

Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France en 2006

Source : Le Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et des maladies apparentées¹.

Synthèse réalisée par l'Institut de veille sanitaire (Isabelle Capek, Véronique Vaillant) : i.capek@invs.sante.fr

Mots clés : 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 (GSS) et insomnie fatale familiale (IFF) 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, c'est-à-dire en rapport avec une greffe de dure-mère), en décrire les caractéristiques épidémiologiques, en identifier les éventuels facteurs de risque et suivre leur évolution dans le temps et l'espace.

Initié en 1992 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le réseau national de surveillance de la MCJ et des maladies apparentées (RNS-MCJ), coordonné depuis 2000 par l'Institut de veille sanitaire (InVS), est géré par l'Unité 708 de l'Inserm. Le RNS-MCJ associe des neurologues, les quatre services associés du Centre national de référence des agents transmissibles non conventionnels (CNR des ATNC), un réseau de neuropathologistes coordonné par le CNR des ATNC et la Cellule nationale de référence des MCJ.

Les partenaires du réseau transmettent à l'U708 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 et les déclarations obligatoires transmises par les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales à l'InVS. L'U708 valide et complète les informations puis classe les cas en fonction des critères cliniques, biologiques, anatomopathologiques et génétiques (1). Un descriptif détaillé du fonctionnement du réseau est disponible à l'adresse suivante : http://www.invs.sante.fr/publications/mcj/reseau_mcj.html

2. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

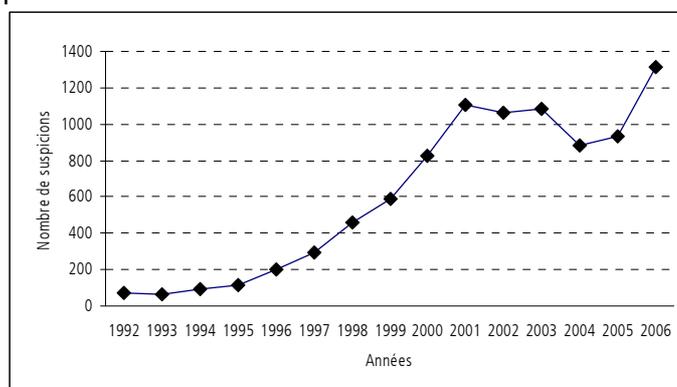
2.1. Les signalements en 2006

Le réseau de surveillance a reçu 1 315 signalements de suspicion de MCJ en 2006. Après une diminution importante du nombre de signalements en 2004 et 2005 liée à la modification de

¹Annick Alperovitch (Unité 708, Inserm), Jean-Philippe Brandel (Cellule nationale de référence des MCJ, Unité 708, Inserm), Isabelle Capek (InVS), Jean-Claude Desenclos (InVS), Jean-Philippe Deslys (CNR des ATNC-GIDTIP-CEA), Hervé Fleury (laboratoire de virologie, CHU de Bordeaux), Stéphane Haïk (CNR des ATNC, laboratoire de neuropathologie, hôpital de la Salpêtrière, AP-HP), Jean-Jacques Hauw (CNR des ATNC, laboratoire de neuropathologie, hôpital de la Salpêtrière, AP-HP), Jean-Louis Laplanche (CNR des ATNC, service de biochimie et de biologie moléculaire, hôpital Lariboisière, AP-HP), Lignac Claire (Cellule nationale de référence des MCJ), Meyronet Davis (service de neuropathologie, hôpital neurologique, HCL), Katell Poec'h (CNR des ATNC, service de biochimie et de biologie moléculaire, hôpital Lariboisière, AP-HP), Armand Perret-Liaudet (service de biochimie, hôpital Neurologique, HCL), Roche Stéphane (service de biochimie, CHU Saint Eloi, Montpellier), Roncin Loïc (laboratoire de virologie, CHU de Bordeaux), Dominique Salomon (Unité 708, Inserm), Thoannes Henri (service de biochimie, CHU de Reims), Véronique Vaillant (InVS).

l'enregistrement de certains cas, une augmentation est constatée en 2006 avec un chiffre dépassant le niveau des années 2001 à 2003 (figure 1).

