

**UNIVERSITE DE NANTES**  
**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE**  
**D'ODONTOLOGIE**

Année 2004

Thèse n°

**AGENTS TRANSMISSIBLES NON**  
**CONVENTIONNELS ET ODONTOLOGIE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée et soutenue publiquement par*

**POIRIER Ludovic**

*Le 1er juillet 2004 devant le jury ci-dessous:*

*Président* M. Le Professeur Olivier LABOUX

*Assesseur* M. Le Professeur Alain JEAN

*Assesseur* M. Le Docteur Dominique MARION

*Directeur de thèse* M. Le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

# PLAN

<b><u>INTRODUCTION</u></b>	6
<b>1 <u>Un agent transmissible non conventionnel : le prion</u></b>	7
1.1 <u>Historique de découverte</u>	7
1.2 <u>Epidémiologie</u>	7
1.3 <u>Généralités sur les agents transmissibles non conventionnels</u>	9
1.4 <u>Caractéristiques de la PrPc</u>	11
1.4.1 Structure primaire	11
1.4.2 Structure tertiaire	12
1.4.3 Rôles	12
1.5 <u>La PrPres ou PrPsc</u>	13
1.6 <u>Les différentes hypothèses</u>	14
1.6.1 L'hypothèse prion	14
1.6.2 L'hypothèse de cofacteur	15
1.6.3 L'hypothèse virus	15
1.6.4 L'hypothèse virino	16
1.6.5 Notion de souches	16

1.7 <u>Infectiosité et transmission</u>	17
1.7.1 Infectiosité du sang	17
1.7.2 Infectiosité des tissus	18
1.7.3 L'immunodétection	19
1.7.4 Transmission chez le modèle animal	19
1.7.5 Particularités génétiques humaines : influence du polymorphisme du codon 129	20
1.7.6 Transmission chez l'homme	21
1.7.7 Voies de transmission chez l'homme	23
1.7.7.1 La voie périphérique	23
1.7.7.2 La voie orale	25
1.8 <u>Evolution de l'infection chez l'homme</u>	25
<b><u>2 Les maladies à prions</u></b>	27
2.1 <u>Critères diagnostiques</u>	27
2.1.1 Critères cliniques	27
2.1.2 Critères neuropathologiques	27
2.1.3 Immunohistochimie	28
2.1.4 Génétique	29
2.2 <u>Principales maladies humaines</u>	30
2.2.1 Le Kuru	30
2.2.2 Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker	31
2.2.3 L'insomnie fatale familiale	33
2.2.4 La maladie de Creutzfeldt-Jakob	34

2.2.4.1 La forme classique : la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique	36
2.2.4.1.1 Clinique	36
2.2.4.1.2 Evolution	36
2.2.4.1.3 Examens complémentaires et paracliniques	37
2.2.4.1.4 Neuropathologie cérébrale	38
2.2.4.1.5 Transmission à l'animal	38
2.2.4.1.6 Facteurs de risque	39
2.2.4.2 La forme familiale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	40
2.2.4.3 La forme iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	41
2.2.4.3.1 La voie d'inoculation cérébrale directe	41
2.2.4.3.2 La voie d'inoculation périphérique	42
2.2.4.4 Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	43
2.2.5 Test de diagnostic précoce	45
2.2.6 Pistes thérapeutiques	46

### **3 Conséquences sur la pratique odontologique** 47

3.1 Manifestations orales des d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles 47

3.2 Possible transmission sanguine 47

3.3 Possible transmission par la pulpe dentaire 48

3.4 Identification des facteurs de risque 49

3.4.1	Questionnaire médical approprié aux facteurs de risques des maladies à prions	49
3.4.2	Le patient à risque et le patient suspect ou diagnostiqué de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	50
3.4.2.1	Patients connus ou suspects	50
3.4.2.2	Les patients potentiellement à risque	50
3.4.3	Actes potentiellement à risque	51
3.5	<u>Recommandations de la circulaire DGS/DH n°138 du 14/03/2001</u>	52
3.6	<u>Spécificités de la pratique odontologique et propositions de procédures à suivre</u>	54
3.6.1	Patient connu ou suspect	54
3.6.2	Patient potentiellement à risque et patient sans caractéristiques particulières	55
3.7	<u>Spécificités des instruments dentaires</u>	55
3.8	<u>Utilisation de produits d'origine animale</u>	56
3.9	<u>Recommandations en cas d'exposition accidentelle au sang et liquides biologiques d'un patient atteint ou suspect</u>	57
3.10	<u>Problèmes posés par la circulaire 139 dans l'exercice odontologique</u>	58
3.10.1	Traçabilité	58
3.10.2	Utilisation de l'hypochlorite de sodium ou de la soude	58

3.10.3 Personnel	58
3.10.4 Questionnaire médical	58

<b><u>CONCLUSION</u></b>	59
--------------------------	----

<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b>	60
---	----

## **INTRODUCTION**

Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), aussi appelés prions, sont responsables d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST). Les ESST sont des maladies neurodégénératives du système nerveux central caractérisées par l'accumulation de la forme anormale d'une protéine cellulaire normale (PrPc). La protéine anormale est indispensable à l'infectiosité et pourrait constituer à elle seule l'agent infectieux dit ATNC. Ces ESST, touchant l'homme et certaines espèces animales, ont attiré et attirent encore l'attention des médias et du public suscitant ainsi un intérêt en santé publique. Les agents infectieux de ces maladies sont encore imparfaitement connus, tout comme leur pouvoir pathogène et les différents modes de contamination.

Selon la circulaire DGS/DH n°138 du 14 mars 2001 et l'OMS, "des précautions particulières peuvent se justifier lors d'actes dentaires majeurs concernant les tissus neurovasculaires chez des patients suspects ou atteints d'ESST". Sans définition précise d'un "acte dentaire majeur" et "mineur", les recommandations sont basées sur le principe de précaution.

Nous décrivons dans la première partie de ce travail l'agent pathogène de ces maladies et les mécanismes fondamentaux de sa biologie. La deuxième partie définit les ESST humaines et leurs caractéristiques cliniques et neuropathologiques. La troisième partie insiste sur les conséquences pratiques dans l'exercice dentaire et les recommandations exposées par la circulaire DGS/DH n°138 du 14 mars 2001.

# **1 Un agent transmissible non conventionnel : le prion**

## **1.1 Historique de découverte**

Les maladies à prions sont nommées scientifiquement encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST). Elles touchent aussi bien l'homme (maladie de Creutzfeldt-Jakob décrite pour les premières fois par Creutzfeldt en 1920 et Jakob en 1921), que l'animal. La tremblante du mouton (ou scrapie) décrite en Europe en 1732, affecte aujourd'hui les 5 continents.

Ce n'est que 60 ans après l'identification de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et après de multiples travaux que Prusiner (neurologue et biochimiste américain) et son équipe découvrit que l'agent responsable de la tremblante du mouton et plus largement de toutes les ESST était une protéine infectieuse qu'il nomma prion (acronyme de "proteinaceous infection particle") sans acide nucléique (8,30,69,82,87). Pour cette découverte, il reçut le prix Nobel en 1997. Confirmés d'ailleurs par d'autres études (83), ces travaux montrent donc au monde scientifique l'existence d'une nouvelle forme d'agents pathogènes, distincts des virus, viroïdes, champignons et autres bactéries.

## **1.2 Epidémiologie**

Les ESST humaines peuvent être classées étiologiquement sous 3 formes :

-la forme sporadique dont la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

-la forme génétique dont le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (syndrome de G-S-S), la maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale et l'insomnie fatale familiale (IFF)

-la forme infectieuse dont le Kuru (qui a disparu), la maladie de C-J iatrogène et le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) liées à l'exposition de tissus infectés.

Les maladies à prions ci-dessus sont rares. La prévalence de la maladie de C-J sporadique, la plus fréquente dans le monde, est de 1,5 cas par million d'habitants et par an, avec un résultat quasiment similaire partout où elle a été étudiée.

La surveillance épidémiologique de la maladie de C-J a été instaurée au Royaume-Uni en 1990 dans le but d'identifier toute modification de conditions qui pourraient être liées à l'encéphalopathie spongiforme bovine. La préoccupation actuelle concerne le nouveau variant de la MCJ (nvMCJ).

Le nvMCJ a été décrit pour la première fois en 1996 et se distingue par ses particularités cliniques (105,107), son diagnostic, sa neuropathologie (57), ainsi que par sa répartition géographique.

En effet, le nord de la Grande-Bretagne a un nombre cumulé de cas de nvC-J supérieur à celui du sud : 2,59 cas par million d'habitants et par an dans le nord contre 1,31 dans le sud (26). Des hypothèses ont été formulées sur un régime alimentaire différent (26) ou encore sur la nature des pâturages impliqués dans la production de viande et d'os, principales sources de transmission de l'ESB des troupeaux bovins, sans conclusions évidentes.

Le nvC-J représente un tiers des ESST au Royaume-Uni (105). De multiples preuves montrent que le nvC-J a pour étiologie le même agent infectieux que l'ESB. Deux études ont démontré à travers le typage et la transmission expérimentale chez les souris (17,47) que l'ESB et le nvC-J sont dûes au même agent. Le nombre de cas cumulés ne cesse d'augmenter au Royaume-Uni : 85 cas en novembre 2000, 114 en février 2002 et 130 en février 2003. En France, 6 cas de nvMCJ ont été décrit au 31 janvier 2002; les 5 premiers n'ayant jamais effectué de séjour au Royaume-Uni et le dernier y ayant fait un très court séjour (3 à 4 jours) après 1995.

Les caractéristiques du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) sont une durée d'incubation longue (environ 15 ans) et un âge moyen de 30-35 ans. La stabilité de l'âge moyen du début de la maladie tend à confirmer que les jeunes sont plus sensibles au nvMCJ, et cette stabilité vient à l'encontre d'une hypothèse d'une durée d'incubation plus longue chez les personnes âgées.

L'incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique en 1999 se décrit comme suit : 61 cas au Royaume-Uni, ce qui fait en moyenne un taux de morbidité par million d'habitants et par an de 1,13, équivalent à la moyenne européenne (39). La France possède le taux le plus élevé de MCJ sporadique avec 92 cas, soit 1,56 par million d'habitant en 1999. A la différence du nvMCJ, la MCJ sporadique ne montre aucune différence notable d'incidence. La mortalité annuelle est de 0,82 dans le nord du Royaume-Uni contre 0,78 par million d'habitants dans le sud pour la forme sporadique .

### 1.3 Généralités sur les agents transmissibles non conventionnels (ATNC)

La nature protéique des ATNC a été proposée en l'absence d'observation directe par microscopie électronique et sur la base d'un spectre de résistance des ATNC au rayonnement ultraviolet, car seule les protéines y résistent, à la différence des acides nucléiques. Cette hypothèse a d'abord été avancée par Alper en 1967 puis a ensuite été confirmée par les études de Prusiner et coll.

La taille des agents a été évaluée par ultrafiltration de 15 à 40 nm (84). Cependant leur tendance à s'agréger en raison de leur caractère hydrophobe a donné lieu à de multiples variations de taille et de densité dans la littérature.

La diminution du titre infectieux des ATNC résulte de procédés qui dénaturent ou hydrolysent les composant protéiques, digestion enzymatique ou dénaturation protéique utilisant la trypsine ou le sodium dodécyl sulfate (85). Inversement, les procédés qui interagissent avec les acides nucléiques ne modifient pas le titre infectieux (87). Lorsqu'on soumet des agents infectieux aux nucléases (ADNase, ARNase, hydrolyse en présence de zinc), les prions conservent leur infectiosité, de même lorsqu'on les expose à une irradiation ionisante ou à un spectre ultraviolet. Ces résultats ont amené les scientifiques à approuver le fait que les agents des ESST sont de nature exclusivement protéique (2,43,64).

La théorie d'un agent protéique a été proposée à la fin des années 1970 (87) après la purification d'un fragment protéique de 27 et 30 Kda spécifiquement lié à une infectiosité : la protéine PrP<sup>sc</sup> (pour "scrapie"). Cette dernière est très résistante aux protéases et le taux de cette PrP<sup>sc</sup> est en relation directe avec le titre infectieux. En fait la PrP<sup>sc</sup> est un isoforme de la PrP<sup>c</sup> que l'on retrouve normalement dans le cerveau : 15 acides aminés d'une des extrémités de la PrP ont amené les biochimistes à créer une sonde pour la recherche du gène codant pour la PrP. En 1985, 2 équipes différentes (Oesch de l'équipe suisse de Weissman et Chesebro des Etats-Unis) trouvent le gène sur les chromosomes de l'hôte et constatent que la protéine prion est une protéine cellulaire. Ainsi, chez les témoins sains, la PrP existe sous une forme normale : la PrP<sup>c</sup>, et chez les hôtes malades sous un isoforme pathologique appelée : PrP<sup>sc</sup> ou PrP<sup>res</sup> (pour résistante à la protéinase K) car elle s'accumule dans le cerveau et résiste à cette enzyme protéolytique. Cette dernière est impliquée dans la régulation des protéines. D'une protéine étrangère, on en est arrivé à l'hypothèse d'une PrP<sup>sc</sup> dérivant de la PrP<sup>c</sup> après sa synthèse.

