

Maladie de **Creutzfeldt-Jakob**
PRIONS ET TRAITEMENT DES
DISPOSITIFS MEDICAUX

Eddine TEHHANI
Pharmacien Stérilisation AP-HM

Définitions

- MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- ESST: Encéphalopathie spongiforme subaigue transmissible
- ESB: Encéphalopathie spongiforme bovine
- MCJ.nv : MCJ nouveau variant
- ATNC : Agent transmissible non conventionnel ou PRION

PLAN

- I Problématique
- II Epidémiologie
- III Nature de l'agent de la MCJ
- IV Clinique
- V Réglementation et application pratique à l'hôpital

I Problématique

Comment traiter les dispositifs médicaux potentiellement contaminés par l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob à l'hôpital ?

II Epidémiologie

Historique

- Maladie qui revient au premier plan depuis 20 ans car recrudescence :
 - chez l'homme de la maladie (trt GH, PSL...)
 - chez les bovidés
 - 1982 Prusiner découvre la particule infectante (PRION)
 - Découverte du gène codant la prion-protéine sans ADN décelable dans les formes familiales

Historique

Spécificité d'espèce
relative

82 animaux en zoo :
toutes espèces atteintes

- Maladie tremblante du mouton
 - décrite au XVIIIème siècle, scrapie
- Encéphalopathie du vison
- Kuru en Nouvelle-Guinée en 1955
 - cannibalisme rituel
- Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)
 - 1986 au R-U et 1er cas en France en 1991
 - Cas de transmission alimentaire aux bovins
- Maladie de C-J humaine
 - décrites en 1920 et 1921
 - sporadique 1.4 cas / million d'habitants /an = 90-110 cas/an en France
 - transmission humaine prouvée depuis 1996 à partir d 'animal ESB

Caractéristiques communes

→ Maladies du SNC:

- Animales et humaines

→ Incubation

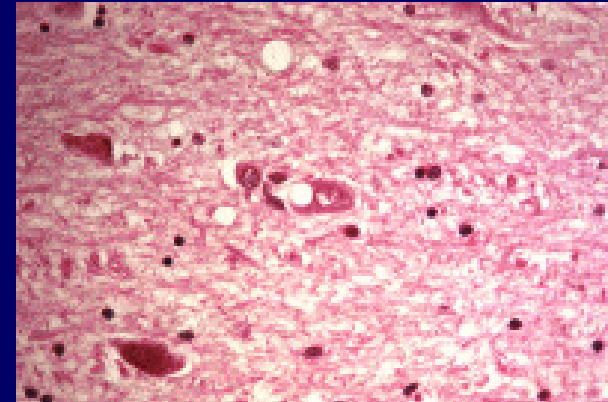
- Longue ou très longue : jusqu'à 20-30 ans

→ Evolution

- Rapidement fatale

→ Lésions cérébrales

- SNC et moelle épinière
- « Aspect en trou » en forme d'éponge



La maladie chez l'animal

Epidémiologie de l'ESB

Chez l'animal

- France : 859 cas depuis le premier cas de 1991
 - 322 cas cliniques chez l'animal reconnus atteints
 - 104 cas en 2003
- Suisse : 447 cas
- Espagne : 325 cas
- Allemagne : 283 cas
- Belgique : 114 cas
- Italie : 111 cas
- GB = 180 237 cas
- Irlande = 2 073 cas

