



SITUATION EN FRANCE

INCIDENCE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB EN FRANCE

Janvier 1992-Mai 1996

Groupe de recherche épidémiologique sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob :

A. Alperovitch*, J.-B. Brandel*, J. Chatelain****, N. Delasnerie-Lauprêtre*, J.-P. Deslys**, D. Dormont**, J.-J. Hauw***, J.-L. Laplanche***, V. Sazdovitch***

Depuis 1992, un grand nombre d'équipes de neurologues et de neuropathologistes (environ 250) collaborent à une étude de l'incidence et des facteurs de risque de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) en France. Tout patient dont le tableau clinique conduit à évoquer ce diagnostic est notifié, à l'unité INSERM 360 ou à l'un des laboratoires participant au réseau de recherche épidémiologique sur la MCJ. On dispose, grâce à cette étude, d'un registre de MCJ.

Des contacts étroits entre les équipes de cliniciens et de chercheurs permettent de recueillir les informations nécessaires pour classer chaque cas selon les critères de diagnostic de MCJ actuellement en vigueur (critères de Masters [1]). La définition des MCJ possibles et celle des MCJ probables est clinique, basée sur l'association d'une démence et de signes neurologiques pour la MCJ possible (au moins 3), d'une démence, de signes neurologiques (au moins 2) et d'un électroencéphalogramme caractéristique pour la MCJ probable. Le diagnostic de MCJ certaine repose sur l'examen neuropathologique du cerveau ou sur la mise en évidence dans le cerveau d'une accumulation de la protéine PrP^{sc}.

Un entretien avec la famille a pour objectif d'évaluer les facteurs de risques potentiels de MCJ, incluant les antécédents médicaux et chirurgicaux, les habitudes alimentaires, les expositions professionnelles. Le protocole prévoit aussi l'étude du gène de la PrP (diagnostic des formes génétiques) et l'examen neuropathologique et biochimique du cerveau.

En raison de la rareté de la maladie, certains neurologues peuvent rester plusieurs mois, voire plusieurs années, sans observer un cas de MCJ. Aussi, pour maintenir la vigilance de ce réseau, des informations sur l'épidémiologie de la MCJ en France sont adressées, environ une fois par an, à l'ensemble des équipes. Une organisation identique, ou voisine, existe en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, permettant de comparer l'incidence de la MCJ dans ces pays réunis dans une action concertée du programme européen BIOMED 1 [2] [3]. Il est difficile d'évaluer exactement l'exhaustivité de ces registres; pour la France, différentes confrontations indiquent que l'exhaustivité du recensement est globalement satisfaisante, mais moins complète pour les cas les plus âgés (> 70 ans) que pour les cas les plus jeunes. La comparaison des taux d'incidence suggère que les procédures de recensement des cas ont la même efficacité dans les cinq pays. Cette collaboration européenne sur la MCJ sera étendue à d'autres pays dans le programme de recherche BIOMED 2 qui débutera en janvier 1997.

Une nouvelle forme de MCJ (N-MCJ), dont 14 cas, à ce jour, ont été déclarés par le Royaume-Uni [4] et 1 par la France [5], pourrait être due à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Face aux questions soulevées par cette hypothèse, il est important d'analyser régulièrement les données sur l'incidence de la MCJ dans les différents pays. Nous rappellerons ici quelques éléments permettant d'interpréter ces données.

1. La date d'incidence est la date du début des troubles. Dans la forme habituelle, d'évolution rapide, l'intervalle entre le début des troubles et la première consultation ou hospitalisation est court, quelques semaines ou un petit nombre de mois. Dans certaines formes, et en particulier dans la N-MCJ, la phase prodromique est beaucoup plus longue. Ainsi des MCJ diagnostiquées en 1996 peuvent avoir commencé en 1995, en 1994, ou encore plus tôt.

Au cours de l'année N, on est donc amené à mettre continuellement à jour les données d'incidence des années N-1, N-2, etc.

2. La notification a lieu à un stade d'évolution de la maladie variable. Si elle est précoce, la MCJ n'est qu'une hypothèse parmi d'autres, et l'évolution peut conduire à exclure, plus ou moins rapidement, ce diagnostic.

D'autres cliniciens préfèrent attendre pour notifier un cas que le tableau clinique soit plus évocateur et que les diagnostics différentiels aient été écartés. 2 des signes les plus caractéristiques, les myoclonies et les pointes ondes pseudopériodiques sur l'électroencéphalogramme n'apparaissent parfois qu'à un stade avancé de la maladie.