## 1.4 Caractéristiques de la PrPc

### 1.4.1 Structure primaire

Elle est synthétisée par les ribosomes, transportée via le réticulum endoplasmique granuleux puis exposée sur la membrane cellulaire neuronale. Sa demi-vie est de 5 heures, après laquelle la protéine est internalisée puis détruite par des endolysosomes. Elle est constituée de 253 acides aminés chez l'homme et de 245 acides aminés chez les animaux. Elle comporte un peptide signal de 22 acides aminés : la séquence N-terminale, hydrolysée pendant la biosynthèse. Avec un poids moléculaire de 35-36 Kda (77,83,84,85), elle est composée de 2 hexapeptides et une répétition imparfaite (5 fois) d'un octapeptide. Elle est codée par un seul exon sur le bras court du chromosome 20. Elle possède un lien bisulfite entre les cystéines 179 et 214. La séquence C-terminale hydrophobe de 23 acides aminés est séparée de la protéine pour qu'un GlycosylPhosphatidyInositol (GPI) s'y attache à la sérine 231 (95,96), lui permettant de s'ancrer à la partie extracellulaire de la membrane extracellulaire des neurones du système nerveux central et des cellules gliales. La PrP a 2 sites de glycosylation : l'asparagine 181 et 197 d'où la possibilité de 3 formes glycosylées.

Ces caractéristiques ne sont pas propres à l'espèce humaine, les PrPc des mammifères sont semblables et gardent la même séquence et une organisation générale identique.

La protéine est ensuite reprise par endocytose pour une destruction intracellulaire que l'on suppose dûe aux lysosomes. Elle est aussi recyclée grâce à sa sensibilité aux protéases. Elle est d'ailleurs retrouvée dans d'autres organes du tube digestif ainsi qu'à la surface des lymphocytes, des monocytes, des macrophages et des cellules folliculaires dendritiques dans le système immunitaire.

## 1.4.2 Structure tertiaire

Des études par dichroïsme circulaire et spectroscopie infrarouge montrent un domaine globulaire (acide aminé 120 à 230) composé de 3 hélices  $\alpha$ , de 2 feuillets  $\beta$  anti-parallèles plissés et d'une longue queue flexible dont la structure tridimensionnelle dépend des propriétés biophysiques de l'environnement. Elle est hydrophile, soluble et totalement hydrolysée et digérée par les protéases (77).

## 1.4.3 Rôles

Le rôle physiologique de la PrPc reste tout de même flou. Beaucoup de résultats provenant d'animaux transgéniques (sans synthèse de PrPc par inactivation du gène codant pour la PrPc) présentent les caractéristiques suivantes :

- perturbation des cycles physiologiques du sommeil
- inversion du rythme veille/sommeil
- transmission synaptique ralentie (76)
- mort plus rapide des cellules de Purkinjé du cervelet.

Les résultats obtenus *in vivo* et *in vitro* permettent donc de proposer les hypothèses suivantes, la PrPc :

- joue un rôle de protection contre l'apoptose des cellules de lignée neuronale
- joue un rôle important dans la croissance axonale
- permet le transport du cuivre  $\text{Cu}^{2+}$  de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, ayant ainsi un rôle anti-oxydatif contre les radicaux libres et luttant donc contre le vieillissement cellulaire.

La susceptibilité aux ESST dépend de la présence de PrPc chez l'hôte, le prion ne se propage pas dans un cerveau sans PrPc (10).

## 1.5 La PrPres ou PrPsc

Elle possède le même poids moléculaire et la même séquence primaire d'acides aminés. Le séquençage et l'analyse par spectrométrie de masse n'ont révélé aucune différence. Cependant, elle diffère de la PrPc par son hydrophobicité et son insolubilité. De plus, elle est partiellement détruite par la protéinase K qui élimine un peptide de 67 acides aminés de l'extrémité N-terminale pour produire en fragment PrP27-30 très résistant à la protéinase K.

On note une différence notable au niveau de la structure tertiaire : la PrPsc possède 43% de feuillets  $\beta$  et 30% d'hélices  $\alpha$ . Le fragment PrP27-30 dispose de 54% de feuillets  $\beta$  contre 21% d'hélices  $\alpha$ . Pour rappel, la PrPc possède 3 à 5 % de feuillets  $\beta$  et 42% d'hélices  $\alpha$ . Les PrPsc et PrPc ne forment aucun agrégat amyloïde observable en microscopie électronique, alors que le fragment PrP27-30 s'accumule en fibrilles et se polymérise en plaques amyloïdes de 10 à 20 nm de diamètre et de 100 à 200 nm de longueur. Ces dernières ont des formes de bâtonnets et aboutissent à la mort des neurones environnants. C'est ainsi qu'apparaissent des vacuoles de spongiose.

Ces plaques amyloïdes seraient responsables de la destruction du système nerveux central (32,34).

Un fragment PrP 106-126 est retrouvé dans les plaques amyloïdes de cerveaux humains atteints de maladie à prions (98). Ce fragment entraîne dans les cellules neuronales une rapide dépolarisation des membranes mitochondriales avec un relargage de cytochrome C et de caspase, entraînant l'apoptose. En parallèle, il y a une hausse de calcium intra-cellulaire largué des réserves mitochondriales qui active alors une autre famille de protéases entraînant aussi l'apoptose. La mitochondrie se trouve être le site premier de l'apoptose de cellules neuronales de lignée SH-SY5Y étudiées (74).

Aujourd'hui aucune expérimentation n'a prouvé la transformation de PrPc en PrPsc, d'où la multiplication d'hypothèses pour l'origine de cette transformation. Mais il semble quand même que cette dernière se passe pendant le processus d'internalisation.

## 1.6 Les différentes hypothèses

### 1.6.1 L'hypothèse prion

La notion de prion et la possibilité d'une maladie post-transcriptionnelle ont été amenées par différentes études chez l'animal. Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) pourraient être rattachées à un déséquilibre de la synthèse des protéines aboutissant à l'agrégation dans le système nerveux central d'une protéine cellulaire biochimiquement pathologique. Dans cette théorie, la PrPsc est l'agent ou l'élément majeur de l'infectiosité avec l'implication de la structure tridimensionnelle de la PrPsc. La propagation de la conformation anormale provient de la capacité de la PrPsc à former des dimères avec PrPc; cet hétéro-dimère aboutirait à la formation de deux molécules de PrPsc. Ce phénomène diffuserait ainsi de proche en proche et aboutirait à l'accumulation de l'isoforme anormal de la PrP et à la mort des cellules neuronales. L'hétéro-dimère et sa formation constituent donc l'élément caractéristique de la possibilité de franchissement des barrières d'espèces.

Expérimentalement aucune interaction protéine-protéine n'a été démontrée. D'autres théories évoquent les molécules chaperonnes : protéines impliquées dans le repliement d'autres protéines, ou encore l'hypothèse d'autres chaperonines suggérant que la protéine peut se comporter comme une protéine chaperonne elle-même (67).

### 1.6.2 L'hypothèse de cofacteur

Il a été rapporté des cas de transmissions expérimentales d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) sans accumulation de PrPsc. De même, différents types de lésions neurologiques, chez des souris possédant la même PrP, ont été décrits, chacun ayant une durée d'incubation similaire (24,52). Certains chercheurs ont ainsi introduit la notion de cofacteur.

En d'autres termes, un troisième protagoniste s'ajouterait aux formes de PrPsc et PrPc nommé facteur X (99) et jusqu'à présent inconnu. Ce dernier jouerait un rôle dans l'hétéro-dimérisation et la transconformation de la PrPc avec et en PrPsc.

D'autres hypothèses ont été proposées pour expliquer la nature et la pathogénie des ATNC.

### 1.6.3 L'hypothèse virus

Aucune réponse immunitaire ni signes biologiques d'infection chronique virale (hypergammaglobulinémie, syndrome inflammatoire) ne sont identifiés dans le sang ou observés chez les individus infectés. De même, on constate une résistance des agents infectieux aux nucléases.

De même, la microscopie électronique ne permet pas non plus de les repérer malgré une définition de quelques dizaines de nanomètres. Les procédés faisant appel à la formation de complément, en dépit de plus de 950 souches testées, ainsi que la résistance à une température supérieure à 300°C ne sont pas compatibles avec un virus conventionnel (81).

C'est pourquoi il ne reste que peu de scientifiques pour défendre encore cette hypothèse.

#### 1.6.4 L'hypothèse virino

Cette hypothèse suggère que l'agent infectieux serait doté d'un système auto-réplicatif, avec des informations génétiques propres, jusqu'alors non identifiées et entouré de molécules protéo-lipidiques appartenant à l'hôte. Ceci expliquerait l'inexistence de réponse immunitaire et de signes inflammatoires chez l'hôte. De plus, les protéases les désuniraient de leur coque protectrice.

Cette hypothèse impliquerait une possible variabilité des souches ou des mutations, mais encore faudrait-il déterminer la nature du support de l'information génétique (59). Cette hypothèse demeure donc invérifiable par les techniques de biologie moléculaire dont on dispose aujourd'hui.

Ainsi aucune condition ni aucun mécanisme de possible infection par l'intermédiaire d'une protéine déclenchant les ESST n'est connu. Il suffirait d'obtenir une protéine prion recombinante qui, si elle s'avérait infectieuse, démontrerait l'implication du prion seul. Mais, malgré de nombreuses tentatives, cette expérience n'a jamais abouti.

#### 1.6.5 Notion de souches

Sur un fond génétique identique, des chercheurs se sont aperçus qu'il existait différentes durées d'incubation et lésions neurologiques chez des rongeurs inoculés et infectés à partir de fragments protéiques infectieux humains.

L'étude de la protéine anormale par Western Blot a démontré un profil hétérogène ; ces souches différeraient en partie par leurs structures tridimensionnelles (29).

## 1.7 Infectiosité et transmission

De nombreux cas de contamination accidentelle par des ATNC ont été rapportés et, le fait que l'agent ne soit pas détectable par des moyens simples, rend l'appréciation du risque de contamination difficile.

Actuellement, seul le bio-essai permet d'évaluer directement l'infectiosité, ceci par l'injection à l'animal de laboratoire de l'échantillon à tester, en vue d'y détecter la présence de l'agent infectieux par la déclaration de la maladie (28).

### 1.7.1 Infectiosité du sang

Houston et coll.(2000) ont étudié la contamination par l'agent de l'ESB de moutons par la voie orale. Ils ont ensuite prélevé, pendant la phase clinique, du "buffy-coat" (couche leuco-plaquettaire) et du sang total injecté par voie intra-veineuse à 19 moutons sains. Un cas de transmission a été publié en 2000 (92) puis 3 nouveaux cas en 2002 (55,93). Ceci décrit donc une possibilité de transmission de l'ESB par voie orale puis, dans un deuxième temps, par voie sanguine dans une même espèce en phase clinique.

Rappelons tout de même que les personnes présentant un facteur de risque de développer une maladie à prions sont exclues du don de sang.

Enfin, d'autres études sur des modèles rongeurs corroborent que l'infectiosité se distribue principalement dans le "buffy-coat". L'infectiosité dans le sang peut donc être observée dans un modèle expérimental bien choisi, selon une méthodologie précise et utilisant des méthodes de détection adaptées. De plus, ces travaux n'ont pas étudié l'infectiosité du plasma et ne confirment pas l'infectiosité du sang par le nvC-J et sa possible transmission par le sang chez l'homme (90).

### 1.7.2 Infectiosité des tissus

Sur la base des études disponibles, l'infectiosité semble cantonnée à un nombre d'organes limités (29) :

- cerveau
- moelle épinière
- liquide céphalo-rachidien
- méninges
- hypophyse
- rétine
- nerf optique
- amygdales pharyngées
- rate
- ganglions lymphatique
- iléon et colon proximal.

Le nerf sciatique, les glandes surrénales, le colon distal, les muqueuses nasales, le placenta, sont qualifiés à infectiosité faible; le thymus, la moelle osseuse, le foie, les poumons et le pancréas sont qualifiés à infectiosité très faible.

Cependant, les études sont limitées vu le faible nombre de malades testés, la faible sensibilité des procédés de détection utilisés et la barrière d'espèce homme/souris. Ainsi les bio-essais restent les seuls utilisables.

