

Annick Alperovitch, Nicole Delasnerie-Laupêtre, Jean-Philippe Brandel, Dominique Salomon

# La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992 - 2002



## Remerciements,

Ce rapport a été rédigé par Annick Alpérovitch<sup>1</sup>, Nicole Delasnerie-Lauprêtre<sup>1</sup>, Jean-Philippe Brandel<sup>2,9</sup> et Dominique Salomon<sup>1</sup>.

Il a été relu et validé par l'ensemble du comité de pilotage du Réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (RNS-MCJ) qui est composé des personnes suivantes :

- Thibault Andrieux<sup>3</sup> ;
- Sébastien Boucher<sup>4</sup> ;
- Isabelle Capek<sup>5</sup> ;
- Jean-Claude Desenclos<sup>5</sup> ;
- Hervé Fleury<sup>4</sup> ;
- Jean-Jacques Hauw<sup>6</sup> ;
- Jean-Louis Laplanche<sup>7</sup> ;
- Roger Le Grand<sup>2</sup> ;
- Claire Lignac<sup>3</sup> ;
- Armand Perret-Liaudet<sup>8</sup> ;
- Véronique Sazdovitch<sup>6</sup> ;
- Véronique Vaillant<sup>5</sup> ;
- Arlette Welaratne<sup>9</sup>.

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. C'est grâce à eux que ce réseau peut exister.

<sup>1</sup> Inserm U360, Hôpital de la Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13.

<sup>2</sup> Cellule nationale de référence des MCJ, Hôpital de la Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13.

<sup>3</sup> Service de neurovirologie, CEA, CRSSA, EPHE, BP 6, 92265 Fontenay-aux-Roses.

<sup>4</sup> Laboratoire de virologie systématique et moléculaire, Unité de surveillance biologique, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex.

<sup>5</sup> Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, 94415 Saint-Maurice.

<sup>6</sup> Service de neuropathologie, Hôpital de la Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13.

<sup>7</sup> Service de biochimie et de biologie moléculaire, Hôpital Lariboisière, 75475 Paris cedex 10.

<sup>8</sup> Laboratoire de diagnostic des maladies à prions, Hôpital neurologique et neurochirurgical, 69394 Lyon cedex 03.

<sup>9</sup> Centre national de références des MCJ iatrogènes, Hôpital de la Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13.

# Sommaire

<b>1. Historique</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Généralités sur les maladies à prions</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Critères de diagnostic et classification étiologique</b> .....	<b>9</b>
<b>4. Organisation de la surveillance épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob</b> .....	<b>11</b>
4.1. La surveillance en France .....	11
4.2. La surveillance en Europe .....	12
<b>5. Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France entre 1992 et 2002</b> .....	<b>13</b>
5.1. Facteurs de risque de la MCJ .....	14
5.2. MCJ sporadique : distribution géographique et évolution de l'incidence entre 1992 et 2002 .....	14
5.3. Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène due au traitement par hormone de croissance extractive .....	17
5.4. Epidémiologie des formes génétiques .....	17
<b>6. Principales caractéristiques cliniques des différentes formes de MCJ</b> .....	<b>19</b>
6.1. MCJ sporadique .....	19
6.2. MCJ génétique et autres formes associées à une mutation du gène PRNP .....	19
6.3. MCJ iatrogène .....	20
6.4. Variant de la MCJ .....	21
<b>7. Autres activités des équipes du réseau de surveillance</b> .....	<b>23</b>
<b>8. Conclusions et perspectives</b> .....	<b>25</b>
<b>9. Annexes</b> .....	<b>27</b>
9.1. Références .....	27
9.2. Critères diagnostiques des ESST humaines : critères de surveillance (EURO-NEURO CJD septembre 2003) .....	28

## Table des figures

Figure 1 - Schéma du fonctionnement du réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées. ....	6
Figure 2 - Mortalité par MCJ sporadique : taux annuel moyen par âge entre 1992 et 2002 .....	14
Figure 3 - Répartition par région des taux annuels moyens de MCJ sporadiques de 1992 à 2002 .....	15
Figure 4 - Evolution de la mortalité par âge par classe d'âge entre 1992 et 2002 .....	16
Figure 5 - Evolution de la distribution des génotypes dans la MCJ sporadique entre 1992 et 2002 .....	16
Figure 6 - Distribution des cas de MCJ iatrogène due à un traitement par hormone de croissance extractive en fonction du génotype du codon 129 .....	17

## Table des tableaux

Tableau 1 - Nombre annuel et résultats des examens neuropathologiques (autopsies) entre 1992 et 2002. ....	9
Tableau 2 - Evolution du nombre de notifications de suspicions de MCJ et de la valeur prédictive positive d'une notification .....	10
Tableau 3 - Nombre de notifications de suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob ou maladies apparentées par source de la notification initiale entre 1992 et 2002 .....	11
Tableau 4 - Nombre annuel de décès par maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées entre 1992 et 2002.....	13
Tableau 5 - Caractéristiques générales des différentes formes de maladie de Creutzfeldt-Jakob.....	13
Tableau 6 - Mutations et principales caractéristiques des formes génétiques de maladies à prions identifiées en France.....	20
Tableau 7 - Comparaison des différentes formes de MCJ .....	21

# 1. Historique

Le premier réseau national de recherche épidémiologique sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) a été mis en place au début des années 1990 en France, à l'initiative de l'Unité de recherche épidémiologique en neurologie et psychopathologie de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm U360, directeur : Docteur Annick Alpérovitch). Ce réseau, créé officiellement en 1992, a bénéficié d'un soutien financier initial de l'Inserm et de la Direction générale de la santé (DGS). Coordonné par le Docteur Nicole Delasnerie-Lauprêtre (Inserm U360), ce réseau s'appuyait sur l'ensemble des services de neurologie des centres universitaires et hôpitaux généraux et intégrait des laboratoires de neuropathologie et de biochimie, ainsi que le Centre national de référence (CNR) des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) dirigé par le Docteur Dominique Dormont (Commissariat à l'énergie atomique (CEA), Fontenay-aux-Roses). Ce premier réseau avait un double objectif de recherche (incidence et facteurs de risque de la MCJ) et de veille épidémiologique. Les recherches s'inscrivaient dans le prolongement des études conduites par le Docteur Françoise Cathala dans les années soixante [1]. En ce qui concerne la veille épidémiologique, l'évolution de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) au Royaume-Uni et la transmission de l'agent de l'ESB à différentes espèces dans des conditions naturelles ou expérimentales justifiaient une très grande vigilance vis-à-vis d'un éventuel passage de cet agent à l'homme. Le Réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées (RNS-MCJ) coordonné par le Département des maladies infectieuses (DMI) de l'Institut de veille sanitaire (InVS) : Docteurs Jean-Claude Desenclos et Isabelle Capek, a été créé en 2000.

Depuis le début des années 1990, plusieurs événements ont influencé l'organisation nationale et internationale des études sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qu'il s'agisse de travaux de recherche ou de systèmes de surveillance.

**1993** : création du premier réseau européen de recherche épidémiologique sur la MCJ (EuroCJD), soutenu par la Communauté européenne (CE), incluant sept pays : Allemagne, Autriche, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni (coordination) et Slovaquie.

**1996** : identification au Royaume-Uni [2] du nouveau variant de la MCJ (vMCJ) dû à l'agent de l'ESB, puis du premier cas français de vMCJ [3]. Première "crise de la vache folle". Les suspicions de MCJ entrent dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France. Création du Réseau français de neuropathologie de la MCJ, financé par la DGS dans le cadre d'un appel d'offres du Programme hospitalier de recherche clinique, associant 12 laboratoires. Renouvellement du soutien de la CE au programme EuroCJD et extension de ce réseau à d'autres pays européens (Espagne, Suisse) et non européens (Australie, Canada). Mise en place d'un réseau de surveillance épidémiologique (NeuroCJD) associant tous les pays européens ne faisant pas partie de EuroCJD.

**2000** : seconde "crise de la vache folle" durant tout le second semestre 2000. La crise a débuté en août 2000 par la médiatisation immodérée d'un scénario extrême prédisant près de 140 000 cas de vMCJ au Royaume-Uni [4]. Elle a été amplifiée par différents événements concernant l'épidémie d'ESB en France (augmentation des cas d'ESB, abattages de troupeaux ayant un animal atteint, possible entrée d'un bovin infecté dans la chaîne alimentaire...).

A la suite de cette crise, le ministère de la Recherche a accordé un financement très important aux recherches sur les maladies à prions humaines et animales, recherches coordonnées par le GIS "infections à prions" créé fin 2000. Cette crise a aussi fait apparaître l'importance de labelliser et de pérenniser l'activité de surveillance épidémiologique de la MCJ, et accéléré le processus de création du Réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées (RNS-MCJ).

