

Stomatologie et agents transmissibles non conventionnels.

Mots clés :

Creutzfeldt-Jakob
Prion
ATNC
EST
Risque
Prévention

Stomatology and non conventional transmissible agents.

Keywords :

Creutzfeldt-Jakob
Prion
NCTA
TSE
Risk
Prevention

Miguel ECHAGÜE

Département de stomatologie II, Université Complutense, Madrid.

résumé Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) sont responsables d'un ensemble de maladies qui jusqu'à présent sont rares. Quatre données attirent cependant notre attention : 1 : Une grande partie de la population a été exposée aux ATNC au cours des deux dernières décennies, 2 : La période d'incubation de ces maladies est très longue, elle peut s'étendre sur des années, voire des décennies, 3 : Dans certains pays, son incidence a augmenté considérablement, et 4 : Les agents résistent à la plupart des traitements conventionnels d'inactivation. L'intervention odontologique et stomatologique constitue l'une des procédures médicales invasives les plus prévalentes. Différents rapports d'experts citent la pratique odontologique comme source potentielle de risque de contamination accidentelle par les ATNC. L'objet de la présente mise à jour est de prendre en compte les principaux facteurs de risque de contamination par les ATNC en stomatologie dans le but de les minimiser.

abstract Non conventional transmissible agents (NCTA) are responsible for a group of diseases that, until now, are rare. Nevertheless, the following four facts call our attention : 1 : A large proportion of the population has been exposed to NCTA in the last two decades, 2 : The incubation period of these diseases is very long and could go up to several years or even decades, 3 : In some countries, its incidence has grown considerably, 4 : The agents are resistant to most conventional inactivating therapies. Interventional dentistry and stomatology are one of the most frequent invasive medical procedures. Several expert studies cite dentistry practice as a potential risk source of accidental contamination with NCTA. The present review objective is to consider the main transmission risk factors of non conventional transmissible agents in the stomatology field, with the aim of minimizing them.

Les maladies dues aux agents transmissibles non conventionnels (ATNC), sont appelées communément encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (EST) ou maladies prioniques.

Elles touchent différentes espèces animales ainsi que l'homme. La première maladie prionique identifiée, la tremblante ou "scrapie" des ovins et des caprins, a atteint un grand nombre de troupeaux européens pendant le XVIII^e siècle.

En 1920 et 1921, Creutzfeldt et Jakob ont décrit les premiers cas d'EST chez les humains.

Les maladies causées par les ATNC ont des caractères spécifiques communs :

- 1/ elles présentent des symptômes neurologiques
- 2/ elles sont toujours mortelles
- 3/ elles ont une période d'incubation très longue
- 4/ l'agent causal résiste à la plupart des méthodes conventionnelles d'inactivation
- 5/ l'agent franchit la barrière des espèces

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la pathogénie des différentes maladies prioniques :

- l'hypothèse de Dickinson ou du VIRINO : la maladie provient de la combinaison de deux éléments : une molécule d'une protéine codée par l'hôte et un acide nucléique de l'agent (Dickinson et Outram, 1979),
- l'hypothèse du VIRUS : un virus non détecté induirait la transformation d'une protéine normale en une protéine pathologique (Narang, 2002),
- l'hypothèse de Purdey : le déclencheur serait un composé organophosphoré (Purdey, 2000),
- l'hypothèse de Prusiner : une particule protéique dépourvue d'acide nucléique et par conséquent de matériel génétique changerait de structure (Prusiner, 1982).

Aucune de ces hypothèses n'explique l'origine de la maladie. Celle de Prusiner est en tous cas la mieux acceptée par la communauté scientifique.

Les EST ont une étiologie variée. Certaines, d'origine génétique, sont dues à l'altération d'un codon dans le gène codeur de la protéine prion (Pr P). D'autres sont acquises par suite d'un contact avec la protéine prion pathogène par la voie digestive ou parentérale. Il y en a d'autres, enfin, pour lesquelles la cause n'a pu être établie.

Diseases due to non conventional transmissible agents (NCTA) are commonly called transmissible spongiform encephalopathies (TSE) or prion diseases.

They affect different animal species as well as humans. The first identified prion disease was "scrapie" of cattle and sheep and has infected large numbers of european herds in the 18th century.

In 1920 and 1921, Creutzfeldt and Jakob have described the first TSE cases in humans.

Diseases caused by NCTA have common specific features :

- 1/ they present neurological symptoms
- 2/ they are always fatal
- 3/ they have a long incubation period
- 4/ the causing agent resists to most conventional inactivating methods
- 5/ the agent crosses species barrier.

Several hypothesis have been evoked to explain the pathogenesis of the different prion diseases :

- Dickinson or VIRINO hypothesis : the disease results from the combination of two elements : a molecule from a protein coded by the host and a nucleic acid from the agent (Dickinson and Outram, 1979).
- VIRUS hypothesis : an undetected virus would induce transformation of a normal protein into a pathological protein (Narang, 2002).
- Purdey hypothesis : the trigger mechanism would be an organo-phosphorous compound (Purdey, 2000).
- Prusiner hypothesis : a protein particle, devoid of nucleic acid and of genetic material, would undergo a structural transformation (Prusiner, 1982).