### 1.7.3 L'immunodétection

Le seuil de détection de la PrP<sup>sc</sup> par des tests biochimiques (Western Blot, immunohistochimie) reste très faible, de 100 à 1000 fois moins que la sensibilité expérimentale obtenue par bio-essais, selon la souche de l'agent testé.

### 1.7.4 Transmission chez le modèle animal

Le prion possède la capacité de se propager intra-spécifiquement (au sein d'une même espèce) et inter-spécifiquement (à travers les espèces). Ces disséminations inter-spécifiques dépendent essentiellement de la présence de PrP<sup>sc</sup>.

Le premier cas de transmission inter-spécifique a été décrit par Pattison en 1957 avec la transmission de la tremblante du mouton à une autre espèce : la chèvre. Puis Chandler (1961) réussit à infecter une souris et réalisa une étude avec des animaux expérimentaux infectés par des d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles plus facilement et de façon moins onéreuse.

Le gène codant pour la PrP gouverne la dissémination inter-spécifique en protégeant une infection par un agents transmissibles non conventionnels (ATNC) d'une autre espèce; des expériences avec des animaux expérimentaux transgéniques l'ont confirmé. Des souris modifiées génétiquement, exprimant la PrP de hamster en plus de leur PrP physiologique, deviennent sensibles aux ATNC de hamster. Elles présentent alors des agrégats de PrP<sup>sc</sup> de hamster ayant la capacité d'infecter uniquement des hamsters et non des souris.

De même, les disséminations ne sont possibles que lorsque le sujet testé possède et exprime la PrPc sur sa membrane cellulaire. Des souris transgéniques sans expression de PrPc ne sont plus sensibles aux agents transmissibles non conventionnels (ATNC), et y résistent alors (18).

Malgré cela, certaines espèces n'ont jamais pu être infectées par le prion, bien que leur PrP ne semble avoir aucune caractéristique particulière. De même, l'ESB n'est pas transmissible au hamster alors qu'elle se transmet facilement à la souris.

Le déterminisme moléculaire majeur de la barrière d'espèce est certainement l'homologie entre les gènes codant pour la PrP du donneur et celle du receveur. D'autres gènes jouent forcément un rôle quant à la susceptibilité aux prions et la durée d'incubation de la maladie.

#### 1.7.5 Particularités génétiques humaines : influence du polymorphisme du codon 129

Pour les maladies à prions, le polymorphisme du codon 129 du gène de la PrP est important. Les 87 cas de nvC-J du Royaume-Uni et les quatre autres recensés sont homozygotes méthionine/méthionine (met/met) au codon 129 de ce gène. Quarante pour-cent de la population caucasienne est met/met homozygote, 10% sont homozygotes valine/valine (val/val) et 50% sont hétérozygotes met/val (23,79,107).

Dans des études concernant d'autres formes de maladie de Creutzfeldt-Jakob et de Kuru, une analogie a été remarquée sur les pourcentages similaires d'homozygotie. Une étude récente sur la MCJ iatrogène rapporte 80% d'homozygotie met/met concluant donc que cette homozygotie est un facteur de risque (14). De même, il a été montré que la durée d'incubation chez les patients infectés par

administration d'hormone de croissance est plus courte chez les patients homozygotes (54).

Toutes ces études montrent que les patients homozygotes sont plus susceptibles aux agents transmissibles non conventionnels étudiés (66). De plus, les cas de Kuru homozygotes sont sur-représentés dans les groupes plus jeunes (20) alors que les cas hétérozygotes sont sur-représentés dans les groupes plus âgés évoquant que les patients hétérozygotes ont une durée d'incubation plus longue, conclusion retrouvée aussi chez les patients atteints par la forme iatrogène.

Certains auteurs insistent sur le fait que l'acide aminé codé par le codon 129 se situerait dans une zone de feuillet  $\beta$  plissé jouant ainsi un rôle manifeste dans les interactions PrPc/PrPres.

Ces études montrent bien clairement une similitude de susceptibilité génétique entre le nvMCJ et le Kuru, mais la prudence est nécessaire quant à l'extrapolation de ces résultats aux autres maladies à prions.

### 1.7.6 Transmission chez l'homme

Les modes naturels de transmission des ESST animales, particulièrement la tremblante, ont été largement étudiés et analysés. L'encéphalopathie spongiforme bovine a infecté les troupeaux de bétails par l'intermédiaire de farines animales (102), ceci malgré un faible niveau de transmission maternelle (31,103). Les possibles voies de transmission proposées concernant la tremblante du mouton englobent la transmission maternelle ainsi que la transmission horizontale : directe par contact entre moutons et indirecte par l'intermédiaire des pâturages. Mais pendant la période endémique de la tremblante en Europe, aucun cas de transmission de la maladie à l'homme n'a été relaté. Par conséquent, la santé

publique s'est moins préoccupée de l'ESB dans les années 80. Cependant, en réussissant aisément à infecter des souris par l'ESB, on a confirmé la possibilité d'un franchissement des barrières d'espèces (15).

Des travaux utilisant un modèle expérimental de souris ont démontré l'apparition d'une maladie type nvC-J suite à une inoculation par l'agent de l'ESB (4). La voie de transmission primaire à l'homme est liée à la consommation d'aliments provenant d'animaux infectés par l'ESB au début des années 1990 au Royaume-Uni. Cependant, les mécanismes de transport de l'agent infectieux du tube digestif au cerveau restent non-élucidés. S'agissant de la transmission inter-humaine, les craintes sont apparues dès lors que la PrPsc a été largement détectée dans les tissus lympho-réticulaires des patients touchés par le nvMCJ (16,46,48,49). Ceci a donc amené l'hypothèse d'une possible transmission secondaire par l'intermédiaire d'instruments chirurgicaux, alors que l'agent infectieux des ESST n'est pas inactivé par les techniques standards de désinfection et de stérilisation. Il a été décrit une transmission de prions aux souris par l'intermédiaire d'instruments en acier inoxydable (120). La majorité des études n'a pas pu confirmer que les interventions chirurgicales constituaient un facteur de risque de développer une maladie de C-J sporadique (27,45,61,101,113). Une seule étude relate une augmentation du risque avec le nombre d'interventions chirurgicales, suggérant ainsi une attribution d'un certain nombre de cas sporadique de MCJ à une "contamination non reconnue" (25).

La transmission potentielle par le sang a ainsi amplifié l'inquiétude. Un niveau sanguin d'infectiosité existerait, mais serait très faible et affecté aux phases symptomatiques de la maladie. Ainsi aucune étude épidémiologique n'a pu prouver la transmission sanguine des ESST, certainement en raison d'une encore plus faible infectiosité aux phases asymptomatiques (13,27,35,45,101,104,113).

Des pays tels que les Etats-Unis et le Canada ont pris certaines précautions comme l'exclusion du don de sang des personnes ayant séjourné plus de 6 mois au Royaume -Uni.

### 1.7.7 Voies de transmission chez l'homme

La contamination par l'agent infectieux peut s'effectuer par:

- la voie parentérale, c'est-à-dire intra-cérébrale, intra-musculaire, intra-péritonéale, intra-veineuse et sous-cutanée
- la voie orale
- la voie conjonctivale
- la scarification.

Les rongeurs (tels les souris et les hamsters transgéniques) sont les modèles animaux les plus utilisés en ce qui concerne la tremblante expérimentale. Ils permettent ainsi d'étudier les spécificités des ATNC, leurs voies de dissémination et leurs modalités de transmission.

#### 1.7.7.1 La voie périphérique

La réplication périphérique des agents infectieux devance celle du système nerveux central.

Ce sont les cellules mononucléées du sang, particulièrement les lymphocytes B, qui deviennent initialement infectieuses dans les premiers jours. Puis l'infectiosité est retrouvée dans les organes hématopoïétiques (dans la rate une semaine après l'inoculation) et lymphoïdes (amygdales pharyngées et cellules de Peyer de l'iléon) alors que paradoxalement le système immunitaire ne semble développer aucune réaction contre l'agent infectieux. Ainsi, la PrPsc peut se développer à son aise. Aussi, des souris totalement immunodéficientes ne développent pas la maladie suite à une inoculation de l'agent infectieux par voie intra-péritonéale, alors qu'elles

Une fois le cerveau atteint, la PrPres produit une apoptose des cellules neuronales par l'intermédiaire des mitochondries. Il semble aussi que les cellules microgliales (macrophages du système nerveux accompagnant les neurones) sécrèteraient un facteur neurotoxique au contact de la PrPres.

#### 1.7.7.2 La voie orale

On retrouve l'agent infectieux au niveau des organes lymphoïdes affiliés au tube digestif après le passage de la barrière digestive. La voie des nerfs périphériques jusqu'au système nerveux central est certainement celle empruntée par la PrPsc.

De part une infectiosité effective simultanément en différentes zones du système nerveux, l'agent infectieux pourrait aussi infiltrer, via les canaux lymphatiques, les formations lymphoïdes hautes du tube digestif pour se propager ensuite au cerveau.

### 1.8 Evolution de l'infection chez l'homme

La cinématique d'accumulation de la PrPsc a été fréquemment étudiée mais la chronologie des dommages au niveau du système nerveux central reste encore indéterminée. Cependant, compte tenu des observations faites sur les modèles animaux et primates et sur l'homme, nous sommes en droit de penser que l'agent infectieux reste absent du cerveau durant la première moitié de la durée d'incubation.

La succession des lésions pourrait se caractériser comme suit :

- infectiosité par la présence de PrPsc;
- apparition des lésions cérébrales avec des anomalies au niveau de l'électroencéphalogramme (EEG);
- survenue de la symptomatologie clinique.

Les deux principales caractéristiques des ESST sont que certains organes de l'individu atteint (particulièrement le cerveau et la moelle épinière) sont infectés bien avant l'apparition des signes cliniques (109). De plus, la maladie se développe sans interruption et sans aucune latence de l'agent infectieux pendant la phase asymptomatique.

## **2 Les maladies à prions**

### **2.1 Critères diagnostiques**

#### **2.1.1 Critères cliniques**

Elles se manifestent par une durée d'incubation longue, en moyenne de quinze ans, caractérisée par une nette augmentation de l'infectiosité et se prolongeant par une phase symptomatique accompagnée d'une dégénérescence du système nerveux central.

#### **2.1.2 Critères neuropathologiques**

La localisation nerveuse principale des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) est la substance grise : principalement le cortex cérébral, le cortex cérébelleux et les noyaux gris.

Les ESST provoquent classiquement, au sein du cerveau, une spongiose ou lésion spongiforme : des petites cavités intra-cellulaires, sans membrane, limpides, prenant forme surtout dans les prolongements neuronaux. Une mort neuronale suit cette spongiose, qui n'est d'ailleurs pas exclusivement l'apanage des maladies à prions puisqu'elle se retrouve aussi dans d'autres maladies dégénératives du système nerveux central comme la maladie d'Alzheimer.

Cette spongiose est associée à un autre signe clinique des ESST : l'astrocytose ou gliose astrocytaire, correspondant à une prolifération confinée des astrocytes. De plus, on a remarqué une activation des macrophages sans qu'il n'y ait aucun signe ou syndrome inflammatoire.

L'examen du cerveau montre de façon inconstante des plaques amyloïdes extra-cellulaires de tailles et formes diverses. Les différentes morphologies de ces plaques (multicentriques, florides) caractérisent chacune une variante de la maladie. Ces plaques amyloïdes sont en fait des polymères de glycoprotéines PrPsc (accumulation de PrPsc entre elles) se déposant en fibrilles pour former des plaques. Ces dernières sont détectées par des anticorps dirigés contre les PrPsc, et révélées par une technique de coloration. Ces plaques amyloïdes sont caractéristiques et permettent l'identification des maladies à prions.

### 2.1.3 Immunohistochimie

Cette technique permet la reconnaissance de la PrP au sein du tissu nerveux. La PrPc étant détruite par les techniques histologiques standards, l'identification immunohistochimique révèle donc la PrPsc et c'est grâce à ces techniques que les amygdales pharyngées ont récemment été décelées comme étant infectées par le nvC-J.

Différents marqueurs sont aussi utilisés. Les scientifiques se sont particulièrement intéressés aux protéines spécifiques du liquide céphalorachidien (LCR) comme marqueurs diagnostiques des maladies à agents transmissibles non conventionnels (ATNC). Ces marqueurs sont, entre autres, la 14-3-3 protéine, la S.100b, l'énolase neurospécifique (NSE) et la protéine tau (78,106).