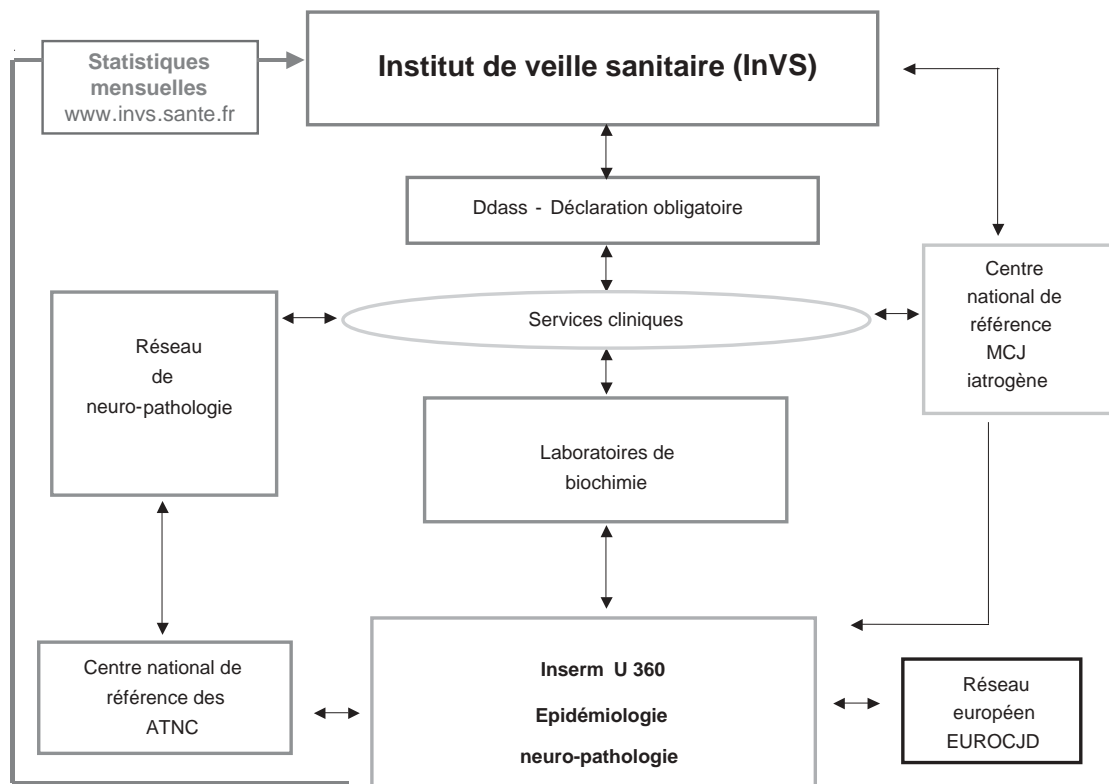
Ce réseau est coordonné par l'InVS. Il est constitué par les équipes suivantes :

- Département des maladies infectieuses de l'InVS (JC Desenclos, I Capek, V Vaillant), Saint-Maurice ;
- Unité 360 de l'Inserm (épidémiologie : A Alpérovitch, N Delasnerie-Lauprêtre, JP Brandel, D Salomon ; neuropathologie : JJ Hauw, D Seilhan, V Sazdovitch, S Haïk, N Privat), Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière ;

- Services de biologie spécialisés :
  - Paris, Hôpital Lariboisière, Service de biochimie et de biologie moléculaire (JL Laplanche, K Peoc'h) ;
  - Lyon, Hôpital neurologique, Service de biochimie (A Perret-Liaudet) ;
  - Bordeaux, Centre hospitalier universitaire, laboratoire de virologie systématique et moléculaire (HJA Fleury, E Cotto) ;
- Centre national de référence des ATNC, CEA Fontenay-aux-Roses, service de neurovirologie (D Dormont, JP Deslys) ;
- Centre national de référence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène, Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, (Y Agid, JP Brandel, A Welaratne) ;
- Réseau de neuropathologie : Pr Chapon (Caen), Pr Delisle (Toulouse), Pr Hauw (Paris, Pitié-Salpêtrière), Pr Hénin (Clichy), Pr Kopp (Lyon), Pr Laquerrière (Rouen), Pr Mikol (Paris, Lariboisière), Dr Mohr (Strasbourg), Pr Pellissier (Marseille), Pr Ramée (Rennes), Pr Ruchoux (Lille), Pr Vital (Bordeaux).

Outre son rôle dans la coordination du réseau, l'InVS contribue au financement des activités nécessaires à la surveillance épidémiologique de la MCJ en France.

**Figure 1.** Schéma du fonctionnement du réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées. *Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*



## 2. Généralités sur les maladies à prions

Les maladies à prions ou encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) sont des affections neurodégénératives, touchant aussi bien l'homme que l'animal, qui ont comme caractéristique particulière d'être transmissibles. Le système nerveux central (SNC) est le tissu le plus infectieux. Différentes formes sont reconnues chez l'homme :

- la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique ;
- les formes génétiques : MCJ génétiques ou familiales, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), insomnie fatale familiale (IFF) ;
- les formes acquises : Kuru, MCJ iatrogènes et variant de la MCJ (vMCJ), seule ESST humaine liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Outre leur caractère transmissible, les ESST sont des maladies neurologiques qui se définissent par leur rareté, leur longue durée d'incubation, leur évolution fatale sans rémission et sans aucune réaction inflammatoire ou immunitaire détectable.

Cliniquement, les ESST se manifestent par l'association d'un état démentiel à des signes neurologiques, dont les plus fréquents sont les myoclonies, le syndrome cérébelleux, les troubles visuels, les syndromes pyramidal et extra-pyramidal avec fréquemment un état de mutisme akinétique en fin d'évolution. L'enchaînement des signes cliniques, la durée d'évolution et l'âge de début vont varier en fonction des différentes formes de la maladie.

L'examen neuropathologique est le seul moyen d'affirmer le diagnostic d'ESST. Il révèle l'association lésionnelle caractéristique : spongiose du neuropile, raréfaction neuronale, gliose astrocytaire et plaques amyloïdes. L'importance et la localisation de ces différentes lésions sont variables d'une forme de maladie à l'autre. En particulier les plaques amyloïdes ne sont pas constantes et peuvent revêtir des aspects différents, caractéristiques de certaines formes : plaques multicentriques du SGSS, plaques florides du vMCJ...

L'agent en cause dans la transmission des ESST n'est pas connu avec certitude. Selon l'hypothèse, émise par Stanley B. Prusiner, de la protéine infectieuse ("prion" pour proteinaceous infectious particle), la PrP pourrait être cet agent. On sait que la PrP existe sous deux formes : PrP<sup>c</sup>, cellulaire, sensible aux protéases, ancrée à la membrane des cellules de nombreux tissus et en particulier des neurones et PrP<sup>res</sup>, résistante aux protéases, dont l'accumulation est constante au cours des maladies à prions. La PrP<sup>res</sup> se différencie de la PrP<sup>c</sup> par sa conformation acquise par un mécanisme post-traductionnel lui conférant sa résistance aux protéases et une facilité d'agrégation.

La transmission des ESST se fait facilement au sein d'une même espèce animale et de façon variable d'une espèce à l'autre, en fonction du degré d'homologie de séquence des gènes codant la PrP du donneur et du receveur. Les modèles expérimentaux développés chez les rongeurs ont permis de déterminer certaines propriétés de l'agent infectieux :

- l'infection peut se faire par différentes voies : intracérébrale, intraveineuse, intra-péritonéale, sous-cutanée ou orale avec des durées d'incubation variables (plus rapide par voie intracérébrale) ;
- il est possible de titrer un broyat de tissu infecté par inoculation de dilutions progressives ;
- il est possible d'isoler des souches différentes, définies lors de la transmission expérimentale à l'animal, par les durées de l'incubation et de la phase clinique et la similitude des signes cliniques et neuropathologiques. Il existe plus de 10 souches de prions ovins et sans doute plusieurs souches liées à la MCJ sporadique. Jusqu'à ces derniers mois, une seule souche de prions avait été identifiée chez les bovins. Mais récemment, deux nouvelles souches ont été mises en évidence. Ces souches semblent très rares puisqu'au total trois animaux en étaient porteurs.

Pour qu'il y ait réplication de l'agent et maladie, il est indispensable que les cellules expriment à leur surface la PrP<sup>c</sup> : les souris n'exprimant pas la PrP<sup>c</sup> (souris dites "knock-out") sont résistantes à l'infection. Il existe donc probablement une interaction directe "protéine-protéine" au cours de la propagation de l'infection.

La PrP<sup>c</sup> est une protéine très conservée au cours de l'évolution chez tous les mammifères. Chez l'homme, elle est codée par le gène *PRNP*, porté par le bras court du chromosome 20 (20p12-pter). Un polymorphisme du codon 129 s'exprime chez tout individu, définissant trois génotypes possibles : méthionine/méthionine (M/M) pour environ 40 % de la population générale en Europe de l'Ouest, valine/valine (V/V) pour 10 % ou méthionine/valine (M/V) pour 50 %. La sensibilité aux ESST, les expressions clinique et neuropathologique de la maladie varient en fonction de ce génotype. Les formes génétiques des ESST sont liées à des mutations ponctuelles ou des insertions de multiples de 24 paires de bases dans la séquence codante du gène *PRNP*.



