

ÉPIDÉMIOLOGIE DES ENCÉPHALOPATHIES SUBAIGUËS SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES (ESST) EN FRANCE, 2011-2019

// EPIDEMIOLOGY OF TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES (TSES) IN FRANCE, 2011–2019

Angéline Denouel¹ (angeline.denouel.pro@gmail.com), Audrey Culeux¹, Alexandra Mailles², Henriette de Valk², Jean-Louis Laplanche^{3,4}, Danielle Seilhean^{1,5}, Stéphane Haïk^{1,6}, Jean-Philippe Brandel^{1,6}

¹ Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau (ICM), Sorbonne Université, Paris

² Santé publique France, Saint-Maurice

³ Département de biochimie et biologie moléculaire, Hôpitaux Lariboisière-Fernand Widal, Paris

⁴ Inserm, UMR 1144, Optimisation thérapeutique en neuropsychopharmacologie, Paris

⁵ Département de neuropathologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris

⁶ Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris

Soumis le 21.09.2023 // Date of submission: 09.21.2023

Résumé // Abstract

Introduction – Les maladies à prions ou encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST), qui existent sous différentes formes chez l'Homme, font l'objet d'une surveillance active depuis 1991 en France. Le Réseau national de surveillance des maladies de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées (RNS-MCJ) est un réseau pluridisciplinaire coordonné par Santé publique France et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Il a pour but de détecter tous les cas d'ESST humaines afin d'obtenir des données précises sur leur incidence et leur mortalité, ainsi que sur les facteurs de risque impliqués.

Matériel et méthode – Nous présentons une analyse épidémiologique descriptive des cas d'ESST recueillis par le RNS-MCJ entre 2011 et 2019 en France.

Résultats – Entre 2011 et 2019, 16 768 cas suspects d'ESST ont été signalés au RNS-MCJ, parmi lesquels 1 449 cas ont été classés comme présentant une ESST possible, probable ou certaine, incluant, outre les cas sporadiques (sMCJ) et génétiques, 3 cas de la variante de la MCJ (vMCJ), secondaire à une contamination par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine, un cas de MCJ iatrogène lié à une greffe de dure-mère (iMCJ) et 3 cas liés à un traitement par l'hormone de croissance d'origine humaine. Le taux de mortalité national des cas d'ESST sur ces neuf années était de 2,34 (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [2,22-2,47]) cas par million d'habitants. Les taux de mortalité les plus élevés étaient observés dans les régions du Languedoc-Roussillon (2,40 [2,39-2,42]) et de la Bourgogne (2,40 [2,38-2,43]).

Discussion – L'observation persistante de cas d'ESST d'origine infectieuse (vMCJ, iMCJ), et la tendance à l'augmentation du nombre de cas de sMCJ au cours du temps depuis la mise en place du réseau souligne la nécessité d'un maintien d'une surveillance des maladies à prions chez l'Homme.

Introduction – Prion diseases, or transmissible spongiform encephalopathies (TSEs), which exist in different forms in humans, are subject to active surveillance since 1991 in France. The national surveillance network for Creutzfeldt-Jakob disease (RNS-MCJ) is a multidisciplinary network coordinated by Santé publique France and the National Institute of Health and Medical Research (Inserm). It aims to detect all forms of human TSEs in order to obtain data on their incidence and mortality, as well as the risk factors associated with their occurrence.

Material and Methods – This article presents a descriptive epidemiological analysis of data collected between 2011 and 2019 in France.

Results – Between 2011 and 2019, 16,768 suspected cases of TSE were notified to the RNS-MCJ including 1,449 possible, probable or definite TSE cases. In addition to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and genetic cases, three variant (vCJD) cases, one iatrogenic (iCJD) case associated with human dura-mater graft, and three cases related to cadaver-sourced human pituitary growth hormone were observed. The nine-year national TSE mortality rate was 2.34 (95% confidence interval [95%CI]: 2.22–2.47) cases per million person-years. The highest mortality rates were observed in Languedoc-Roussillon (2.40 [95%CI: 2.39–2.42]) and in Bourgogne (2.40 [95%CI: 2.38–2.43]).

Discussion – The persistence of infectious TSE occurrence (vCJD, iCJD) and the rise in the number of sCJD cases over time shows the need for sustaining active surveillance of human prion diseases.

Mots-clés : Réseau national de surveillance, Maladies à prions

// **Keywords**: National Surveillance Network, Prion diseases

Introduction

Les maladies à prions, aussi appelées encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) sont un groupe de maladies neurodégénératives rares et fatales causées par un agent transmissible non conventionnel appelé prion, pour « *proteinaceous infectious particle* ». L'agent transmissible est dénué d'acides nucléiques et formé par assemblage d'une forme anormale (PrP^{Sc}) d'une protéine physiologiquement exprimée par l'hôte, la protéine prion cellulaire (PrP^C)^{1,2}. La PrP^C est sensible aux protéases et sa structure tridimensionnelle est constituée d'un corps central comprenant 3 hélices alpha et 2 feuillets bêta antiparallèles¹. La forme anormale de la protéine est enrichie en feuillets bêta, ce qui la rend partiellement résistante aux protéases et insoluble dans les détergents³. Au cours des ESST humaines et animales, la PrP^{Sc} s'accumule principalement dans le système nerveux central (SNC) par un processus post-translationnel de conversion de la PrP^C en PrP^{Sc}^{1,3}.

Les ESST humaines se présentent sous différentes formes : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique (sMCJ) représentant plus de 85% des cas ; les formes génétiques (– gMCJ –, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker – GSS –, insomnie fatale familiale – IFF –) ; les formes acquises (MCJ iatrogènes – iMCJ –, variante de la MCJ – vMCJ – et kuru).

La sMCJ se caractérise cliniquement par des troubles cognitifs rapidement évolutifs, accompagnés de plusieurs signes neurologiques diversement associés tels que des myoclonies, un syndrome cérébelleux, des troubles visuels, un syndrome pyramidal et extrapyramidal. Dans plus de la moitié des cas un état de mutisme akinétique apparaît en fin d'évolution.

Le tableau clinique peut varier selon le polymorphisme au codon 129 du gène *PRNP* codant pour la PrP. Il existe 3 génotypes : méthionine/méthionine (MM), valine/valine (VV) et méthionine/valine (MV). Le polymorphisme au codon 129 joue un rôle important dans l'apparition de la sMCJ et il a été montré que l'homozygotie MM représente un facteur de risque de développer la maladie^{4,5}. En effet, la population générale européenne compte 50% d'homozygotes et 50% d'hétérozygotes alors que les patients développant une sMCJ, sont homozygotes dans 80% des cas (dont 70% de cas MM)^{4,5}. De plus, les patients homozygotes ont tendance à avoir une durée d'évolution plus courte que les patients hétérozygotes⁶.

