (Hôpital Pellegrin, Bordeaux). Jean-Claude Desenclos (InVS)

Courriel : annick.alperovitch@chups.jussieu.fr

Mots-clés : Creutzfeldt-Jakob, surveillance, incidence.

Les points essentiels :

- de 1992 à 2002, 991 décès dus à une MCJ certaine ou probable ;
- 805 (81,2 %) cas sporadiques ; 91 cas iatrogènes ; 89 cas génétiques et 6 cas vMCJ ;
- augmentation de l'incidence des cas sporadiques après 59 ans ;
- parmi les 91 cas iatrogènes, 80 (88 %) sont liés au traitement par hormone de croissance extractive.

Introduction

L'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dont les premiers cas ont été diagnostiqués au Royaume Uni au milieu des années 80 a conduit à la mise en place d'une surveillance européenne active des maladies à prions humaines (maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et maladies apparentées), s'appuyant sur des registres nationaux. Rappelons que les infections à prions entraînent des maladies dégénératives du système nerveux central (encéphalopathies) subaiguës transmissibles, rapidement et constamment mortelles. On ne dispose aujourd'hui d'aucun traitement susceptible de ralentir l'évolution de la maladie. La transmissibilité de la maladie, largement démontrée expérimentalement, est à l'origine de cas iatrogènes chez l'homme : hormone de croissance [1], greffe de dure mère [1] et, très récemment, possible transmission du vMCJ par le sang [2].

En 1992, le Royaume-Uni et la France ont été les deux premiers pays à organiser une surveillance nationale de la MCJ. La surveillance européenne est actuellement assurée par deux réseaux. EuroCJD, créé en 1993, associe 9 pays européens (Allemagne, Autriche, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie, Suisse), ainsi que le Canada et la Nouvelle-Zélande, pays classés à risque d'ESB faible ou nul ; ce réseau a un double objectif de surveillance et de recherche. Les autres pays européens sont regroupés dans le réseau de surveillance NeuroCJD, créé après l'émergence, en 1996, du nouveau variant de la MCJ (vMCJ) dû à l'agent de l'ESB [3]. Cet article dresse un bilan de la surveillance épidémiologique de la MCJ en France entre 1992 et 2002.

Méthodes

Recensement des suspicions et validation des cas

La configuration actuelle du Réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées, officiellement créé en 2000, est décrite par la figure 1. Ce réseau correspond de fait à un registre. S'appuyant sur un ensemble de sources, le centre coordinateur enregistre toutes les suspicions de MCJ et en assure le suivi selon des procédures standardisées jusqu'à l'obtention d'un diagnostic final. L'utilisation des données nominatives indispensables pour d'une part détecter les doublons et d'autre part suivre les suspicions a fait l'objet d'un avis favorable de la Cnil. La statistique des décès par MCJ est régulièrement mise à jour par le centre coordinateur et transmise à l'InVS (mensuellement) et au centre de surveillance européen (trimestriellement).

Sur les 4 875 suspicions de MCJ enregistrées entre 1992 et 2002, 82 % (N=4 021) provenaient des laboratoires de biologie pratiquant la recherche de la protéine 14.3.3 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ce test a été introduit en 1997 et est très largement utilisé pour investiguer toute suspicion de MCJ. La protéine 14.3.3 n'est pas spécifique de la MCJ et peut être retrouvée dans différentes maladies neurologiques entraînant, comme la MCJ, une mort neuronale importante et rapide. Ce test a néanmoins une sensibilité élevée (94 %) et une bonne spécificité (84 %) dans un tableau clinique évocateur de MCJ et constitue l'un des critères de MCJ sporadique probable [4]. Les autres sources de notification de suspicion sont les services de neurologie, les déclarations transmises par les Ddass à l'InVS et le Centre national de référence des MCJ iatrogènes. Le diagnostic final est établi sur la base des critères du réseau EuroCJD [4] ; ces critères sont périodiquement révisés pour tenir compte des progrès dans le diagnostic clinique de la maladie (test 14.3.3 pour la MCJ sporadique, présence de protéine prion pathologique (PrPres) dans l'amygdale pour le vMCJ [5]). Les cas sont classés en MCJ certaine, probable ou possible ainsi qu'en fonction du type de la MCJ : sporadique, génétique, iatrogène ou nouveau variant (encadré 1). Quelle que soit la forme de la maladie, seul l'examen cérébral post-mortem (disponible dans 58 % des cas) peut apporter la certitude du diagnostic ; pour ce qui est du diagnostic de MCJ probable, des travaux ont montré que sa valeur prédictive positive (VPP : nombre de cas avec confirmation neuropathologique / nombre de cas cliniquement probables) était de 89,6 % [4]. Seuls les cas dont le diagnostic est certain ou probable sont comptabilisés dans les statistiques internationales et inclus dans les recherches sur les facteurs de risque de la MCJ.