None of these hypothesis explains the origin of the disease. Prusiner hypothesis is the most accepted one by the scientific community.

TSEs have varied etiologies. Some, of genetic origin, are due to a codon alteration in the gene encoding for the prion protein (PrP). Others are acquired following exposure to a pathogenic prion protein via a digestive or parenteral route. Last, some are still of unknown origin and the cause could not be established.

Tableau 1 - Classification des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

EST ANIMALES	■ Tremblante du mouton (scrapie) ■ Encéph. spong. du vison ■ Maladie du dépérissement chronique									
	<table> <tr> <td rowspan="4">Encéph. br.</td><td>■ Encéph spong. bovine</td><td>■ Bovins</td></tr> <tr> <td>■ Encéph spong. féline</td><td>■ Félines</td></tr> <tr> <td>■ Encéph spong. des zoos</td><td>■ Ruminants sauvages et grands félins</td></tr> <tr> <td>■ Encéph spong. expérimentales</td><td>■ Ovins, porcins et animaux de laboratoire</td></tr> </table>		Encéph. br.	■ Encéph spong. bovine	■ Bovins	■ Encéph spong. féline	■ Félines	■ Encéph spong. des zoos	■ Ruminants sauvages et grands félins	■ Encéph spong. expérimentales
Encéph. br.	■ Encéph spong. bovine	■ Bovins								
	■ Encéph spong. féline	■ Félines								
	■ Encéph spong. des zoos	■ Ruminants sauvages et grands félins								
	■ Encéph spong. expérimentales	■ Ovins, porcins et animaux de laboratoire								
EST HUMAINES	■ Cause alimentaire ■ nouv. var. Maladie de Creutz.-Jakob ■ Humains									
	■ Kuru									
	■ Cause inconnue	■ Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique								
	■ Cause génétique	■ Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale ■ Insomnie fatale familiale ■ Syndr. de Gerstmann-Sträussler-Scheinker								
	■ Cause iatrogène	■ Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène								

Classification des ATNC

La nosologie de ce groupe d'affections change constamment. Le **tableau 1** présente les maladies connues jusqu'à présent. La partie centrale de la classification cite les encéphalopathies surgies en Grande-Bretagne (br) à partir des années quatre-vingt.

Les EST humaines

Actuellement la plus fréquente est la MALADIE de CREUTZFELDT-JAKOB "CLASSIQUE" ou "SPORADIQUE".

Celle-ci présente une distribution homogène mondiale avec une incidence annuelle d'environ un cas sur un million. L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 61 ans. Le tableau clinique de la MCJ est tout d'abord variable : troubles du sommeil, anxiété et atteinte du système nerveux central. Les premiers symptômes ne sont pas spécifiques : vertiges, troubles de la vision, confusion mentale, tremblement, parésie ou paresthésie des membres. Un peu plus tard des atteintes

NTCA classification

Classification of this group of diseases is constantly evolving. **Table 1** gives an update of known diseases. The central part of the classification cites encephalopathies of Great Britain starting from the 80's.

Human TSE

The most frequent TSE currently is the 'CLASSICAL' or 'SPORADIC' CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE (CJD).

This disease is homogeneously distributed world-wide with an annual incidence of about one case per million. The mean age at diagnosis is 61 yo. The clinical presentation of CJD is variable at first: sleeping disorders, anxiety and affection of the central nervous system. First symptoms are non-specific : dizziness, vision troubles, mental confusion, tremors, limb paresis or paresthesias. Later symptoms consist of cerebellar



Table 1 - Classification of transmissible spongiform encephalopathies.

ANIMAL TSE	■ Sheep scrapie ■ Mink Spong. Enceph. ■ Chronic wasting disease	
	Enceph. br. ■ Bovine spong. enceph. ■ Feline spong. enceph. ■ Zoologic spong. enceph. ■ Experimental spong. enceph.	■ Bovines ■ Felines ■ Wild ruminants and big felines ■ Ovines, pigs and laboratory animals
HUMAN TSE	■ Food related	■ new variant Creutzfeldt-Jakob disease ■ Man
	■ Kuru	
	■ Idiopathic	■ Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease
	■ Genetic	■ Familial Creutzfeldt-Jakob disease ■ Fatal familial insomnia ■ Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome
	■ Iatrogenic	■ Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease

tes cérébelleuses apparaissent tels qu'ataxie, nystagmus, tremblements, dysarthrie, altérations de la vision et troubles mentaux. En peu de temps les symptômes deviennent plus sévères : syndrome cérébelleux, troubles végétatifs et démence totale. 90 % des malades meurent la première année et les autres peu de temps après.

Il n'existe pas de traitement efficace ni d'autre possibilité de diagnostic sûr que l'autopsie.

L'origine de la MCJ sporadique est une énigme. Des soupçons la lient, mais sans évidence, à l'ingestion de mouton atteint par la tremblante.

Ces dernières années, une augmentation significative des cas dans les pays qui ont été les plus touchés par l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a été observée.

Les travaux récents de l'équipe de Collinge attestent que l'ingestion de cerveau de vache atteinte d'ESB produit chez des souris transgéniques deux profils lésionnels différents, l'un étant compatible avec la MCJ sporadique et l'autre avec la nouvelle variante de la MCJ (Asante et Coll, 2002).

signs such as ataxia, nystagmus, tremors, dysarthria, alterations of vision and mental troubles. Symptoms become severe in a short period : cerebellar syndrome, vegetative troubles and total dementia. 90% of patients die within the first year and the rest soon after.