### 3. Critères de diagnostic et classification étiologique

Le classement des cas en MCJ possible, probable ou certaine repose sur des critères précis, reconnus internationalement. Seules les MCJ certaines et probables sont prises en compte dans le calcul de l'incidence de la maladie et incluses dans les protocoles de recherche. En ce qui concerne la classification étiologique, on distingue les formes sporadiques, génétiques et acquises (MCJ iatrogènes [5], variant de la MCJ dû à l'agent de l'ESB (vMCJ) et kuru [6]).

Le diagnostic de MCJ ne peut être affirmé que par un examen cérébral post-mortem. Le diagnostic repose sur des critères neuropathologiques et sur la mise en évidence de protéine prion pathologique (PrP<sup>res</sup>) dans le cerveau par des techniques d'immunohistochimie et de Western blot. L'examen neuropathologique ne permet pas seulement de confirmer avec certitude un diagnostic clinique de MCJ, il permet aussi de rectifier une erreur de diagnostic en mettant en évidence une autre pathologie que la MCJ. Le tableau 1 indique le nombre d'autopsies pratiquées chaque année entre 1992 et 2002 et leur résultat (confirmation ou infirmation du diagnostic de MCJ).

L'examen post-mortem permet aussi de distinguer le vMCJ des autres maladies à prions humaines. Ce diagnostic différentiel repose sur les caractéristiques des lésions cérébrales et la mise en évidence dans le cerveau, par des techniques de Western blot, de la PrP<sup>res</sup> de type 2B (classification de Parchi) ou 4 (classification de Collinge), signature des infections humaines et animales par l'agent de l'ESB.

**Tableau 1.** Nombre annuel et résultats des examens neuropathologiques (autopsies) entre 1992 et 2002. *Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*

Année	Nombre de décès <sup>a</sup>	Autopsies N (%)	Diagnostic final (%)	
			MCJ	Autre
1992	67	42 (63)	34 (81)	8 (19)
1993	63	34 (54)	33 (97)	1 (3)
1994	72	36 (50)	31 (86)	5 (14)
1995	89	33 (37)	29 (88)	4 (12)
1996	122	76 (62)	52 (68)	24 (32)
1997	146	100 (68)	70 (70)	30 (30)
1998	163	90 (55)	58 (64)	32 (36)
1999	173	96 (55)	64 (67)	32 (33)
2000	162	104 (64)	64 (62)	40 (38)
2001	195	115 (59)	78 (68)	37 (32)
2002	205	125 (60)	87 (70)	38 (30)
<b>Total</b>	<b>1 457</b>	<b>851 (58)</b>	<b>600 (71)</b>	<b>251 (29)</b>

<sup>a</sup> Nombre de décès parmi les suspicions de MCJ, toutes formes de MCJ confondues (sporadique, génétique, iatrogène, vMCJ).

Ainsi en 1992, 63 % des décès survenus parmi les suspicions de MCJ ont fait l'objet d'une autopsie ; l'examen post-mortem a confirmé la MCJ dans 81 % des cas et conclu à un autre diagnostic dans 19 %.

Il ne faudrait pas conclure à tort, à partir des chiffres figurant sur cette ligne, que 30 % des cas de MCJ non autopsiés inclus dans les statistiques en 2002 ne sont pas des MCJ. En effet, les chiffres ci-dessus portent sur toutes les suspicions quelle que soit leur plausibilité clinique, alors qu'en l'absence d'autopsie seuls les cas cliniquement probables sont comptabilisés. Une étude a montré que 98,5 % des diagnostics cliniques de MCJ probable étaient confirmés par l'examen post-mortem. Soulignons que 5 des 6 cas de vMCJ survenus au cours de cette période ont eu un examen post-mortem.

En ce qui concerne le diagnostic clinique, les critères utilisés dans le cadre de la surveillance de la MCJ en France ont suivi l'évolution des recommandations européennes. La principale différence entre les critères de Masters [7] appliqués au début des années quatre-vingt dix et les critères EuroCJD [8] actuels

(annexe 2) résulte de la mise au point d'une méthode de détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien. La sensibilité (94 %) et la spécificité (84 %) de cette méthode, introduite en 1997, en font un bon test d'orientation diagnostique dans la MCJ sporadique [9]. Sa sensibilité est beaucoup plus faible, et donc son intérêt moindre, dans les autres formes de MCJ, notamment la MCJ iatrogène et le vMCJ. Associés à des signes neurologiques (voir annexe 2), la présence de protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien ou celle de signes électro-encéphalographiques caractéristiques permet de porter le diagnostic de MCJ probable. En l'absence de protéine 14-3-3 et d'anomalies électro-encéphalographiques caractéristiques, le diagnostic de MCJ possible repose sur la présence de signes neurologiques bien définis (annexe 2). Enfin, si le tableau neurologique ne répond pas aux critères de MCJ possible, on peut évoquer une "suspicion de MCJ". Mais il faut souligner que, contrairement au diagnostic clinique de MCJ probable ou possible, il n'y a pas de critères internationalement reconnus de "suspicion de MCJ".

L'introduction du test 14-3-3 a eu deux conséquences importantes pour la surveillance épidémiologique de la MCJ. En premier lieu, plus sensible que l'EEG, ce test a permis de classer un plus grand nombre de cas dans la catégorie "MCJ cliniquement probable", ce qui a entraîné une augmentation du nombre de cas MCJ pris en compte dans le calcul de l'incidence de la maladie. Mais cette augmentation est modérée [10]. En second lieu, ce test est très utilisé en France, non pas, comme il devrait l'être, pour étayer un diagnostic de MCJ possible, mais le plus souvent en raison de sa valeur prédictive négative élevée (98 %) pour écarter le diagnostic de MCJ devant un tableau neurologique dont le diagnostic n'est pas immédiat, même si ce tableau est peu évocateur d'une MCJ. Les demandes de test 14-3-3 faisant l'objet d'une notification à l'U360 (voir paragraphe 4), il en a résulté, comme le montre le tableau 2, une très forte augmentation du nombre de notifications. Parallèlement, la valeur prédictive positive d'une notification (tous types de MCJ confondus) a considérablement diminué entre 1992 et 2002 (tableau 2).

**Tableau 2.** Evolution du nombre de notifications de suspicions de MCJ et de la valeur prédictive positive d'une notification.

*Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*

Année	Nombre de notifications	Nombre de MCJ <sup>a</sup>	VPP <sup>b</sup> d'une notification
1992	71	51	0,72
1993	63	55	0,87
1994	93	60	0,64
1995	114	74	0,65
1996 <sup>c</sup>	201	89	0,44
1997 <sup>d</sup>	296	91	0,31
1998	459	103	0,22
1999	590	105	0,18
2000	823	104	0,13
2001	1 103	130	0,12
2002	1 062	128	0,12

<sup>a</sup> Toutes formes de MCJ confondues (sporadique, génétique, iatrogène et v-MCJ).

<sup>b</sup> VPP = Valeur prédictive positive : estimation de la probabilité qu'une notification soit réellement une MCJ.

<sup>c</sup> Année d'identification du v-MCJ.

<sup>d</sup> Introduction du test 14-3-3 en France.

Des critères de diagnostic clinique spécifiques au vMCJ ont été définis (annexe 2). En effet, le tableau clinique du vMCJ, surtout à la phase de début, diffère de celui des autres formes. Deux éléments permettent de porter le diagnostic de vMCJ probable : la présence d'anomalies évocatrices à l'IRM cérébrale ou celle de PrP<sup>res</sup> de type 2B ou 4 dans du tissu lymphoïde prélevé par biopsie d'amygdale [11].

En ce qui concerne la classification étiologique des autres formes, une MCJ sera considérée comme génétique en présence d'une mutation du gène PNRP ou d'un cas de MCJ certaine ou probable chez un proche parent du patient. Un antécédent de traitement par hormone de croissance extractive ou de greffe de dure-mère conduira à attribuer la MCJ à une cause iatrogène. Pour d'autres antécédents, tels que greffe de cornée, neurochirurgie ou investigations cérébrales, le caractère iatrogène de la MCJ ne sera reconnu que si l'on dispose d'informations permettant de documenter une transmission de cas à cas.



## 4. Organisation de la surveillance épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

### 4.1. La surveillance en France

Les procédures générales de surveillance ont peu varié entre 1992 et 2002. Elles ont fait l'objet d'avis favorables du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, de la Cnil (derniers avis en 1999). Le Conseil national de l'ordre des médecins a été consulté lors de la mise en place de la surveillance. L'Inserm-U360 centralise toutes les notifications de suspicion de MCJ. Les données épidémiologiques, cliniques, génétiques et neuropathologiques sur chaque suspicion sont recueillies selon des protocoles standardisés. Chaque cas notifié est suivi jusqu'à l'obtention d'un diagnostic final (MCJ ou autre diagnostic) et d'une classification étiologique (sporadique, génétique, iatrogène ou vMCJ). Pour certains cas posant des problèmes de classification (ex : cas sporadique jeune), un typage de la protéine prion peut être demandé à l'un des laboratoires habilités. L'Inserm-U360 met à jour mensuellement le nombre de décès par type de MCJ et transmet ces informations à l'InVS qui les rend publiques ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)).

