

médecine/sciences 1998 ; 14 : 1103-7

## Épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une affection neuro-dégénérative rare et fatale entraînant une dégénérescence spongiforme caractéristique de l'encéphale. En Europe, son incidence est approximativement de 0,5 à 1,5 cas par million de personnes et par an [1]. La MCJ est de loin la plus fréquente des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) humaines qui apparaissent de façon sporadique dans 85 % des cas tandis que 10 % à 15 % des cas sont héréditaires et moins de 5 % des cas sont d'origine iatrogène [1]. Le rapport des hommes et des femmes atteints est le même que celui de la population générale et aucun facteur socio-économique n'a jusqu'à présent été mis en évidence. Une étude épidémiologique multicentrique effectuée entre 1993 et 1995 vient d'être publiée dans *The Lancet*. Elle repose sur une étude de population en Belgique, en France, en Allemagne, en Italie, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne [2]. Quatre cent cinq malades ont été recensés, ayant une maladie de Creutzfeldt-Jakob sûre ou probable, et ont été comparés à 405 témoins pour un certain nombre de facteurs de risques professionnels, d'ordre médical ou chirurgical, et pour des habitudes alimentaires. Une agrégation familiale de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob avec des démences d'autres origines (54 cas) est le résultat le plus clair (le risque est doublé) ; l'association à l'exposition à des objets de cuir, à des engrais à base de corne, à la consommation

de viande crue et de cervelle est retrouvée dans certains pays, à certains moments, mais ne pourrait en fait rendre compte de quelques pour cents de ces cas sporadiques. Cette étude n'a pas mis en évidence de risque iatrogène (chirurgie, neurochirurgie, transfusions), ni d'incidence plus élevée de la maladie chez les personnes au contact des vaches.

### Encéphalite spongiforme bovine et nouveau variant

Étant donné l'importance de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans les troupeaux, la surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a été rétablie au Royaume-Uni en mai 1990. Une étude épidémiologique réalisée entre 1970 et 1996 sur 662 cas sporadiques de maladie de Creutzfeldt-Jakob a montré une incidence multipliée par quatre chez les producteurs de lait travaillant dans des fermes où des cas d'ESB ont été déclarés (*Tableau I*) [3]. Cependant, bien que l'incidence de la MCJ parmi les producteurs de lait en Angleterre soit supérieure à celle de la population générale, elle ne semble pas différente de celle observée dans les mêmes groupes professionnels des autres pays Européens où l'ESB est rare voire absente (*Tableau II*) [3]. Cet excès semble, en fait, expliqué par une meilleure surveillance des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob dans ce groupe dit à risque étant donné le soupçon d'un lien entre cette maladie et

l'ESB [3]. Dans cette hypothèse, c'est 3 sur 4 des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob qui ne seraient pas diagnostiqués dans la population générale...

Il n'y a pas encore de lien épidémiologique solide entre la survenue du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) et l'exposition à l'agent de l'ESB ; cependant, la responsabilité de l'agent de la BSE dans la pathogénie de cette nouvelle encéphalite subaiguë spongiforme est extrêmement probable surtout au vu des résultats acquis en laboratoire, entre autres sur la transmission aux souris du nvMCJ par l'agent de l'ESB (*m/s n° 12, vol. 13, p. 1501*) [4-7]. Il s'agit d'une maladie aux caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques très spécifiques ; des signes biochimiques identiques ont pu être mis en évidence sur la protéine prion des malades humains et bovins ; la maladie reproduite chez des macaques infectés par l'agent responsable de l'ESB a donné les mêmes signes cliniques et anatomo-pathologiques que la maladie humaine [8]. Le nombre de cas de la nvMCJ constatés à ce jour est de 24. L'âge, aux premiers symptômes, est en moyenne de 27 ans mais il peut varier de 16 à 48 ans ce qui contraste avec les cas sporadiques de la MCJ pour lesquels l'âge, au début de la maladie, est en moyenne de 65 ans (mais peut varier de 14 à 92 ans) [1]. Tous les patients vivent au Royaume-Uni, à l'exception d'un malade détecté en France (le patient n'avait jamais travaillé en Angleterre). Les 21 patients testés à ce jour ont tous un génotype