La notification peut donc concerner un cas probable, un cas possible ou un cas pour lequel la MCJ n'est que l'un des diagnostics différentiels envisagés.

3. Le diagnostic clinique final, au stade terminal de la maladie, peut être MCJ probable ou MCJ possible. Les cas possibles ne sont pas inclus dans le calcul de l'incidence de la maladie, en particulier dans les taux comparatifs des différents pays européens. Si un examen autopsique a été pratiqué, permettant un diagnostic neuropathologique ou biochimique, un cas cliniquement possible peut être ultérieurement classé MCJ certaine, au vu du résultat de cet examen. Il est alors réintégré dans la statistique d'incidence de l'année correspondant au début des symptômes.

4. On peut établir le diagnostic avant le décès du patient dans les cas suivants : diagnostic neuropathologique reposant sur une biopsie cérébrale, présence de certaines mutations du gène de la PrP (formes génétiques), adulte jeune ayant été traité par l'hormone de croissance extractive. Il est toutefois important de souligner qu'une biopsie cérébrale ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic de MCJ. Les réserves sur la biopsie cérébrale sont encore plus grandes lorsqu'il s'agit de définir la forme de la maladie, et en particulier la N-MCJ. La recherche de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien pourrait constituer dans l'avenir un outil intéressant d'aide au diagnostic pré-mortem [6].

En ce qui concerne les formes génétiques, la liste des mutations, insertions, délétions du gène de la PrP s'accroît continuellement. Il n'est pas sûr que toutes aient un rôle causal dans la survenue de la MCJ. Il ne faut donc pas conclure trop hâtivement à l'origine génétique d'un cas.

5. Le diagnostic de la nouvelle forme de la MCJ impose un examen neuropathologique complet. Chez certains cas de N-MCJ observés au Royaume-Uni, le diagnostic n'avait pu être établi par la biopsie cérébrale. En l'état actuel de nos connaissances, la clinique permet de faire le diagnostic de MCJ probable, mais pas de N-MCJ probable. Les symptômes cliniques et l'évolution de cette nouvelle forme, même s'ils peuvent être évocateurs, ne sont absolument pas pathognomoniques. En outre, il est trop tôt pour exclure que des patients plus âgés ou plus jeunes que les quinze cas observés puissent présenter un tableau clinique différent. **Le diagnostic de N-MCJ repose donc actuellement exclusivement sur la neuropathologie.**

* INSERM U360.

** CEA.

*** INSERM U360 et laboratoire de neuropathologie, hôpital La Salpêtrière.

**** Hôpital Lariboisière;

Tableau 1. - Incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France (Janvier 1992-mai 1992)

Année de notification	Année de début										Total
	1992		1993		1994		1995		Mai 1996		
	C + Pr (1)	Po (2)	C + Pr	Po	C + Pr	Po	C + Pr	Po	C + Pr	Po	
1992	30	4	-	-	-	-	-	-	-	-	34
1993	17	2	20	2	-	-	-	-	-	-	41
1994	1	0	21	4	38	3	-	-	-	-	67
1995	0	1	1	4	18	4	40	8	-	-	76
1996	2	1	3	1	4	4	22	7	24	11	79
Total	50	8	45	11	60	11	62	15	24	11	
Incidence par 1 000 000	0,86		0,78		1,04		1,07		1,03 (3)		

- (1) Maladie de Creutzfeldt-Jakob certaine ou probable.
 (2) Maladie de Creutzfeldt-Jakob possible.
 (3) Estimation de l'incidence annuelle.

Le tableau 1 décrit l'incidence de la MCJ en France (cas imputables à l'hormone de croissance exclus) entre janvier 1992 et mai 1996. Les taux d'incidence sont plus élevés en 1994-1995 qu'en 1992-1993. Cette évolution est probablement due à l'amélioration progressive de l'exhaustivité du recensement; elle pourrait aussi être partiellement expliquée par un raccourcissement du délai entre le début de la maladie et la notification. Les cas possibles - qui ne sont pas inclus dans le calcul de l'incidence - représentent 15 % de la totalité des cas.