Total = 183 595 cas

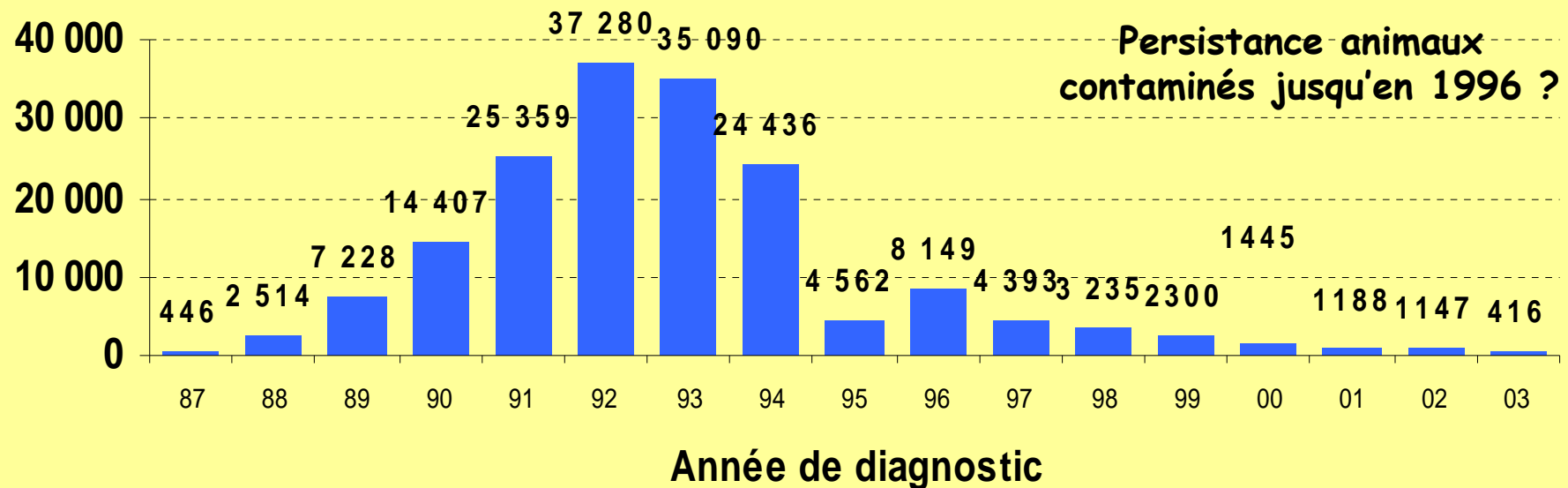
Epidémiologie ESB R.U

Arrêt des
alimentations d'O.
animale en 1988,
incubation de 5 ans

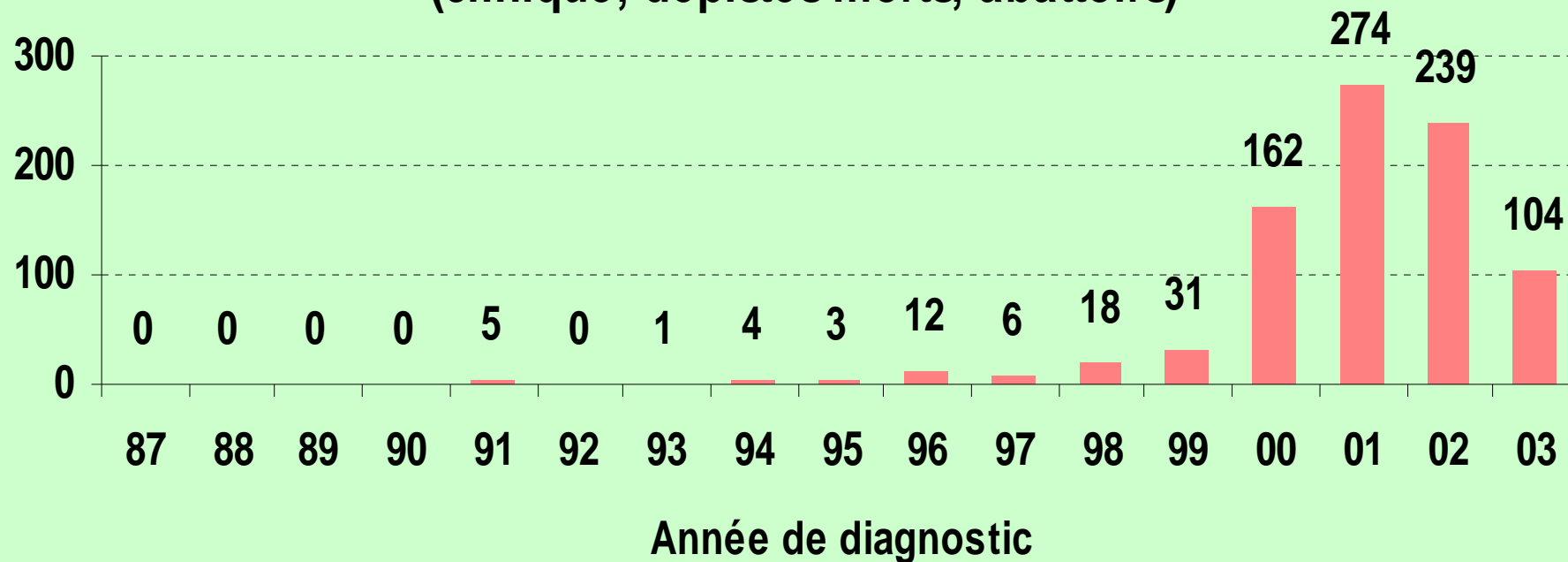
→ Royaume-Uni

■ 183 595 cas relevés soit 14 %^{oo} bovins

ESB au R-U



ESB en France : total des cas (clinique, dépistés morts, abattoirs)



Epidémiosurveillance

Clinique 321 Cas

Programme Abattoir

187 Cas

Programme Recherche

74 Cas

Programme Européen

276 Cas

France: Bovins(2000)
+ 2ans = 11.044.867
V Laitières = 4.197.142
V Allaitantes = 4.246.294
(Source AGRESTE)

- Géographie Exacte
- Géographie Inconnue

- Cas Clinique
- Pr. Recherche
- Pr. Abattoir
- Pr. Européen
- Cas Importé

Actualisé le 26/09/03

+3 Cas Exportés

+ 1 Cas Importé

**ESB en France
depuis 1991**

La maladie chez l'homme

→ **La maladie de Creutzfeldt-Jakob** ou encéphalopathie spongiforme subaiguë, est une encéphalopathie à prion. Le prion est une protéine, qui existe naturellement dans le cerveau de l'homme. Cette protéine existe sous une forme normale et une forme pathologique.

→ **Forme classique**

- Il semble exister une prédisposition génétique.
- La maladie touche l'adulte de 50 à 75 ans qui a conscience de ses troubles au début.
- Elle débute par des troubles psychiques évoluant rapidement vers la démence irréversible et globale, avec atteinte de la capacité de raisonnement, du jugement, de la mémoire et des fonctions symboliques.