Tableau I					
DISTRIBUTION DES CAS ATTENDUS ET OBSERVÉS DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB PARMI LES GROUPES PROFESSIONNELS POTENTIELLEMENT EXPOSÉS À UN RISQUE ACCRU D'INFECTION PAR L'AGENT DE L'ENCÉPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE					
	Nombre de sujets dans le groupe*	Nombre de cas de MCJ du 1 <sup>er</sup> mai 1990 au 31 décembre 1996		Incidence annuelle/million	P**
		Attendus	observés		
<b>Agriculteurs –</b> fermes avec bétail, cochons, volaille, moutons, ou chèvres	447 162	2,36	6	2,01	0,03
<b>Agriculteurs –</b> fermes avec bétail (vaches laitières ou bœufs)	354 242	1,87	6	2,54	0,01
<b>Agriculteurs –</b> fermes avec vaches laitières	149 436	0,79	4	4,02	0,01
<b>Agriculteurs –</b> fermes avec des cas confirmés d'encéphalopathie spongiforme bovine	109 643	0,58	4	5,47	0,003
<b>Vétérinaires</b>	8 225	0,03	0	0	1,0
<b>Personnes travaillant dans des abattoirs, Bouchers</b> personnes coupant les viandes	68 300***	0,15	0	0	1,0

\* Les nombres donnés pour les agriculteurs incluent les épouses et représentent une moyenne sur la période. \*\* P indique la probabilité d'obtenir le nombre observé de cas ou plus dans l'hypothèse nulle où il n'y a pas de risque professionnel de maladie de Creutzfeldt-Jakob. \*\*\* Dont 48 300 bouchers et personnes coupant la viande en Grande-Bretagne (recensement 1991), 12 400 employés dans l'abattage de viande rouge (ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de l'Alimentation) et 7 600 employés dans l'abattage d'animaux et la production de viande en Irlande du Nord (Département du Développement Économique, Belfast). (D'après [2].)

homozygote pour la méthionine (MM) au codon 129 alors qu'il n'est présent que chez 37 % des témoins européens ( $p < 0,0001$ ) et chez 79 % des sujets atteints de MCJ sporadique ( $p = 0,02$ ) (figure 1). Il est possible que la capacité de transmettre, entre espèces, la maladie liée au prion anormal soit déterminée par l'homologie des résidus centraux de la structure protéique du prion (qui incluent le résidu 129) [1]. Le prion bovin est généralement, sinon toujours, homozygote pour la méthionine au codon 129. Le génotype MM au codon 129 du gène *PRNP* chez l'homme semble donc induire une susceptibilité accrue aux prions bovins.

logie des résidus centraux de la structure protéique du prion (qui incluent le résidu 129) [1]. Le prion bovin est généralement, sinon toujours, homozygote pour la méthionine au codon 129. Le génotype MM au codon 129 du gène *PRNP* chez l'homme semble donc induire une susceptibilité accrue aux prions bovins.

### Facteurs de risques génétiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

- L'homozygotie au niveau du codon 129 du gène *PRNP*. Elle faciliterait la conversion des prions cellulaires PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup>. Le polymorphisme au niveau du codon 129 semble influencer l'âge de survenue de la maladie, le tableau clinique dans plusieurs cas de MCJ héréditaires par interaction avec des mutations pathogènes dans d'autres parties du gène *PRNP*, la nature et la répartition des lésions anatomiques dans les cas de MCJ sporadiques. Il est intéressant de noter que l'association entre le statut du codon 129 et la susceptibilité à la MCJ sporadique n'a pas été observée au Japon où la population a une distribution différente du génotype au codon 129 (MM = 92 %, MV = 8 % et VV = 0 %). Cependant, il ne semble pas qu'il y ait de différence dans l'inci-

Tableau II				
TAUX DE L'INCIDENCE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB CHEZ LES FERMISERS PRODUCTEURS DE LAIT DANS DIFFÉRENTS PAYS D'EUROPE				
Pays	Période	Nombre de cas	Incidence/million/année	
France	1992-1994	4	4,8	
Allemagne	1993-1994	2	3,8	
Italie	1993	2	9,4	
Pays-Bas	1993-1994	0	0	
Royaume-Uni	1990-1996	4	4,0	

D'après [3].