Le tableau 3 dresse un bilan des différentes sources de notification. Si les procédures générales ont peu varié, l'importance relative des différentes sources de notification a, en revanche, beaucoup changé. Aux neurologues - qui étaient à l'origine de la quasi-totalité des notifications au début des années quatre-vingt dix - se sont peu à peu substitués les laboratoires de biologie spécialisés pratiquant le test 14-3-3. En effet, chaque demande de test 14-3-3 est assimilée à une suspicion *de facto* de MCJ et notifiée par le laboratoire à l'Inserm-U360. Sur la période couverte par ce rapport, chaque cas notifié était suivi quels que soient le résultat du test 14-3-3 et le tableau clinique. L'évolution du nombre et de la valeur prédictive des notifications (tableau 2) a conduit à mettre en place une procédure de suivi allégée lorsque le test 14-3-3 est négatif et que le tableau clinique est peu compatible avec une MCJ. Cette procédure allégée ne s'applique pas aux cas de moins de 55 ans.

**Tableau 3.** Nombre de notifications de suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob ou maladies apparentées par sources de la notification initiale<sup>a</sup> entre 1992 et 2002.  
*Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*

Source	Nombre de suspicions notifiées à l'U360 Inserm	Nombre (%) de MCJ <sup>b</sup>
Neurologues	536	353 (66)
Autres spécialistes	57	31 (54)
Laboratoires de biologie (test 14-3-3) <sup>c</sup>	4 021	541 (13)
Ddass <sup>d</sup>	107	49 (46)
Neuropathologistes	61	34 (57)
CNR MCJ iatrogènes <sup>e</sup>	93	79 (85)
<b>Total</b>	<b>4 875</b>	<b>1 087 (25)</b>

<sup>a</sup> Une même suspicion peut être notifiée par plusieurs sources.

<sup>b</sup> Les cas possibles (N=96) selon les critères EuroCJD sont comptabilisés dans ce tableau.

<sup>c</sup> Laboratoires de Paris (Hôpital Lariboisière), Bordeaux (Hôpital Pellegrin) et Lyon (Hôpital neurologique) pratiquent la recherche de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien. Ce test d'orientation diagnostique a été introduit en 1997. Le laboratoire de l'hôpital Lariboisière, qui reçoit des prélèvements de toute la France, a effectué 94 % des tests demandés depuis cette date.

<sup>d</sup> Depuis la fin 1996, toute suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob doit faire l'objet d'une déclaration à la Ddass. La Ddass transmet la déclaration à l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui en fait parvenir une copie à l'Inserm-U360. Entre 1996 et 2002, sur les 641 déclarations transmises par l'InVS à l'U360, 107 ont constitué la première notification cette suspicion.

<sup>e</sup> CNR MCJ iatrogènes : Centre national de référence pour les maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes.

## 4.2. La surveillance en Europe

Depuis 1993, les équipes du réseau EuroCJD (voir Historique) se réunissent deux fois par an pour échanger et discuter leurs données sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ce réseau a fonctionné parfaitement fin 1995 – début 1996, permettant l'identification rapide des premiers cas de vMCJ. Travaillant avec des objectifs et des protocoles de recherche communs, les équipes EuroCJD disposent de données uniques sur près de 3 000 cas de MCJ, qui sont en cours de publication.

Le réseau NeuroCJD, créé en 1997 et regroupant tous les pays européens ne faisant pas partie du réseau précédent, a pour seul objectif d'étudier l'incidence et les principales caractéristiques épidémiologiques des différents types de MCJ. Les équipes de NeuroCJD se réunissent elles aussi deux fois par an, dont une fois avec les équipes de EuroCJD.

Les données nationales des pays participants sont adressées, chaque trimestre, au centre coordonnateur européen d'Edinburgh, dirigé par le Professeur Robert Will, et les statistiques européennes sur la MCJ sont publiées sur le site [www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk). On pourra noter en consultant ce site que les statistiques européennes, comme les statistiques françaises diffusées par l'InVS, portent sur les décès par MCJ, à l'exception du vMCJ où les cas cliniquement probables sont aussi publiés.

Le financement des réseaux EuroCJD et NeuroCJD par la direction "recherche" de la Commission européenne (DG XII) a pris fin en 2003. Dans le cadre du 6<sup>ème</sup> PCRD, la recherche épidémiologique sur la MCJ est intégrée dans le programme "neuropriions". Par ailleurs, l'activité de surveillance bénéficie d'un soutien européen (DG SANCO) pour la période 2004-2006.



## 5. Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France entre 1992 et 2002

Entre 1992 et 2002, 991 décès par MCJ certaine ou probable ont été enregistrés sur l'ensemble de la 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 %) (tableau 4).

**Tableau 4.** Nombre annuel de décès par maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées entre 1992 et 2002.  
*Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*

Année	Nombre de décès <sup>a</sup>					Total
	MCJ sporadique	Formes MCJ génétiques	MCJ iatrogène hGH <sup>b</sup>	Autre	vMCJ	
1992	38	4	7	2	-	51
1993	35	7	12	1	-	55
1994	46	7	5	3	-	61
1995	59	6	8	1	-	74
1996	68	10	10	-	1	89
1997	80	4	6	1	-	91
1998	81	13	8	1	-	103
1999	92	5	8	-	-	105
2000	87	7	9	-	1	104
2001	111	13	5	-	1	130
2002	108	13	2	2	3	128
<b>Total</b>	<b>805</b>	<b>89<sup>c</sup></b>	<b>80<sup>d</sup></b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>991</b>

<sup>a</sup> Seuls les cas classés certains ou probables par les critères EuroCJD (annexe 2) sont comptabilisés.

<sup>b</sup> hGH : hormone de croissance extractive.

<sup>c</sup> 76 formes génétiques de la MCJ, 7 cas de syndrome de Gertsman-Sträussler-Scheinker et 6 cas d'insomnie fatale familiale.

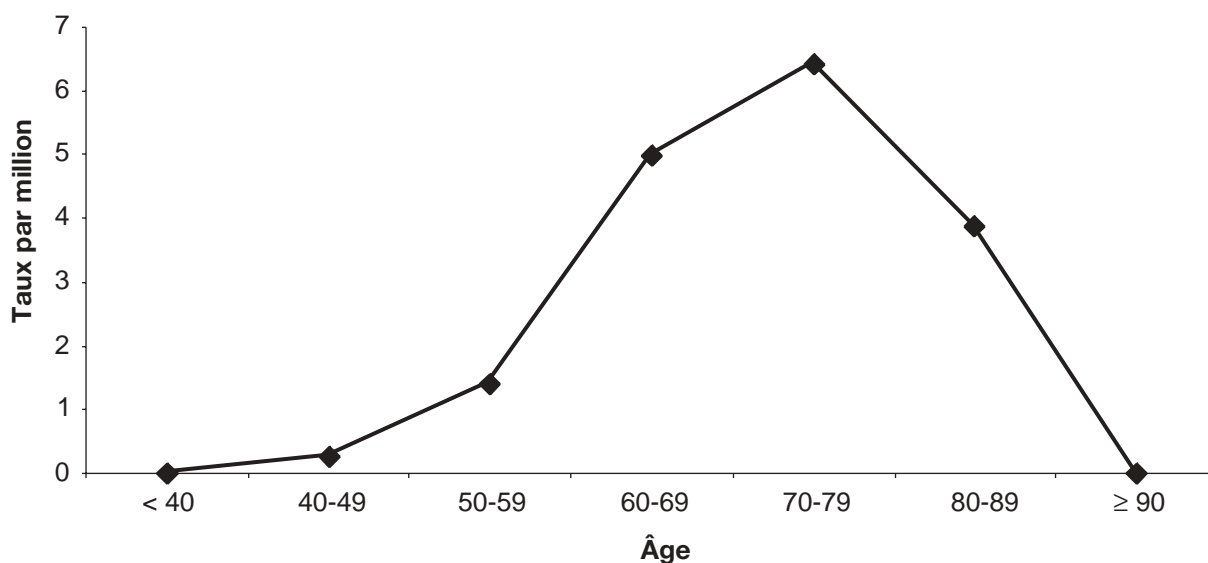
<sup>d</sup> 4 patients atteints de MCJ iatrogène due à un traitement par de l'hormone de croissance extractive sont décédés en 1991.

La distribution de ces différentes formes en fonction de l'âge, du sexe et du polymorphisme du codon 129 du gène *PRNP* est décrite tableau 5. Le taux annuel moyen de mortalité par MCJ sporadique est pratiquement nul avant 40 ans (3 cas enregistrés entre 1992 et 2002) et est très faible dans la classe d'âge 40-49 ans (figure 2) ; c'est entre 70 et 79 ans que la mortalité est maximale.

**Tableau 5.** Caractéristiques générales des différentes formes de maladie de Creutzfeldt-Jakob.  
*Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*

Type MCJ	N	Âge 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*



Le vMCJ touche surtout de jeunes adultes (tableau 5). En France, les 6 personnes atteintes avaient entre 20 et 37 ans ; au Royaume-Uni, 63 % des cas de vMCJ étaient âgés de moins de 31 ans.

