

# ÉPIDÉMIOLOGIE

LES DONNEES

## Les données générales

L'incidence annuelle des maladies à prions est comprise entre 1,5 et 2 cas par million d'habitants. En France, depuis 2001, le nombre de cas de maladies à prions par an est environ égal à 130. <https://www.santepubliquefrance.fr/>

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques>

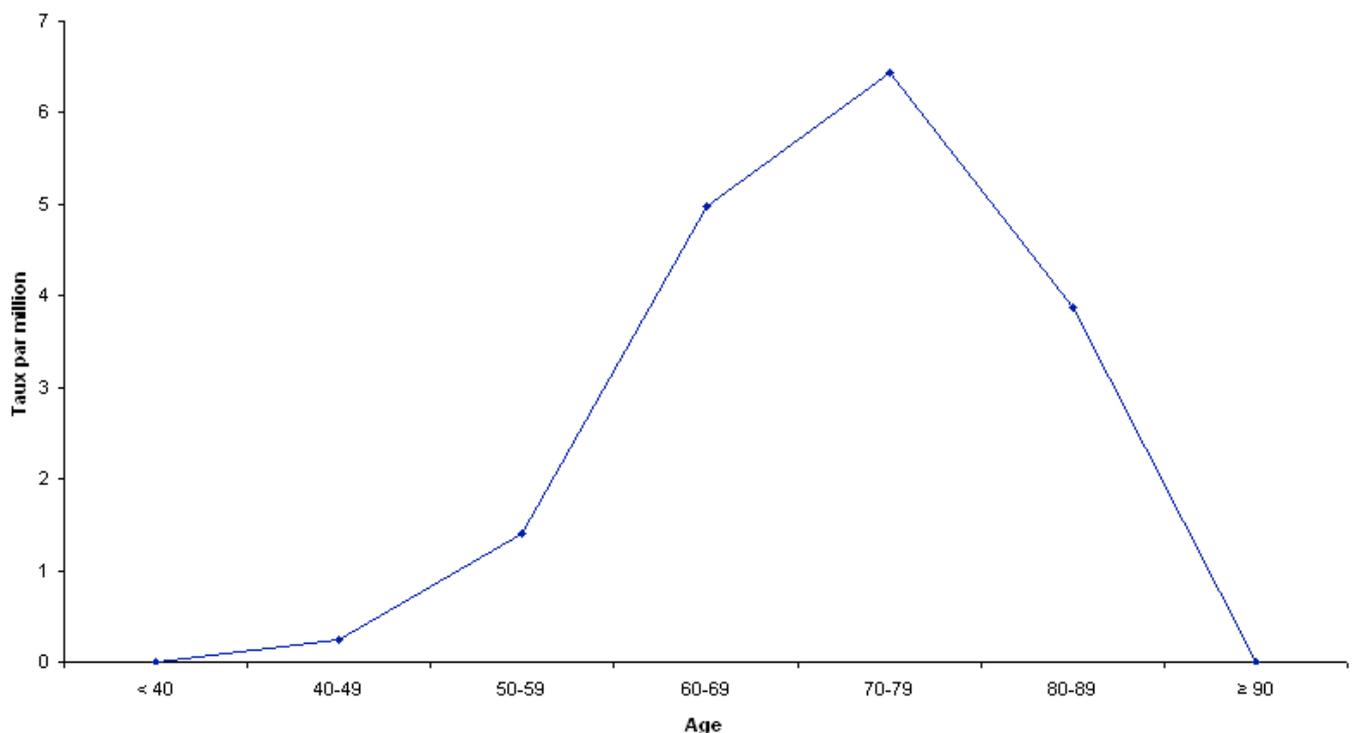
En France, la fréquence des différentes formes de maladies à prions est la suivante :

- **MCJ sporadique < 80%**
- **Formes génétiques 10 à 15%**
  - MCJ génétiques*
  - Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker*
  - Insomnie Fatale Familiale*
- **MCJ iatrogènes**
  - Traitement par hormone de croissance* **120 cas**
  - Greffes de dure-mère* **14 cas**
- **vMCJ 27 cas**