There is no efficacious treatment nor other possibilities of a secure diagnosis than autopsy.

The origin of sporadic CJD is an enigma. Some suspicions relate it to infected sheep ingestion, but proofs are not available.

A significant increase in the number of cases was seen over the past few years in those countries where bovine spongiform encephalopathy (BSE) was observed.

Recent works of Collinge et al prove that ingestion of cow brains, infected with BSE, by transgenic mice, leads to two different lesions, one of which is compatible with sporadic CJD and the other with the new variant of CJD (Asante et al., 2002).



La maladie de CREUTZFELDT-JAKOB iatrogène

Elle présente la même symptomatologie, le même profil lésionnel et la même susceptibilité génétique que la MCJ " sporadique ". Il s'agirait donc de la même maladie causée par le même agent. La différence entre la MCJ sporadique et la MCJ iatrogène est que nous ne connaissons pas les causes de la première maladie alors que nous connaissons celles de la seconde.

Les causes reconnues de la MCJ iatrogène sont les suivantes : greffes de cornée et de dure-mère, chirurgie de l'appareil auditif, EEG stéréotaxique ainsi qu'administration d'hormones, et surtout d'hormones hypophysaires de croissance extraites de cadavres humains.

Le KURU

La maladie a été découverte en 1949 chez des indigènes anthropophages de Nouvelle Guinée. Son incidence a baissé quand les pratiques cannibales ont été abandonnées. C'est la première encéphalopathie spongiforme transmissible pour laquelle une relation de cause à effet a été établie. La maladie apparaît après l'ingestion de tissus contaminés par les ATNC et provenant de cadavres humains.

Les EST génétiques

Il en existe trois : la maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale, l'insomnie familiale fatale et le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Ce sont des affections rares. Ensemble, elles n'atteignent pas 10 % des cas d'EST humaines. Elles présentent un caractère autosomique dominant et sont liées à diverses mutations du gène codeur de la protéine prion.

La " nouvelle variante de la maladie de CREUTZFELDT-JAKOB " ou " variante atypique "

Le 20 mars 1996, le ministre de la santé du Royaume-Uni annonçait l'apparition de dix "cas aty-

Iatrogenic CREUTZFELDT-JAKOB disease (CJD)

It has similar symptoms, type of lesions and genetic characteristics as "sporadic" CJD. It is thus the same disease caused by the same agent. The difference lies in the fact that the cause of sporadic CJD are unknown whereas those of iatrogenic CJD are known.

Well-established causes of iatrogenic CJD are : corneal and dura mater grafts, surgical intervention of the auditory appael, stereotaxic EEG and hormonal administration, and especially hypophyseal growth hormone of human cadavers.

KURU

This disease was discovered in 1949 in anthropophagous natives of New-Guinee. The incidence did decrease following progressive abandonment of cannibalism. It was the first spongiform encephalopathy for which a causal relationship was established. The disease appears after ingestion of human tissue from cadavers, contaminated with NCTA.

Genetic TSE

There are 3 types: familial Creutzfeldt-Jakob, fatal familial insomnia and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. These are rare diseases. Their combined frequency does not exceed 10% of human TSEs. They have a predominant autosomal transmission characteristic and are related to diverse mutations of the gene encoding prion proteins.

" New variant of CREUTZFELDT-JAKOB disease " or " atypical variant "

On march 20th 1996, the minister of health of the United Kingdom announced the appearance of ten "aty-



piques " de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et évoquait son possible lien avec l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Le lien entre l'ESB et l'encéphalopathie humaine a été envisagé par suite de l'observation des coïncidences suivantes :

- les plaques amyloïdes mises en évidence lors de l'autopsie de cadavres humains sont identiques à celles observées sur des cerveaux de singes auxquels l'agent de la maladie bovine a été inoculé, ce qui constitue la première raison d'une mise en relation expérimentale de l'ESB avec la maladie de Creutzfeldt-Jakob "atypique" (Lasmezas et Coll, 1996),
- une signature biochimique dite "de type 4" a été découverte. Elle est commune à l'ESB et à la MCJ "atypique" et différente des signatures des autres maladies prioniques humaines (Collinge et Coll, 1996).

Cette MCJ "atypique" s'est appelée ensuite "nouvelle variante" de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Au départ, c'est l'âge des patients qui a attiré le plus l'attention : la moyenne d'âge était en effet de 28 ans, soit approximativement la moitié de la moyenne d'âge de la MCJ classique ou sporadique.

La maladie commence par des troubles psychiatriques tels que dépression et anxiété et par des symptômes subjectifs : fatigue et douleurs intenses. En quelques semaines le sujet perd son sens de l'orientation dans l'espace et sa mémoire se détériore, induisant un comportement anormal. Les symptômes psychiatriques se doublent d'une ataxie cérébelleuse : troubles de la coordination, les mouvements devenant brusques et involontaires, ainsi que diminution des réflexes. La mort survient au bout d'un an environ. Le diagnostic de cas probable et de cas certain est établi en fonction des critères mentionnés au **tableau 2**.