L'origine des formes sporadiques est toujours inconnue malgré plusieurs études cas-témoins qui ont été menées pour tenter de mettre en évidence une origine exogène⁷⁻¹², et qui n'ont pas permis d'apporter des résultats pouvant expliquer l'ensemble de ces formes¹³. Une étude récente, basée sur une approche âge-période-cohorte, suggère néanmoins le rôle de facteurs environnementaux dans la survenue de la maladie¹⁴.

Les formes génétiques d'ESST (gMCJ, GSS et IFF) représentent environ 15% des cas. Ces formes sont liées à des mutations ponctuelles ou à des insertions

sur le gène *PRNP* se transmettant sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. Le tableau clinique dépend principalement de la mutation. Cependant, la symptomatologie et l'âge d'entrée dans la maladie peuvent varier d'un individu à l'autre même au sein d'une même famille. En France, plus de 60% des cas de gMCJ sont liés à la mutation E200K, les cas de GSS sont liés aux mutations P102L ou A117V ou à des insertions longues dans le domaine des octapeptides, et les cas d'IFF sont associés à une mutation D178N lorsque l'allèle muté code une méthionine au codon 129 (haplotype D178N-129M)^{6,15}.

L'apparition d'une nouvelle forme de MCJ en Grande-Bretagne à la fin des années 1990 a été reliée à une contamination humaine par l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans sa forme classique¹⁶. Cette forme est appelée variante de la MCJ (vMCJ) et touche principalement des sujets jeunes avec un âge moyen, en France, de 36 ans¹⁷. Elle diffère cliniquement des autres formes de MCJ par la survenue fréquente de troubles psychiatriques inauguraux, pouvant être associés à des douleurs sensorielles au visage et dans les membres. Les troubles cognitifs ainsi que les autres signes neurologiques (syndrome cérébelleux, myoclonies, etc.) apparaissent secondairement. L'évolution est ensuite comparable à celle des formes sporadiques.

Le kuru et les MCJ iatrogènes (iMCJ) complètent le groupe des formes acquises ou infectieuses d'ESST. Le kuru, découvert en Papouasie-Nouvelle-Guinée dans les années 1950, a progressivement disparu depuis l'arrêt des rites funéraires d'endocannibalisme qui constituaient la voie unique de transmission¹⁸. Les iMCJ sont liées soit à une contamination périphérique par un traitement par hormone d'origine humaine (hormone de croissance ou gonadotrophine), soit à une contamination cérébrale ou juxta-cérébrale par utilisation d'instruments neurochirurgicaux contaminés ou la réalisation de greffes de tissus (dure-mère d'origine humaine le plus souvent).

Après l'émergence des premiers cas français de MCJ iatrogènes liés à un traitement par hormone de croissance en 1991, et à l'observation d'une transmission inter-espèce de l'ESB aux félins (chats et animaux en captivité) au Royaume-Uni¹⁶, un réseau français de surveillance des MCJ a été créé. Les objectifs de ce réseau étaient de déterminer les facteurs de risques de survenue des MCJ sporadiques et de mettre en place une surveillance active afin d'obtenir des données précises sur l'incidence et la mortalité de toutes les formes de MCJ. Le réseau a toujours été coordonné par un laboratoire de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Il est appelé Réseau national de surveillance des MCJ et maladies apparentées (RNS-MCJ) depuis 2000 et est financé par l'Institut de veille sanitaire (InVS) devenu Santé publique France en 2016.

Les objectifs de cet article sont de décrire les suspicions d'ESST signalées au RNS-MCJ entre 2011 et 2019, d'observer les caractéristiques des cas et d'évaluer la performance du réseau.

Matériels et méthodes

Système de surveillance et recueil des données

Toutes les données des cas suspects de MCJ notifiés par les cliniciens des hôpitaux français, les laboratoires de biochimie réalisant la détection de la protéine 14-3-3 dans le liquide cébrospinal (LCS), ou encore par les laboratoires de neuropathologie, sont centralisées par le RNS-MCJ. Ces données incluent l'identité, la date de naissance, les données cliniques, les résultats des examens complémentaires (électroencéphalogramme (EEG), imagerie par résonance magnétique (IRM), détection de la protéine 14-3-3), le diagnostic évoqué à la notification et les données neuropathologiques en cas d'autopsie ou de biopsie, permettant ainsi le classement des cas selon les critères diagnostiques du European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC – Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)¹⁹. L'examen neuropathologique, quand il est réalisé, consiste en une étude histopathologique sur tissu fixé (recherche de la présence d'une spongiose, gliose, perte neuronale, plaques amyloïdes), et une étude biochimique de la PrP^{Sc} par *western-blot* sur tissu congelé. Son type moléculaire est défini selon son profil de migration électrophorétique : après digestion par la protéinase K, la protéine apparaît sous trois bandes (non-, mono- et bi-glycosylée). Le niveau de migration de la bande non-glycosylée permet de différencier le type 1

du type 2 de la forme sporadique, et la bande bi-glycosylée permet de différencier le type 2A de la sMCJ et le type 2B de la vMCJ (bande bi-glycosylée prédominante). Les données génétiques, obtenues pour certains cas et après obtention d'un consentement éclairé, et les données démographiques des patients (départements de naissance et de dernière résidence) sont également recueillies.

Le dispositif de surveillance des ESST du RNS-MCJ n'a pas subi de modification depuis 2010²⁰. La définition des cas a été modifiée en 2017 car la présence d'hypersignaux corticaux à l'IRM ou des troubles neurologiques associés à une RT-QuIC positive (technique de détection de la PrP^{Sc} par amplification du « *protein misfolding* » dans le LCS) ont été ajoutés aux critères diagnostiques de l'ECDC²¹ (figure 1).

Les cas n'ayant pas eu d'étude génétique sont classés, par argument de fréquence, en MCJ sporadiques. Depuis le 19 septembre 1996, les maladies à prions font l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) à envoyer à l'Agence régionale de santé (ARS).