Ce tableau illustre certains points évoqués précédemment. Pour 60 % des cas environ, année de début et année de notification coïncident. Cette proportion est cohérente avec la durée d'évolution moyenne de la maladie (5-6 mois). Ainsi, 60 % des MCJ certaines ou probables dont les premiers signes sont apparus en 1992 ont été notifiés en 1992, 34 % en 1993, et trois cas (6 %) d'évolution lente entre 1994 et 1996. Sur les 76 MCJ notifiées en 1995, 63 % étaient des cas incidents de l'année en cours et 37 % des années antérieures.

Toutes les colonnes de ce tableau, sauf peut-être la colonne 1992, vont évoluer dans les mois à venir. En particulier, parmi les cas incidents de 1995, certaines de MCJ possibles (n = 15), pour lesquelles un examen neuropathologique est en cours, deviendront des MCJ certaines dans quelques semaines ou mois. Il faudra donc recalculer le taux d'incidence pour 1995.

Le tableau 2 décrit la répartition par âge des cas certains ou probables, en fonction du type étiologique : sporadique (dont N-MCJ), génétique, iatrogène. Le seul cas sporadique certain de moins de 30 ans correspond à la nouvelle forme de la MCJ. La première colonne du tableau indique la répartition par âge des vingt-neuf cas en cours d'investigation au 30 septembre 1996. Des cas en cours d'investigation correspondent à l'ensemble des suspicions de MCJ, et pas seulement aux cas possibles selon les critères de Masters qui doivent présenter une démence et au moins trois signes neurologiques (myoclonies, signes cérébelleux, signes extra-pyramidaux, etc.), alors que la suspicion peut reposer sur des troubles plus discrets. L'évolution clinique et les résultats des investigations permettront dans les semaines ou mois à venir de confirmer ou d'écarter la suspicion de MCJ et, en cas de confir-

mation, d'en préciser la classification (possible, probable ou certaine) et le type (sporadique classique, sporadique nouvelle forme, génétique, iatrogène).

Les données figurant dans les tableaux 1 et 2 seront réactualisées et publiées chaque semestre, ou plus fréquemment si l'évolution de l'incidence de la maladie le justifiait.

Références

[1] MASTERS C.-L., HARRIS J.-O., GAJDUSEK D.-C., GIBBS C.-J., BERNOULLI C., ASHER DAM. - Creutzfeldt-Jakob disease : patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. - *Annals of Neurology* 1979; 5 : 177-188.
 [2] A. ALPÉROVITCH, P. BROWN, T. WEBER, M. POCCHIARI, A. HOFMAN, R. WILL. - Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe in 1993. - *The Lancet* 1994; 343 : 918.
 [3] N. DELASNERIE-LAUPRÉTRE, S. POSER, M. POCCHIARI, DPWM WIENTJENS, R. WILL. - Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. - *The Lancet* 1995; vol. 346 : 898.
 [4] WILL R.-G., IRONSIDE J.-W., ZEIDLER M., COUSENS S.-N., ESTIBEIRO K., ALPÉROVITCH A., POSER S., POCCHIARI M., HOFMAN A., SMITH P.-G. - A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. - *The Lancet* 1996; 347 : 921-925.
 [5] CHAZOT G., BROUSSOLLE E., LAPRAS C.I., BLÄTTLER T., AGUZZI A., KOPP N. - New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26 years-old French man. - *The Lancet* 1996; 347 : 1181.
 [6] HSICH G., KENNEY K., GIBBS C.-J., LEE K.-H., HARRINGTON M.-G. - The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. - *New Engl J. Med* 1996; 335 : 924-930.

Tableau 2. - Répartition par âge des malades en cours d'investigation et des cas de maladie Creutzfeldt-Jakob

Âge	Malades actuellement en cours d'investigation clinique ou neuropathologique (1)	MCJ certaine ou probable			
		Sporadique		Génétique	Iatrogène (3)
		Classique	N-MCJ (2)		
< 30	3	0	1	1	1
30-39	2	1	0	2	0
40-49	1	6	0	5	0
50-59	6	40	0	6	2
60-69	8	77	0	10	0
70-79	6	62	0	7	2
≥ 80	3	17	0	1	0
Total	29	203	1	32	5

- (1) L'évolution et les résultats des investigations permettront de confirmer ou d'écarter le diagnostic de MCJ, et s'il s'agit d'une MCJ d'en préciser la classification (possible, probable, certaine) et le type.
 (2) Le diagnostic de N-MCJ ne peut être fait par l'examen neuropathologique.
 (3) Les cas imputables à l'hormone de croissance extractive ne sont pas inclus.