La majorité des malades provient du Royaume-Uni. Six cas ont été dénombrés en France, deux en Irlande, et un dans chacun des pays suivants : Hong Kong, Etats-Unis, Canada et Italie.

Existe-t-il des risques de transmission des ATNC en stomatologie ?

Jusqu'à présent, il n'existe pas d'évidence de transmission de la maladie en odontologie, en stomatologie et en chirurgie maxillo-faciale.

pical cases" of Creutzfeldt-Jakob disease and evoked a possible relation with bovine spongiform encephalopathy (BSE). The relation between SBE and human encephalopathy was envisaged following the next coinciding observations :

- autopsies of human bodies showed amyloid plaques identical to those seen on monkey brains which were inoculated with the disease agent, which constitutes the first reason of an experimental relation of SBE to "atypical" Creutzfeldt-Jakob disease (Lasmezas et al., 1996),
- a biochemical signature of "type 4" was discovered. It is common to SBE and "atypical" CJD and is different than other human prion diseases (Collinge et al., 1996).

This "atypical" CJD was then called the "new variant" of Creutzfeldt-Jakob disease. It drew attention first as the patients mean age was 28 yo, approximately half of that seen in classical or sporadic CJD.

The disease starts with psychiatric problems such as depression and anxiety, and subjective symptoms: fatigue and intense pain. The subject loses his sense of spacial orientation within few weeks, his memory deteriorates leading to abnormal behaviour. Psychiatric troubles become associated with cerebellar ataxia: troubles of coordination, with involuntary movements and diminished reflexes. Death occurs after one year. The diagnosis of probable and certain cases is established following criteria listed in **table 2**.

The majority of the patients came from the UK. Six cases were found in France, two in Ireland, and one in the following countries : Hong Kong, United States, Canada and Italy.

What are the risks of NTCA transmission in stomatology ?

To date, there is no evidence of disease transmission in dentistry, stomatology and maxillo-facial surgery.



Tableau 2 - Critères diagnostiques de la nouvelle variante de la MCJ. (Department of Health, UK, 2003)
Table 2 - Diagnostic criteria for variant CJD.

- | | |
|------------|--|
| I | A) Troubles neuropsychiatriques progressifs / <i>Progressive neuropsychiatric disorder</i>
B) Durée de la maladie > 6 mois / <i>Duration of illness > 6 months</i>
C) L'exploration de routine ne suggère pas d'autre diagnostic / <i>Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis</i>
D) Pas d'antécédents de potentiel d'exposition iatrogène / <i>No history of potential iatrogenic exposure</i> |
| II | A) Symptômes psychiatriques précoces / <i>Early psychiatric symptoms</i>
B) Symptômes sensitifs douloureux persistants / <i>Persistent painful sensory symptoms</i>
C) Ataxie / <i>Ataxia</i>
D) Myoclonie ou chorée ou dystonie / <i>Myoclonus or chorea or dystonia</i>
E) Démence / <i>Dementia</i> |
| III | A) EEG : absence de signes de MCJ classique / <i>EGG does not show the typical appearance of sporadic CJD (or no EGG performed)</i>
B) Signes bilatéraux en résonance magnétique (IRM) / <i>Bilateral pulvina high signal on MRI scan</i> |
| IV | A) Biopsie des amygdales / <i>Positive tonsil biopsy</i> |

Diagnostic des cas certains : IA (troubles neuropsychiatriques progressifs)
 + confirmation neuropathologique d'un vMCJ

Diagnostic des cas probables : I + 4 sur 5 de II + III ou I + IV

Definite : IA (*progressive neuropsychiatric disorder*) and neuropathological confirmation of vCJD

Probable : I and 4/5 of II and III A and III B or I and IV A

Le temps de latence de la maladie est extraordinairement long, ce qui rend l'établissement d'une relation de cause à effet difficile.

Ce temps de latence est apparu bref dans la transmission de la MCJ après des interventions sur le système nerveux central et des chirurgies oculaires mais il s'est avéré plus long dans les cas d'inoculations périphériques : administration d'hormones de croissance et de gonadotrophines.

A partir de l'irruption de la nvMCJ, différents organismes et rapports d'experts ont signalé l'existence d'un risque potentiel de transmission des ATNC dans les cliniques odontologiques (Dir. gén. de la santé, 1995) (Ruef et Coll, 2001) (Joint Working Group, 2003).

Les groupements professionnels du secteur et les administrations publiques tentent de devancer la matérialisation de ce risque.

Etant donné ces antécédents, nous présentons ci-dessous les facteurs d'exposition que nous considérons comme majeurs dans un cabinet de stomatologie :

The disease incubation period is extremely long, which makes it extremely difficult to establish a causal relationship.

This period was short in CJD transmission following surgical interventions of the central nervous system and ocular system, even if it seemed longer in cases of peripheral inoculation: growth hormones and gonadotrophins administration.

Since the appearance of the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease, several organisms and expert reports signalled the existence of a potential risk of NCTA transmission in dental clinics (Dir.gen.de la santé, 1995) (Ruef et al., 2001) (Joint Working Group, 2003).

Professional groups and the public administration try to anticipate materialization of the risk.