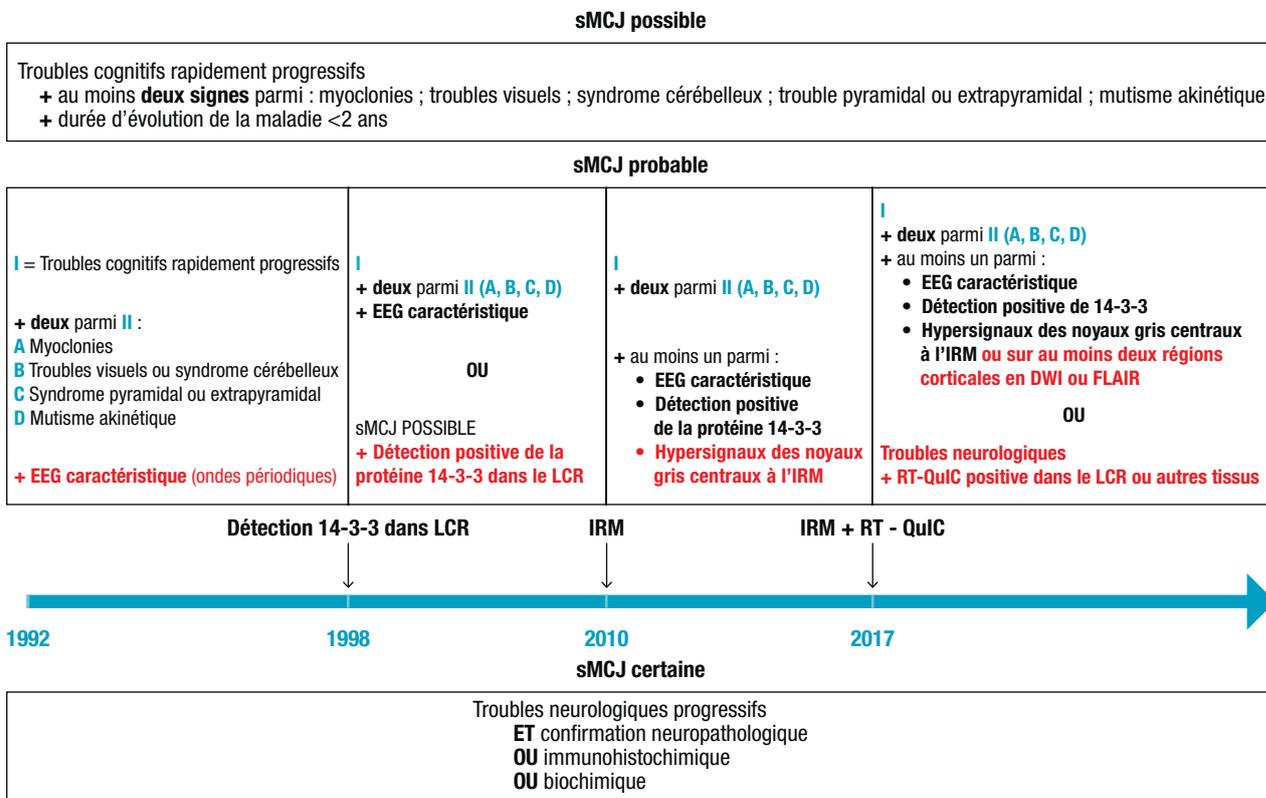
Analyse des données

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel StataSE 14.1® (StataCorp.2015. *Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP*).

Le nombre de suspicions par année et les caractéristiques démographiques et cliniques des cas certains, probables et possibles d'ESST, décédés

Figure 1

Évolution des critères diagnostiques pour le classement des cas de MCJ sporadiques, selon les recommandations de l'ECDC



MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob ; ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies ; sMCJ : MCJ sporadique ; EEG : électroencéphalogramme ; LCS : liquide cébrospinal ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; DWI : *Diffusion-Weighted* ; FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery* ; RT-QuIC : technique de détection de la PrP^{Sc} par amplification du « *protein misfolding* » dans le LCS.

entre 2011 et 2019 sont décrits. Les données du réseau de surveillance sont consolidées jusqu'à 2019 au moment de l'écriture.

Le calcul du délai de notification (délai entre la date de début des signes et la date de notification au réseau), le nombre de cas ayant fait l'objet d'un examen neuropathologique ou pour lesquels une déclaration obligatoire a été envoyée à l'ARS permettent d'évaluer la performance du réseau de surveillance.

La sensibilité et la spécificité des tests diagnostiques (recherche de la protéine 14-3-3 dans le LCS, EEG et IRM cérébrale) sont calculées à partir des cas certains de sMCJ et des cas ayant un diagnostic différentiel certain.

La protéine 14-3-3 est considérée comme positive pour un cas dès lors qu'elle est détectée une fois dans le LCS (un même patient peut être contrôlé jusqu'à 4 fois). Dans le cas où la recherche de la protéine 14-3-3 n'a pas été réalisée, la valeur manquante est attribuée. Tous les autres cas sont considérés comme négatifs.

Un EEG noté périodique ou « pseudopériodique » par le clinicien chargé du patient est classé positif. Un EEG est négatif lorsque le résultat est normal, ralenti ou non caractéristique. Un EEG non réalisé ou ininterprétable est considéré comme une donnée manquante.

Enfin, l'IRM est considérée comme positive dans la période 2011-2016 quand il existe des hypersignaux dans les noyaux gris centraux (noyau caudé et/ou putamen) sur la séquence FLAIR ou l'imagerie de diffusion. À partir de 2017, une IRM présentant des hypersignaux corticaux dans au moins deux régions cérébrales est également considérée comme positive. Dans les autres cas, l'IRM est négative (autre localisation ou absence d'hypersignaux). La valeur manquante est attribuée quand l'IRM n'a pas été réalisée.

La répartition spatiale en France des cas de sMCJ (probable et certaine) est décrite en prenant comme référence démographique la région de dernière résidence chez les patients pour lesquels la donnée est connue. Les taux de mortalité (par million de personnes-années) présentés sont le ratio du nombre de cas décédés observé sur les personnes-années à risque à partir des données de la population française de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Les intervalles de confiance sont calculés à l'aide d'une régression de Poisson. Les taux de mortalité annuels par région sont des taux standardisés sur l'âge au décès et le sexe, calculés à partir des données de la population française entre 2011 et 2019 (standardisation directe).

Résultats

Suspensions d'ESST signalées au RNS-MCJ entre 2011 et 2019

Entre 2011 et 2019, un total de 16 768 suspensions d'ESST a été enregistré par le RNS-MCJ (figure 2). Le nombre de suspensions par année varie de 1 609

en 2011 à 2 091 en 2017. Au total, 1 449 cas d'ESST possible, probable ou certaine, toutes formes confondues, sont décédés entre 2011 et 2019. Les plus grands nombres de cas d'ESST probables et certains ont été rapportés en 2014 et 2018 (167 et 170 cas respectivement).