Par simplicité de langage, nous parlerons ci-après de l'incidence ou de la mortalité de la MCJ alors que les indicateurs ne peuvent être calculés qu'à partir des cas diagnostiqués de MCJ.

Analyse de la mortalité par MCJ entre 1992 et 2002

Les taux annuels de décès ont été standardisés et leurs variations temporelles en fonction de l'âge et du polymorphisme du codon 129 du gène de la protéine prion ont été modélisées par une régression de Poisson. Plusieurs méthodes, décrites en détail dans un article de Huillard d'Aignaux *et al.*[6] ont été utilisées pour analyser la distribution géographique des cas sporadiques (test de l'homogénéité de la répartition géographique et identification d'éventuelles agrégations de cas (clusters)).

Résultats

Entre 1992 et 2002, 991 décès dus à une MCJ certaine ou probable ont été enregistrés en France (Métropole et Dom-Tom) : 805 cas sporadiques (81,2 %), 91 cas iatrogènes (9,2 %) dont 80 liés au traitement par hormone de croissance extractive, 89 cas génétiques (8,9%) et 6 cas de vMCJ (0,6 %). Le tableau 1 donne la distribution de ces différentes formes en fonction de l'âge, du sexe et du polymorphisme du codon 129 du gène de la protéine prion (méthionine-méthionine (MM), valine-valine(VV) et méthionine-valine(MV)). Le taux annuel moyen de mortalité par MCJ sporadique est pratiquement nul avant l'âge de 40 ans (3 cas enregistrés entre 1992 et 2002) et est très faible entre 40 et 49 ans; c'est entre 70 et 79 ans que la mortalité est maximale (figure 2). Sur l'ensemble de la période, le taux annuel moyen de mortalité par MCJ est de 1,2 par million d'habitants. Comme le montre la figure 3, les taux annuels moyens varient d'un facteur 4 en fonction des régions (approximativement de 0,5 à 2 cas par million d'habitants). La répartition géographique des cas de MCJ en fonction du lieu de résidence au début de la maladie a fait l'objet d'une analyse approfondie, qui n'a pas permis de générer des hypothèses susceptibles d'expliquer son hétérogénéité [6].

L'incidence de la MCJ a progressivement augmenté entre 1992 et 2002, les taux annuels de mortalité standardisés passant de 0,72 à 1,80 par million. Cette augmentation ne touche pas toutes les classes d'âge (Figure 4). L'incidence est restée stable avant 59 ans et a fortement augmenté dans la population plus âgée, évolution qui est statistiquement significative ($p < 0,001$). On observe aussi une variation temporelle des caractéristiques génétiques des cas de MCJ, avec une diminution progressive du génotype MM – qui reste néanmoins le plus fréquent - au profit du génotype VV.

Sous l'influence de différents facteurs (intense communication autour des maladies à prions, mise au point du test 14.3.3, déclaration obligatoire des suspicions), le nombre annuel de suspicions de MCJ a été multiplié par 15 entre 1992 et 2002. Pour la même période, l'augmentation de l'incidence de la MCJ (diagnostic certain ou probable) a été multipliée par 2,5. La valeur prédictive positive (VPP) d'une notification de suspicion a ainsi considérablement diminué passant, pour l'ensemble des formes de MCJ, de 0,72 à 0,12 ; la VPP est encore plus faible pour les formes sporadiques.