Considering these antecedents, we present hereafter the major risk factors identified in a stomatology clinic :



Principaux facteurs d'exposition aux ATNC dans le cabinet de stomatologie

I - Prévalence de patients porteurs

II - Degré de suivi des référentiels de prévention de l'infection croisée

Il existe d'autres facteurs tels que la susceptibilité génétique de l'individu exposé (García de Jalón, 2002), la masse infectante critique (Brown, 1997), la nature du tissu contaminant (Collinge, 2002), la nature du tissu exposé (Collinge, 2002), l'âge du patient (Andrews, 2002) et la souche de l'agent pathogène (Dormont, 2000).

Tous ces facteurs de risque sont très intéressants et font actuellement l'objet de nombreuses études.

La prévalence des patients porteurs

La prévalence des porteurs est inconnue. La condition de porteur est actuellement indétectable. Dans le but de définir l'impact de la maladie sur la population, des centres de biocalcul ont effectué divers travaux de modélisation de l'épidémie (Cousens et Coll, 1997) (Ghani et Coll, 1998) (Ghani et Coll 2000) (Huillard d'Aignaux et Coll, 2001) (Valleron et Coll, 2001) (Ghani et Coll, 2003). Ces travaux ont été réalisés par la méthode du rétrocalcul. La méthode est fondée sur le fait que le nombre de cas d'une maladie infectieuse à un moment donné dépend de trois paramètres : la prévalence des sujets infectés, la distribution des dates d'infection et la distribution des temps d'incubation. Nous connaissons précisément le nombre de malades actuellement atteints. Nous connaissons aussi l'incidence cumulée depuis le premier cas en 1994. Cette donnée est encourageante, il n'y a eu que 150 cas dans le monde entier alors que nous savons que plus d'un million de têtes de bétail infectées sont passées dans la chaîne alimentaire (Donnelly et Coll, 2002). Nous ignorons la distribution des dates d'infection, la distribution des temps d'incubation et le nombre de sujets infectés. Les six études auxquelles nous faisons référence évoluent dans un large spectre de valeurs hypothétiques pour ces trois paramètres. Une synthèse des résultats a été effectuée par Alperovitch et Huillard d'Aignaux (2002). Le travail le plus récent prévoit pour le Royaume-Uni 100 cas de plus dans le futur avec une probabilité de 95 % et dans un intervalle de 10 à 2600 (Ghani, 2003).

Major risk factors to NTCA in a stomatology clinic

I - Prevalence of infected incubating patients

II - Follow-up scales of prevention guidelines of crossed infection

There are other factors than genetic predisposition of the exposed subject (Garcia de Jalón, 2002), critical infecting volume (Brown, 1997), nature of contaminating tissue (Collinge, 2002), nature of exposed tissue (Collinge, 2002), patient age (Andrews, 2002) and the strain of the pathogenic agent (Dormont, 2000).

All these risk factors seem very interesting and are currently subject to many research studies.

Prevalence of carrier patients

The prevalence of incubating patients is unknown. The carrier condition is actually undetectable. Bioepidemiologic units have done several epidemiologic modeling works in order to define the impact of the disease on the population (Cousens et al., 1997) (Ghani et al., 1998) (Huillard d'Aignaux et al., 2001) (Valleron et al., 2001) (Ghani et al., 2003). These works were based on retrocalculations and on the fact that the number of cases of a given disease at a given time depends on three parameters : prevalence of infected subjects, distribution of infections dates and incubation periods. We know the exact number of currently infected patients. We know also the cumulative incidence since the first case in 1994. This data is encouraging as there are only 150 cases world wide when we know that the number of infected animals which went through the food chain exceeds one million (Donnelly et al., 2002). We ignore the distribution of the infection dates and incubation periods, and the number of infected subjects. The six studies we are referring to concern a large spectrum of hypothetical values for those three parameters. A synthetic work was done by Alperovitch and Huillard d'Aignaux (2002). The most recent study projected a 100 future cases in the UK with a 95% probability and an interval of 10 to 2600 (Ghani, 2003).



Il convient cependant de préciser trois points :

- 1/ Dans les études auxquelles nous venons de faire référence, la période d'incubation a une distribution unimodale puisque seuls seraient affectés les individus qui possèdent des liaisons méthionine-méthionine dans le codon 129 du gène codeur de la protéine du prion. Il est vrai que jusqu'à présent tous les malades atteints de la variante britannique ont cette caractéristique génétique mais il semble probable que dans le futur des cas apparaîtront chez des sujets présentant d'autres types de liaisons (valine-valine et méthionine-valine). Cet avis est partagé par Dormont (2000), Alperovitch et Coll (2002) ainsi que Brugère-Picoux et Coll (2002).
- 2/ Dans les travaux de modélisation de l'épidémie, l'ingestion alimentaire de bovin infecté a été considérée comme la seule cause de contamination.
- 3/ La transmission intra-espèce est plus efficace que la transmission inter-espèces (García de Jalón, 2002).

Les référentiels d'infection croisée (IC)

En 1861, le Hongrois Semmelweis (D'Allaines, 1984) préconisa le lavage des mains avant toute intervention invasive. Depuis lors, les mesures de protection contre l'IC se sont développées et ont été complétées. En même temps de nouveaux agents plus résistants (VHB, VHC) ou plus létaux (VIH) sont apparus, qui ont favorisé l'établissement de nouveaux référentiels. Ces référentiels ont été analysés récemment par Declercq et Coll (2003) en ce qui concerne la prévention de la transmission virale et par Perrin et Coll (1997) pour tous les agents conventionnels.