Caractéristiques des cas d'ESST décédés entre 2011 et 2019

Sur les 1 449 cas d'ESST décédés entre 2011 et 2019, 1 341 ont été classés sMCJ certaine, probable ou possible (93%), 101 étaient des cas d'ESST génétiques certaines ou probables (7%) (gMCJ, GSS ou IFF), 4 des cas de iMCJ, parmi lesquels 3 étaient liés à un traitement par hormone de croissance et 1 cas secondaire à une greffe de dure-mère (tableau 1). Enfin, 3 cas ont été classés vMCJ (0,2%), 2 probables et un certain. Le cas le plus récent de vMCJ, décédé en 2019, est survenu 7 ans et demi après un accident d'exposition à l'agent de l'ESB (piqûre) dans un laboratoire de recherche travaillant sur les prions²².

La proportion de femmes développant une ESST était plus importante avec un sex-ratio femme/homme de 1,17 entre 2011 et 2019.

L'âge moyen au décès, toutes formes d'ESST confondues, était de 69 ans (extrêmes : 20-96 ans). L'âge moyen et l'âge médian au décès des cas de MCJ sporadiques certains et probables sur les neuf années étaient de 70 ans (extrêmes : 20-96 ans), et de 62 ans (extrêmes : 40-96 ans) pour les formes génétiques (gMCJ, GSS et IFF). Les cas de vMCJ étaient âgés en moyenne de 27 ans au moment du décès (extrêmes : 22-33 ans) et les cas iatrogènes liés à l'hormone de croissance de 48 ans (extrêmes : 46-51 ans). Le cas secondaire à une greffe de dure-mère avait 81 ans à son décès (tableau 1).

La durée moyenne d'évolution de la maladie est la plus longue pour les cas de GSS (42 mois en moyenne). La durée d'évolution des autres formes d'ESST va de 4 mois (cas iatrogène) à 24 mois en moyenne (cas de vMCJ). Les détails sont présentés dans le tableau 1.

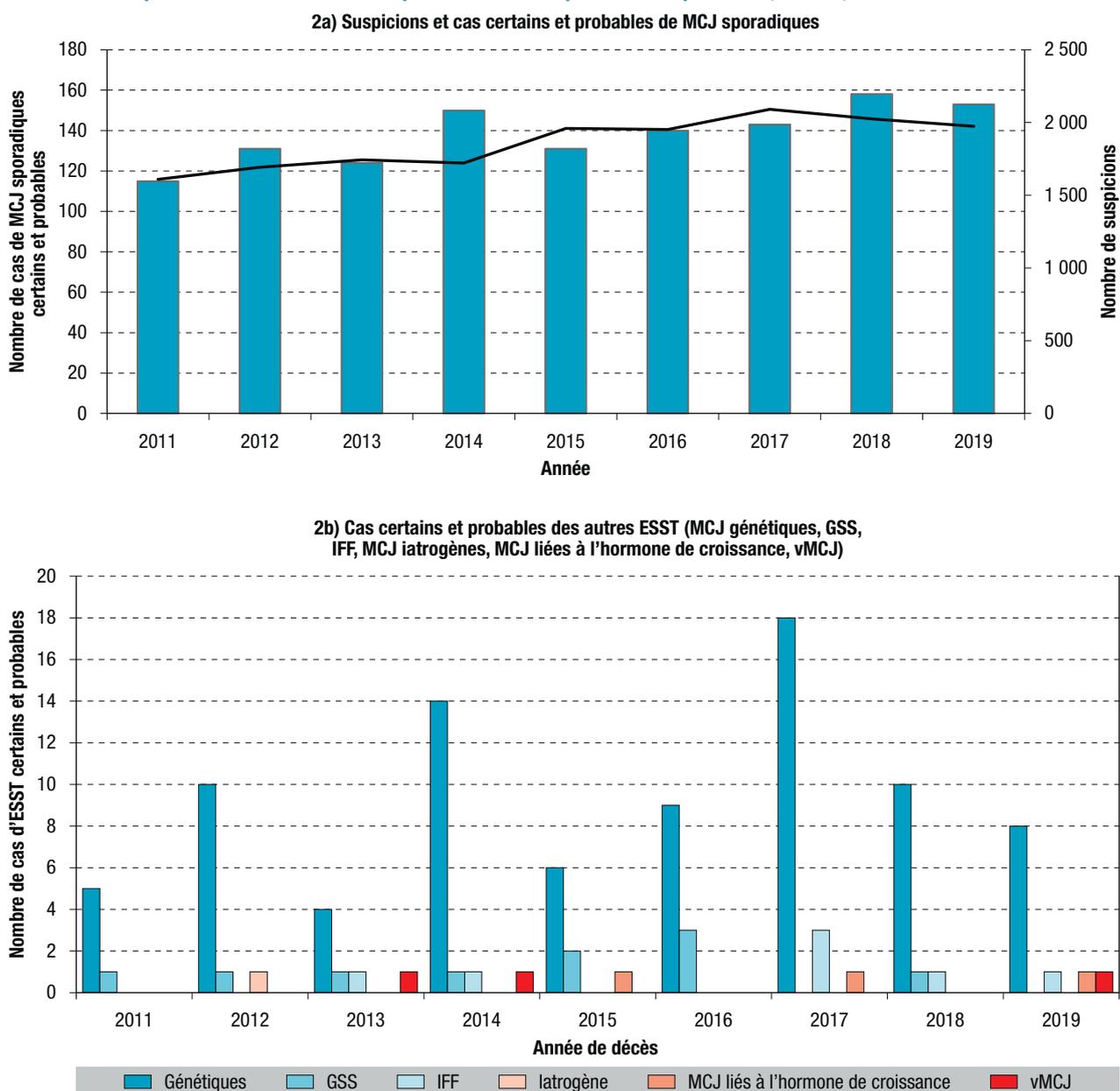
Le résultat de l'étude du gène *PRNP* était disponible pour 822 des 1 449 cas d'ESST décédés entre 2011 et 2019, soit 57%. Le génotype MM au codon 129 était deux fois plus fréquent (59%) que les génotypes MV (26%) et VV (15%). Les cas de vMCJ avaient tous le génotype MM.