Parmi les cas iatrogènes, 88 % sont dus à un traitement par de l'hormone de croissance extractive (hGH). Les lots de hGH dont la probabilité d'avoir été contaminés est la plus grande sont ceux fabriqués entre la mi-1983 et la mi-1985 [7]. L'incidence annuelle de ces cas iatrogènes est restée relativement constante au cours de ces 11 ans de surveillance. Mais les caractéristiques génétiques des cas ont varié au cours du temps, le polymorphisme du codon 129 du gène de la protéine prion influençant la durée d'incubation de la maladie, plus courte chez les homozygotes (MM ou VV) que chez les hétérozygotes [7].

Environ 10 % des cas enregistrés entre 1992 et 2002 étaient génétiques : 76 MCJ, 7 syndromes de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et 6 cas d'insomnie fatale familiale. Parmi les patients présentant un phénotype de MCJ, 50 étaient porteurs de la mutation E200K et 8 de la mutation D178N-129Val. Vingt-deux (44 %) patients porteurs de E200K appartenaient à des familles originaires d'Afrique du Nord, observation qui confirme la fréquence de la mutation 200 dans ces populations.

Les 6 cas de vMCJ survenus entre 1996 et 2002 ont des caractéristiques similaires à celles des cas britanniques : adultes jeunes, biopsie d'amygdale positive pour les 5 cas où elle a été pratiquée, homozygotes méthionine.

Discussion

Une étroite collaboration entre chercheurs, cliniciens et responsables de la veille sanitaire a permis de mettre en place en France un réseau qui assure de manière efficace la surveillance épidémiologique des MCJ et a contribué au développement de recherches épidémiologiques, cliniques et biologiques.

La première explication de l'augmentation régulière de l'incidence de la MCJ sporadique est la mise en place d'une surveillance active. Les deux crises "de la vache folle" (1996 et 2000) et la mise au point du test 14.3.3 (1997) ont vraisemblablement aussi contribué à une meilleure identification des cas, en particulier chez les personnes les plus âgées. Cette augmentation a d'ailleurs été observée dans tous les pays du réseau de surveillance active EuroCJD [8]. Si ces explications sont les bonnes, on attend une stabilisation de l'incidence ; cette tendance s'est amorcée entre 2001 et 2002, mais demande à être confirmée sur une plus longue période. Outre les cas âgés, la surveillance active a pu aussi contribuer à la détection de formes moins typiques, comme le suggère la diminution de la fréquence du génotype MM (correspondant aux formes cliniques les plus classiques) au profit du génotype MV.

Augmentation régulière de l'incidence de la MCJ sporadique, poursuite de l'épidémie de MCJ iatrogène due à l'hormone de croissance extractive, survenue de cas de vMCJ : ces éléments incitent à maintenir une surveillance active de la MCJ en France.