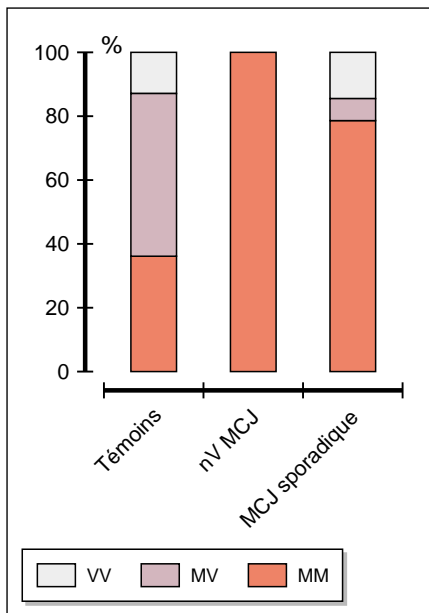


Figure 1. **Polymorphisme au niveau du codon 129 dans le groupe témoin, le groupe des cas de nV MCJ et le groupe des cas de MCJ sporadique.** MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob ; nV MCJ : nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; M : méthionine ; V : valine. (D'après [1].)

dence de la MCJ sporadique entre les Japonais et les Européens [1].

- Une mutation dans le gène de la protéine prion. Deux pour cent des cas, en apparence sporadiques de maladie de Creutzfeldt-Jakob, sans antécédents familiaux significatifs, sont porteurs d'une mutation au niveau du gène de la PrP humaine (*PRNP*) ; ce pourcentage s'élève si le sujet a des antécédents familiaux de démence ou de toute autre maladie neurologique ou psychiatrique [1]. Jusqu'à aujourd'hui 14 mutations ponctuelles et 8 insertions ont été associées aux encéphalopathies spongiformes humaines (Tableaux III et IV, [1]). Ces encéphalopathies spongiformes familiales, dont le mode de transmission est autosomique dominant, sont associées à une plus grande diversité clinique que les encéphalopathies sporadiques. Les mutations les plus courantes se situent au niveau des codons 102 (Pro → Leu) et 200 (Gln → Lys) [9]. Les Tableaux III et IV montrent les mala-

Taille de l'insertion	Condition	Épidémiologie
24 paires de bases	MCJ familiale	Cas unique français
48 paires de bases	MCJ familiale	Famille unique nord-américaine
96 paires de bases	MCJ sporadique	Cas uniques français, japonais et anglais
120 paires de bases	MCJ familiale	Amérique du Nord
144 paires de bases	MCJ familiale	Familles anglaises et japonaises
168 paires de bases	MCJ familiale	Cas unique japonais et famille nord-américaine
192 paires de bases	GSS familiale	Familles françaises et allemandes
216 paires de bases	GSS familiale	Angleterre et Allemagne

MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob, GSS : maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. (D'après [1].)

dies résultant, respectivement, d'insertion et de mutations ponctuelles. La maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et l'insomnie familiale fatale peuvent être considérées comme des variantes de la MCJ familiale puisqu'elles sont associées aux conséquences neurodégénératives transmissibles des mutations du gène *PRNP*. Environ 50 % des cas héréditaires n'ont pas d'antécédents familiaux reconnus [1]. Cela est probablement dû à une pénétrance incomplète. La pénétrance génétique varie entre les diverses formes de la mutation au codon 102 développent presque invariablement la maladie, au contraire des porteurs de la mutation au codon 200.