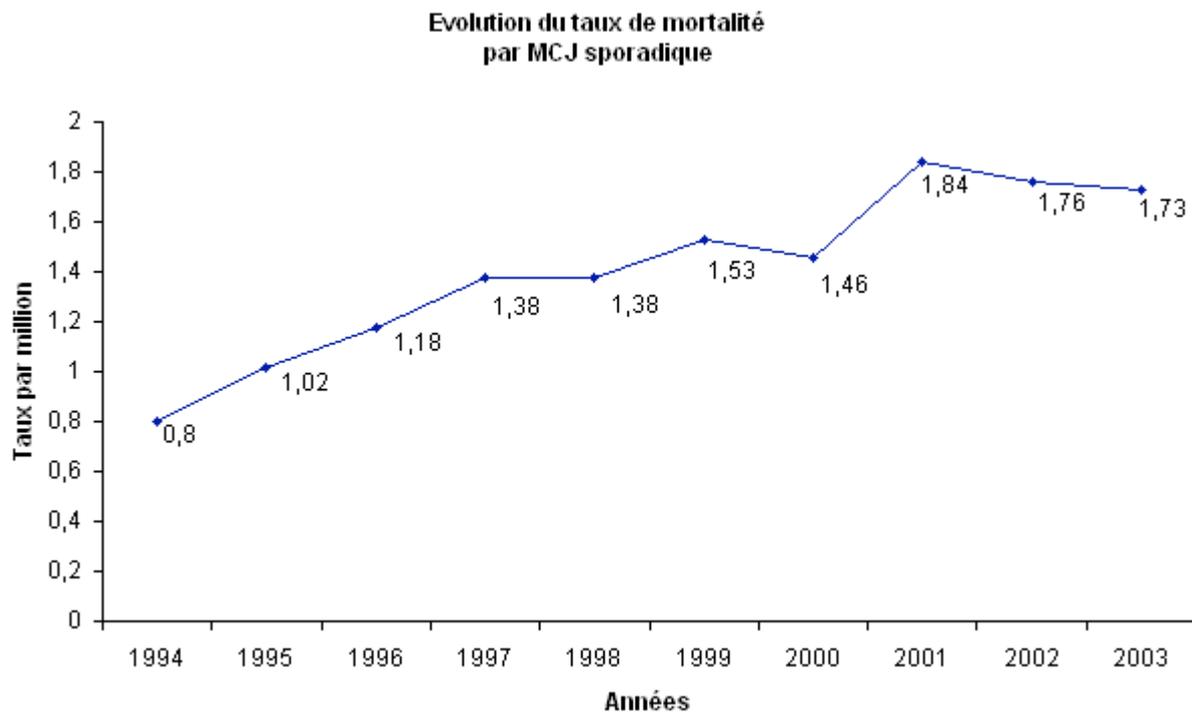
## MCJ sporadique

La mortalité est maximum entre 70 et 79 ans

Mortalité par MCJ sporadique: taux annuel moyen par âge entre 1992 et 2002



Le taux de mortalité par MCJ sporadique (cas certains et probables) a progressivement augmenté depuis le début de la surveillance en 1992



- Ceci s'expliquait, dans les premières années, par « l'effet surveillance » : la mise en place d'une surveillance active est susceptible d'entraîner une augmentation apparente de la fréquence de la maladie concernée
- Ceci est probablement dû maintenant à une amélioration du diagnostic de MCJ chez les patients les plus âgés

Variations de la mortalité par classe d'âge entre 1992 et 2002



Des facteurs de risque de la MCJ sporadique ont été cherchés par de nombreuses études cas-témoins :

- Aucun facteur de risque lié à l'environnement ne permet d'expliquer toutes les MCJ sporadiques
- Ces études sont toujours difficiles et comportent de nombreux biais liés notamment :
  - A la recherche de facteurs de risque lointains (étant donné la longue durée d'incubation des maladies à prions)
  - A l'impossibilité, dans la majorité des cas, d'interroger directement la personne malade

Un facteur de risque génétique a été identifié : le **polymorphisme du codon 129** : Au codon 129 du gène de la protéine PrP existe un polymorphisme : il peut coder une méthionine (met) ou une valine (val)

