

## Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France en 2002

Source : le Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées<sup>1</sup>

Synthèse réalisée par l'Institut de veille sanitaire (Isabelle Capek, Véronique Vaillant)

Mots clé : Maladies de Creutzfeldt-Jakob, épidémiologie, France

---

### 1. OBJECTIFS – MODALITES DU SYSTEME 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 (vMCJ) liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), les classer par étiologie (sporadique certaine ou probable, variante, génétique, iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive ou non), en décrire les caractéristiques épidémiologiques et identifier d'éventuels facteurs de risque.

Initié en 1992 par l'Unité 360 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm U360), le réseau national de surveillance de la MCJ et des maladies apparentées (RNS-MCJ) est coordonné, depuis 2000, par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Ce réseau associe des neurologues, un réseau de neuropathologistes, trois laboratoires de biologie et de génétique, le Centre national de référence des Agents transmissibles non conventionnel (CNR des ATNC), le Centre national de référence (CNR) des MCJ iatrogènes.

Les partenaires du réseau transmettent à l'U. 360 tous les éléments disponibles sur les cas ou suspicions de MCJ dont ils ont connaissance, notamment les demandes de recherche de protéine 14-3-3, élément spécifique du diagnostic dans un contexte clinique évocateur. L'U. 360 valide et complète les informations puis classe les cas en fonction des critères cliniques, biologiques, anatomopathologiques et génétiques (1)

### 2. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

#### 2.1. Les signalements

En 2002, le réseau de surveillance a reçu 1 062 signalements de suspicions de MCJ. Le nombre de notifications de suspicion de MCJ est du même ordre qu'en 2001 (tableau 1) et les laboratoires de biologie effectuant les recherches de protéine 14-3-3 ainsi que les examens génétiques sont toujours la source principale de premiers signalements de suspicion de MCJ.

---

<sup>1</sup> - 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), Sébastien Boucher (laboratoire de virologie du CHU de Bordeaux), Nicole Delasnerie-Lauprêtre (Unité 360 de l'Inserm), Jean-Claude Desenclos (InVS), Jean-Philippe Deslys (CNR des ATNC - GIDTIP - 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).

Toute demande de recherche de protéine 14-3-3 étant assimilée à une suspicion de MCJ, la valeur prédictive positive (VPP=0,16) de la notification faite par les laboratoires (nombre de MCJ certaines ou probables par rapport au nombre de notifications) est en augmentation mais reste, comme en 2001, très faible (tableau 2) ; il en est de même pour la VVP de la DO tandis que la VPP des signalements par les neurologues est en diminution.

La répartition par sexe des signalements de MCJ est différente de celle des années précédente avec un sexe ratio (homme/femme) de 0,88 alors qu'il était stable autour de 1 depuis 1998. En 2002, 15% des suspicions avaient moins de 50 ans, en diminution par rapport à 2001 (26%) mais comparable à celle des années 1999 à 2000 (16% en moyenne sur ces trois années).

## **2.2. Principales caractéristiques des cas de MCJ décédés en 2002**

### **2.2.1. Classification des cas**

Le nombre de cas de MCJ sporadique, certaine ou probable (108 cas, voir tableau 3), est semblable à 2001, avec une mortalité de 1,76 cas par million d'habitants en 2002 (population France entière : estimations Insee 2002).

### **2.2.2. Répartition par sexe et age**

En 2002, le sexe ratio (homme/femme) est de 1,03 toutes formes de MCJ confondues et de 1,11 pour les MCJ sporadiques seules.

Quelle que soit la forme de MCJ, la proportion de décès chez les moins de 50 ans est faible (15 cas soit 12%) : ont moins de 50 ans, 4 (4%) cas de MCJ sporadiques, 4 (30%) cas de MCJ génétiques, les 4 cas de MCJ iatrogènes et les 3 cas de vMCJ.

## **2.3. Répartition géographique (par région de résidence au moment du décès)**

En 2001, la mortalité par région est assez hétérogène. La carte suivante (figure 1) montre que 2 régions n'ont pas déclaré de décès par MCJ pendant l'année 2002 ; 6 régions ont une mortalité supérieure à la mortalité médiane des régions (2,1 cas pour 1 million d'habitants).

## **2.4. Les examens anatomopathologiques**

Quatre vingt sept autopsies (MCJ et autres diagnostics) ont été effectuées en 2002 (114 en 2001).

Soixante-seize (68%) des 111 diagnostics cliniques possibles et probables de MCJ (cas sporadiques ou variante de la MCJ) ont été confirmés par examen neuropathologique après le décès, proportion en augmentation par rapport à 2001 (60%).

Aucune biopsie cérébrale n'a été effectuée en 2002.

## **2.5. La génétique : mutation et codon 129**

Les MCJ génétiques ont été confirmées par analyse du gène *PRNP* codant la protéine prion : des mutations ont été identifiées en 2002 sur les codons 117, 178, 180, 200 et 210 plus une insertion sur le codon 192.