## 5.1. Facteurs de risque de la MCJ

Entre 1993 et 1995, une étude cas-témoin sur les facteurs de risque de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a été conduite dans le cadre du projet EuroCJD [12]. Au total, 405 cas de MCJ - dont 85 (21 %) cas français - et autant de témoins appariés sur l'âge et le sexe ont été inclus dans cette étude. Les témoins étaient recrutés, soit parmi les patients (problèmes neurologiques et démence exclus) hospitalisés dans le même hôpital que le cas de MCJ, soit en population générale. Les données recueillies par un questionnaire standardisé, commun à tous les pays participant à EuroCJD, décrivaient : l'histoire professionnelle, les contacts (professionnels ou de loisir) avec les animaux, l'exposition à certains produits potentiellement à risque, les habitudes alimentaires, les antécédents médicaux. Pour l'ensemble des pays EuroCJD 1993-1995, l'étude a montré une association significative entre la MCJ et l'exposition à certains dérivés animaux (fertilisants d'origine animale, cuirs et peaux) et la consommation de cervelle ou de viande crue. Ces associations étaient aussi retrouvées dans la sous-étude française, certaines n'étant pas significatives en raison d'un manque de puissance. Dans l'échantillon français, la MCJ était aussi significativement associée à la vie dans une ferme et à la profession d'éleveur (bovins comme ovins), association qui n'était pas retrouvée sur l'ensemble des données de EuroCJD. Aucune de ces associations n'était très forte et de nombreux biais étaient susceptibles d'expliquer les résultats observés.

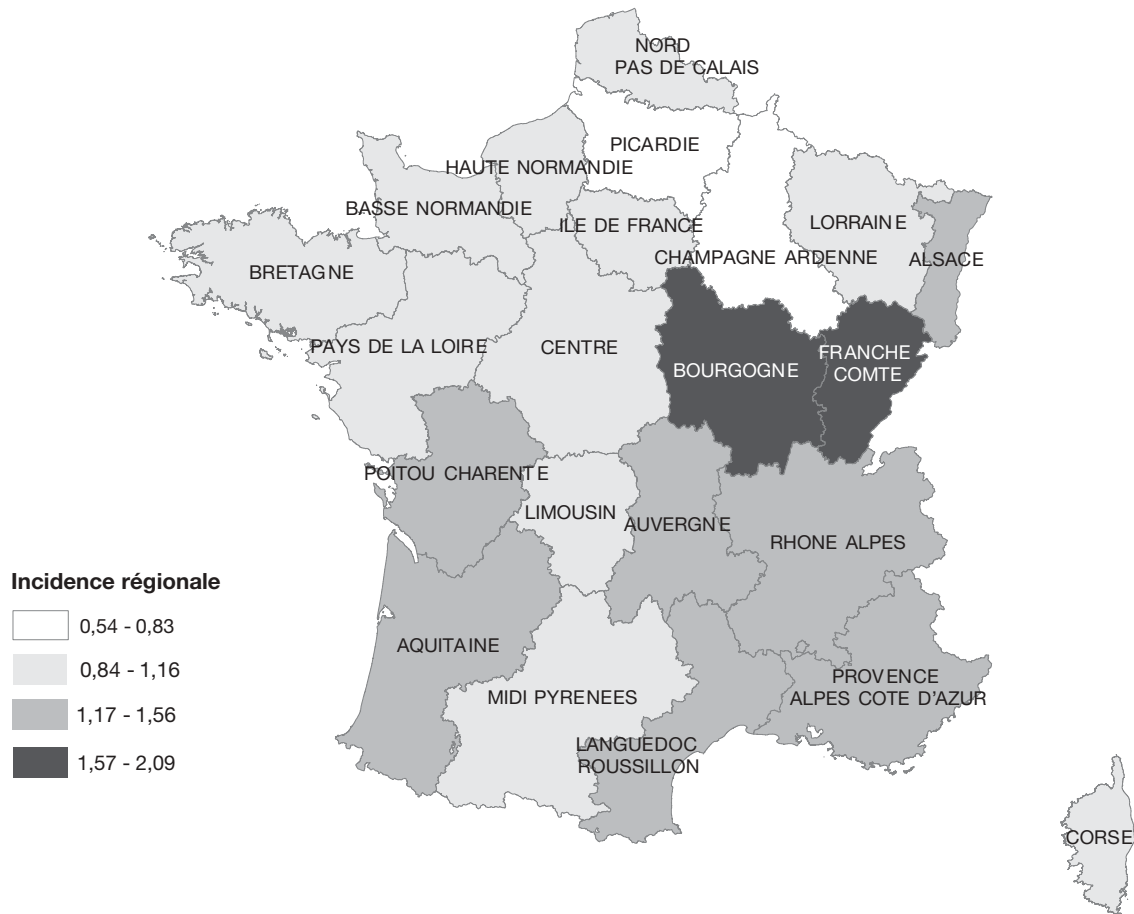
Une seconde étude européenne a eu pour objectif spécifique d'examiner si des antécédents chirurgicaux pouvaient être un facteur de risque de MCJ sporadique, comme l'avait montré une étude australienne [13]. Cette étude a porté sur 326 cas de MCJ sporadique (64 cas français) et autant de témoins appariés tous recrutés en population générale [14]. L'analyse a confirmé que, globalement, le risque de MCJ était significativement plus élevé chez les personnes ayant des antécédents chirurgicaux, quels qu'ils soient, ce risque n'étant pas particulièrement augmenté en cas d'intervention sur le système nerveux (cerveau, colonne vertébrale) ou l'œil.

## 5.2. MCJ sporadique : distribution géographique et évolution de l'incidence entre 1992 et 2002

Sur l'ensemble de la période, le taux de mortalité annuel moyen de la MCJ sporadique est de 1,2 par million d'habitants ; les taux annuels moyens par région sont indiqués sur la figure 3. La répartition géographique des cas de MCJ sporadique survenus entre 1992 et 1998 a été étudiée de manière approfondie par différentes méthodes statistiques permettant de tester l'hétérogénéité de cette

répartition et d'identifier et localiser d'éventuelles agrégations spatiales (clusters) [15]. Cette analyse a d'abord montré que la distribution géographique des lieux de résidence au début de la maladie était hétérogène, hétérogénéité qui pourrait évidemment être due à des facteurs environnementaux aujourd'hui inconnus, mais qui résulte plus probablement de variations dans le taux de détection ou/et de notification des cas. L'analyse statistique a conduit à l'identification de deux petits clusters, chacun de 3 cas, l'un dans le Nord et l'autre dans le Sud-Ouest de la France. A l'intérieur de chaque cluster, aucun lien évident entre les cas n'a été retrouvé. Il faut souligner la difficulté des investigations sur l'origine d'un cluster, particulièrement pour des pathologies dont la phase infra-clinique est très longue et rappeler aussi qu'un cluster, même statistiquement significatif, peut être dû au hasard.

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



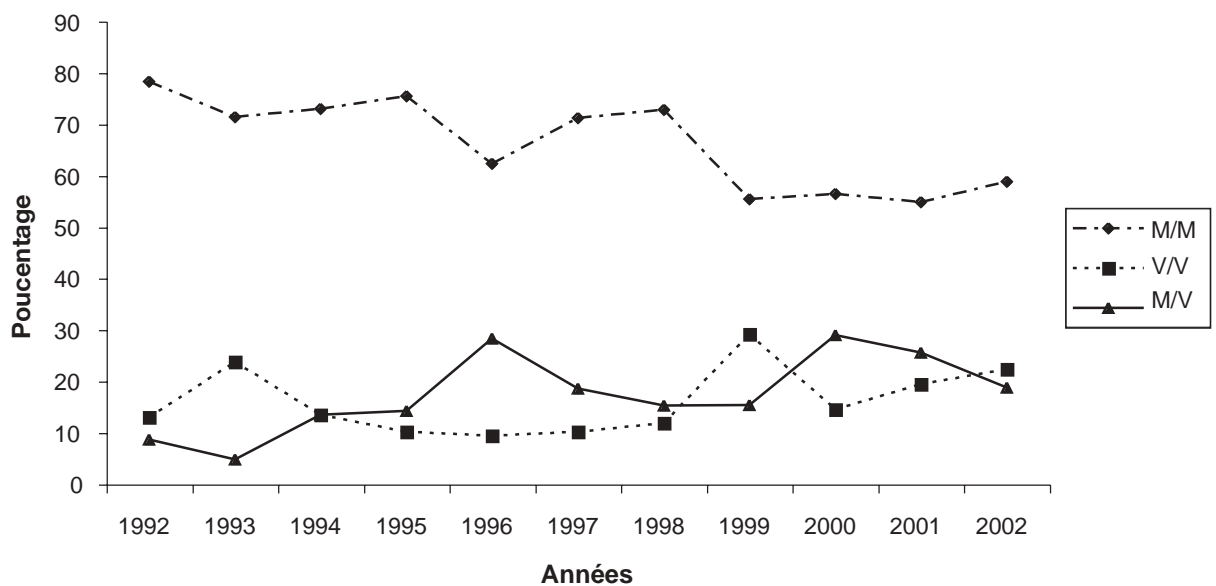
Comme le montre le calcul des taux annuels de mortalité standardisés, l'incidence de la MCJ a progressivement augmenté entre 1992 et 2002, passant de 0,72 à 1,80 par million d'habitants. La mise en place d'une surveillance active est susceptible d'entraîner une augmentation apparente de la fréquence de la maladie concernée. Pour la MCJ, ce phénomène a été observé dans tous les pays du réseau EuroCJD [16]. Si l'augmentation de l'incidence n'est due qu'à la mise en place de la surveillance, on s'attend à une stabilisation, voire une diminution, de l'incidence lorsque la surveillance entre dans une phase de routine. Ce n'est pas ce que l'on observe pour la MCJ dont l'incidence augmente régulièrement depuis 10 ans. Ce phénomène a donc été étudié de manière plus approfondie. Comme le montre la figure 4, l'incidence n'a pas augmenté dans les classes d'âge 40-49 et 50-59 ans. En revanche, l'augmentation est très nette et statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) dans la population plus âgée. L'augmentation est particulièrement forte dans la classe d'âge 80-89 ans. On notera aussi que les 2 premiers cas âgés de plus de 90 ans ont été diagnostiqués en 2002. Il est donc possible que le diagnostic de la MCJ chez les patients les plus âgés continue à s'améliorer. Il se peut aussi que l'augmentation soit, au moins en partie, une conséquence de la diminution d'autres causes de décès dans la population très âgée. Plus de deux tiers des cas ayant été génotypés, la distribution du polymorphisme du codon 129 entre 1992 et 2002 a aussi été analysée.

