



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

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

OBJECTIFS – MODALITÉS DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE

Les objectifs du réseau de surveillance

Le réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et des maladies apparentées (syndrome de Gertsman-Straussler-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 (v-MCJ) 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 U360) 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 Centre hospitalier universitaire 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 conventionnel (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'U360 tous les éléments disponibles sur les cas de MCJ dont ils ont connaissance. L'U360 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 suspicion de MCJ, 590 en 1999 et 823 en 2000 (tableau 1).

Le nombre de notifications de suspicion de MCJ augmente depuis 1998 ; 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 %).

Tableau 1

Origine de la première notification	1998		1999		2000	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Neurologues	28	6,1	26	4,4	7	0,9
Déclarations obligatoires	13	2,8	8	1,4	14	1,7
Neuropathologistes	7	1,5	12	2,0	6	0,7
Laboratoires de biologie / génétique	385	83,9	526	89,1	767	93,2
CNR des MCJ iatrogènes	22	4,8	8	1,4	9	1,1
Autres	4	0,9	10	1,7	20	2,4
Total	459		590		823	

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).

Tableau 2

Origine de la première notification	1998	1999	2000
Neurologues	0,57	0,46	0,63
Déclarations obligatoires	0,46	0,63	0,29
Laboratoires de biologie / génétique	0,21	0,17	0,14
CNR des MCJ iatrogènes	0,64	1,00	0,78

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 suspicion chez des personnes de moins de 50 ans est stable (16 % de la totalité des signalements de 1998 à 2000).

La répartition géographique des notifications de suspicion 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).

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

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 un million d'habitants en 1998, 1,56 en 1999 et 1,41 en 2000 (population France entière : projections Omphale, hypothèse 1.8, mise à jour en 1994). En 2000, un deuxième cas de v-MCJ 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).

Tableau 3

Classification des cas de MCJ par année de décès, France, 1998-2000

	Nombre de décès		
	1998	1999	2000
MCJ sporadiques certaines ou probables	81	92	83
v-MCJ	0	0	1
MCJ génétiques	13	5	6
MCJ iatrogènes sauf hormone de croissance	1	0	0
MCJ iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive	8	8	9
Total	103	105	99

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.

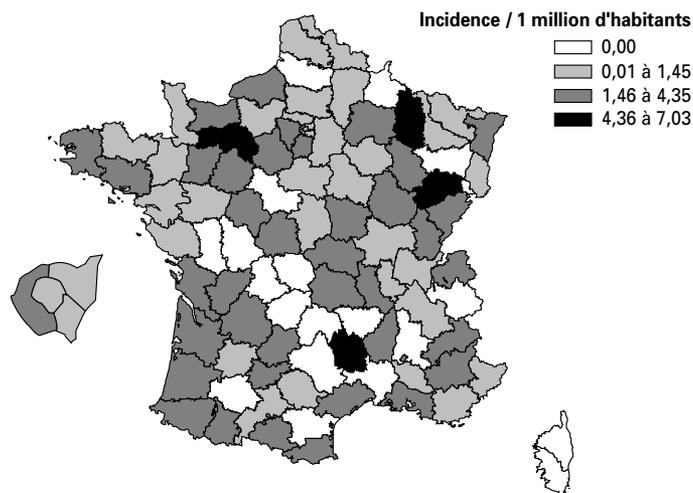
Quelle que soit la forme de MCJ, la proportion des moins de 50 ans est stable sur la période considérée et représente 2 % des décès par MCJ sporadique, 25 % des décès par MCJ génétique et 100 % des décès par MCJ iatrogène.

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 un million). Quarante-quatre départements sont au-dessus de la moyenne nationale dont 4 (Meuse, Haute-Saône, Orne, Lozère) ont une incidence supérieure à trois fois la moyenne nationale.

Figure 1

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



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 trois ans) ; viennent ensuite les Bouches-du-Rhône et le Rhône (16 à 20 en trois ans), puis une quinzaine de départements avec 6 à 15 autopsies pendant cette même période. Trente et un départements n'ont pas fait d'autopsie pendant ces trois ans parmi lesquels 24 ont fait au 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.

Pendant les trois années à considérer, 14 biopsies cérébrales ont été effectuées qui ont permis de confirmer 4 MCJ sans autopsie et 2 biopsies positives ont été confirmées par autopsie². Cependant 8 de ces biopsies cérébrales ont abouti à un autre diagnostic que celui de MCJ, résultats confirmés par autopsie pour au moins 2 cas.