Parmi les cas de gMCJ, 58 (57%) étaient liées à une mutation E200K, 6 à une mutation V210I, 6 à un haplotype D178N-129V. Les autres cas de gMCJ étaient liés à d'autres mutations (G114V, V180I, T188R, V189I, E211Q) ou à des insertions de 72 à 192 paires de bases dans le domaine des octapeptides de la PrP.

Les cas de GSS étaient liés aux mutations P102L, A117V ou à une insertion de 192 paires de bases, et tous les cas d'IFF étaient liés à la mutation D178N associée à une méthionine au codon 129 du gène *PRNP*.

Figure 2

Nombre de suspicions et de cas certains et probables d'ESST par année et par forme, France, 2011-2019



ESST : encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible ; MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob ; GSS : syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker ; IFF : insomnie fatale familiale ; vMCJ : variante de la MCJ, secondaire à une contamination par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

La notion d'un antécédent familial d'ESST était connue pour 54 cas (53%) d'ESST génétiques.

Le taux de mortalité brut global des cas d'ESST certains et probables entre 2011 et 2019 était de 2,34 (intervalle de confiance à 95%, IC95%: [2,22-2,47]) cas par million d'habitants et de 2,15 [2,04-2,28] cas par million d'habitants pour les cas de sMCJ certains et probables.

En ce qui concerne la répartition régionale des cas de sMCJ, le taux de mortalité le plus élevé a été observé dans les régions du Languedoc-Roussillon (2,40 [2,39-2,42]) et de la Bourgogne (2,40 [2,38-2,43]) (figure 3).

Caractéristiques cliniques et paracliniques

Un total de 98% des patients atteints d'ESST quelle qu'en soit la forme présentaient des troubles intellectuels en fin de maladie, 76% des myoclonies et 63% un état de mutisme akinétique. Le détail pour chaque forme est donné dans le tableau 2.

Parmi les 1 449 cas d'ESST, 1 406 ont eu une recherche de protéine 14-3-3 dans le LCS. Dans 70% des cas le résultat était positif.

Un électroencéphalogramme était périodique ou pseudo-périodique dans 50% des cas (689/1 373). Sur 1 358 patients ayant eu une IRM, 460 avaient un examen caractéristique entre 2011 et 2016 et

Tableau 1

Caractéristiques des cas certains, probables et possibles par diagnostic final d'ESST, France, 2011-2019

	Suspensions	MCJ sporadiques certains ou probables	MCJ sporadiques possibles	MCJ génétiques certains ou probables	GSS certains ou probables	IFF certains ou probables	MCJ iatrogène ^a	MCJ liés à l'hormone de croissance	vMCJ certains ou probables
N total	16 769	1 245	96	84	10	7	1	3	3
Année									
2011	1 609	115	7	5	1	0	0	0	0
2012	1 693	131	7	10	1	0	1	0	0
2013	1 744	124	10	4	1	1	0	0	1
2014	1 722	150	16	14	1	1	0	0	1
2015	1 959	131	15	6	2	0	0	1	0
2016	1 952	140	15	9	3	0	0	0	0
2017	2 091	143	9	18	0	3	0	1	0
2018	2 025	158	11	10	1	1	0	0	0
2019	1 974	153	6	8	0	1	0	1	1
Âge moyen (extrêmes)		70 (20-96)	75 (55-93)	64 (40-96)	52 (40-62)	57 (40-71)	81	48 (46-51)	27 (22-33)
Genre									
Hommes		562	52	43	6	3	0	3	0
Femmes		683	44	41	4	4	1	0	3
Durée d'évolution en mois (extrêmes)		7 (1-67)	9 (1-58)	10 (1-115)	42 (8-123)	11 (5-17)	4 (-)	14 (3-20)	24 (19-27)
Étude du codon 129		711	17	75	6	6	1	3	3
MM		415	11	46	3	5	1	0	3
MV		182	5	23	2	1	0	2	0
VV		114	1	6	1	0	0	1	0
Type de mutation/insertion									
E200K				58					
V210I				6					
D178N				6		7			
P102L					3				
V180I				3					
G114V				1					
A117V					1				
T188R				1					
V189I				1					
E211Q				1					
Insertion 72 pb				1					
Insertion 96 pb				1					
Insertion 120 pb				1					
Insertion 192 pb				2	4				

ESST : encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible ; MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob ; GSS : syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker ; IFF : insomnie fatale familiale ; vMCJ : variante de la MCJ, secondaire à une contamination par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine ; N : effectif ; MM : méthionine/méthionine ; MV : méthionine/valine ; VV : valine/valine ; pb : paires de bases.

^a MCJ iatrogène liée à une greffe de dure-mère.

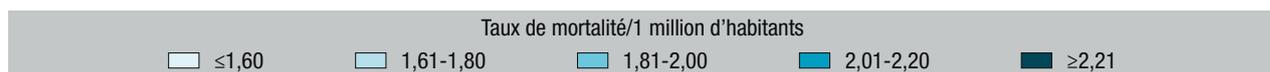
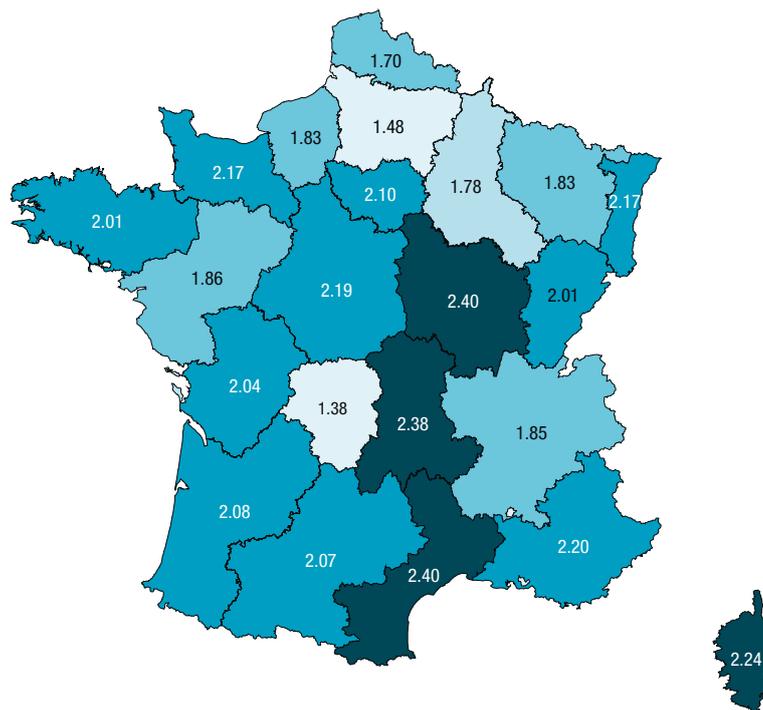
429 entre 2017 et 2019. Parmi les cas de sMCJ, probables et certains, 45 (57%) avaient les critères de probabilité uniquement sur l'IRM avant 2017 (hypersignaux des noyaux caudés et/ou des putamens, 14-3-3 négative et EEG non caractéristique) et 38 (84%) à partir de 2017 (hypersignaux corticaux et/ou des noyaux caudés et/ou des

putamens, 14-3-3 négative et EEG non caractéristique). Sur ces 38 cas, 23 présentaient seulement des hypersignaux corticaux (61%).