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



Au cours de cette période, le pourcentage d'homozygotes MM a diminué alors que celui des VV a augmenté (figure 5). Cette tendance est observée dans toutes les classes d'âge.

**Figure 5.** Evolution de la distribution des génotypes dans la MCJ sporadique entre 1992 et 2002.  
*Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*



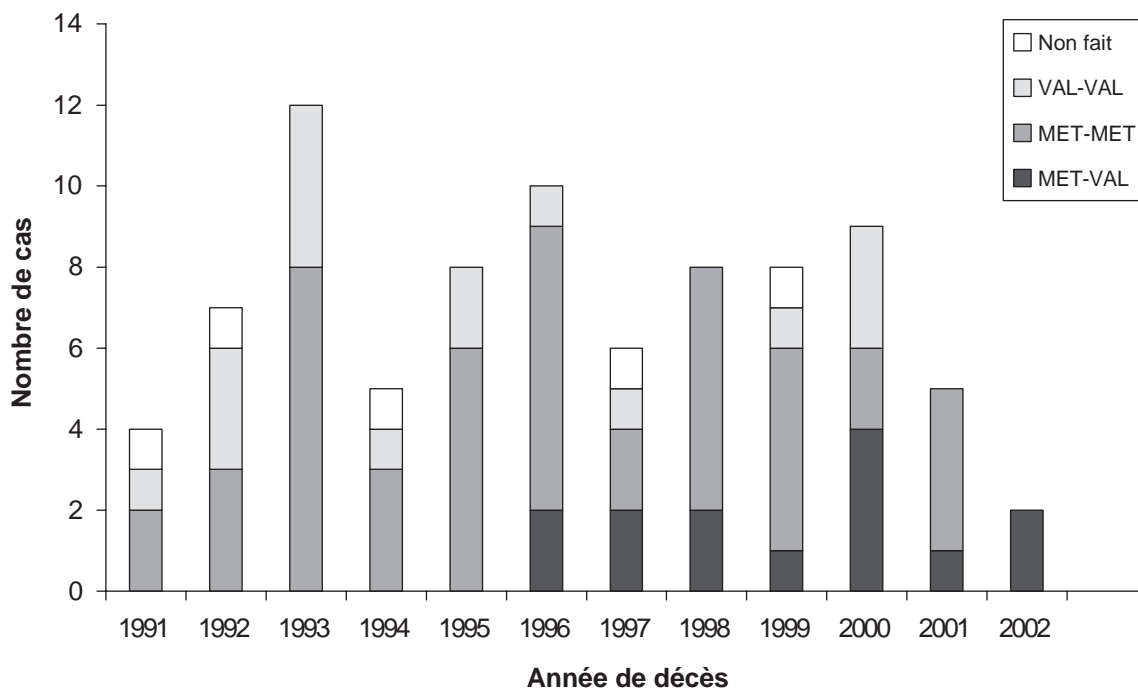
Ce phénomène n'a pas d'explication évidente. Il pourrait résulter d'une amélioration du diagnostic des cas VV, dont le tableau clinique est moins évocateur de MCJ que celui des MM. En outre, les anomalies caractéristiques de l'EEG sont moins fréquentes chez les patients VV. Ce fait, joint à l'évolution des critères de diagnostic (utilisation du test 14-3-3 à partir de 1997), pourrait expliquer un changement dans la répartition des génotypes. Sous cette hypothèse, il est intéressant de rechercher une éventuelle variation de la répartition des fréquences génotypiques des cas de MCJ possible. Pour les 57 cas possibles qui ont été génotypés (30 entre 1992 et 1997 et 27 entre 1998 et 2002), la distribution du polymorphisme du codon 129 n'a pas varié au cours du temps. Cette analyse a aussi montré que, chez les cas possibles, c'est le génotype MV qui est le plus fréquent (50 % environ) alors que la fréquence de ce génotype est de 10 % pour les MCJ sporadiques certaines ou probables. Globalement, ces résultats pourraient être dus à l'existence de différentes souches de prions humains, expliquant la variabilité génotypique et phénotypique de la MCJ sporadique. La fréquence de ces souches pourrait varier au cours du temps.

### 5.3. Epidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène due au traitement par hormone de croissance extractive

Le Centre national de référence (CNR) de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène (directeur : Pr Yves Agid) est responsable de la validation des cas iatrogènes de MCJ. Les cas liés à un traitement par hormone de croissance extractive (hGH) sont directement notifiés au CNR, qui en informe l'U360-Inserm. En règle générale, les autres cas iatrogènes sont repérés par l'U360, qui les notifie au CNR. Les patients contaminés par hGH ont vraisemblablement été traités entre la mi-1983 et la mi-1985 [17]. A partir de mi-1985, la sécurité de l'hormone extractive a été considérablement améliorée par l'introduction d'une étape de traitement par l'urée dans le procédé de fabrication. En 1988, l'hormone extractive a été remplacée par une hormone fabriquée par des techniques de génie biologique. Par ailleurs, l'utilisation de dure-mère, qui est en France la seconde cause de MCJ iatrogène (11 cas), est désormais interdite.

Entre 1992 et 2002, 80 patients sont décédés de MCJ due à un traitement par hGH ; les 4 premiers cas étaient décédés avant 1992. Comme pour la MCJ sporadique, le polymorphisme du codon 129 du gène *PRNP* influence le risque de survenue d'une MCJ iatrogène. L'analyse des cas liés au traitement par hGH montre que ce polymorphisme influence aussi la durée d'incubation de la maladie, plus courte chez les homozygotes (MM ou VV) que chez les hétérozygotes MV (figure 6). L'estimation de la durée d'incubation chez les homozygotes, effectuée à partir des cas survenus entre 1991 et mi-1997 (52 cas) est de 9,7 ans (intervalle de confiance à 95 % : 8,8-12,5 ans) [18]. Le nombre de cas MV reste trop faible pour estimer la distribution de leur durée d'incubation avec une précision acceptable. Mais la simple observation suggère une différence moyenne de l'ordre de 5 ans entre homozygotes et hétérozygotes.

**Figure 6.** Distribution des cas de MCJ iatrogène due à un traitement par hormone de croissance extractive en fonction du génotype du codon 129. *Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*



### 5.4. Epidémiologie des formes génétiques

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 %) des 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.





## 6. Principales caractéristiques cliniques des différentes formes de MCJ

La surveillance épidémiologique permet aussi de disposer de données précises sur les différentes formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dont le tableau clinique est résumé ci-après.

### 6.1 MCJ sporadique

Cette encéphalopathie subaiguë est parfois précédée d'une phase de prodromes marquée par des signes non spécifiques (asthénie, insomnie, troubles de l'humeur) ; l'atteinte diffuse du système nerveux central entraîne l'apparition de signes cliniques variés, associés différemment d'un patient à l'autre. Pour les cas étudiés entre 1992 et 2002, l'âge moyen était 68,5 ans (intervalle : 24-90) et la durée moyenne de la maladie de 6,5 mois (intervalle : 1-75). La démence, plus ou moins précoce, signe cardinal de la maladie, était présente dans la quasi-totalité des cas ; elle associait des troubles de mémoire, de l'orientation temporelle ou spatiale, du langage, des gestes ou de la reconnaissance et s'accompagnait parfois de troubles du comportement (agitation ou dépression). Les myoclonies, autre signe majeur du tableau clinique, étaient présentes dans plus de 80 % des cas. Soixante-quinze pour cent des patients présentaient un syndrome cérébelleux (ataxie, mais aussi nystagmus ou dysarthrie), 59 % des troubles visuels polymorphes (gêne visuelle, hémianopsie, diplopie, illusions et hallucinations, cécité corticale possible), 50 % un syndrome pyramidal ou/et des signes extra-pyramidaux variés (hypertonie, dystonie, tremblement, mouvements choréiques ou athétosiques), et seulement 20 % des crises d'épilepsie.

La détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien a été positive dans environ 90 % des cas. C'est, à ce jour, le test le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic clinique de la forme sporadique de MCJ. En effet, si l'électroencéphalogramme (EEG) est toujours anormal, les anomalies caractéristiques de la MCJ n'étaient présentes que dans environ 60 % des cas. Il faut souligner que la signification exacte de la détection de la protéine 14-3-3 (qui est différente de la protéine PrP) est inconnue, sa présence étant probablement le reflet de la lyse neuronale. Enfin, une étude sur l'intérêt de l'IRM est en cours. En effet, en dehors de l'atrophie, on observe, dans plus de la moitié des cas, des hypersignaux situés dans les noyaux gris centraux ou dans les cortex cérébral ou cérébelleux, sur les séquences T2, Flair ou de diffusion.

L'étude du polymorphisme du codon 129, effectuée dans 70 % des cas, a confirmé l'excès de risque des homozygotes M/M ou V/V par rapport aux hétérozygotes M/V. Par ailleurs, le codon 129 a aussi une influence statistiquement significative mais faible sur l'âge (les V/V sont en moyenne plus jeunes : 66,3 ans) et plus nette sur la durée de la maladie (M/M : 5,2 mois, V/V : 8,1 mois, M/V : 11,1 mois). Enfin, des différences sémiologiques en fonction du polymorphisme du codon 129 et du profil de migration de la PrP en Western-blot, sont autant d'arguments en faveur de l'existence de souches différentes de prion à l'origine de la MCJ sporadique.

### 6.2. MCJ génétique et autres formes associées à une mutation du gène *PRNP*

Les formes génétiques des ESST sont liées à l'existence d'une mutation ou d'une insertion sur le gène *PRNP*, et se transmettent sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. En fonction du type de mutation, du tableau clinique et des données neuropathologiques, on différencie les MCJ génétiques, le syndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) et l'insomnie fatale familiale (IFF).

Vingt-quatre mutations ponctuelles et 27 insertions d'un nombre variable de multiples de 24 paires de base (de 1 à 9) entre les codons 51 et 91 sont connues dans la séquence codante de *PRNP* au travers des études menées en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. Le tableau clinique dépend de la mutation. La symptomatologie peut varier, au sein d'une même famille, entre les individus ou d'une génération à l'autre. La mutation du codon 200 (E200K) est la plus fréquente en France. Elle se caractérise par une

variabilité importante de l'âge au début de la maladie, souvent plus précoce qu'en cas de MCJ sporadique (tableau 6). Les signes cliniques sont comparables à ceux décrits pour la forme sporadique. Une grande partie des mutations a été découverte de manière fortuite chez des patients présentant un tableau de MCJ sporadique.

**Tableau 6.** Mutations et principales caractéristiques des formes génétiques de maladies à prions identifiées en France.

*Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*

Mutation	n	Âge moyen	Durée maladie (mois)
<b>MCJ génétique</b>			
Codon 200 - E200K	50	61,6	5,8
Codon 178 (V au 129) - D178N-129V	8	50,7	20,6
Codon 210 - V210I	6	64,3	4,7
Codon 203 - V203	3	77,0	3,3
Codon 211 - E211Q	2	68,0	18,5
Codon 208 - R208H	1	61,0	4,0
Codon 196 - E196K	1	70,0	13,0
Codon 180 - V180I	1	70,0	46,0
Insert 24 pb	2	69,0	3,0
Insert 96 pb	1	82,0	4,0
Insert 144 pb	1	48,0	86,0
Insert 192 pb	1	37,0	56,0
<b>SGSS</b>			
Codon 102 - P102L	3	56,7	48,7
Codon 117 - A117V	3	45,0	53,0
<b>IFF</b>			
Codon 178 (M au 129) - D178N-129M	6	42,8	11,8

Le SGSS est caractérisé par un âge de début précoce et une durée d'évolution de plusieurs années (tableau 6), ainsi que par la présence de plaques amyloïdes de type multicentrique, à l'examen neuropathologique. La mutation du codon 102 est souvent à l'origine d'une forme ataxique avec un syndrome cérébelleux précoce et des manifestations de type psychiatrique. Le phénotype de la mutation du codon 117 peut varier d'un individu à l'autre ou d'une génération à l'autre : formes démentielles ou formes associées à des troubles neurologiques pyramidaux ou extra-pyramidaux. Dans cette série, nous avons observé un SGSS chez un patient porteur d'une insertion de 192 paires de bases, mais aucune des mutations décrites sur les codons 105, 145, 198 et 217, qui sont exceptionnelles.

L'IFF est liée à une mutation du codon 178 associée, sur le même allèle, à un codon 129 codant une méthionine (si le codon 129 code une valine, le phénotype clinique et neuropathologique sera celui d'une MCJ). Elle a d'abord été décrite en Italie. La maladie est caractérisée par l'association d'une insomnie sévère et rebelle (avec rêves et hallucinations), de troubles végétatifs importants (disparition des rythmes circadiens, hyperactivité sympathique, troubles sphinctériens), de difficultés motrices et d'une démence parfois tardive. Les myoclonies sont rares. L'EEG de veille est perturbé mais non caractéristique. L'EEG de sommeil note une disparition de l'activité delta, des fuseaux de sommeil, des complexes K. Il existe des phases anormales de sommeil paradoxal. Les lésions histologiques sont moins diffuses que dans les autres formes d'ESST, situées surtout dans les noyaux antérieur et dorsomédian du thalamus. Deux des 6 cas diagnostiqués entre 1992 et 2002 appartenaient à la même famille (tableau 6).

### 6.3 MCJ iatrogène

La contamination par l'agent infectieux peut se faire selon deux voies : périphérique ou de proximité cérébrale.

La contamination périphérique par l'hormone de croissance d'origine humaine (administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire) est à l'origine d'une maladie ayant un déroulement stéréotypé. Le début est marqué, de manière pratiquement constante, par une ataxie cérébelleuse, des troubles de

l'oculomotricité et un nystagmus. Il peut exister aussi une fatigabilité, quelques troubles du comportement, un tremblement, des céphalées. Une prise de poids, parfois importante, n'est pas rare. Après quelques mois, la symptomatologie est marquée par l'association d'une démence, d'un syndrome cérébelleux et d'un syndrome pyramidal. Des troubles sensitifs et visuels peuvent apparaître ainsi que des myoclonies qui sont toutefois inconstantes. Les anomalies EEG sont discrètes avec un ralentissement du tracé ou quelques bouffées d'ondes lentes. Le tracé n'est jamais périodique. La détection de la protéine 14-3-3 n'est positive qu'après quelques mois d'évolution. Les anomalies IRM n'ont pas été systématiquement étudiées mais elles se présentent, quand elles existent, sous forme d'hypersignaux des noyaux gris centraux ou des cortex cérébraux ou cérébelleux, rappelant la forme sporadique de la maladie. La durée moyenne d'évolution de la maladie est d'environ 16 mois (intervalle : 2-72).

En accord avec la description classique des cas iatrogènes dus à une greffe de dure-mère, le tableau clinique des 11 cas identifiés entre 1992 et 2002 ressemblait à celui d'une MCJ sporadique. L'ataxie cérébelleuse était toutefois plus souvent le signe révélateur. L'EEG et la détection de la protéine 14-3-3 étaient souvent positifs. La durée moyenne d'évolution de ces 11 cas (intervalle entre premiers signes et décès) a été de 7 mois.

## 6.4 Variant de la MCJ

Cette forme de MCJ liée à l'agent de l'ESB se différencie des autres formes de la maladie par un tableau clinique particulier et par le fait qu'elle touche l'adulte jeune, âgé en moyenne de 29 ans. Les 6 cas français présentaient des caractéristiques similaires à celles des patients britanniques.

Le début est marqué par des troubles d'allure psychiatrique peu spécifiques : dépression, état délirant, illusions ou hallucinations... Des douleurs ou des dysesthésies plus ou moins diffuses sont fréquentes dès ce stade. Les signes neurologiques n'apparaissent qu'après quelques mois. L'ataxie cérébelleuse et l'hypertonie pyramidale sont souvent les plus précoces tandis que l'atteinte intellectuelle, bien que constante, est souvent tardive et les myoclonies discrètes ou absentes. D'autres manifestations neurologiques, comme des signes extra-pyramidaux ou des crises d'épilepsie, peuvent exister. L'évolution se fait vers un état de mutisme akinétique. L'EEG n'est jamais périodique. La protéine 14-3-3 n'est détectable dans le LCR que dans la moitié des cas. Les explorations à faire pour parvenir à un diagnostic de vMCJ probable sont :

- l'IRM (séquence T2, Flair ou diffusion) qui peut montrer le "pulvinar sign" (hypersignal du noyau pulvinar plus intense que d'éventuels hypersignaux dans les autres noyaux gris centraux) et qui parfois intéresse le noyau dorsomédian du thalamus, réalisant une image en "crosse de hockey" ;
- la biopsie des amygdales pharyngées cherchant à mettre en évidence de la PrPres par immunocytochimie et Western-blot. L'indication d'une biopsie d'amygdale doit être posée avec discernement car c'est un examen qui peut être douloureux, comportant un risque hémorragique et devant être fait dans des conditions de sécurité maximale.