#### Maladies de Creutzfeldt-Jakob iatrogènes

L'homozygotie (méthionine ou valine) au niveau du codon 129 est aussi observée très fréquemment dans les cas d'origine iatrogène, c'est-à-dire associés à un traitement médical (Tableau V) [1, 10]. Les dons de cornées issues de patients atteints de démence sont maintenant interdits. De même, l'utilisation commerciale d'homogreffes dures issues de cadavres a été suspendue dans une large mesure dans certains pays comme la Nouvelle-

Zélande, l'Australie et le Royaume-Uni [1]. L'utilisation de dure-mère et d'hormone de croissance dérivée de cadavre a été remplacée respectivement par des alternatives synthétiques ou autologues et par l'hormone de croissance recombinante [1]. Bien qu'elle n'ait pas été prouvée, la possibilité de transmission de la MCJ par le sang est étudiée (*m/s n° 6-7, vol. 10, p. 734*). Il est rassurant de constater que dans la population fortement exposée aux produits sanguins spécifiques aucun cas de MCJ n'a été révélé. La voie d'inoculation de l'agent détermine, dans une large mesure, le phénotype clinique des cas iatrogènes de MCJ : les patients inoculés de manière périphérique (receveurs de l'hormone de croissance) développent généralement un syndrome cérébelleux progressif, réminiscent de kuru, tandis que ceux inoculés de manière centrale (usage de sondes EEG stéréotaxiques ou d'instruments chirurgicaux) développent rapidement une démence progressive similaire à celle de la MCJ. La maladie résultant de l'usage d'homogreffe durelle contaminée peut ressembler à chacune de ces affections. La période d'incubation dépend également de la voie d'infection, le début de la maladie étant plus précoce lorsque l'inoculation est centrale (Tableau V) ■

Tableau IV		
MUTATIONS DANS LE GÈNE DU PRION ASSOCIÉES AUX MALADIES SPONGIFORMES TRANSMISSIBLES HUMAINES		
Codon (Mutation)	Condition	Épidémiologie
102 (Pro → Leu)	GSS généralement ataxique	Mutation la plus commune des GSS – France, États-Unis, Allemagne, Italie, Angleterre, Israël, Autriche et Japon
105 (Pro → Leu)	GSS spastique paraparétique	Japon
117 (Ala → Val)	GSS (démence)	Famille alsacienne, famille américaine de descendance allemande et famille anglaise
145 (Tyr → Stop)	MCJ familiale	Japon
171 (Asp → Ser)	MCJ familiale	Brésil
178 (Asp → Asn) Codon 129 Met	Insomnie familiale fatale	Familles italiennes, italo-américaines, allemandes, australiennes et anglaises
178 (Asp → Asn) Codon 129 Val	MCJ familiale	Familles finlandaises, françaises, hongroises, allemandes, canadiennes et anglaises
180 (Val → Ile)	MCJ « sporadique »	Japon
180 (Val → Ile) sur un allèle et	MCJ « sporadique »	Japon
232 (Met → Arg) sur l'autre allèle		
183 (Thr → Ala)	MCJ familiale	Brésil
198 (Phe → Ser)	GSS avec des nœuds neurofibrillaires	Parentèle d'Indiana
200 (Gln → Lys)	MCJ familiale	Mutation la plus commune à l'origine de MCJ familiale – Slovaquie, Chili, Japon États-Unis, Juifs sépharades et familles d'origine grecque, anglaise, française, tunisienne et polonaise
208 (Arg → His)	MCJ « sporadique »	États-Unis
210 (Val → Ile)	MCJ familiale	Familles italiennes, françaises, japonaises et chinoises
217 (Gln → Arg)	GSS avec des nœuds neurofibrillaires	Famille suédoise
232 (Met → Arg)	MCJ « sporadique »	Japon

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob, GSS : maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. (D'après [1].)

Tableau V				
RÉSUMÉ DES CAS PROUVÉS OU FORTEMENT PROBABLES DE MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB IATROGÈNES				
Mode d'infection	Nombre de patients	Agent/entrée dans le cerveau	Période d'incubation moyenne (intervalle)	Présentation clinique
Stéréoelectroencéphalographie	2	Intracérébral	18 mois (16-20)	Dém./céréb.*
Neurochirurgie	4	Intracérébral	20 mois (15-28)	Vis./dém./céréb.
Transplant cornéen	3	Nerf optique	17 mois (16-18)*	Dém./céréb.*
Greffe de dure-mère	69	Surface cérébrale	5,5 années (1,5-12)*	Céréb. (vis./dém.)*
Gonadotrophine	4	Hématogène	13 années <sup>a</sup> (12-16)	Cérébelleux
Hormone de croissance	94	Hématogène	12 années <sup>a</sup> (5-30)*	Cérébelleux*

<sup>a</sup> Calculé à partir du milieu de la thérapie hormonale jusqu'au début des symptômes de la MCJ.