Entre 2017 et 2019, 640 RT-QuIC ont été réalisées : 220 en 2017, 257 en 2018 et 163 en 2019. Au total, 1 597 RT-QuIC ont été réalisées en France entre 2015 et 2020.

Figure 3

Taux de mortalité annuel (par million d'habitants) par région de dernière résidence connue des cas de MCJ sporadiques probables et certains, standardisés sur l'âge et le sexe par standardisation directe, France, 2011-2019



MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Tableau 2

Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas certains, probables et possibles par diagnostic final d'ESST, France, 2011-2019

	MCJ sporadiques certains ou probables	MCJ sporadiques possibles	MCJ génétiques certains ou probables	GSS certains ou probables	IFF certains ou probables	MCJ iatrogène ^a	MCJ liés à l'hormone de croissance	vMCJ certains ou probables	Total
N décédés	1 245	96	84	10	7	1	3	3	1 449
Protéine 14-3-3									
Positive (%)	915 (73)	10 (10)	52 (62)		1 (14)	1 (100)	1 (33)		980 (68)
Négative (%)	301 (24)	83 (86)	28 (33)	4 (40)	5 (71)		2 (67)	3 (100)	426 (29)
Électroencéphalogramme									
Normal (%)	94 (8)	11 (11)	5 (6)	1 (10)	3 (43)	1 (100)	2 (67)	2 (67)	119 (8)
Ralenti (%)	460 (37)	55 (57)	34 (40)	2 (20)		1 (100)	1 (33)	1 (33)	554 (38)
Périodique (%)	269 (22)	1 (1)	20 (24)			1 (100)			291 (20)
Pseudopériodique (%)	359 (29)	14 (15)	19 (23)	2 (20)	1 (14)				395 (27)
IRM (hypersignaux)									
HS cortex (%)	826 (66)	33 (34)	60 (71)	2 (20)	1 (14)		3 (100)		925 (64)
HS Putamen (%)	436 (35)		41 (49)				3 (100)	1 (33)	481 (33)
HS Noyau caudé (%)	656 (53)	4 (4)	55 (65)				3 (100)	3 (100)	721 (50)
HS Thalamus (%)	193 (16)	4 (4)	22 (26)				2 (67)	3 (100)	224 (15)
Signes cliniques en fin de maladie									
Troubles intellectuels (%)	1 228 (99)	94 (98)	81 (96)	10 (100)	6 (86)	1 (100)	2 (67)	3 (100)	1 425 (98)
Syndrome cérébelleux (%)	893 (72)	41 (43)	66 (79)	5 (50)	4 (57)		3 (100)	3 (100)	1 015 (70)
Myoclonies (%)	972 (78)	60 (63)	59 (70)	4 (40)	6 (86)	1 (100)	2 (67)	2 (67)	1 106 (76)
Troubles visuels (%)	691 (56)	38 (40)	48 (57)	3 (30)	1 (14)	1 (100)	1 (33)	1 (33)	784 (54)
Syndrome pyramidal (%)	610 (49)	37 (39)	44 (52)	7 (70)	2 (29)	1 (100)	2 (67)	1 (33)	704 (49)
Syndrome extrapyramidal (%)	680 (55)	53 (55)	43 (51)	5 (50)	3 (43)	1 (100)	1 (33)	2 (67)	788 (54)
Mutisme akinétique (%)	807 (65)	48 (50)	45 (54)	5 (50)	2 (29)	1 (100)	1 (33)	1 (33)	910 (63)

ESST : encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible ; MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob ; GSS : syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker ; IFF : insomnie fatale familiale ; vMCJ : variante de la MCJ, secondaire à une contamination par l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine ; N : effectif.

^a MCJ iatrogène liée à une greffe de dure-mère.

Performance du système de surveillance

Entre 2011 et 2019, un examen neuropathologique (autopsie ou biopsie cérébrale) a été réalisé pour 44% des cas (637/1 449). Une ESST a été confirmée pour 504 cas et un diagnostic différentiel identifié pour 133 patients. Le cas de iMCJ secondaire à une greffe de dure-mère a été confirmé par autopsie.

Parmi les cas de sMCJ, 780 étaient classés probables et 461 certains après autopsie et 4 après biopsie cérébrale. Ces cas certains présentaient une PrP^{res} de type 1 selon la classification de Parchi dans 54% des cas (251/465), de type 2A dans 25% des cas (114/465) et 13% des cas présentaient une co-occurrence de type 1+2 (59/465). Le cas de iMCJ secondaire à une greffe de dure-mère était de type 1. Le cas de vMCJ autopsié présentait un type 2B confirmant ainsi le diagnostic de vMCJ.

Une déclaration obligatoire de suspicion a été envoyée à l'ARS pour 919 cas suspects d'ESST notifiés entre 2011 et 2019, incluant 609 cas décédés d'une MCJ sporadique probable ou certaine, 76 cas décédés d'une autre forme d'ESST, et 184 patients pour lesquels le diagnostic d'ESST n'a finalement pas été retenu.

Le délai de signalement était en moyenne de 5 mois toutes formes confondues. Seize cas ont été notifiés directement par le réseau de neuropathologie avec des délais de signalement allant de 2 à 43 mois.

La sensibilité des tests diagnostiques, calculée à partir des cas de sMCJ certains, était de 68%, 56% et 65%, pour la détection de la protéine 14-3-3, l'EEG et l'IRM, respectivement. La spécificité était calculée à partir des cas certains de sMCJ et de 133 diagnostics différentiels (après analyse neuropathologique). Elle est estimée à 50% pour la détection de la protéine 14-3-3, 70% pour l'EEG et 82% pour l'IRM.