Le codon 129 a été étudié pour 105 (82%) cas de MCJ quelle que soit leur forme, chiffre en augmentation par rapport aux années précédentes. Parmi les 108 cas de MCJ sporadiques certaines ou probables qui ont été étudiés, 67 (62%) étaient homozygotes, parmi lesquels 50 (74%) étaient Met-Met. Les 2 cas de MCJ iatrogènes dus à l'hormone de croissance étaient hétérozygotes Met-Val. Les 3 cas de vMCJ étaient homozygotes Met-Met.

## 2.6. Les cas de v-MCJ décédés en France en 2002

Trois cas de v-MCJ sont décédés en 2002 parmi les neuf cas de v-MCJ certains ou probables qui ont été identifiés en France de 1996 au 1<sup>er</sup> décembre 2004.

## 3. DISCUSSION

Comme en 2001, le nombre de signalements de suspicion de MCJ dépasse le millier en France en 2002 alors qu'au Royaume Uni le nombre de suspicions atteignait 123 la même année. Cette différence s'explique par le très grand nombre de recherches de la protéine 14-3-3 dans le LCR pratiqués en France. Cette pratique est en effet une spécificité française discutable puisque seulement 16% des cas pour lesquels cet examen est demandé seront en définitive réellement des MCJ.

En France, la mortalité par MCJ sporadique (1,76 pour 1 million) se stabilise par rapport à l'année 2001 (1,83 pour 1 million) mais reste plus élevée que celle de la plupart des pays voisins (par exemple 1,32 pour 1 million d'habitants au Royaume Uni en 2002). Une analyse des différents facteurs susceptibles d'expliquer cette augmentation est difficile sur une période courte. Elle a pu être effectuée sur la surveillance de la MCJ de 1992 à 2002 (2).

Le nombre d'autopsies demandées pour confirmer ou infirmer le diagnostic de MCJ a baissé entre 2001 et 2002 (3). Parmi les MCJ sporadiques ou vMCJ, 68% ont été confirmés par examen neuropathologique. Cette proportion est encore trop faible et beaucoup de réticences des établissements comme des familles restent encore à surmonter.

Le nombre de recherche de mutations du gène *PRNP* a augmenté en 2002 et a permis d'identifier 13 cas de MCJ génétique, tous porteurs de mutations déjà décrites. Parmi les cas de MCJ sporadiques ayant eu une étude du codon 129, la majorité des patients sont homozygotes et surtout Met-Met.

Parmi les 9 cas de vMCJ identifiés en France au 1<sup>er</sup> décembre 2004, deux sont vivants et 7 décédés en 1996 (1 cas), 2000 (1 cas), 2001 (1 cas), 2002 (3 cas) et 2004 (1 cas). Il s'agit de 4 hommes et 3 femmes. La médiane des âges lors de leur décès est de 32 ans (entre 20 et 44 ans). Parmi eux, 4 personnes résidaient en Ile-de-France et 3 en province. Tous sont homozygotes Met-Met pour le codon 129 du gène de la protéine prion (*PRNP*) et ne présentent aucun facteur de risque identifié pour les autres formes reconnues de MCJ. En novembre 2004, le Royaume Uni avait enregistré 151 cas de vMCJ certains ou probables dont 5 vivants. Le Canada, l'Irlande, l'Italie et les Etats-Unis d'Amérique ont enregistré chacun un cas.

## 4. REFERENCES

1. Mise à jour des données du Réseau national de surveillance de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées. (<http://www.invs.sante.fr/actualite/index.htm>).
2. Alpérovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Salomon D. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002. InVS décembre 2004.
3. Capek I, Vaillant V. Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France en 2001. BEH 12/2004 : 45-6.

*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 de ces données.*

Tableau 1 - Nombre de notifications de suspicions de MCJ en France par an et par catégories de sources de notification ; 2001-2002

Origine de la première notification	2001		2002	
	Nombre	%	Nombre	%
Neurologues	15	1,4	13	1,2
Déclarations obligatoires	19	1,7	17	1,6
Neuropathologistes	9	0,8	1	0,1
Laboratoires de biologie / génétique	1060	96,1	1030	97,0
CNR des MCJ iatrogènes	0	0,0	0	0,0
Autres	0	0,0	1	0,1
<b>Total</b>	<b>1103</b>		<b>1062</b>	

Tableau 2 - Valeur prédictive positive des premiers signalements par les différentes sources, France, 2001-2002

Origine de la première notification	2001	2002
Neurologues	0,66	0,54
Déclarations obligatoires	0,26	0,29
Laboratoires de biologie / génétique	0,10	0,16

Tableau 3 - Classification des cas de MCJ par année de décès, France, 2001-2002

	Nombre de décès	
	2001	2002
MCJ sporadiques certaines ou probables	110	108
V-MCJ	1	3
MCJ génétiques	15	13
MCJ iatrogène sauf hormone de croissance	0	2
MCJ iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive	5	2
<b>Total</b>	<b>131</b>	<b>128</b>

Figure 1 - Incidence des MCJ par région en 2002