La 14-3-3 protéine fait partie des marqueurs ayant une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de la forme sporadique de la maladie de C-J et du nvC-J (6,9,42,53). Cette protéine appartient à une famille ayant un faible poids moléculaire. Elle est retrouvée en haute concentration dans les cellules neuronales et est impliquée dans la régulation des cycles cellulaires et dans l'apoptose (1). Associée à une technique Western Blot pour amplifier la détection, elle est retrouvée chez 77% des patients atteints du nvC-J avec une spécificité et une sensibilité de 91%. Elle est décelée chez 91% des patients atteints de la forme sporadique avec une spécificité de 92% et une sensibilité de 77%. Ces résultats sont supérieurs à ceux de la technique de détection de la 14-3-3 seule (42,111,112).

De même, une concentration de la NSE dans le LCR supérieure à 35ng/ml renforce le diagnostic du nvC-J.

D'autres marqueurs tels que la protéine créatine kinase (CK-BB), l'apo enzyme E, la protéine Go et l'ubiquitine sont à l'étude.

Actuellement le diagnostic définitif ne s'obtient que par les caractéristiques neuropathologiques de l'observation d'un tissu nerveux *post-mortem* (62,105), ces méthodes, qui permettront un diagnostic *ante-mortem*, seront à la fois déterminantes lorsque la symptomatologie est floue (démence, myoclonies) et nécessaires compte-tenu du nombre incertain de personnes affectées.

#### 2.1.4 Génétique

Outre l'homozygotie met/met caractéristique de la sensibilité aux maladies à prions, on a décrit des mutations multiples concernant les formes génétiques des ESST : la mutation des codons 102, 105, 117, 145, 198 et 217 pour le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (G-S-S), les mutations 178, 183, 200, 210 pour la maladie de C-J familiale et la mutation 178 pour l'insomnie fatale familiale (IFF).

## 2.2 Principales maladies humaines

### 2.2.1 Le Kuru

C'est en 1957 que Gadjusek et Zigas ont décrit cette maladie très particulière pour la première fois. Cette maladie atteignait des tribus du groupe ethnique Foré vivant primitivement dans la région des hauts plateaux en Papouasie Nouvelle-Guinée. Le mot indigène "kuru" provient du dialecte de ces peuples et signifie "tremblement de peur". Depuis le début de cette maladie, plus de 3000 cas ont été rapportés, dont 60% étaient des jeunes femmes et 30% des enfants (36).

Le Kuru se manifeste par une dégénérescence rapide et fatale du système nerveux central, particulièrement le cervelet (37,50). Au début apparaissent un déséquilibre, une maladresse et un tremblement sans antécédent d'état fébrile. Des douleurs aux articulations des jambes et des maux de tête passagers ont été décrits (50). Après plusieurs semaines, une instabilité s'installe et le patient a tendance à chuter spontanément. Plusieurs mois après, une ataxie tronculaire associée à un tremblement oblige le patient à marcher avec une canne (38). On observe alors une détérioration du langage. A la phase d'état, apparaissent une paralysie oculaire (strabisme convergent), une dysarthrie, une rigidité, une exagération des réflexes et des mouvements choréïformes. Un changement de personnalité et une instabilité émotionnelle s'installent. L'évolution se fait avec des incontinences, des dysphagies amenant la soif, la faim et un état grabataire. La mort survient en moyenne en 6 à 9 mois.

L'examen macroscopique montre 2 hémisphères cérébraux normaux, mais une atrophie du cervelet.

Histologiquement, une perte neuronale, une dégénérescence de la myéline, une gliose astrocytaire, une prolifération des cellules microgliales et des plaques amyloïdes sont les signes les plus classiques.

C'est avec l'arrêt des rites funéraires impliquant l'anthropophagie des ennemis tués et la disparition des cas de Kuru que la transmission par cannibalisme a été vérifiée. En effet, la consommation des muscles était principalement réservée aux individus adultes masculins et les femmes et les enfants se partageaient les restes, dont le cerveau, ce pourquoi ils étaient beaucoup plus fréquemment atteints.

L'hypothèse la plus probable concernant cette épidémie semble être le cas d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, survenue dans ces peuples prédisposés et provoquant le développement et la transmission de cette maladie.

Les différentes études et analyses histo-pathologiques ont démontré la présence de PrPsc, concluant ainsi que cette maladie était due à un agent infectieux localisé au cerveau et appartenant au groupe des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) (44,70).

### 2.2.2 Le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Cette maladie se caractérise par une transmission génétique autosomale dominante et par l'existence de lésions histologiques particulières. Cette affection est rare et touche l'adulte.

Histologiquement, elle présente les signes communs aux ESST : gliose astrocytaire, perte neuronale, spongieuse mais aussi plaques amyloïdes multacentriques PAS+ constituées de dépôts de PrPsc ressemblant à celles observées dans le Kuru. Les lésions siègent majoritairement au cervelet.

Cliniquement, dans les familles atteintes du syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (G-S-S), les symptômes classiques débutent vers 50 ou 60 ans, mais il a été décrit des atteintes dès 25 ans. La durée de la maladie varie de 3 mois à 13 ans, la moyenne étant de 5-6 ans (50,51,60,73).

L'évolution classique est lente, progressive et inexorable. La neuro-invasion du spinocérébellum se manifeste principalement par une ataxie des membres, une titubation, un nystagmus et une dysarthrie. Les signes de dégénérescence cortico-spinale sont l'hyper-réactivité des réflexes et des signes de perturbation motrice extra-pyramidales telles des myoclonies et des rigidités (41). Un état anxieux et dépressif est souvent associé à la maladie et les anomalies pseudo-périodiques de l'électroencéphalogramme semblent le plus souvent absentes. Et tout comme dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, aucune anomalie biologique n'est retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien ou le sang; le diagnostic se confirme uniquement lors de la nécropsie.

Le syndrome peut être associé à des mutations du gène du chromosome 20 de la PrP (6 mutations ont été décrites : 102leu, 105leu, 117val, 145stop, 198ser et 217arg). A côté des signes cliniques communs, il a été décrit des particularités propres à chaque mutation. Par exemple la mutation 102leu présente des signes pyramidaux occulo-moteurs alors qu'une démence apparaît dans un second temps dans la 117val mutation avec des symptômes variant d'une génération à une autre : démence pour les 3 premières générations et signes pseudo-bulbaires et pyramidaux dans les autres générations (100).

### 2.2.3 L'insomnie fatale familiale

L'insomnie fatale familiale (IFF) a été décrite pour la première fois en 1986 dans une famille italienne mais ce n'est qu'en 1992 que ce trouble a été attribué à une maladie à prions déterminée génétiquement (75). Le séquençage du gène de la PrP chez des sujets atteints a confirmé une mutation GAC vers AAA du codon 178 ayant pour conséquence une substitution de l'acide aspartique par de l'asparagine.

L'âge de début de la maladie est plus précoce (49 ans) et la sévérité de la maladie est amplifiée, mais la démence est moins importante lorsqu'il y a une homozygotie du codon 129 du gène de la PrP. La PrPres est retrouvée dans le cortex et la zone sous corticale.

La principale caractéristique clinique consiste en un sévère dérèglement des cycles normaux veille/sommeil avec une perturbation de l'électroencéphalogramme EEG. Ce dérèglement se manifeste par des insomnies et une diminution de la durée du sommeil, qui s'aggrave avec l'évolution de la maladie. Des difficultés d'attention et de concentration sont toujours discrètes. De plus s'y ajoutent une suractivité sympathique, une hyperlacrymie, une hyperthermie, une sialorrhée et des troubles cardiovasculaires (tachycardie, hypertension). Une variété d'hallucinations auditives, visuelles et tactiles peuvent apparaître et participer aux étranges habitudes nocturnes (71,89). Alors que la démence évolue, un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux, des myoclonies spontanées ou réflexogènes, des troubles de la mémoire et un prurit sont décrits à l'examen clinique (68,97).

La durée moyenne d'évolution est de 13 à 15 mois (75). Les lésions sont thalamiques avec une atrophie spécifiée par une perte neuronale et une gliose astrocytaire accompagnée ou non d'une spongiose suivant les formes (94).

#### 2.2.4 La maladie de Creutzfeldt-Jakob

L'étude épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a débuté dans les années 1970 et, depuis, toutes les études (européennes notamment) indiquent que la maladie survient avec une fréquence annuelle de 1,4 cas par million d'habitants. Ceci représente 80 cas en France. Cette évolution est attribuée à une meilleure détection et à un vieillissement de la population. Aucune évolution temporelle de l'incidence de la maladie n'est observée. Les seuls foyers décrits sont ceux concernés par la forme génétique et iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et par le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Actuellement, quatre formes sont décrites selon les caractéristiques cliniques et leur transmission : la forme classique sporadique, les formes familiales génétiques, les formes iatrogènes et le nouveau variant.

Les lésions neuropathologiques communes sont : gliose astrocytaire, raréfaction neuronale et spongieuse, retrouvées également dans la majorité des ESST. Ces formes partagent toutes un certain nombre de signes cliniques et de symptômes, localisés au système nerveux : on note une démence, un syndrome pyramidal, cérébelleux et extrapyramidal, des myoclonies et des troubles visuels.

L'association des signes cliniques aux résultats des examens complémentaires a donné une classification proposée par Brown et coll.(1979) suivant les critères dits de Masters, en 3 catégories de diagnostic vraisemblable :

-les cas certains

Démence d'évolution rapide associée à au moins un signe clinique ou un électroencéphalogramme caractéristique, avec un signe histologique *post-mortem* (spongieuse, gliose, perte neuronale, dépôts de PrPsc) ou biochimique (mise en évidence de PrPsc par Western Blot).

-les cas probables

Démence d'évolution rapide associée à au moins 2 signes cliniques et un électroencéphalogramme caractéristique, et/ou présence de protéine 14-3-3 dans le liquide céphalorachidien.

-les cas possibles

Démence d'évolution rapide associée à au moins 3 signes cliniques sans électroencéphalogramme caractéristique.

Les signes cliniques pris en compte sont : myoclonies, syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal ou extra-pyramidal, signes visuels et mutisme akinétique.

L'évolution se fait toujours vers la mort en quelques mois ou en quelques années (en moyenne 6 mois).

### 2.2.4.1 La forme classique : la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

Elle a été décrite pour la première fois en 1920 par Creutzfeldt et en 1921 par Jakob. Elle est la plus fréquente des maladies de C-J (90% des cas de maladie de C-J). Le début des signes peut commencer à 16 ans tout comme à 80 ans avec une moyenne à 61 ans.

#### 2.2.4.1.1 Clinique

La maladie commence le plus fréquemment de façon insidieuse et progressive, avec une dépression de un à deux mois assez discrète. Le tableau clinique initial est attribué à une atteinte du système nerveux central. Il associe le plus souvent des troubles mentaux, une perte de mémoire, une légère confusion, un état dépressif, des difficultés à écrire, parler et compter et des altérations comportementales liées à des troubles cérébelleux : maladresse, ataxie, vertiges et tremblements. On peut y ajouter des signes oculaires tels que nystagmus, diplopie, altération de la vision, des formes et des couleurs et des signes pariétaux (paresthésie d'un hémi-corps).

#### 2.2.4.1.2 Evolution

L'aspect clinique se caractérise surtout par une évolution très vite progressive et par la confirmation d'un syndrome démentiel. Rapidement (en quelques semaines) une détérioration mentale profonde se manifeste. Le syndrome cérébelleux se renforce avec des signes bilatéralisés, des myoclonies (secousses musculaires spontanées ou provoquées par un stimulus sensoriel) diffuses arythmiques touchant

la face et les membres. Les mouvements anormaux deviennent eux aussi bilatéraux. Une ataxie profonde et un syndrome pyramidal sont fréquemment observés. En plus de la majoration des signes occulo-moteurs, des spasmes oppositionnistes sont souvent retrouvés avec des secousses quelquefois associées à une rigidité.

Ensuite, les troubles s'aggravent : les myoclonies deviennent de plus en plus diffuses et la rigidité s'amplifie interdisant alors la marche. La démence s'associe à un mutisme. Une cécité corticale et rétinienne apparaît aussi, avec d'importants troubles de déglutition. Un état comateux est observé dans le mois qui précède la mort, qui survient dans 90% des cas vers le cinquième mois.

#### 2.2.4.1.3 Examens complémentaires et paracliniques

Les analyses sanguines usuelles ne montrent aucun syndrome inflammatoire à la ponction lombaire. Les paramètres du liquide céphalo-rachidien sont normaux, qu'ils soient biochimiques ou cellulaires. Une légère protéinorachie peut être observée, mais par contre on ne note ni hypercellulorachie, ni hypergammaglobulinémie, ni synthèse d'anti-corps ou de protéines particulières, sauf parfois la protéine 14-3-3 et l'énolase neurospécifique qui sont spécifiques du liquide céphalo-rachidien (6). Leur absence n'écarte pas une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La présence de la 14-3-3 protéine peut aussi être observée en cas d'encéphalite herpétique, d'accident vasculaire cérébral ou de crise convulsive récente et dans quelques cas de maladie d'Alzheimer. Ceci représente le diagnostic différentiel principal. Le diagnostic doit donc être le plus rapide possible pour appliquer les précautions particulières concernant les patients.