Cependant le perfectionnement des référentiels n'entraîne pas nécessairement un plus grand degré d'acceptation ni un suivi plus exhaustif de ceux-ci. Au fur et à mesure que la complexité du référentiel augmente, les temps morts et les coûts de l'activité professionnelle se multiplient. L'objet du présent travail n'est pas d'analyser ces questions mais uniquement d'exposer l'état actuel des connaissances relatives à l'inactivation des agents transmissibles non conventionnels.

Un rapport conjoint de l'"Advisory Committee on Dangerous Pathogens" et du "Spongiform Encephalopathy Advisory Committee" (1998) signale que parmi les traitements physiques, la chaleur sèche à 160 °C durant 24 heures se révèle inefficace et que des homogénats de tissus lyophilisés soumis pendant une heure à 360 °C conservent leur virulence.

We should precise however three points :

- 1/ In the studies we have just referred to, the incubation period has a unimodal distribution since the only subjects who will be affected are those carrying a methionin-methionin bonds at the 120 codon of the gene encoding for the prion protein. So far, all patients infected with the british variant carry this genetic characteristic, but it seems probable that future cases will present other types of bonds (valine-valine and methionin-valine). This notion is shared by (Dormont, 2000), Alperovitch et al. (2002) and Brugère-Picoux et al. (2002).
- 2/ In works modelizing the epidemic, the oral ingestion of infected bovine was considered as the sole cause of contamination.
- 3/ Intra-species transmission is more efficient than inter-species transmission (Garcia de Jalón, 2002).

Guidelines of crossed infections (CI)

In 1861, Semmelweis from Hungary (D'Allaines, 1984) recommended hand washing prior to any invasive procedure. Since then, preventive measures against CI have developed and were completed. At the same time, new agents, more resistant (HBV, HCV) or more lethal (HIV) have appeared and have pushed for the establishment of new guidelines. These recommendations were recently analysed by Declercq et al. (2003) concerning prevention of viral transmission and by Perrin et al. (1997) for all conventional agents.

However, improvement of such guidelines does not necessarily lead to a higher degree of acceptance or a more exhaustive follow-up of these recommendations. As the complexity of the guidelines increases, unproductive periods and costs of professional activity multiply. The present work does not aim at analysing these questions but only at exposing the current state of knowledge concerning inactivation of non conventional transmissible agents.

A joint report of the "Advisory Committee on dangerous Pathogens" and the "Spongiform Encephalopathy Advisory Committee" (1998) advised that among physical treatments, dry heat at 160°C for 24 hours showed to be inefficient and homogenates of lyophilized tissues treated at 360°C for one hour remained virulent.

L'agent du scrapie inoculé à 18 hamsters a infecté 5 d'entre eux alors qu'il avait été soumis à une température de 600 °C de chaleur sèche pendant 15 minutes (Brown, 2000).

Le référentiel du Ministère belge des affaires sociales, de la santé publique et de l'environnement (Bruxelles, 2001) confirme que l'agent n'est pas inactivé par un passage à l'autoclave de 15 minutes à 121 °C ni par un traitement de 3 minutes à 134 °C.

La Direction générale de la santé (Paris, 2001) atteste de l'inefficacité de traitements tels qu'ébullition, radiations ionisantes, rayons ultraviolets et micro-ondes.

En ce qui concerne les traitements chimiques, l'alcool isopropylique, l'éthanol, le formaldéhyde, le glutaraldéhyde, les composés iodés, le béta-propiolactone, le peroxyde d'hydrogène, l'acide chlorhydrique, l'ammoniaque, les dérivés phénolés et l'oxyde d'éthylène se sont révélés inefficaces (Dir. gén. de la santé, 2001) (Min. des aff. soc., de la santé pub. et de l'env., Bruxelles, 2001). Par ailleurs, il faut bien prendre en compte que l'éthanol et les aldéhydes fixent l'agent et le rendent plus résistant (Task Force vCJD, 2002) (Dir. gén. de la santé, 2001). Des rapports d'experts (Conseil Fédéral Suisse, 2002) (WHO, 2000) considèrent comme efficaces les traitements suivants : passage à l'autoclave à 134 °C pendant 18 minutes, immersion dans une solution d'hypochlorite de sodium à 2 % de Cl libre pendant une heure à 20 °C ou dans de l'hydroxyde de sodium 2N pendant une heure à 20 °C. Plusieurs sources signalent que ces traitements, s'ils sont effectués séparément, ne constituent pas une garantie absolue d'inactivation de l'agent et considèrent de ce fait l'association entre des traitements chimiques et un passage à l'autoclave comme hautement efficace (Dir. gén. de la santé, 2001) (Task Force vCJD, 2002).

When scrapie agent was inoculated to 18 hamsters, only 5 were infected even though they were subject to 600°C dry heat for 15 minutes (Brown, 2000).

Recommendations from the Belgian Ministry of social affairs, public health and environment (Brussels, 2001) confirmed that the agent is not inactivated by a passage in the autoclave for 15 minutes at 121°C nor by a 3 minutes treatment at 134°C.