Figure 1 : Evolution du nombre de signalements de suspicions de MCJ en France par an de 1992 à 2006



2.2. Principales caractéristiques des cas de MCJ décédés en 2006

La classification définitive de chaque cas intervenant lorsqu'on dispose de tous les éléments après le décès du patient, les cas décrits sont ceux décédés en 2006.

2.2.1. Classification des cas

Parmi les 144 décès pour MCJ toutes formes confondues survenus en 2006, 124 cas de MCJ sporadique, certaine ou probable, ont été dénombrés (tableau), soit un taux de mortalité de 1,96 cas par million d'habitants (population en milieu d'année 2006, France métropolitaine et DOM, données révisées ; Insee, bilan démographique). Neuf décès de formes génétiques sont survenus (dont 1 GSS et 2 IFF), 5 de forme iatrogène liée à l'administration d'hormone de croissance extractive et 6 de v-MCJ.

Tableau : Classification des cas de MCJ par année de décès, France, 2003-2005

	Nombre de décès			
	2003	2004	2005	2006
MCJ sporadiques certaine ou probable	108	97	82	124
V-MCJ	0	2	6	6
MCJ génétique	10	9	10	9
MCJ iatrogène liée à l'hormone de croissance extractive	8	8	4	5
MCJ iatrogène autres (greffe de dure-mère)	1	0	1	0
Total	127	116	103	144

2.2.2. Répartition par sexe et âge

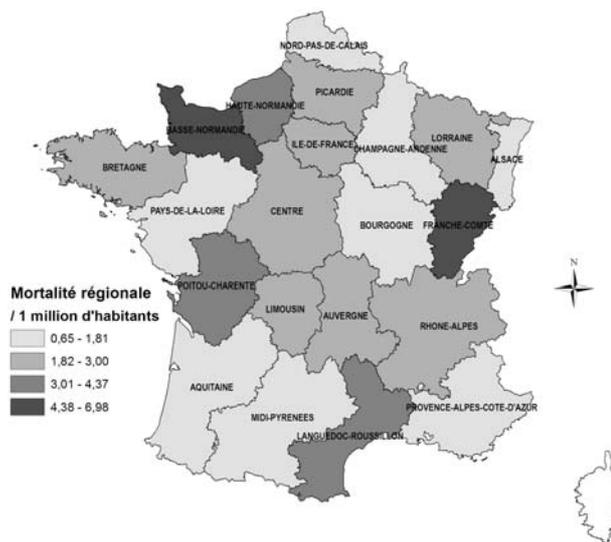
Les hommes représentent 37% des cas toutes formes de MCJ confondues et 35% des cas de MCJ sporadique, certaine ou probable.

Durant l'année 2006, 12 cas (8%) de MCJ, toutes formes confondues, avaient moins de 50 ans au moment de leur décès. Parmi eux, 1 cas de MCJ sporadique (1% des cas sporadiques), 1 cas de MCJ génétique (11% des cas génétiques), tous les 5 cas de MCJ iatrogènes liés à l'hormone de croissance extractive et 5 cas sur 6 de vMCJ.

2.2.3. Répartition géographique (par région de résidence au moment du décès)

La répartition géographique de la mortalité en Métropole est hétérogène (figure 2). Un cas a été identifié dans un département d'outre-mer.

Figure 2 : Mortalité par MCJ et par région en 2006
(Source : Insee - Estimations de population au 1^{er} janvier 2006)



2.3. Les examens anatomopathologiques

- En 2006, dans le cadre du réseau de neuropathologie coordonné par le CNR des ATNC, 112 autopsies ont été réalisées parmi lesquelles 82 (73%) ont confirmé une MCJ toutes formes confondues. Sur 11 cas classés cliniquement MCJ possibles (absence de détection de la protéine 14.3.3 et EEG négatif), 4 se sont avérés être des MCJ à l'autopsie.
- Parmi les 144 cas de MCJ identifiés toutes formes confondues, les 82 cas confirmés par autopsie représentent 57% des cas. Parmi ceux-ci, 66 cas étaient des MCJ sporadiques.
- Une biopsie cérébrale a été réalisée et a confirmé une MCJ sporadique.
- Les 5 des 6 décès de vMCJ ont été identifiés sur biopsie d'amygdales de leur vivant et tous ont été confirmés par autopsie.