La sensibilité et la spécificité de la RT-QuIC étaient de 81,9% et de 99,8%, respectivement (calcul réalisé sur les données de 2015 à 2020).

Discussion

Entre 2011 et 2019, le taux de mortalité annuel des cas d'ESST certains et probables en France, toutes formes confondues, est de 2,34 [2,22-2,47] cas par million d'habitants.

Les taux de mortalité extrêmes des cas de sMCJ observés en Bretagne et en Alsace lors de la précédente analyse sont, pour la période 2011-2019, plus faibles que le taux national (2,01 [2,00-2,03] et 2,17 [2,15-2,19], respectivement)²⁰. Pour les taux de mortalité observés entre 2011 et 2019, on observe un extrême de 2,40 cas par million d'habitants dans le Languedoc-Roussillon et en Bourgogne, reflétant probablement une fluctuation liée au hasard. De même, une fluctuation du nombre de cas, probablement aussi liée au hasard, s'observe selon les années, en France et dans plusieurs autres pays inclus dans le réseau de surveillance européen (EuroCJD)^{23,24}. Cependant, une surveillance active et

une étude de la répartition par région reste indispensable au vu de l'augmentation du nombre de cas de sMCJ rapportée au cours du temps dans ces pays, dont la France^{14,25}.

Cette augmentation peut s'expliquer par l'intensification de la surveillance, représentée ici par l'augmentation du nombre de suspicions et l'amélioration des critères diagnostiques²⁶. S'ajoute également l'influence de facteurs environnementaux qui favoriseraient la survenue de la forme sporadique de la MCJ, comme cela a été montré récemment¹⁴.

La performance du réseau de surveillance peut être évaluée par le délai de signalement des cas de MCJ. En 2009 et 2010, le délai de signalement était inférieur ou égal à 6 mois dans 86% des cas. Pour les données de 2011 à 2019, le délai de signalement est en moyenne de 5 mois, toutes formes confondues, et était inférieur ou égal à 6 mois dans 80% des cas. Le pourcentage de cas d'ESST ayant fait l'objet d'une DO a légèrement diminué passant de 54% en 2009-2010 à 47% entre 2011 et 2019. Il est important de rappeler que la DO de suspicion est indispensable pour mettre en place les aides financières spécifiques à la prise en charge à domicile des patients atteints de MCJ (« aide d'urgence »). C'est pourquoi il est indispensable, outre l'aspect réglementaire, de sensibiliser les praticiens à l'envoi systématique d'une DO à l'ARS dès la suspicion d'ESST.

La réalisation d'une vérification neuropathologique est également importante pour confirmer ou infirmer la suspicion. Elle représente, entre 2011 et 2019, 37% des cas de sMCJ (elle était de 39% pour la période 2009-2010). Si l'autopsie reste un sujet délicat à aborder avec les familles, elle reste le seul moyen d'établir un diagnostic de certitude.

Les sensibilités pour la détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS et pour l'EEG sont plus faibles que celles décrites dans la littérature : 68% dans notre étude vs 92% selon une méta-analyse de 2012 (données groupées)²⁷ pour la détection de la protéine 14-3-3 ; et 56% pour l'EEG vs 64%²⁸. Concernant la détection de la protéine 14-3-3, la spécificité est particulièrement faible : 50% dans notre période 2011-2019 vs 92% pour la précédente période 2009-2010, et 80% dans la méta-analyse de 2012. Cette faible spécificité pourrait être liée au groupe contrôle de cette période comportant un nombre important de pathologies dans lesquelles une protéine 14-3-3 faussement positive est couramment observée²⁹. Dans notre période d'étude, les patients présentant un diagnostic différentiel certain avec une protéine 14-3-3 faussement positive incluaient des cas de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy), de pathologies neurovasculaires (AVC, vascularite, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible), des cas liés à une pathologie cancéreuse (syndrome paranéoplasique, adénocarcinome), à un état de mal épileptique, des cas d'encéphalites (méningo-encéphalite, encéphalite virale), et des cas liés à d'autres pathologies d'origines diverses (hypoxie, origine toxique).

La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCS au cours de ces pathologies est une donnée connue qui rend nécessaire une interprétation précautionneuse du résultat de cet examen qui doit s'appuyer sur l'anamnèse et le résultat des examens complémentaires classiquement réalisés dans l'exploration d'une démence d'évolution rapide³⁰.

Depuis 2017, une IRM présentant des hypersignaux corticaux sur au moins deux régions cérébrales a été ajoutée aux critères diagnostiques de la MCJ. Ainsi, entre 2017 et 2019, 10 cas de sMCJ sur 299 ont pu être classés probables uniquement grâce à ce critère (et 13 cas certains ne présentaient comme critère de probabilité que ces hypersignaux corticaux). L'importance et la fiabilité de ce nouveau critère ont d'ailleurs été montrées dans une étude récente regroupant les données de 4 pays européens²¹.

L'apport de la RT-QuIC dans les nouveaux critères de probabilité de la sMCJ en 2017 a également été souligné dans cette étude. En effet, la RT-QuIC, une technique basée sur l'amplification de la PrP anormale, montre une bonne sensibilité et surtout une excellente spécificité (sensibilité de 81,9% et spécificité de 99,8%). En France, contrairement à d'autres pays, son utilisation n'est pas systématique à chaque suspicion. Une RT-QuIC est réalisée dans certains cas, notamment dans les cas où un diagnostic est difficile à établir (cas atypiques, patients en réanimation par exemple)³¹.

Deux nouveaux cas de vMCJ probables et un cas certain sont décédés en 2013, 2014 et 2019, portant à 28 le nombre de cas de vMCJ en France entre le début de la surveillance et 2019. Le cas de 2019, confirmé par analyse neuropathologique était âgé de 33 ans lors du décès et présentait des caractéristiques cliniques et paracliniques identiques aux autres cas de vMCJ observés en France. Ce cas avait travaillé dans un laboratoire de recherche sur les prions où un accident d'exposition à l'agent de l'ESB (piqûre) avait eu lieu un peu plus de 7 ans avant le début des symptômes. Compte tenu de l'âge de ce cas, la possibilité d'une contamination par voie orale, comme pour les 27 autres cas observés, ne peut être formellement exclue. Cependant, la période d'incubation de 7 ans et demi, similaire avec les périodes d'incubations observées dans les cas de transmission périphérique par voie sanguine de la vMCJ (formes transfusionnelles), ainsi que le décalage temporel entre ce cas et le dernier cas de vMCJ décédé en 2014, sont des éléments compatibles avec une exposition professionnelle causale²².