The Direction generale de la santé (Paris, 2001) certified that treatments consisting of boiling, ionizing radiations, ultraviolet rays or micro waves are inefficient.

Chemical treatments such as, isopropyl alcohol, ethanol, formaldehyde, glutaraldehyde, iodized compounds, beta-propiolactone, hydrogen peroxide, chlorhydric acid, ammonia, phenol derivatives and ethylene oxyde, did not show any efficacy (Dir. Gen. de la santé, 2001)(Min. of social aff., public health and envt, Brussels, 2001). On the other hand, we should be aware that ethanol and aldehydes fix the agent, making it more resistant (Task Force vCJD, 2002)(Dir. Gen. de la santé, 2001). Expert reports (Conseil Fédéral Suisse, 2002) (WHO, 2000) considered the following treatments to be efficient : passage in autoclave at 134°C for 18 minutes, immersion in a 2% of free C1 sodium hypochlorite solution for one hour at 20°C or in 2N sodium hypochlorite for one hour at 20°C. Several sources report that, when performed separately, these treatments do not constitute an absolute guarantee of the agent inactivation and consider thus, that the combination of chemical treatments and a passage in the autoclave to be highly effective (Dir. Gen. de la santé, 2001) (Task Force vCJD, 2002).

Conclusions

- 1/ Des secteurs précis et réduits de la population ont été exposés à des ATNC à travers des greffes ou des contaminations nosocomiales (récepteurs d'hormones de croissance, greffes de dure-mère etc...)
- 2/ De vastes secteurs de la population ont été exposés par ingestion à des agents transmissibles non conventionnels entre 1980 et 1996.
- 3/ Moins de 150 personnes ont exprimé la nouvelle variante jusqu'en juillet 2003 dans le monde entier.
- 4/ Comme la période de latence est longue et qu'il n'existe pas de méthode de diagnostic de la condition du sujet infecté, nous ne connaissons pas le nombre des porteurs.
- 5/ Jusqu'à présent, il n'existe aucune évidence de contamination par des ATNC dans les cabinets stomatologiques, mais plusieurs rapports d'experts envisagent cette possibilité.
- 6/ Le principe de précaution invite à tenir compte des risques de transmission des ATNC dans la pratique stomatologique. Les mesures à prendre devront être proportionnelles aux risques. En tout cas il semble évident qu'à coût égal c'est la méthode la plus efficace qui doit être choisie.
- 7/ Les chirurgiens de la sphère buccale devraient inclure dans le dossier clinique les facteurs de risque liés aux encéphalopathies spongiformes transmissibles.
- 8/ Les aldéhydes (glutaraldéhyde, formaldéhyde...) n'inactivent pas les ATNC mais les fixent en augmentant leur résistance. L'hydroxyde de sodium (2 N pendant 1 h à 20 °C) et l'hypochlorite de sodium (à 2 % de Cl libre pendant une heure à 20 °C) inactivent fortement l'agent.
- 9/ Les référentiels de prévention de l'infection croisée rejettent le traitement par la chaleur sèche et préconisent un passage à l'autoclave à 134 °C pendant 18 minutes comme méthode physique d'inactivation des ATNC.

- 1/ Precise and limited parts of the population have been exposed to NCTA through the use of grafts or nosocomial infections (growth hormone, dura mater grafts, etc ...)
- 2/ Large sectors of the population have been exposed to non conventional transmissible agents through ingestion between 1980 and 1996.
- 3/ Less than 150 persons world wide have expressed the new variant until July 2003.
- 4/ The number of infected persons remains unknown, as the latency period is long and there are no diagnostic measures of the infected subject.
- 5/ Todate, there is no proof of contamination by NCTA in stomatology offices, but several expert reports consider this possibility.
- 6/ Prevention precautions invite to consider the risks of transmission of NCTA in stomatology practice. Measures should be proportional to the incurred risk. At any rate, this seems the most cost-efficient preventive measure.
- 7/ Oral surgeons should include risk factors related to transmissible spongiform encephalopathy in medical files.
- 8/ Aldehydes (glutaraldehyde, formaldehyde, ...) do not inactivate NCTA but render them more resistant. Sodium hydroxyde (2N for 1h at 20°C) and sodium hypochlorite (2% unbound CI for one hour at 20°C) strongly inactivate the agent.
- 9/ Guidelines on prevention of crossed infections dismiss treatment with dry heat and recommend passage through the autoclave at 134°C for 18 minutes as a physical method for inactivation of NCTA.

Traduction : Zeina ANTOUN

Demande de tirés-à-part :

Doctor Miguel ECHAGÜE - Departamento de Estomatologia II - Facultad de Odontologia - Universidad Complutense - 28040 Madrid - ESPAGNE.



D'ALLAINES C. Histoire de la Chirurgie. Ed: Presses Universitaires de France. Paris 1984.

ADVISORY COMMITTEE ON DANGEROUS PATHOGENS. Spongiform encephalopathy advisory committee. Transmissible spongiform encephalopathies agents: safe working and the prevention of infection. London HMSO, 1998.

ALPÉROVITCH A, HUIILLARD D'AIGNAUX J. Épidémie de nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Royaume-Uni : anatomie et physiologie des modèles prédictifs. *Médecine/Sc* 2002;18:1081-1088.