2.4. La génétique : mutation et codon 129

Les 9 MCJ génétiques ont été confirmées par analyse du gène *PRNP* codant la protéine prion : 2 insertions de nucléotides et 7 mutations ponctuelles ont été identifiées sur les codons 178 (2 cas), 196 (1 cas), 200 (4 cas).

Le codon 129 a été étudié pour 109 (76%) cas de MCJ, quelle que soit leur forme en 2006. Parmi les 89 cas de MCJ sporadiques certaines ou probables qui ont été étudiés, 74 (83%) étaient homozygotes, parmi lesquels 52 (58% des MCJ sporadiques) étaient Met-Met. Un cas de MCJ iatrogène due à l'hormone de croissance extractive avait un codon 129 hétérozygote Met-Val, les 4 autres cas étaient Met-Met. Les 6 cas de vMCJ étaient homozygotes Met-Met.

3. DISCUSSION

Après une baisse importante en 2004 liée à une modification de l'enregistrement des suspicions², le nombre de signalements de suspicion de MCJ, légèrement remonté en 2005, a dépassé en 2006 les chiffres de 2001 et 2002 pour atteindre plus de 1300 signalements dans l'année. Ce chiffre, beaucoup plus élevé que dans la plupart des autres pays européens, notamment le Royaume Uni, est lié à une utilisation particulièrement fréquente de la recherche de protéine 14-3-3 et à son assimilation, dans le système de surveillance français, à un signalement de suspicion de MCJ.

En France, la mortalité par MCJ a augmenté en 2006, en particulier pour les formes sporadiques, en restant comparable aux taux de mortalité les plus élevés d'Europe, en Italie et en Autriche (2). La répartition géographique de la mortalité par région est très hétérogène et variable d'une année sur l'autre (3).

Le nombre d'autopsies demandées pour confirmer ou infirmer le diagnostic de MCJ est stable par rapport à 2005 (52% des cas de MCJ avaient été confirmés par examen neuropathologique) (3).

Le nombre de recherche de mutations du gène *PRNP* est stable et cette recherche a permis d'identifier 8 cas de MCJ génétique, tous porteurs de mutations déjà décrites. La proportion d'étude du codon 129 parmi les cas de MCJ, toutes formes confondues, a diminué par rapport à 2005 (80%). La majorité des patients sont homozygotes, majoritairement Met-Met.

Le nombre de vMCJ décédées en 2006 est identique à celui de 2005. Depuis 1996, début de l'épidémie jusqu'à la fin de l'année 2006, 20 cas de vMCJ sont décédés en France, chiffre compatible avec les résultats de l'étude réalisée à partir des données disponibles fin 2003 (4) estimant que 29 décès par vMCJ pourraient être survenus à la fin 2010.

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/publications/mcj/donnees_mcj.html)
2. EuroCJD : <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/EUROINDEX.htm> (consulté le 2 juillet 2008).
3. Capek I, Vaillant V. Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France en 2005.
http://www.invs.sante.fr/publications/2007/mcj_2005/mcj_2005.pdf
4. Chadeau-Hyam M, Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:46-52.

Remerciements à tous les participants au réseau et à l'ensemble des cliniciens sans lesquels ce rapport ne pourrait exister et à l'équipe de l'Unité 708 de l'Inserm qui gère au quotidien l'ensemble de ces données.

²Les patients de plus de 55 ans présentant un seul signe clinique évocateur avec une recherche de protéine 14-3-3 négative ne sont plus comptabilisés comme suspicion depuis 2004.