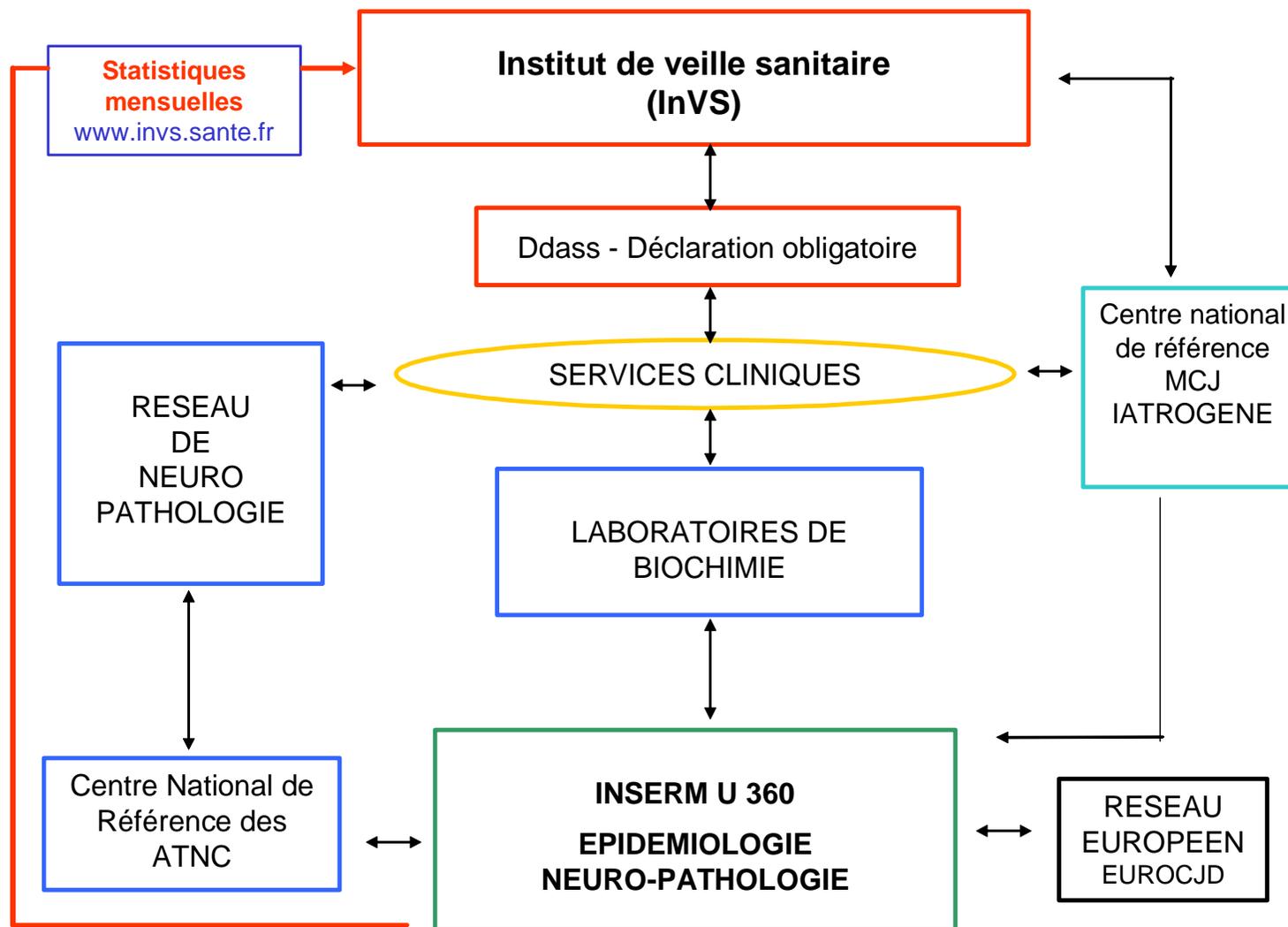
Le comité de pilotage du RNS-MCJ remercie tous les médecins, et notamment les neurologues et les neuropathologistes, qui, en signalant les cas ont permis le recueil des données à partir duquel ce rapport est élaboré.

Références

1. Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55:1075-1081
2. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al; Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363:417-421
3. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-925
4. Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al; Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000; 54:1095-1099.
5. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353:183-189.
6. Huillard d'Aignaux J, Cousens SN, Delasnerie-Lauprêtre N, et al. Analysis of the geographical distribution of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France between 1992 and 1998. *Int J Epidemiol* 2002; 31:490-5.
7. Huillard d'Aignaux J, Coastagliola D, Maccario J, et al. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology* 1999; 53: 1197-1201
8. Will RG, Alperovitch A, Poser S, et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries. *Ann Neurol* 1998; 43: 763-767.

Figure 1 - Schéma du fonctionnement du réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France – 1992-2000