ANDREWS NJ. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets and deaths. Public Health Laboratory Service. Statistics Unit. 11 January 2002

ASANTE EA, LINEHAN JM, DESBRUSLAIS M, JOINER S, GOWLAND I, WODD AL, WELCH J, HILL AF, LLOYD SE, WADSWORTH JDF and COLLINGE J.

BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein. *EMBO.*, 2002;21(23):6358-6366,

BROWN P. The risk of bovine spongiform encephalopathy to human health. *J Amer Med* 1997;278:1008-1111.

BROWN P, RAU EH, JOHNSON BK, BACOTE AE, GIBBS CJ & GAJDUSEK DC.

New studies on the heat resistance of hamster-adapted scrapie agent ; Threshold survival after ashing at 600 °C suggest an inorganic template of replication. *Proc Nat Ac Sci* 2000;97(7):3418-3421.

BRUGÈRE-PICOUX J, BRUGÈRE H. Épidémiologie de l'ESB en Europe. Actualités en Pathologie Bovine. École nationale vétérinaire d'Alfort, 2002.

COLLINGE J, SIDLE KCL, MEADS J, IRONSIDE J, HILLAF. Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of "new variant". *CJD Nature* 1996;383:685-690.

COLLINGE J, WADSWORTH J. Distribution of infectivity in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2002;359:801.

CONSEIL FÉDÉRAL SUISSE. Ordonnance du 20 nov. 2002 sur la prévention de la maladie de Creutzfeldt-Jakob lors des interventions médico-chirurgicales.

COUSENS SN, VYNNYCKY E, ZEIDLER M, WILL RG, SMITH PG. Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997;385:197-198.

CREUTZFELDT HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentral-Nervensystems. *Z Neurol Psych* 1920;57:1-18.

DECLERQ J, GRANDBASTIEN B, SALOMEZ JL, ROZE A, DEVILLERS A.

Perception of preventive measures to avoid viral transmission in odontology. *Rev Odont Stomat* 2003;32:35-58.

DEPARTMENT OF HEALTH. Monthly Creutzfeldt-Jakob Disease St. Reference 2003/0182.

DICKINSON AG, OUTRAM GW. The scrapie replication-site hypothesis and its implications for pathogenesis. Slow transmissible diseases of the nervous system Ed. Prisiner, SB. Vol 2 - *Academic Press*. New York, 1979.

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ. Circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ - Direction de l'hospitalisation et de l'organisation de soins - E2. Circulaire DGS/5C/DHOS/E2 n° 2001-138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels.

DONNELLY CA, FERGUSON NM, GHANA AC, ANDERSON RM. Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infection levels. *Proc R Soc London* 2002;269:2179-2190.

DORMONTD. La nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Eurosurveillance* 2000;5(9):95-97.

GARCIA de JALON JA. Clínica y diagnóstico de las encefalopatías espongiiformes transmisibles en los animales. *Med Clin(Barc)*, 2002;119(1):13-17.

GHANI AC, FERGUSON NM, DONNELLY CA, HANEGAARS TJ, ANDERSON RM. Estimating the number of people incubating variant CJD. *Lancet* 1998;352:1353-1354.

GHANI AC, FERGUSON NM, DONNELLY CA, ANDERSON RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000;406:583-584.

GHANI AC, DONNELLY CA, FERGUSON NM, ANDERSON RM. Updated projections of future v CJD in the UK. *BMC Infect Dis* 2003;3:4.

HUIILLARD D'AIGNAUX J, COUSENS SN, SMITH PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001;294:1729-1731.

JAKOB A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentral-Nervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden. *Z Neurol Psych* 1921;64:147-228.

JOINT WORKING GROUP ON TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES of the SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY ADVISORY COMMITTEE and the ADVISORY COMMITTEE ON DANGEROUS PATHOGENS. Annual report of the CJD Incidents Panel 2001-2002. CJD Incidents Panel Secretariat - Jan. 2003.

LASMEZAS CI, DESLYS JP, DEMAIMAY R, ADJOU KT, LAMOURY F, DORMONTD, ROBAIN O, HAUW JJ. BSE transmission to macaques. *Nature* 1996;381:743-744.

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT - CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE. Recommandations pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (MCJ) en milieu hospitalier. Bruxelles, 2001.

NARANG H. A critical review of the nature of the spongiform encephalopathy agent : protein theory versus virus theory. *Exp Biol Med* (Maywood) 2002;277:4-19.

PERRIN D, PACAUD G, PÔNE D. Contrôle du risque infectieux en odontologie. *Editions CdP* Paris 1997.

PRUSINER SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-144.

PURDEYM. Organo-pollutant generated Cain reactions of lipid peroxide production. BSE Inquiry. <http://www.bse.org.uk/files/ws/s023xiii>.

RUEF C, PITTETD und die Swiss-Noso CJD Task Force. Prävention der nosokomialen Übertragung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit - Neue Herausforderungen und neue Empfehlungen. *Swiss-Noso* 2001;8(2).

TASK FORCE vCJD. Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. *Bundes-Gesund-Gesund* 2002;45:376-394.

VALLERON AJ, BOELLE PY, WILLRG, CESBRON JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 2001;294:1726-1728.

WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. WHO/ CDS/ CSR/ APH/ 2000.3