<sup>b</sup> Dém. : démence ; Céréb. : syndrome cérébelleux ; vis. : problèmes visuels.

\* Bien que les informations cliniques ne soient pas valables dans tous les cas. (D'après [1].)

## Remerciements

Nous tenons à remercier les Docteurs F.X. Meslin et M. Zeidler du service : *Zoonoses Unit, Division of Emerging and other Communicable Diseases-Surveillance and Control* de l'OMS pour nous avoir permis d'utiliser le document en préparation : *WHO Training Manual on Strengthening of Global Surveillance of CJD and its Variants*.

## RÉFÉRENCES

1. « WHO Training Manual on Strengthening of Global Surveillance of CJD and its Variants », in preparation, Zoonoses Unit, Division of Emerging and other Communicable Diseases – Surveillance and Control – WHO, Geneva.
2. Van Dujin CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, *et al.* Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-1995. *Lancet* 1998 ; 351 : 1081-5.

3. Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG, Will PG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom : analysis of epidemiological surveillance data for 1970-1996. *Br Med J* 1997 ; 315 : 389-95.

4. Kahn A, Bursaux E. Le lien entre encéphalopathie spongiforme bovine et le nouveau variant de maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Med Sci* 1997 ; 13 : 62-5.

5. Collinge J. Human prion diseases and bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 1699-705.

6. Hill AF, Will RG, Ironside J, Collinge J. Type of prion protein in UK farmers with Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997 ; 350 : 188.

7. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, *et al.* Transmissions to mice indicate that « new variant » CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997 ; 389 : 498-501.

8. Lasmezas CI, Deslys JP, Demalmay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D, Robain O, Ironside J, Hauw JJ. BSE transmission to macaques. *Nature* 1996 ; 381 : 743-4.

9. Lehmann S. Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. *Med Sci* 1996 ; 12 : 949-58.

10. Billette de Villemeur T. Maladie de Creutzfeldt-Jakob : l'intrication du gène de la PrP, d'un agent non conventionnel et de l'hormone de croissance. *Med Sci* 1992 ; 8 : 584-5.

## Anne-Claude Boutin

Résidence Le Vigny, Appartement 31,  
place Leroux-de-Fauquemont, 59000  
Lille, France.

## TIRÉS À PART

A.C. Boutin.



Le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC/WHO)

The National Institute of Environmental Health Sciences, USA (NIEHS)

organisent un Symposium International

## CELL ADHESION AND COMMUNICATION IN GROWTH CONTROL AND CANCER

Lyon, France

19-21 janvier 1999

### Orateurs et principaux thèmes :

*The cell adhesion apparatus (W. Franke)*

*The molecular changes in e-cadherin and wnt pathways in cancers*

**(G. Christofori, S. Hirohashi, P. Polakis\*, P. Guilford, F. van Roy)**

*Cell adhesion and signal transduction in growth control*

**(J.C. Barrett, W. Birchmeier, H. Clevers, T. Noda)**

*Gap junctions (N.B. Gilula)*

*Connexins in growth control and cancer (M. Mesnil, K. Willecke, H. Yamasaki)*

*Connexins and growth control mechanisms*

**(V. Krutovskikh, A.F. Lau, W.H. Moolenaar, C. Naus, B. Rousset)**

*Integrin-related signalling pathways in growth control and cancer*

**(F. Giancotti, E. Ruoslahti, J.P. Thiery)**

Renseignements et inscriptions IARC WebSite : [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)

e-mail to : [dechaux@iarc.fr](mailto:dechaux@iarc.fr)

Fax : [33] (0) 472 73 84 42 / Tél. : [33] (0) 472 73 85 39

**DATE LIMITE DE RÉCEPTION DES INSCRIPTIONS ET DES RÉSUMÉS : 10 décembre 1998**