Dans la population générale, il existe **41% de met/met, 10 % de val/val, 49% de met/val**

Dans la MCJ sporadique, il existe **72% de met/met, 17% de val/val, 11% de met/val**

Etre homozygote et surtout met/met au codon 129 est un facteur de risque de MCJ sporadique

## Formes génétiques

- **MCJ génétiques :**
  - Ce sont les formes génétiques les plus fréquentes
  - En France, la mutation du codon 200 (E200K) est la plus fréquente (65% des cas) et touche surtout les familles originaires d'Afrique du Nord
  - Il existe des foyers de cas génétiques portant cette mutation en Israël et en Slovaquie
  - Les autres mutations (V210I, D178N-129V, V203, ...) sont beaucoup plus rares
- **Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker :**

Il est lié principalement à 2 mutations :

- mutation du codon 102 (P102L)
- mutation du codon 117 (A117V)

- **Insomnie Fatale Familiale :**

Elle est liée à une mutation 178 portée par un allèle codant une méthionine au codon 129 (D178N-129M)

## MCJ iatrogènes

Le premier cas de MCJ iatrogène (secondaire à une greffe de cornée) a été identifié en 1974.

Depuis on a identifié plusieurs types d'accidents iatrogènes, dont le nombre mondial de cas indiqué entre parenthèses est variable :

- Hormone de croissance fabriquée à partir d'hypophyse humaine (environ 200 cas)
- Hormone gonadotrope fabriquée à partir d'hypophyse humaine (4 cas)
- Greffe de dure-mère (environ 200 cas)
- Greffe de cornée (3 cas)
- Instruments de neurochirurgie (5 cas)
- Aiguilles de stéréotaxie pour repérage neurochirurgical (2 cas)

Le nombre total d'accidents iatrogènes recensés dans le monde entier reste donc limité (environ 400 cas).

Tous ces accidents sont causés par un tissu contaminé en contact direct avec le système nerveux central.

Les cas liés aux instruments ou aux aiguilles utilisés en neurochirurgie ont été observés dans les années 1980 : les procédures actuelles de stérilisation rendent très improbable l'observation de nouveaux cas.

En France, la répartition des accidents iatrogènes entre 1992 et 2017 est la suivante :

- Hormone de croissance 120 cas
- Greffe de dure-mère 14 cas

La cause la plus fréquente d'accidents iatrogènes est donc la contamination par l'hormone de croissance :

- La moitié des cas recensés dans le monde sont français
- Deux autres pays sont également touchés : les Etats-Unis et la Grande-Bretagne
- Le mode de fabrication de l'hormone est probablement une des causes de cette contamination

Les cas liés à une greffe de dure-mère sont beaucoup plus rares :

- Ils sont particulièrement fréquents au Japon (près de 150 cas)