Un cas de MCJ lié à une greffe de dure-mère est décédé en 2012. La patiente avait été opérée en octobre 1992 d'une hernie discale L3-L4 avec une suture par un fragment de dure-mère Lyodura. Les premiers signes ayant été observés en juillet 2012, la période d'incubation était donc d'environ 20 ans. Dans une étude publiée en 2012 portant sur l'ensemble des cas mondiaux répertoriés (228 cas), la période d'incubation moyenne était estimée à 12 ans, avec des extrêmes allant de 1,3 an à 30 ans³².

Il n'existe à ce jour aucun traitement efficace pour lutter contre ces maladies transmissibles et malgré l'amélioration des techniques diagnostiques, le seul moyen d'établir un diagnostic de certitude reste l'examen du tissu nerveux central. L'observation de nouveaux cas de vMCJ et de iMCJ montre que les ESST constituent toujours un enjeu de santé publique, et que leur surveillance reste indispensable pour limiter toute transmission secondaire et permettre la mise en évidence de formes émergentes et de facteurs de risques jusqu'ici méconnus. ■

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des acteurs du Réseau national de surveillance des MCJ.

Liens d'intérêt

Stéphane Haïk a reçu, en dehors du champ de cette étude, un financement destiné à la recherche du LFB Biomédicaments, de l'Institut de recherche Servier et de MedDay Pharmaceutical. Il est co-inventeur de trois brevets déposés (EP 3603649A1, EP 21305659 et EP 21305660) sur l'utilisation de composés pour le traitement des maladies à prions.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Atkinson CJ, Zhang K, Munn AL, Wiegman A, Wei MQ. Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein. *Prion*. 2016;10(1):63-82.
- [2] Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:11-40.
- [3] Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, *et al*. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(23):10962-6.
- [4] Alperovitch A, Zerr I, Pocchiarri M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, *et al*. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1999;353(9165):1673-4.
- [5] Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*. 1991;352(6333):340-2.
- [6] Brandel JP, Peckeu L, Haïk S. The French surveillance network of Creutzfeldt-Jakob disease. Epidemiological data in France and worldwide. *Transfus Clin Biol*. 2013;20(4):395-7.
- [7] Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case-control study. *Lancet*. 1999;353(9154):693-7.
- [8] Laske C, Gefeller O, Pfahlberg A, Zerr I, Schröter A, Poser S. The effect of stress on the onset and progression of Creutzfeldt-Jakob disease: Results of a German pilot case-control study. *Eur J Epidemiol*. 1999;15(7):631-5.
- [9] Mahillo-Fernandez I, de Perdo-Cuesta J, Bleda MJ, Cruz M, Mølbak K, Laursen H, *et al*. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Denmark and Sweden: Registry-based case-control studies. *Neuroepidemiology*. 2008;31(4):229-40.
- [10] Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, Blaettler T, Zwahlen M, Aguzzi A, *et al*. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: Analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004. *BMC Public Health*. 2009;9:18.

- [11] van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, *et al.* Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet*. 1998;351(9109):1081-5.
- [12] Ward HJ, Knight RSG. Surgery and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology*. 2008;31(4):241-2.
- [13] de Pedro Cuesta J, Ruiz Tovar M, Ward H, Calero M, Smith A, Verduras CA, *et al.* Sensitivity to biases of case-control studies on medical procedures, particularly surgery and blood transfusion, and risk of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroepidemiology*. 2012;39(1):1-18.
- [14] Denouel A, Brandel JP, Seilhean D, Laplanche JL, Elbaz A, Haïk S. The role of environmental factors on sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mortality: Evidence from an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(7):757-64.
- [15] Poleggi A, van der Lee S, Capellari S, Puopolo M, Ladogana A, De Pascali E, *et al.* Age at onset of genetic (E200K) and sporadic Creutzfeldt-Jakob diseases is modulated by the CYP4X1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(12):1243-9.
- [16] Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature*. 1996;383(6602):685-90.
- [17] Brandel JP, Heath CA, Head MW, Levavasseur E, Knight R, Laplanche JL, *et al.* Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain. *Ann Neurol*. 2009;65(3):249-56.
- [18] Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, *et al.* Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet*. 2006;367(9528):2068-74.
- [19] European Center for Disease Prevention and Control. EU case definition. Stockholm: ECDC; 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/variant-creutzfeldt-jakob-disease/eu-case-definition>
- [20] Peckeu L, Noël H, Vaillant V, Haïk S, Brandel JP. La surveillance des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) en France, données 2009-2010. *Bull Épidémiol Hebd*. 2014;(1-2):17-24. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/1-2/2014_1-2_3.html
- [21] Watson N, Hermann P, Ladogana A, Denouel A, Baiardi S, Colaizzo E, *et al.* Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2146319.
- [22] Brandel JP, Vlaicu MB, Culeux A, Belontrade M, Bougard D, Grznarova K, *et al.* Variant Creutzfeldt-Jakob Disease diagnosed 7.5 years after occupational exposure. *N Engl J Med*. 2020;383(1):83-5.
- [23] Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: A systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):e2-e10.
- [24] Denouel A, Brandel JP, Peckeu-Abboud L, Seilhean D, Bouaziz-Amar E, Quadrio I, *et al.* Prospective 25-year surveillance of prion diseases in France, 1992 to 2016: A slow waning of epidemics and an increase in observed sporadic forms. *Euro Surveill*. 2023;28(50):2300101. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.50.2300101>
- [25] European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network. Data. <https://www.eurocjd.ed.ac.uk/data>
- [26] Klug GM, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, *et al.* Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1372-7.
- [27] Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79(14):1499-506.
- [28] Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2004;56(5):702-8.
- [29] Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, *et al.* Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):235-46.
- [30] Peckeu L, Delasnerie-Lauprêtre N, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Laplanche JL, *et al.* Accuracy of diagnosis criteria in patients with suspected diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and detection of 14-3-3 protein, France, 1992 to 2009. *Euro Surveill*. 2017;22(41):16-00715. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.41.16-00715>
- [31] Brandel JP, Culeux A, Grznarova K, Levavasseur E, Lamy P, Privat N, *et al.* Amplification techniques and diagnosis of prion diseases. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(7-8):458-63.
- [32] Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, *et al.* Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(6):901-7.

Citer cet article

Denouel A, Culeux A, Mailles A, de Valk H, Laplanche JL, Seilhean D, *et al.* Épidémiologie des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) en France, 2011-2019. *Bull Épidémiol Hebd*. 2024;(8):154-63. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2024/8/2024_8_2.html