La génétique : mutation et codon 129

Les MCJ génétiques ont été confirmées par analyse du gène PRNP : 24 mutations ont été identifiées (1 porte sur le codon 102, 3 sur le codon 178, 13 sur le codon 200, une sur le codon 203, 5 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 de MCJ sporadiques certaines ou probables qui ont été étudiés, 103 (79 %) étaient homozygotes, parmi lesquels 78 (76 %) étaient 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 effectuée, 70 % étaient homozygotes (77 % Met-Met et 23 % Val-Val).

Les cas de v-MCJ en France de 1996 au 1^{er} décembre 2001

Les 5 cas de v-MCJ déclarés en France au 1^{er} décembre 2001 présentent les caractéristiques suivantes : 3 cas de v-MCJ certains (décédés respectivement en 1996, 2000 et 2001) et 2 cas de v-MCJ probables (vivants, déclarés en 2001). Il s'agit de 3 hommes et 2 femmes, dont la médiane des âges lors du décès ou lors de la notification est de 27 ans (entre 18 et 36 ans), 3 personnes résident ou résidaient en Ile-de-France et 2 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 modifié passant de 85 % en 1993 à 16 % en 2000 [1-2-3]. A partir de 1996, date de la description des v-MCJ 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 suspicion de MCJ au Royaume-Uni a beaucoup moins augmenté qu'en France alors que le nombre de cas cumulés de v-MCJ 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 valeur prédictive positive 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.

² À 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.

La proportion de demandes d'autopsie pour des suspicions de MCJ a baissé entre 1998 et 2000 avec une moyenne annuelle de 16 %. Ceci est dû à l'augmentation importante des signalements de suspicion 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.

RÉFÉRENCES

- [1] N. Delasnerie-Lauprêtre, D. Salomon, J.P. Brandel, A. Alperovitch. Etude épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France. *BEH* 34, 1999
- [2] I. Capek. Les suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes humaines en 1996 et 1997. *BEH* 34, 1999

[3] Site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>

[4] Department of Health, United Kingdom : http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd_stat.htm

Remerciements à tous les participants au réseau sans lesquels ce rapport ne pourrait exister et à l'équipe de l'Unité 360 de l'Inserm qui gère au quotidien l'ensemble des données.

* **Les membres du comité de pilotage du Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées sont :** 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).

Annexe 1 : Définition des différentes formes de MCJ, Réseau de surveillance des MCJ et maladies apparentées, 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 : démente 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 visuels ou cérébelleux
- signes pyramidaux ou extra pyramidaux
- mutisme akinétique

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.

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.

Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ)

- 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) démente
- 7 - Pas d'anomalie EEG typique du CJD sporadique***
- 8 - Hypersignaux bilatéraux caractéristiques dans les pulvins sur l'IRM
- 9 - Présence de PrPres en immunocytochimie ET Western-Blot à la biopsie d'amygdale

v-MCJ 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 inclus des douleurs franches et/ou des dysesthésies pénibles

*** Complexes triphasiques généralisés à environ 1 cycle par seconde

XVIII^e Journées scientifiques ÉPITER

Fondation Mérieux, Veyrier-du-Lac (74), France

Vendredi 27 septembre 2002

- 8h45 – 09h00 Ouverture des Journées
 9h00 – 10h00 Session de communications orales
 10h00 – 10h15 Présentation des posters
 10h15 – 10h30 Pause
 10h30 – 11h30 Table ronde : **L'élaboration d'une décision en santé publique**
 Modérateur : *Michel Jouan*
 Intervenants : *Dominique Salmon, Olivier Borraz*
 11h30 – 12h15 Conclusion et conférence de l'invité d'honneur, *Jean-François Girard* : **Prise de décision en santé publique**
 12h15 – 13h15 Déjeuner
 13h15 – 14h45 Atelier : **Cohorte**
 Modérateur : *Louis-Rachid Salmi*
 Intervenants : *Charlotte Lewden, Marc Colonna*
 14h45 – 15h45 Visite des posters
 15h45 – 16h15 Pause

- 16h15 – 17h30 Session de communications orales
 17h30 – 20h00 Assemblée générale d'ÉPITER
 20h00 Soirée dansante

Samedi 28 septembre 2002

- 8h30 – 10h30 Session de communications orales
 10h30 – 10h45 Pause
 10h45 – 11h45 Table ronde : **Epidémiologie en médecine du travail, utilisation des données d'entreprise : intérêt, éthique, faisabilité**
 Modérateurs : *Marcel Goldberg, Régis de Gaudemaris*
 Intervenants : *Francis Derrienic, Pierre Dell'Accio*
 11h45 – 13h00 Session de communications orales
 13h00 – 14h00 Déjeuner

Renseignements et informations :

Tél. : (33) 01 43 96 65 08 Fax : (33) 01 43 96 65 18

E-mail : epiter@epiter.org Site : www.epiter.org