**Depuis 1988 : l'utilisation de l'hormone de croissance synthétique (recombinante) est généralisée en France.**

**Depuis 1994 : les greffes de dure-mère humaine sont interdites en France.**

## vMCJ

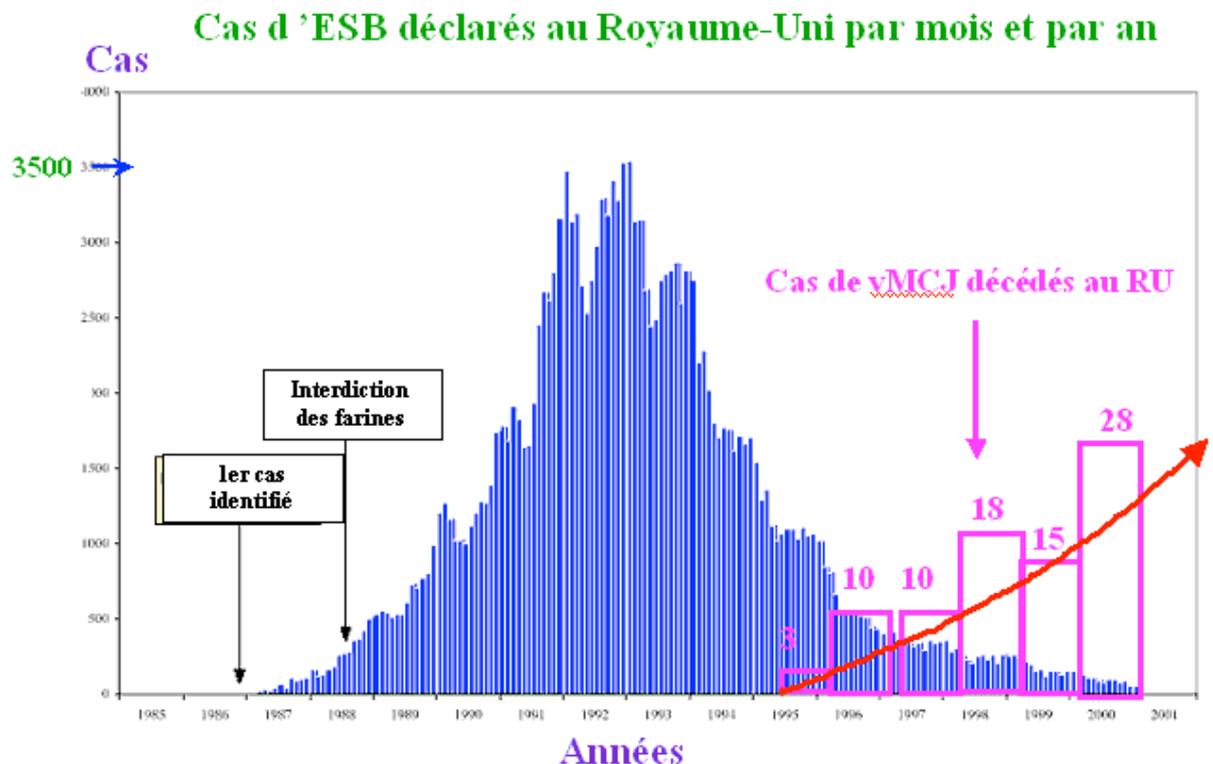
Cette forme a été suspectée dès 1994 au Royaume-Uni.

En 1996 : les 10 premiers cas britanniques et le 1<sup>er</sup> cas français ont été publiés.

C'est la seule ESST liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou « maladie de la vache folle ».

Les arguments en faveur de ce lien sont les suivants :

- Les premiers cas de vMCJ sont apparus 10 ans après l'épizootie d'ESB (ceci est en accord avec les connaissances sur la durée moyenne d'incubation de ces maladies chez l'homme)



- Le plus grand nombre de cas de vMCJ est recensé au Royaume-Uni : pays où l'ESB est la plus fréquente
- Les « plaques florides », signature neuropathologique de la vMCJ, sont observées dans le cerveau de singes inoculés, par voie intracérébrale, par l'agent de l'ESB
- Le profil de migration de la protéine prion, qui varie selon son degré de glycosylation, est le même en cas de vMCJ et d'ESB (type 2B de la classification de Parchi ou 4 de la classification de Collinge)
- La transmission, chez la souris, des agents de l'ESB et de la vMCJ donne lieu à des signes cliniques et neuropathologiques identiques définissant ainsi une seule et même souche

La contamination est probablement alimentaire :

- Les aliments les plus à risque sont les abats et les viandes séparées mécaniquement
- L'hypothèse de la contamination alimentaire est difficile à prouver même à l'aide d'études cas-témoins :
  - L'exposition étudiée porte sur plusieurs années avant le début de la maladie
  - La quasi-totalité de la population a été exposée au risque

Plus de 95% des cas de vMCJ ont moins de 40 ans (âge moyen : 28 ans) :

- Contamination, pour la plupart, dans l'enfance ou l'adolescence
- Explications épidémiologiques (?): habitudes alimentaires des jeunes, co-facteur environnemental
- Explications biologiques ( ?) : susceptibilité à la maladie et/ou durée d'incubation variant avec âge

Tous les patients sont met/met au codon 129 sauf 1 cas britannique met/val

- Susceptibilité particulière des personnes met/met à l'agent de la BSE ?
- Durée d'incubation variable en fonction des génotypes ? Apparition dans un deuxième temps des patients met/val ou val/val ?