L'homozygotie pour la méthionine du codon 129 pour le gène de la PrP est retrouvée dans 80% des cas.

L'électroencéphalogramme de veille est constamment anormal. Au début on note un ralentissement du rythme de base, puis des décharges répétitives d'ondes lentes polymorphes apparaissent. L' électroencéphalogramme est spécifique dans 60% des cas par des polypointes d'ondes à une fréquence d'un cycle par seconde.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) ne montre que tardivement des images non spécifiques d'atrophies cérébrales et cérébelleuses.

Le diagnostic demeure donc majoritairement clinique. La neuropathologie cérébrale et l'inoculation à l'animal apportent eux seuls la certitude diagnostique.

#### 2.2.4.1.4 Neuropathologie cérébrale

A la biopsie, elle montre les signes principaux : diminution importante des neurones corticaux, spongiose et vacuolisation, gliose principalement astrocytaire et détection par la technique Western Blot de la PrPsc dans le tissu cérébral. Les plaques amyloïdes sont peu fréquentes dans cette forme.

#### 2.2.4.1.5 Transmission à l'animal

Les scientifiques sont parvenus en 1968 à infecter des chimpanzés par inoculation d'extraits cérébraux d'individus atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ensuite, nombreux furent les espèces à se révéler réceptrices : le chat et les rongeurs. D'autres sont au contraire très peu sensibles, voire réfractaires : le porc et le lapin par exemple. Les durées d'incubations sont variables mais relativement longues. La transmission par la voie orodigestive est difficile mais possible, en particulier chez le primate.

#### 2.2.4.1.6 Facteurs de risque

La cause de cette forme sporadique reste inconnue. Des recherches épidémiologiques concernant des facteurs de risques exogènes ont été initiées dans des domaines tels que l'alimentation, le contact avec les animaux, les professions supposées à risque et les antécédents médicaux. Plusieurs cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique ont été étudiés chez des membres de personnel médical ou de laboratoire, sans preuve de contamination professionnelle (91). De même, l'hypothèse d'une contamination conjugale a été émise par la description d'un couple atteint de cette forme sporadique à quelques années d'intervalle sans ici aussi aucune preuve formelle de facteur de risque communs particuliers (12).

Une autre étude européenne a été menée afin de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque en relation avec le parcours professionnel, le contact avec les animaux et les habitudes alimentaires chez 405 patients et 405 témoins (101); aucune relation n'a pu être mise en évidence entre la MCJ sporadique, les antécédents médicaux et les catégories professionnelles potentiellement à risque. Par contre, cette étude a mis en évidence une augmentation du risque chez les patients utilisant des fertilisants à base de corne ou de sabots et chez ceux en contact avec des cuirs ou des peaux non traitées. Mais ces résultats doivent être confirmés par d'autres études étant donné les différents biais possibles tels que la sélection des témoins ou les modalités de recueil des données.

D'autres personnes attribuent la forme sporadique à une transformation spontanée et aléatoire de la PrPc en PrPres au sein du cerveau. Mais à l'heure actuelle, aucune enquête épidémiologique n'a identifié de facteurs de risque permettant d'expliquer l'origine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.

#### 2.2.4.2 La forme familiale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Environ 6% des maladies de Creutzfeldt-Jakob sont familiales. La transmission de cette forme génétique s'opère sur le mode autosomique dominant et répond à des mutations particulières, le plus fréquemment ponctuelles, dans le gène codant pour la PrPc.

En France, la mutation du codon 200Iys est la plus commune (73). L'âge de début est plus précoce que la forme sporadique de 6 ans (56 ans en moyenne), alors que les symptômes cliniques sont comparables et que la durée de la maladie est approximativement la même que la forme sporadique. Seul le séquençage du gène de la PrP permet de confirmer le diagnostic.

Il a été décrit des mutations pour le codon 178Asn avec les mêmes caractéristiques que la forme clinique associée à la mutation du codon 200, sauf que la durée d'évolution est plus lente (environ 20 mois). D'autres mutations ont été répertoriées en association avec les formes familiales de maladies de Creutzfeldt-Jakob : les mutations 180Ile, 210Ile et 232Arg.

Il existe des foyers, parmi certaines ethnies, où la fréquence de la maladie est 30 fois plus élevée que dans la population générale. Ces isolats ethniques répondent à certaines mutations et à un génotype particulier: un foyer est localisé en Israël, avec une incidence de 50 cas par million d'habitants; un autre a été décrit en Slovaquie, avec une incidence de 54 par million d'habitants. Le département de l'Ain a aussi été touché (22).

### 2.2.4.3 La forme iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Dans cette forme, la contamination est secondaire à l'usage de biomatériaux ou de greffons d'origine humaine infectés ou à l'usage d'instruments contaminés par le prion.

Environ 250 cas de forme iatrogène de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été décrits dans la littérature. Ce mode de transmission peut se faire accidentellement par 2 voies : la voie cérébrale directe ou de proximité et la voie périphérique.

#### 2.2.4.3.1 La voie d'inoculation cérébrale directe

Il s'agit d'une contamination neurochirurgicale ou chirurgicale par l'intermédiaire de transplants, d'homogreffes ou d'instruments. On a décrit deux cas suite à l'utilisation d'électrodes profondes pour repérage stéréotaxique, trois cas secondaires à une greffe de cornée et plus de 110 cas suite à une greffe de dure mère. Cinq cas ont été notamment liés à des instruments de neurochirurgie.(33)

Ces transmissions iatrogéniques impliquent le système nerveux central soit en tant que contaminant d'instruments de neurochirurgie, soit en tant que tissu transplanté. La période d'incubation est de l'ordre de 10 à 30 mois et la clinique est similaire à celle des maladies de Creutzfeldt-Jakob sporadique avec une démence en composante essentielle de la symptomatologie. Ces observations amènent à signaler le risque potentiel de tout acte chirurgical : la résistance notable de l'agent infectant aux procédés habituels de stérilisation des instruments et le risque potentiel des matériaux de greffe.

#### 2.2.4.3.2 La voie d'inoculation périphérique

Elle est consécutive à l'injection d'hormone de croissance extraite d'hypophyse humaine. Plus de 130 cas ont été décrits dans le monde dont plus de la moitié en France (81 cas) (33). C'est aux Etats-Unis et au Royaume-Uni que sont apparus les premiers cas vers 1985, puis en France en 1989. La période de contamination en France s'est étalée sur 20 mois, de décembre 1983 à juillet 1985, concernant environ 1000 patients traités. Toutes ces contaminations sont attribuables à des prélèvements accidentels d'hypophyse provenant probablement de patients infectés non diagnostiqués associé au pool commun destiné à extraire l'hormone. Aucun cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob n'a été décrit auprès de patients dont le traitement a débuté après juillet 1985. C'est d'ailleurs à cette date qu'a eu lieu le changement de traitement des lots d'hormone de croissance extraite d'hypophyse. En 1985, une procédure à l'urée a été appliquée à l'hormone de croissance extractive et, en 1988, cette hormone extractive a été remplacée par de l'hormone recombinante (produite par génie génétique).

La MCJ affectant ces patients reprend le tableau clinique associé à la voie d'inoculation cérébrale directe et est marquée par un âge de survenue de la symptomatologie assez jeune (de 10 à 15 ans) et par une durée d'incubation allant de 4 à 12 ans. Le début de la maladie est associé à une prépondérance des signes neurologiques : l'ataxie cérébelleuse avec des troubles de l'oculo-motricité, un tremblement; plus rarement peuvent apparaître une fatigabilité, des troubles du comportement (euphorie, indifférence), des troubles de la mémoire, des céphalées, une polyphagie et des troubles du sommeil. Ensuite surviennent des signes pyramidaux avec de possibles troubles sensitifs et visuels. La démence se fait beaucoup plus tardivement. Le tableau clinique est donc plus proche du Kuru (lié lui aussi à des contaminations périphériques) (28).

Les anomalies de l'électroencéphalogramme sont discrètes avec de possibles bouffées lentes pseudo-périodiques.

A l'examen neuropathologique, quand il a pu être réalisé, on observe une spongiose, une gliose et une raréfaction neuronale. Des plaques amyloïdes type Kuru sont fréquemment décrites.

Il n'y a pas de polymorphisme particulier du gène codant pour la PrP concernant l'apparition de cette maladie.

Le diagnostic, complexe au début, insistera sur la notion de traitement par l'hormone de croissance et sur l'inoculation à l'animal d'urée, de sang ou de cerveau.

Cinq autres cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène ont été observés et attribués à un traitement aux gonadotrophines hypophysaires (33).

#### 2.2.4.4 Le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

C'est en 1996 qu'une dizaine de patients britanniques assez jeunes (neuf d'entre eux avaient moins de 30 ans) (105) ont été diagnostiqués comme atteints de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ).

Cette nouvelle forme est attribuée à la contamination de l'homme par l'agent infectieux de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Ce nouveau variant touche des sujets plutôt jeunes (35 ans en moyenne). 128 cas ont été décrits au Royaume-Uni, 6 en France, un en Irlande, aux Etats-Unis, au Canada et en Italie.

La maladie évolue plus lentement et se caractérise par une présentation psychiatrique polymorphe (dépression, délire, repli sur soi et apathie, état schizoïde, agitation et insomnie) et par des plaintes douloureuses de la face et des membres (douleurs erratiques, dysesthésies et paresthésies) (111). Six mois après les premiers signes apparaît un syndrome cérébelleux statique accompagné d'un

syndrome pyramidal et extra-pyramidal. En 14 mois, la maladie évolue vers un coma et vers la mort.

L'électroencéphalogramme ne montre aucune décharge périodique. A l'imagerie par résonance magnétique, des hyper signaux sont observés au niveau des noyaux pulvinar et dorsomédian du thalamus vraisemblablement spécifiques du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) (111). Tous les patients sont homozygotes met/met pour le codon 129 du gène codant pour la PrP.

Le diagnostic de probabilité peut être avancé par la détection de PrPsc par biopsie amygdalienne. Le diagnostic de certitude est apporté par la biopsie cérébrale.

L'examen neuropathologique *post-mortem* est caractérisé principalement par la présence de plaques type Kuru entourées par de larges vacuoles de spongiose. Ces plaques sont dites florides (disposées en forme de marguerite) particulièrement présentes dans le cortex et dans le cervelet. Ces dernières indiquent l'importance de dépôts de PrPres dans les tissus nerveux. La maladie se caractérise par un marquage massif en immunocytochimie des zones de lésions par des anti-corps anti-PrPres. La PrPsc est retrouvée au niveau de la rate, des amygdales, des ganglions lymphatiques et de l'appendice.

Le lien entre le nouveau variant et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) repose sur plusieurs arguments. Epidémiologiquement, il y a concordance spatio-temporelle entre les deux épidémies. L'étude neuropathologique donne des résultats identiques; expérimentalement on a retrouvé des plaques de PrPsc florides (propres au nvMCJ) dans les biopsies de cerveaux de singes infectés par l'agent de l'ESB. De plus, de multiples études chez des animaux atteints par l'ESB et infectés par le nvMCJ (bovins, souris) ont démontré une similarité des durées d'incubation et des signes cliniques. Aussi, biochimiquement, le profil de migration en Western Blot de la PrPsc d'animaux infectés par l'agent de l'ESB et l'agent du nvMCJ est du même type (47,58,105,110).

### 2.2.5 Test de diagnostic précoce

On ne peut pas en effet détecter cliniquement tous les cas de nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ), malgré une attention prononcée des spécialistes depuis quelques années. A l'heure actuelle, on ne dispose pas d'un test diagnostique *ante mortem* fiable et simple d'emploi, l'analyse histopathologique *post mortem* constituant le seul moyen de confirmer la maladie.

Cependant, quand le patient est vivant et qu'une MCJ est suggérée cliniquement, les cliniciens disposent de plusieurs types d'examens.

Une biopsie positive des amygdales pharyngées et de la région frontale à la PrPsc permet d'établir de façon quasi certaine un diagnostic; mais les biopsies cérébrales sont peu pratiquées en raison de la difficulté de l'acte clinique et d'une efficacité non absolue. De même, les biopsies amygdaliennes imposent un prélèvement d'un important volume et un meilleur recul pour en interpréter les résultats.

A la ponction lombaire, la présence de la 14-3-3 protéine plaide fortement en faveur du diagnostic, de même que l'analyse de l'électroencéphalogramme.