Encadré 1 - Définition des différentes formes de MCJ

Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France – 1992-2000

| MCJ sporadique | VMCJ |
|---|---|
| <p>Définie : confirmation neuropathologique ou immunocytochimique</p> <p>Probable : - soit I + 2 de II + III - soit possible + 14-3-3 positive</p> <p>Possible : I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans</p> <p><i>I</i> <i>démence rapidement progressive</i></p> <p><i>II</i> <i>A myoclonies</i> <i>B anomalies visuelles ou cérébelleuses</i> <i>C syndrome pyramidal ou extrapyramidal</i> <i>D mutisme akinétique</i></p> <p><i>III</i> <i>EEG typique</i></p> | <p>Défini : IA et preuve neuropathologique de vMCJ</p> <p>Probable : - soit I et 4/5 de II et IIIA et IIIB - soit I et IVA</p> <p>Possible : I et 4/5 de II et IIIA</p> <p>****</p> <p>I - <i>A</i> trouble neuropsychiatrique progressif <i>B</i> durée de la maladie > 6 mois <i>C</i> les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic <i>D</i> pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle <i>E</i> pas d'argument pour une forme familiale de MCJ</p> <p>II - <i>A</i> symptômes psychiatriques précoces <i>a</i> <i>B</i> symptômes sensitifs douloureux persistants <i>b</i> <i>C</i> ataxie <i>D</i> myoclonies ou chorée ou dystonie <i>E</i> démence</p> <p>III - <i>A</i> pas d'EEG typique de MCJ sporadique <i>c</i> (ou pas d'EEG disponible) <i>B</i> "signe du pulvinar" bilatéral sur l'IRM</p> <p>IV - <i>A</i> biopsie d'amygdale positive <i>d</i></p> <p>—</p> <p><i>a</i> - <i>dépression, anxiété, apathie, retrait, illusions</i> <i>b</i> - <i>inclue des douleurs franches ou des dysesthésies</i> <i>c</i> - <i>complexes triphasiques périodiques généralisé a environ 1 cycle /seconde</i> <i>d</i> - <i>la biopsie d'amygdale n'est pas recommandée en routine, ni en cas d'anomalies typiques de MCJ sporadique mais peut être utile dans les cas où les symptômes cliniques sont compatibles avec une vMCJ sans "signe du pulvinar" bilatéral sur l'IRM</i> <i>e</i> - <i>spongiose et dépôts de PrP étendus avec des plaques florides dans le cortex cérébral et le cervelet</i></p> |
| <p>MCJ par transmission accidentelle</p> <p>Définie : MCJ définie avec un facteur de risque iatrogène reconnu</p> <p>Probable : - soit syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire - soit MCJ probable avec un facteur de risque iatrogène reconnu (greffe de dure-mère humaine, greffe de cornée ou exposition à des instruments de neurochirurgie provenant d'un patient atteint de maladie à prion humaine définie ou probable)</p> | |
| <p>MCJ génétique</p> <p>Définie : - soit MCJ définie + MCJ définie ou probable chez un apparenté du 1er degré - soit MCJ définie avec une mutation pathogène de PRNP</p> <p>Probable : - soit trouble neuropsychiatrique progressif + MCJ définie ou probable chez un apparenté du 1er degré - soit trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène de PRNP</p> | |

Tableau 1 - Caractéristiques générales des différentes formes de maladie de Creutzfeldt-Jakob.
 Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France – 1992-2002.

| Type MCJ | N | Age moyen (intervalle) | % hommes | Génotype (%) | | |
|------------|-----|---------------------------|----------|--------------|----|----|
| | | | | MM | VV | MV |
| Sporadique | 805 | 68,4 (24-90) | 45 | 64 | 19 | 17 |
| Génétique | 89 | 59,7 (19-84) | 54 | 67 | 11 | 22 |
| iatrogène | | | | | | |
| hGH | 80 | 26,0 (11-37) | 75 | 61 | 21 | 18 |
| Dure-mère | 11 | 52,4 (25-74) | 54 | 45 | 22 | 33 |
| vMCJ | 6 | 30,3 (20-37) | 67 | 100 | | |

Figure 2 - Mortalité par MCJ sporadique: taux annuel moyen par âge entre 1992 et 2002.
Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France – 1992-2002.