Tous les cas observés à ce jour sont M/M au codon 129. La durée moyenne d'évolution est égale à 15 mois. Les principales caractéristiques cliniques des différentes formes de MCJ sont résumées sur le tableau 7.

**Tableau 7.** Comparaison des différentes formes de MCJ.

*Maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002*

	Sporadique	Greffe de dure-mère	Hormone de croissance	vMCJ	Génétique
Âge moyen (ans)	68	52	26	30	59
Durée (mois)	6,5	7	16	15	50
Début	Démence, ataxie	Ataxie, démence	Ataxie	Signes psychiatriques, douleurs	Dépend mutation
Evolution	Variable	Variable	Stéréotypée	Stéréotypée	Dépend mutation
14-3-3	+ (90 %)	+	- puis +	+ (50 %)	Dépend mutation
EEG	+ (60 %)	+	-	-	Dépend mutation
IRM	Hypersignaux cortex Noyaux gris centraux	?	?	"pulvinar sign"	?
Génotype	M/M (64 %)	M/M (45 %)	M/M (61 %)	M/M (100 %)	Mutation, insertion
Biopsie d'amygdale	-	-	-	+	-





## 7. Autres activités des équipes du réseau de surveillance

Les équipes impliquées dans la surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont toutes d'autres activités concernant cette maladie, activités qui, selon le statut de l'équipe, sont du domaine de la recherche, de la clinique, ou de la santé publique. Toutes les équipes sont largement impliquées dans l'information des professionnels, des familles des patients, des médias, du public. L'InVS transmet régulièrement aux Ddass les données disponibles par département. Il existe une collaboration étroite entre le réseau de surveillance et la Cellule nationale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les équipes peuvent être aussi sollicitées par les autorités sanitaires et les agences de sécurité sanitaire. Ainsi, en collaboration avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'U360-Inserm coordonne actuellement l'étude de l'utilisation de la mépacrine dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ce traitement peut être prescrit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée par l'Afssaps. Depuis août 2001, 48 patients atteints de différentes formes de MCJ (sporadique, génétique, iatrogène, variant) ont reçu de la mépacrine dans le cadre de cette étude thérapeutique observationnelle, ouverte et non randomisée. Cette étude ne montre pas d'effet mesurable de la mépacrine sur l'évolution de la maladie [19].



## 8. Conclusions et perspectives

Le réseau de surveillance de la MCJ a été mis en place en France au début des années quatre-vingt-dix en raison de questions de recherche, notamment celle du passage de l'agent de l'ESB chez l'homme, qui aurait pu se traduire par une augmentation de l'incidence de la MCJ. Le réseau s'est aussi inscrit, dès sa création, dans une démarche de recherche européenne.

Avec l'émergence du vMCJ en 1996, puis la confirmation que cette nouvelle forme de MCJ résultait du passage de l'agent de l'ESB chez l'homme, la fonction du réseau s'est élargie à la surveillance de santé publique. En effet, il devenait primordial de surveiller cette maladie grave émergente pour laquelle, en plus de l'exposition aux produits bovins français, la notion d'une exposition relativement importante de la population française aux produits bovins originaires du Royaume-Uni existait.

Le réseau a dû aussi s'adapter aux évolutions institutionnelles françaises (création des agences, déclaration obligatoire...), à l'apparition de nouvelles techniques diagnostiques (protéine 14-3-3,...) et à la nécessaire organisation de la gestion des autopsies dans des centres spécialisés. La création du RNS-MCJ a pu consolider l'assise institutionnelle du réseau de surveillance en réunissant, sous l'égide de l'InVS, l'ensemble des partenaires afin de pouvoir servir ses fonctions de santé publique tout en maintenant ses prérogatives de recherche.

Le RNS-MCJ fonctionne en fait comme un registre coordonné par l'unité 360 de l'Inserm, mettant en commun des informations de sources multiples et complémentaires et aboutissant, après un long travail de documentation de chaque cas, à leur classification précise. Cette évolution, à la fois d'objectifs, d'organisation et du cadre institutionnel garantit sa pérennité ; celle-ci est indispensable d'un point de vue de surveillance et de recherche en raison de la complexité de la maladie, de la diversité des expositions (agent de l'ESB, hormone de croissance...), du recul limité quant au devenir du vMCJ, et des incertitudes sur le potentiel évolutif des maladies à prion. Par ailleurs, l'analyse fine des données sur une décennie pour la forme sporadique a permis d'identifier des évolutions, notamment en terme d'âge et de phénotype qu'il aurait été impossible de documenter sans cet investissement.

Les actions de coordination, d'animation et de soutien au RNS-MCJ, qui garantissent la qualité des données rassemblées, doivent donc être planifiées sur la durée (par décennie) et assumées dans cette durée, à la fois par les organismes de veille sanitaire (InVS) et de recherche (Inserm). Sont concernées aussi bien les activités épidémiologiques que biologiques et nécropsiques qui, dans un avenir proche, devraient pouvoir être financées globalement par l'InVS.



## 9. Annexes

### 9.1. Références

- [1] Brown P, Cathala F, Sadowsky D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in France:I. Clinical characteristics of 124 consecutive verified cases during the decade 1968-1977. *Ann Neurol* 1979; 6:430-7.
- [2] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-5.
- [3] Chazot G, Broussolle E, Lapras C, et al. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* 1996; 347:1181.
- [4] Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406:583-4.
- [5] Brown P, Preece M, Brandel JP, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-81.
- [6] Huillard d'Aignaux JN, Cousens SN, Maccario J, et al. The incubation period of kuru. *Epidemiology* 2002; 13:402-8.
- [7] Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and signification of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5:177-188.
- [8] Concerted action of the EU:Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European community. Minutes of the meeting in Bratislava, September 18-20, 2003.
- [9] Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55:811-5.
- [10] Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al; Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000; 54:1095-9.
- [11] 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; 353:183-9.
- [12] Van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-1995. *Lancet* 1998; 351:1081-5.
- [13] Collins S, Law MG, Fletcher A, et al. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999; 353:693-7.
- [14] Ward HJT, Everington D, Croes EA, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology* 2002; 59:543-8.
- [15] 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.
- [16] Will RG, Alperovitch A, Poser S, et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries. *Ann Neurol* 1998; 43:763-7.
- [17] Huillard d'Aignaux J, Alperovitch A, Maccario J. A statistical model to identify the contaminated lots implicated in iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease among French human growth hormone recipients. *Am J Epidemiol* 1998;147:597-604.
- [18] 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.
- [19] <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/mepacrin.pdf>

## 9.2. Critères diagnostiques des ESST humaines : critères de surveillance (EURO-NEURO CJD septembre 2003)

### 1 MCJ SPORADIQUE

#### • Définie

Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique.

#### • Probable

- I + 2 de II + III
- possible + 14-3-3 positive

#### • Possible

I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans

- |     |   |                                      |
|-----|---|--------------------------------------|
| I   |   | démence rapidement progressive       |
| II  | A | myoclonies                           |
|     | B | anomalies visuelles ou cérébelleuses |
|     | C | syndrome pyramidal ou extrapyramidal |
|     | D | mutisme akinétique                   |
| III |   | EEG typique                          |

### 2 ESST PAR TRANSMISSION ACCIDENTELLE

#### • Définie

ESST définie avec un facteur de risque iatrogène reconnu

#### • Probable

- syndrome cérébelleux prédominant progressif chez un patient traité par hormone hypophysaire
- ESST 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)

### 3 ESST GENETIQUES

#### • Définie

- ESST définie + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré
- ESST définie avec une mutation pathogène de *PRNP*

#### • Probable

- trouble neuropsychiatrique progressif + ESST définie ou probable chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré
- trouble neuropsychiatrique progressif + mutation pathogène de *PRNP*

### 4 vMCJ

#### • Défini

IA et preuve neuropathologique de vMCJ<sup>e</sup>

#### • Probable

- I et 4/5 de II et IIIA et IIIB
- I et IVA<sup>d</sup>

#### • Possible

I et 4/5 de II et IIIA

- |     |   |  |
|-----|---|--|
| I   | A | trouble neuropsychiatrique progressif                                      |
|     | B | durée de la maladie > 6 mois   |
|     | C | Les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic         |
|     | D | pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle      |
|     | E | pas d'argument pour une forme familiale d'EST                              |
| II  | A | symptômes psychiatriques précoces <sup>a</sup>                             |
|     | B | symptômes sensitifs douloureux persistants <sup>b</sup>                    |
|     | C | ataxie   |
|     | D | myoclonies ou chorée ou dystonie   |
|     | E | démence  |
| III | A | pas d'EEG typique de MCJ sporadique <sup>c</sup> (ou pas d'EEG enregistré) |
|     | B | « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM                                  |
| IV  | A | biopsie d'amygdale positive <sup>d</sup>                                   |

<sup>a</sup> dépression, anxiété, apathie, retrait, illusions.

<sup>b</sup> inclue des douleurs franches ou des dysesthésies.

<sup>c</sup> complexes triphasiques généralisés à environ 1 cycle /seconde.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> spongieuse et dépôts de PrP étendus avec des plaques florides dans le cortex cérébral et le cervelet.