Apparemment, il est fort probable que l'invasion du cerveau constitue un point de non-retour, d'où la nécessité d'un test simple à utiliser, sensible et non invasif visant à un diagnostic précoce.

### 2.2.6 Pistes thérapeutiques

On envisage soit de bloquer la synthèse de la PrPc, soit d'empêcher son éventuelle transformation en PrPsc, soit d'inactiver ou encore de détruire la protéine anormale. Mais actuellement, aucun traitement curatif n'est disponible. Par contre, certaines molécules ont montré une certaine efficacité sur des modèles animaux lorsqu'elles ont été administrées lors de l'inoculation expérimentale:

- des porphyrines et phtalocyanines dérangent la diffusion de la conformation anormale de la PrPsc
- la iododoxorubicine interférant avec les feuilletts  $\beta$  plissés de la protéine anormale;
- des polyanions minéraux ou organiques
- des dérivés d'antibiotiques polyéniques

Ainsi toutes les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles, qu'elles soient d'origine génétique (maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique, l'insomnie fatale familiale, syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker) ou d'origine infectieuse (maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène, Kuru, nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob), se caractérisent par une accumulation de PrPsc dans le système nerveux central, aboutissant à une raréfaction neuronale et à la mort du sujet. De même, elles sont toutes transmissibles sous certaines conditions expérimentales, caractérisant ainsi leur potentiel infectieux. Les conséquences sanitaires sont considérables sur la pratique médicale .

### **3 Conséquences sur la pratique odontologique**

#### **3.1 Manifestations orales des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles**

Les patients atteints d'une maladie à prions présentent une dysphagie et une dysarthrie. Quant à ceux touchés par le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ils montrent une dysesthésie oro-faciale, voire une paresthésie (110,111).

#### **3.2 Eventualité d'une transmission sanguine**

La plupart des récents débats concernant la possibilité de transmission des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) par l'intermédiaire des transfusions sanguines et des produits dérivés du sang sont attribués à la carence de données expérimentales sur le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ). Différentes études ont tout de même amplifié cette inquiétude : une publication relate une étude dans laquelle l'agent infectieux de l'encéphalopathies spongiformes bovine (ESB) a été transmis à un mouton par une transfusion sanguine pendant la période d'incubation de l'ESB (51). A la vue de ces données préliminaires, Houston et coll.(2000) ont suggéré que le don de sang par des patients porteurs du nvMCJ asymptomatique pouvait représenter un risque de transmission. Et c'est ainsi qu'a été appliquée une leuco-réduction aux dons de sang comme possible mesure de protection (88). En effet, le sang de patients porteurs de syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (G-S-S) a entraîné une élévation de l'infectivité de souris, cette dernière étant associée au plasma, aux leucocytes

(19,72). Mais il n'y a aucune publication de cas de transmission inter-humaine de maladies de C-J par des produits dérivés du sang. De même, les hémophiles ne présentent pas une incidence plus élevée de maladies à prions par rapport à la population (65).

### 3.3 Possible transmission par la pulpe dentaire et le parodonte

Dans une étude animale on a inoculé, par voie intra-péritonéale, de l'homogénat de cerveau infecté par la tremblante, et il s'en est suivi une détection d'un haut niveau d'infectivité des tissus gingivaux et pulpaires (56). C'est ainsi qu'a été émise la possible diffusion de l'agent de la tremblante par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses du ganglion trigéminal vers la cavité buccale, tout en sachant que le prion peut se localiser dans ce ganglion. De même, il a été décrit un développement de la tremblante à des hamsters sains auxquels on a inoculé l'agent infectieux dans la pulpe dentaire (56).

Malgré cela, la protéine prion n'a pas pu être détectée dans la pulpe dentaire de huit patients atteints de la MCJ sporadique par la technique Western Blot (7).

Cependant, on ne peut écarter une possible transmission iatrogénique via les instruments endodontiques. En effet la technique Western Blot est nettement moins sensible que les bio-essais et, à présent, aucune étude n'a pu démontrer l'absence totale de risques de contamination iatrogénique lors de soins dentaires.

### 3.4 Identification des facteurs de risque

#### 3.4.1 Questionnaire médical approprié aux facteurs de risques des maladies à prions

Il semble nécessaire, pour identifier tout patient potentiellement à risque de développer une ESST, d'incorporer au questionnaire médical classique un certain nombre de questions (questionnaire pratiqué à la Pitié Salpêtrière) :

- le patient est-il suivi pour une maladie de Creutzfeldt-Jakob ?
- le patient a-t-il reçu un traitement par hormone de croissance avant 1988 ?
- le patient a-t-il été traité par hormones pituitaires avant 1995 ?
- y a-t-il des antécédents de maladie de Creutzfeldt-Jakob dans la famille (fratrie ou ascendant direct)?
- le patient a-t-il été opéré neurochirurgicalement avant 1995 ?

Le patient présente t-il des symptômes évocateurs de MCJ :

- au moins un signe clinique neurologique : troubles d'équilibre, difficulté de coordination (maladresse), troubles visuels (vue brouillée, cécité, hallucinations), raideurs des membres, secousses musculaires, incontinence, difficulté à parler ou à articuler, gêne pour avaler, symptômes sensitifs douloureux persistants, épilepsie, puis impossibilité de bouger,
- associé à des troubles intellectuels (ralentissement psychomoteur, démence) ou psychiatriques (dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire),
- et après élimination de toute autre cause.

Une aide à la décision peut être obtenue auprès de la cellule nationale d'aide au diagnostic à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière Tel : 01-42-16-26-26.

### 3.4.2 Le patient à risque et le patient suspect ou diagnostiqué de maladie de C-J

Il paraît nécessaire de distinguer les patients qui sont connus ou suspectés atteints d'encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) de ceux potentiellement à risque de développer une de ces maladies mais à présent asymptomatiques.

#### 3.4.2.1 Patients connus ou suspects

Appartiennent à cette catégorie les patients diagnostiqués comme atteints d'une MCJ ou assimilé (forme sporadique, iatrogène, familiale, nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, insomnie fatale familiale et syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker) et les patients suspects d'ESST : le diagnostic n'est pas encore confirmé, mais les symptômes suggèrent la maladie, la confirmation ne pouvant se faire qu'à l'issue d'un examen neuropathologique.

#### 3.4.2.2 Les patients potentiellement à risque

Ce sont les patients asymptomatiques qui sont potentiellement à risque de développer une ESST :

- receveurs d'hormones non recombinantes dérivées de la glande pituitaire humaine, comme l'hormone de croissance extractive, les hormones gonadotrophines extractives ou les glucocébrosidases extractives
- receveurs de greffe de dure-mère

- personnes avec une histoire familiale de maladies à prions génétiques (parents, grands-parents, frères, sœurs)
- antécédents d'intervention neurochirurgicale avec ouverture de dure-mère ou d'exploration invasive avant janvier 1995.

### 3.4.3 Actes potentiellement à risque

Concernant les maladies à prions et selon le circulaire DGS/DH du 14 mars 2001 : "Un acte doit être considéré à risque lorsque les dispositifs médicaux utilisés pour cet acte entrent en contact avec les tissus infectieux soit par effraction, soit par un contact supérieur à une heure".

Des précautions particulières, préconisées aussi par l'OMS, peuvent se justifier "au cours d'actes dentaires majeurs", c'est-à-dire "concernant les tissus neurovasculaires" touchant ainsi la majeure partie des tissus de la cavité buccale. De même cette circulaire sous-entend que la majorité des actes dentaires, engendrant fréquemment une effraction pulpaire ou gingivale, sont considérés comme infectieux et sont donc des actes à risque. Or, si l'on note que l'infectiosité n'a été obtenue qu'expérimentalement au niveau des tissus pulpaire, on peut considérer les actes dentaires courants comme des actes dentaires "mineurs" : simple consultation, scellement des sillons, traitement des caries simples, étapes prothétiques (préparations, empreintes, scellement par exemple). Les actes dentaires "majeurs" pourraient être définis comme ceux entraînant une effraction pulpaire (coiffage direct, biopulpotomie, biopulpectomie, pulpectomie, extraction). Mais il semble nécessaire d'indiquer que ni cette circulaire ni l'OMS ne donnent de définitions précises des "actes dentaires majeurs".

### 3.5 Recommandations de la circulaire DGS/DH n°138 du 14/03/2001

Les procédures et procédés d'inactivation couramment employés ont une efficacité très variable sur les agents transmissibles non conventionnels:

Groupe 1 : produits chimiques et procédés inefficaces sur l'inactivation des ATNC

- chaleur sèche
- éthanol
- formaldéhyde gazeux
- glutaraldéhyde
- soluté de formaldéhyde (formol)

Ces derniers ont de plus la caractéristique de fixer fortement l'infectiosité, rendant ainsi moins efficace les procédés d'inactivation les plus performants.

- acide chlorhydrique
- ammoniaque
- $\beta$ -propiolactone
- dérivés phénoliques
- eau bouillante
- oxyde d'éthylène
- peroxyde d'hydrogène
- rayonnement ionisant
- rayonnement ultra-violet
- rayonnement électromagnétique
- sodium dodécyl sulfate (5%)
- soluté d'eau oxygénée

## Groupe 2 : produits et procédés à efficacité partielle

- acide péracétique
- autoclavage à 121°C pendant 30minutes
- dioxyde de chlore
- hypochlorite de sodium (0,5% pendant 15 minutes)
- iodophores
- immersion pendant 3 minutes dans une solution à 3% de sodium dodécyl sulfate en ébullition
- métapériodate de sodium
- soude (0,5 M de NaOH pendant 15 minutes)
- urée (6M pendant 4 heures)

## Groupe 3 : procédés d'efficacité importante, procédures physiques ou chimiques simples

- immersion dans de l'hypochlorite de sodium (2% de chlore actif)
- immersion dans la soude (1M de NaOH)
- autoclavage à 134°C pendant 18 minutes en autoclave à charge poreuse

## Groupe 4 : procédés d'efficacité maximale, procédures combinées chimiques et physiques

- autoclavage à la soude (1M de NaOH) à 121°C pendant 30 minutes dans un autoclave à déplacement de gravité.

L'autoclave à déplacement de gravité est un dispositif dans lequel l'écoulement de la vapeur d'eau refoule l'air résiduel à travers un orifice situé en bas de l'autoclave; ce procédé peut être utilisé pour une inactivation d'efficacité maximale des ATNC mais ne convient pas pour la stérilisation car il ne permet pas de maintenir l'état stérile de l'emballage (91).

-immersion dans la soude (1M de NaOH) ou l'hypochlorite de sodium (2% de chlore actif) pendant une heure suivi de l'autoclavage à 134°C pendant 18 minutes en autoclave à charge poreuse.

Aucune infectiosité résiduelle n'est retrouvée en l'état actuel de la sensibilité des techniques de détection après traitement par une de ces procédures combinées, mais il n'y aucune preuve scientifique de l'efficacité réelle de ces procédés.

#### Groupe 5 : destruction

-incinération à une température supérieure à 800 °C avec combustion ou pyrolyse

### 3.6 Spécificités de la pratique odontologique et propositions de procédures à suivre

L'OMS ne définit pas "les actes dentaires majeurs". De même, la circulaire laisse aux professionnels "le soin d'examiner leur pratique" à la lumière de ces principes et de l'évaluation des niveaux de risques.

#### 3.6.1 Patient connu ou suspect

Pour tout acte dentaire, tous les dispositifs médicaux sont détruits par précaution si le patient est atteint et/ou le diagnostic confirmé. Par contre durant les soins sur ce même patient atteint, on peut appliquer la procédure de « séquestration » : les instruments ayant été utilisés sont séquestrés et réutilisés jusqu'à la fin des soins, puis ils seront incinérés.

Les dispositifs médicaux peuvent être réutilisés si le diagnostic est infirmé en cas de suspicion après application des procédures précédemment décrites.

### 3.6.2 Patient potentiellement à risque et patient sans caractéristiques particulières

Pré-désinfection avec un bain décontaminant et détergent pendant 15 minutes répondant aux normes AFNOR et européennes : EN1040, NFT 72 170-171, 72 200-221.

Nettoyage de préférence mécanisé (machine à laver, auto laveur ou ultrasons).

Stérilisation par autoclave à charge poreuse à 134°C pendant 18 minutes après immersion durant une heure dans de l'hypochlorite de sodium ou de la soude.

## 3.7 Spécificités des instruments dentaires

Si le patient est reconnu et diagnostiqué atteint d'une maladie à prions:

- les rotatifs devront être détruits.
- les fraises, les limes, les instruments endodontiques, les daviers, les curettes et les syndesmotomes doivent être détruits ou séquestrés.
- les turbines, contre-angles et pièces-à-mains ne doivent pas être connectés à l'arrivée d'eau centrale de l'unit dentaire car il est possible d'avoir une aspiration des agents infectieux dans le circuit, compte tenu des difficultés d'inactivation.