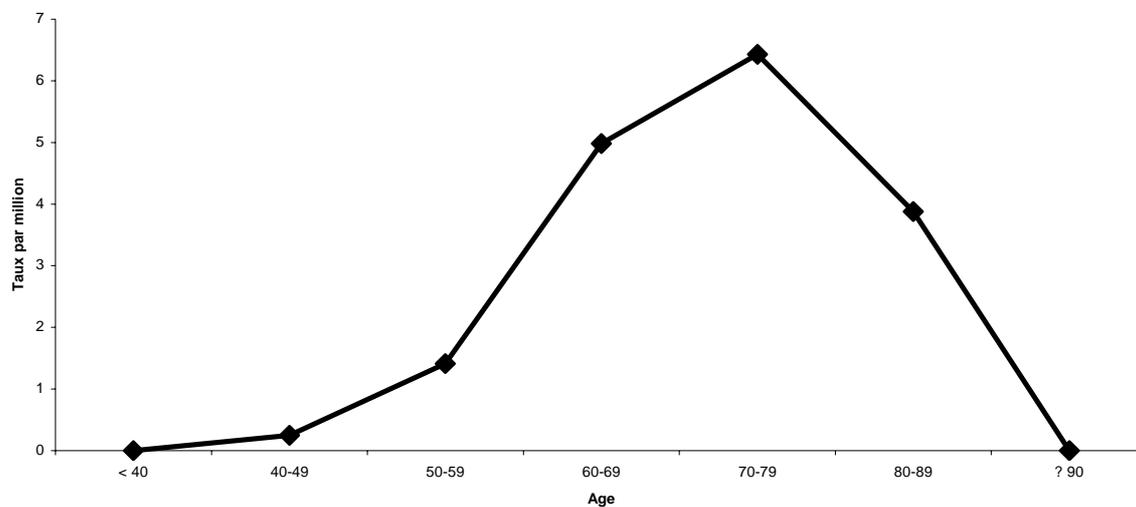


Figure 3 - Répartition par région des taux annuels moyens de MCJ sporadiques de 1992 à 2002.
 Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France – 1992-2002.

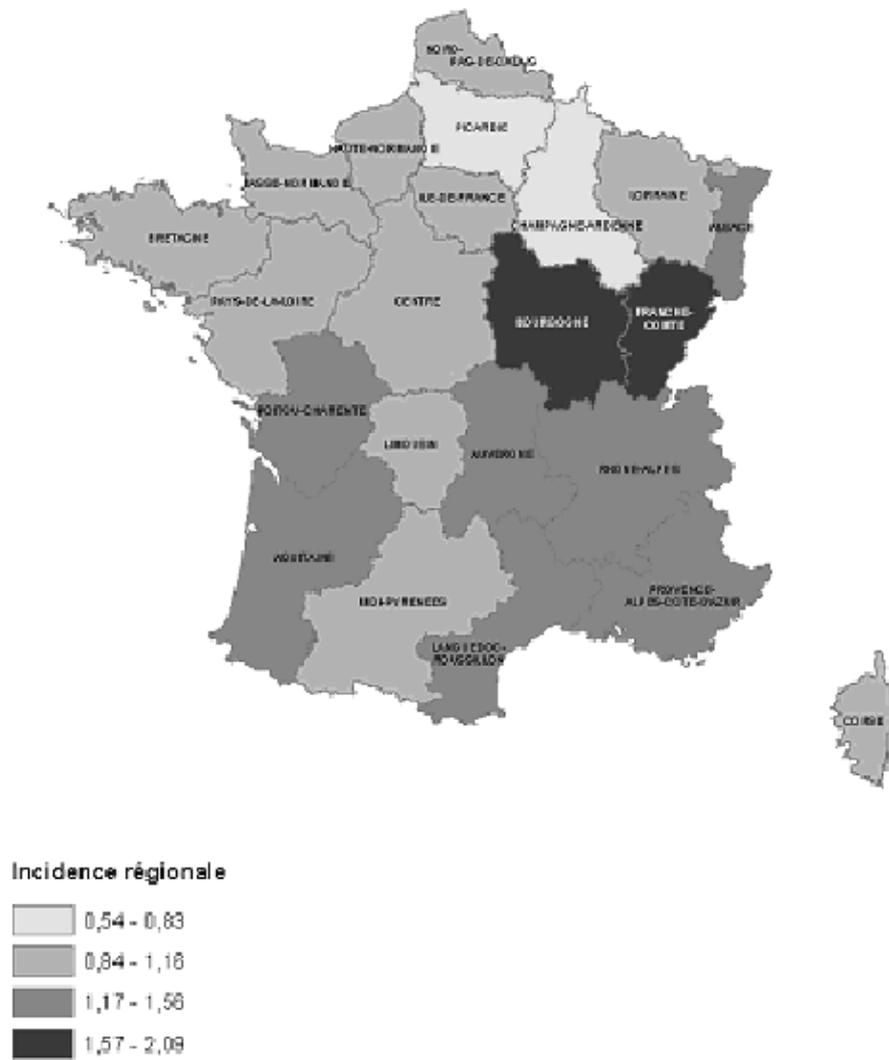


Figure 4 - Evolution de la mortalité par âge par classe d'âge entre 1992 et 2002.
 Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France – 1992-2002.