-l'aspiration ne devra pas être utilisée en raison de la difficulté à désinfecter le système d'aspiration de l'unit dentaire. Au lieu de cela, on devra utiliser une aspiration autonome avec réservoir jetable.

-le crachoir ne devra pas être utilisé.

-les seringues, cartouches d'anesthésiques et aiguilles devront être détruites par incinération.

-les casques, gants, masques et lunettes de protection subiront le même traitement.

Si le patient est suspecté de maladies à prions:

-la procédure est la même sauf que le matériel réutilisable décrit précédemment est séquestré. Si le diagnostic est confirmé tout devra être détruit, sinon le matériel pourra être réutilisé après stérilisation comme décrit précédemment.

Si le patient a seulement un ou plusieurs facteurs de risque :

-les rotatifs et les autres instruments devront être stérilisés comme décrit précédemment.

### 3.8 Utilisation de produits d'origine animale

Même si aucun cas documenté de transmission n'a été décrit à ce jour, l'utilisation de produits d'origine animale est potentiellement une source de contamination iatrogène par les agents infectieux des maladies à prions.

Plusieurs publications de textes réglementaires ont été rapportées concernant la sécurité microbiologique de ces produits d'origine animale à des fins médicales.

L'arrêté du 3 mars 1996 indique que les produits d'origine animale, dont ceux d'origine bovine, ne peuvent être mis sur le marché que s'ils sont contrôlés et validés favorablement par le groupe d'experts sur la sécurité biologique des dispositifs

médicaux. Ces derniers sont notifiés dans la lettre circulaire n°978621 du 23/10/1997. Il y figure de nombreux substituts osseux, des produits hémostatiques et des membranes destinées aux régénération tissulaires guidées.

De plus, le 11 mars 2001, l'AFSSAPS a interdit la mise sur le marché, la distribution, l'importation, l'exportation et l'utilisation de sutures chirurgicales fabriquées à partir d'intestin ovins, bovins et caprins dénommées "catgut".

### 3.9 Recommandations en cas d'exposition accidentelle au sang et liquides biologiques d'un patient atteint ou suspect

La blessure par aiguille impliquant du sang ou de la salive de patient atteint ou à risque de maladie de C-J devrait être gérée comme tout autre accident similaire. La zone exposée doit être lavée à l'eau chaude savonneuse, rincée abondamment, séchée et couverte d'un pansement étanche.

Les projections dans l'œil doivent être consciencieusement irriguées et chaque accident doit être reporté et enregistré selon la procédure et devant les autorités appropriées.

### 3.10 Problèmes posés par la circulaire 138 dans l'exercice odontologique

#### 3.10.1 Traçabilité

Les procédés de traçabilité sont encore flous et peu pratiques. Retrouver un instrument utilisé pour un patient traité il y a plusieurs mois est inapplicable actuellement en l'absence de moyens adaptés permettant l'identification.

#### 3.10.2 Utilisation de l'hypochlorite de sodium ou de la soude

L'hypochlorite de sodium est très corrosif pour les instruments; la soude un peu moins. Leurs applications aux instruments rotatifs poseraient donc de sérieux problèmes.

#### 3.10.3 Personnel

Une grande partie des praticiens travaille sans assistante. Une pratique de l'hygiène et de l'asepsie adaptée, le contrôle de la qualité et la traçabilité demandent un temps qu'un praticien seul ne peut consacrer.

#### 3.10.4 Questionnaire médical

Une grande partie des patients ne connaissent pas leurs maladies. Il semble alors difficile de porter une attention particulière aux troubles cérébraux. L'utilisation d'un questionnaire simple est la solution de choix.

## CONCLUSION

Les ATNC sont responsables de maladies neurodégénératives incurables pour lesquelles aucun test diagnostique non invasif spécifique *ante-mortem* n'est disponible, et dont la période d'incubation varie de quelques mois à plusieurs dizaines d'années. En plus de l'hypothèse d'un agent pathogène responsable de la forme sporadique, iatrogène et familiale d'une même maladie, les discussions concernant la transmission des prions demeurent particulièrement ouvertes et le risque difficile à évaluer. Le principe de précaution reste ainsi en vigueur. De même, l'apparition du nouveau variant demande attention et vigilance, compte tenu d'un potentiel d'infectiosité qui semble élevé.

L'évaluation du titre infectieux des différents tissus dentaires et parodontaux, au cours des différentes phases de la maladie, reste à l'étude et doit permettre de justifier, préciser ou réviser les recommandations actuellement basées sur le principe de précaution.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1. AITKEN A, JONES D, SONEJI Y et coll.**

14-3-3 proteins : biological function and domain structure.  
Biochem Soc Trans 1995;**23**:605-611.

**2. ALPER T, CRAMP WA, HAIG DA et coll.**

Does the agent of scrapie replicate without acid nucleic ?  
Nature 1967;**214**:764-766.

**3. ALPEROVITCH A, ZERR I, POCHIARI M et coll.**

Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.  
Lancet 1999;**353**:1673-1674.

**4. ASANTE EA, LINEHAN JM, DESBRULAIS M et coll.**

BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein.  
EMBO J 2002;**21**:6358-6366.

**5. AUCOUTURIER P, GEISSMANN F, DAMOTTE D et coll.**

Infected splenic dendritic cell are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie.  
J Clin Invest 2001;**108**:703-708.

**6. BAUDRY P, COHEN P, BRANDEL JP et coll.**

14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease.  
Dement Geriatr Cogn Disord 1999;**10**:40-46.

**7.BLANQUET-GROSSARD F, SAZDOVITCH V, JEAN A et coll.**

Prion protein is not detectable in dental pulp from patient with Creutzfeldt-Jakob disease.

J Dent Res 2000;**79**:700.

**8.BOLTON DC, MCKINLEYMP, PRUSINER SB et coll.**

Identification of a protein that purifies with the scrapie prion.

Science 1982;**218**:1309-1311.

**9.BRANDEL JP, BAUDRY P, DELASNERIE-LAUPRETRE N et coll.**

Creutzfeldt-Jakob disease : diagnostic value of protein 14-3-3 and neuronal specific enolase assay in cerebrospinal fluid.

Rev Neurol (Paris) 1999;**155**:148-151.

**10.BRANDNER S, INSENMANN S, RAEBER A et coll.**

Normal host prion protein necessary for scrapie induced neurotoxicity.

Nature 1996;**379**:339-343.

**11.BROWN P, CATHALA F, SADOWSKY D et coll.**

Creutzfeldt-Jakob disease in France : Clinical characteristics of 124 consecutives verified cases during the decade 1968-1977.

Ann Neurol 1979;**6**:430-437.

**12.BROWN P, CERVENAKOVA L, MCSHANE L et coll.**

Creutzfeldt-Jakob disease in a husband and wife.

Neurology 1998;**50**:684-688.

**13.BROWN P, CERVENAKOVA L, MCSHANE L et coll.**

Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans.

Transfusion 1999;**39**:1169-1178.

**14. BROWN P, PREECE MA et WILL RG.**

Friendly fire in medicine : hormones, homografts and Creutzfeldt-Jakob disease.  
Lancet 1992;**340**:24-27.

**15. BRUCE M, CHREE A, MCCONNELL I et coll.**

Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice : strain variation and the species barrier.  
Philos Trans R Soc London Biol 1994;**343**:405-411.

**16. BRUCE ME, MCCONNELL I, WILL RG et coll.**

Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues.  
Lancet 2001;**358**:208-209.

**17. BRUCE ME, WILL RG, IRONSIDE JW et coll.**

Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent.  
Nature 1997;**389**:498-501.

**18. BULER H, AGUZZI A, SAILER A et coll.**

Mice devoided of PrP are resistant to scrapie.  
Cell 1993;**73**:1339-1347.

**19. CASIACCA P, LADOGANA L, XI YG et coll.**

Levels of infectivity in the blood throughout the incubation period of hamster peripherally injected with scrapie.  
Arch Virol 1989;**108**:145-149.

**20. CERVENAKOVA L, GOLDFARB LG, GARRUTO R et coll.**

Phenotype-genotype studies in kuru : Implications for new variant Creutzfeldt-jakob disease.  
Proc Natl Acad Sci USA 1998;**95**:13239-13241.

**21.CHANDLER R.**

Encephalopathy in mice produced with scrapie brain material.

Lancet 1961;**1**:1378-1379.

**22.CHATELAIN J, DELASNERIE-LAUPRETRE N et LEMAIRE MH.**

Cluster of Creutzfeldt-Jakob disease in France associated with the codon 200 mutation in the prion protein gene.

Eur J Neurol 1998;**5**:375-379.

**23.COLLINGE J, PALMER MS et DRYDEN AJ.**

Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.

Lancet 1991;**337**:1441-1442.

**24.COLLINGE J, PALMER MS, SIDLE KC et coll.**

Transmission of fatal familial insomnia top laboratory animals.

Lancet 1995;**346**:569-570.

**25.COLLINS S, LAW MG, FLETCHER A et coll.**

Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : a case -control study.

Lancet 1999;**353**:693-697.

**26.COUSENS S, SMITH PG, WARD H et coll.**

Geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Great Britain 1994-2000.

Lancet 2001;**357**:1002-1007.

**27.DAVANIPOUR Z, ALTER M, SOBER E et coll.**

Creutzfeldt-Jakob disease : possible medical risk factors.

Neurology 1985;**35**:483-1486.

**28.DELASNERIE-LAUPRETRE N et SALOMON D.**

Maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées : données épidémiocliniques.  
J Pédiatr Puériculture 2002;**15**:326-332.

**29.DESLYS JP.**

Prions et risques pour la transfusion sanguine : le point en 2003.  
Transfus Clin Biol 2003;**10**:113-125.

**30.DIRINGER H, GELDERBLOM H, HILMERT H et coll.**

Scrapie infectivity, fibrils and low molecular weight protein.  
Nature 1983;**306**:476-478.

**31.DONELLY CA, FERGUSON NM, GHANI AC et coll.**

Analysis of dam-calf pairs of BSE cases : confirmation of a maternal risk enhancement.

Philos Trans R Soc London Biol 1997;**264**:1647-1656.

**32.DORMONT D.**

Biologie des agents transmissibles non conventionnels ou prions.

Rev Neurol 1998;**154**:142-151.

**33.DORMONT D.**

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ou maladies à prions.

Méd Mal Infect 2001;**31**:288-297.

**34.DORMONT D et LIAUTARD JP.**

Biologie de l'agent transmissible des encéphalopathies spongiformes subaiguës.

Rev Prat 1999;**49**:934-941.

**35.ESMONDE TGG, WILL RG, SLATTERY JM et coll.**

Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion.

Lancet 1993;**341**:205-207.

**36.GADJUSEK DC.**

Kuru in childhood : implications for the problem of whether bovine spongiform encephalopathy affects humans.

In : L COURT, B DODET, Eds. Transmissible Spongiform Encephalopathies : Prion diseases.

Paris : Elsevier, 1996.

**37.GADJUSEK DC.**

Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru.

Science 1977;**197**:943-960.

**38.GADJUSEK DC et ZIGAS V.**

Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea : the endemic occurrence of 'kuru' in the native population.

N Engl J Med 1957;**257**:974-978.

**39.GHANI AC.**

The epidemiology of variant Creutzfeldt-Jakob disease.

Microb Infect 2002;**4**:385-393.

**40.GOLDFARB L, BROWN P, BROWN WT et coll.**

Clinical and molecular genetics study of a large German kindred with Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome.

Neurology 1991;**41**:375-379.

**41.GOLDFARB L, BROWN P, VRBOVSKA A et coll.**

An insert mutation in the chromosome 20 amyloid precursor gene in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker family.

J Neurol Sci 1992;**111**:189-194.

**42.GREEN AJ, RAMLJAK S, MULLER WE et coll.**

14-3-3 in the cerebrospinal fluid of patient with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease measured using capture assay able to detect low levels of 14-3-3 protein.

Neuroscience Lett 2002;**324**:57-60.

**43.GRIFFITH JS.**

Self replication and scrapie.

Nature 1967;**215**:1043-1044.

**44.HAINFELLNER J, LIBERSKY P, GUIROY DC et coll.**

Pathology and immunocytochemistry of a kuru brain.

Brain Pathol 1997;**7**:547-553.

**45.HARRIES-JONES R, KNIGHT R, WILL RG et coll.**

Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. 1980-1984 : a case-control study of potential risk factors.

J Neurol Neurosurg Psychiatr 1988;**51**:1113-1119.

**46.HILL AF, BUTTERWORTH RJ, JOINER S et coll.**

Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and the other human prion diseases with tonsil biopsy samples.

Lancet 1999;**353**:183-189.

**47.HILL AF, DESBRUSLAIS M, JOINER S et coll.**

The same prion strain causes vCJD and BSE.

Nature 1997;**289**:448-450.

**48.HILL AF, ZEIDLER M, IRONSIDE J et coll.**

Diagnosis of a new variant of Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy.

Lancet 1997;**349**:99-100.

**49.HILTON AF, FATHERS E, EDWARDS P et coll.**

Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease.

Lancet 1998;**352**:703-704.

**50.HORNABROOK RW.**

Kuru : a subacute cerebellar degeneration. The natural history and clinical features.

Brain 1968;**919**:53-74.

**51.HOUSTON H, FOSTER JD, CHONG A,et coll.**

Transmission of BSE by blood transfusion in sheep.

Lancet 2000;**356**:999-1000.

**52.HSIAO K, GROTH D, SCOTT L et coll.**

Serial transmission in rodent of neurodegeneration from transgenic mice expressing mutant prion.

Proc Natl Acad Sci USA 1994;**91**:9126-9130.

**53.HSICH G, KENNEY K, GIBBS CJ et coll.**

The 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies.

N Engl Med 1996;**335**:924-930.

**54.HUILLARD D'AIGNAUX J, COSTAGLIOLA D, MACCARIO J et coll.**

Incubation period of Creutzfeld-Jakob disease in human growth hormone recipients in France.

Neurology 1999;**53**:1197-1197.

**55.HUNTER N, FOSTER J, CHONG A et coll.**

Transmission of prion disease by blood transfusion.

J Gen Virol 2002;**83**:2897-2905.

**56.INGROSSO L, PISANI F, POCCHIARI M et coll.**

Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route.  
J Gen Virol 1999;**80**:3043-3047.

**57.IRONSIDE JW, HEAD MW, BELL J et coll.**

Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease.  
Histopathology 2000;**37**:1-9.

**58.IRONSIDE JW.**

New variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK : Clinical and pathological studies.  
Brain Pathol 1997;**7**:1243-1245.

**59. KIMBERLIN RH.**

Scrapie agent : prions or virinos.  
Nature 1982;**297**:107-108.

**60.KITAMOTO T, AMANO N, TERAO Y et coll.**

A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis.  
Ann Neurol 1993;**34**:808-813.

**61.KONDO K et KUROIWA Y.**

A case control study of Creutzfeldt-Jakob disease-association with physical injuries.  
Ann Neurol 1982;**11**:377-381.

**62.KRETZSCHMAR HA, IRONSIDE JW, DEARMOND SJ et coll.**

Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.  
Arch Neurol 1996;**53**:913-920.

**63.LAPLANCHE JL, DELASNERIE-LAUPRETRE N, BRANDEL JP et coll.**

Molecular genetics of prion diseases in France.  
Neurology 1994;**44**:2347-2351.

**64.LATARGET R, MUEL B, HAIG DA et coll.**

Inactivation of the scrapie agent by near monochromatic ultraviolet light.

Nature 1970;**227**:1341-1343.

**65.LEE CA, IRONSIDE JW, BELL JE et coll.**

Retrospective neuropathological review of prion disease in UK haemophiliac patients.

Thromb Haemost 1998;**80**:909-911.

**66.LEE HS, BROWN P, CERVENAKOVA L et coll.**

Increased susceptibility to Kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype.

J Infect Dis 2001;**183**:192-196.

**67.LIAUTARD JP.**

Are prions misfolded molecular chaperones ?

FEBS Lett 1992;**294**:155-157.

**68.LUGARES E, MEDORI R et MONTAGNA P.**

Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei.

N England J Med 1986;**315**:997-1003.

**69.MCKINLEY MP, BOLTON DC et PRUSINER SB.**

A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion.

Cell 1983;**35**:57-62.

**70.MCLEAN C, IRONSIDE J, ALPERS MP et coll.**

Comparative neuropathology of kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease : evidence for strain of agent predominating over genotype of host.

Brain Pathol 1998;**8**:429-437.

**71.MCLEAN C, STOREY E, GARDNER RJM et coll.**

The D-178N (cis-129M) 'fatal familial insomnia' mutation associated with diverse clinicopathologic phenotypes in an Australian kindred.

Neurology 1997;**49**:552-558.

**72.MANUELIDIS EE, GORGACZ EJ et MANUELIDIS L.**

Viraemia in experimental Creutzfeldt-Jakob disease.

Science 1978;**200**:1069-1071.

**73.MASTERS CL, GADJUSEK DC et GIBBS GC.**

Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with an analysis of the forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform change.

Brain 1981;**104**:559-588.

**74.MASTERS C et RICHARDSON EP.**

Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) the nature and progression of spongiform change.

Brain 1978;**101**:333-334.

**75.MEDORI R, TRITSCHLER HJ, LEBLANC A et coll.**

Fatal familial insomnia a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene.

N Engl J Med 1992;**326**:444-449.

**76.MOUILLET-RICHARD S, ERMONVAL M, CHEBASSIER C et coll.**

Signal transduction through prion protein.

Science 2000;**289**:1925-1928.

**77.OESCH B, WESTAWAY D, WALCHLI M et coll.**

A cellular gene encodes scrapie PrP27-30 protein.

Cell 1985;**40**:735-746.

**78.OTTO M, WILTFANG J, TUMANI H et coll.**

Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease..

Neurosci Lett 1997;**225**:210-212.

**79.OWEN F, POULTER M, COLLINGE J et coll.**

Codon 129 changes in the prion protein gene in Caucasians.

Am J Hum Genet 1990;**46**:1215-1216.

**80.PATTISON I.**

Transmission of scrapie to the goat.

Lancet 1957;**272**:104-105.

**81.PRUSINER SB.**

Prion biology and diseases-Laughing cannibals, mad cow and scientific heresy.

Med Res Rev 1996;**16**:487-505.

**82.PRUSINER SB, BOLTON DC, GROTH DF et coll.**

Further purification and characterization of scrapie prions.

Biochemistry 1982;**212**:6942-6950.

**83.PRUSINER SB, GROTH DF, BOLTON DC et coll.**

Purification and structural studies of major scrapie prion protein.

Cell 1984;**38**:127-134.

**84.PRUSINER SB, HADLOW WJ, EKLYND CM et coll.**

Sedimentations and characteristics of the scrapie agent from murine spleen and brain.

Biochemistry 1978;**17**:4987-4992.

**85.PRUSINER SB, MCKINLEY MP, GROTH DF et coll.**

Scrapie agent contains a hydrophobic protein.

Proc Natl Acad Sci USA 1981;**78**:6675-6679.

**86.PRUSINER SB.**

Molecular biology of prion disease.

Science 1991;**252**:1515-1522.

**87.PRUSINER SB.**

Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie.

Science 1982;**216**:136-144.

**88.PROVAN D.**

Better blood transfusion.

Br Med J 1999;**318**:435-1436.

**89.REDER A, MEDNICK A, BROWN P et coll.**

Clinical and genetics studies of fatal familial insomnia.

Neurology 1995;**45**:1068-1075.

**90.SANS AUTEUR**

Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins d'origine labile. AFFSAPS, rapport de mars 2003.

**91.SANS AUTEUR**

Circulaire relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels. DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001.

Bulletin officiel n°2001-11.

#### **92. SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE**

Opinion on : The implications of the Houston et al paper in the Lancet of 16 september 2000 on the transmission of BSE by blood transfusion in sheep (The Lancet 2000;**356**:999-1000, 955-956, 1013) adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 26-27 October 2000.

European Commission, 2000.

#### **93. SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE**

Opinion on : The implications of the recent papers on transmission of BSE by blood transfusion in sheep (Houston et coll. 2000 ; Hunter et coll. 2002) adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 12 september 2002.

European Commission, 2002.

#### **94.SILBURN P, CERVENAKOVA L, VARGHESE P et coll.**

Fatal familial insomnia : a seventh family.

Neurology 1997;**47**:1326-1328.

#### **95.STAHL N, BALDWIN MA, HECKER R et coll.**

Glycosylinositol phospholipide anchors of the scrapie and cellular prion protein contain sialic acid.

Biochemistry 1992;**31**:5043-5053.

#### **96.STAHL N, BORCHELT DR, HSIAO K et coll.**

Scrapie prion protein contains phosphatidyl inositol glycolipide.

Cell 1987;**51**:229-240.

#### **97.TABERNERO C, POLO JM, SEVILLANO MD et coll.**

Fatal familial insomnia : clinical, neuropathological and genetic description of a Spanish family.

J Neurol Neurosurg Psychiatr 2000;**68**:774-777.

**98. TAGLIAVINI F, PRELLI F, GHISO J et coll.**

Protein of Gerstmann-Straüssler-Scheinker disease (Indiana kindred) is a 11Kd amyloid fragment of prion protein with a N-terminal glycine at codon 178.

EMBO J 1991;**10**:513-519.

**99. TELLING GC, SCOTT M, HSIAO K et coll.**

Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from humans to transgenic mice expressing chimeric human-mouse prion protein.

Proc Natl Acad Sci USA 1994;**91**:9936-9940.

**100. TRANCHANT C, DOH-URA K, STEINMETZ C et coll.**

Mutations du codon 117 du gène du prion dans une maladie de Gerstmann-Straüssler-Scheinker.

Rev Neurol 1991;**147**:274-278.

**101. VAN DUIJN CM, DELASNERIE-LAUPRETRE N, MASULLO C et coll.**

Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95.

Lancet 1998;**351**:1081-1085.

**102. WILESMITH JW, RYAN JBM, ATKINSON MJ et coll.**

Bovine spongiform encephalopathy : epidemiological studies on the origine.

Vet Rec 1991;**128**:199-203.

**103. WILESMITH JW, WELLS GAH, RYAN JBM et coll.**

A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy.

Vet Rec 1997;**141**:239-243.

**104. WILL RG.**

Epidemiological surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion.

Eur J Epidemiol 1991;**7**:460-465.

**105.WILL RG, IRONSIDE JW, ZEIDLER M et coll.**

A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK.

Lancet 1996;**347**:921-925.

**106.WILL RG, ZEIDLER M, BROWN P et coll.**

Cerebrospinal-fluid test for new variant of Creutzfeldt-Jakob disease.

Lancet 1996;**347**:955.

**107.WILL RG, ZEIDLER M, STEWART GE et coll.**

Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease.

Ann Neurol 2000;**47**:575-582.

**108.WORLD HEALTH ORGANISATION**

WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathy.

Genève : World Health Organisation, 2000.

**109.WORLD HEALTH ORGANISATION**

Report of a WHO consultation on public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies.

Genève : World Health Organisation, 1991.

**110.ZEIDLER M, JOHNSTONE EC, BAMBER RWK et coll.**

New variant Creutzfeldt-Jakob disease : psychiatric features.

Lancet 1997;**350**:908-910.

**111.ZEIDLER M, STEWART GE, BARRACLOUGH CR et coll.**

New variant of Creutzfeldt-Jakob disease : neurological features and diagnostic tests.

Lancet 1997;**350**:903-907.

**112.ZERR I, BODEMER M, GEFELLER O et coll.**

Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.

Ann Neurol 1998;**43**:32-40.

**113.ZERR I, BRANDEL JP, MASULLO C et coll.**

European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease : a case-control study for medical risk factors.

J Clin Epidemiol 2000;**53**:747-754.

**114.ZOBELEY E, FLECHSIG E, COZZIO A et coll.**

Infectivity of scrapie prions bound to a stainless steel surface.

Mol Med 1999;**5**:240-243.

	N°
POIRIER (Ludovic).-Agents transmissibles non conventionnels et odontologie.-	
77 f., 30 cm.-	
(Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2004)	
<p>Résumé de la thèse :</p> <p>Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) sont un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation de la forme anormale (PrPres) d'une protéine cellulaire normale (PrPc) dans le cerveau. Cette protéine (PrPres), indispensable à l'infectiosité, est actuellement le seul représentant des agents transmissibles non conventionnels. L'apparition du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob a suscité et suscite encore un grand intérêt dans la communauté scientifique proportionnellement à son potentiel d'infectiosité apparemment plus élevé et à la résistance aux méthodes de stérilisation conventionnelles de ces agents infectieux. Certaines recommandations basées sur le principe de précaution doivent être appliquées, notamment concernant les soins dentaires.</p>	
Rubrique de classement : Hygiène et prophylaxie	
Mots-clés : -prion -odontologie	
MeSH : -prions -odontology	
Jury : Président : M. Le Professeur Olivier LABOUX Assesseur : M. Le Professeur Alain JEAN Assesseur : M. Le Docteur Dominique MARION <u>Directeur : M. Le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE</u>	
Adresse de l'auteur : 15 Bd de la Liberté 44100 NANTES	