- Le pronostic est mauvais : l'évolution se fait vers le décès en quelques mois par atteinte des grandes fonctions vitales et complications de l'état grabataire. Cette évolution si rapide est le caractère clinique le plus important dans le diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer.

→ **Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob**

- Depuis 1995 sont apparus des cas touchant des patients plus jeunes (moins de 40 ans).
- L'ataxie est précoce, les dépressions plus fréquentes. L'évolution est un peu plus rapide que dans la maladie classique.
- La consommation de viande de bovins atteints pourrait provoquer la maladie chez l'homme.
- La contamination par produits humains (greffe de cornée, administration d'hormone de croissance extractive) est possible

Epidémiologie MCJ humaine

1) Maladie familiale


- génétique, transmission dominante
- pénétrance variable

2) Maladie « habituelle » sporadique

- 1.4 cas par million d'habitants et par an
- 80-110 décès/an
- Age moyen : 65 ans
- Incubation ? (30 - 40 ans)

3) Autres formes

- Gerstmann-Straussler-Scheinker
- Insomnie fatale familiale
- Kuru



Dernier cas décédé en 1999
avec arrêt de rites de cannibalisme depuis 1953 !

Epidémiologie MCJ humaine (suite)

4) Maladie iatrogène (nosocomiale) : 149 cas publiés, connus

- Hormone de croissance avant 1987
 - 86 cas en France depuis le début; entre 4 et 12 cas par an
 - 44 cas en GB, 23 cas aux USA : contamination plus faible
- Greffes de dure-mère avant 1994 : 115 cas (la moitié au Japon)
- Instrumentation, électrodes : 7 cas dont 2 cas à Lausanne de stéréotaxie
- Greffes de cornée : 3 cas,
- Greffes de tympan: 1 cas
- Gonadotrophines : 4 cas

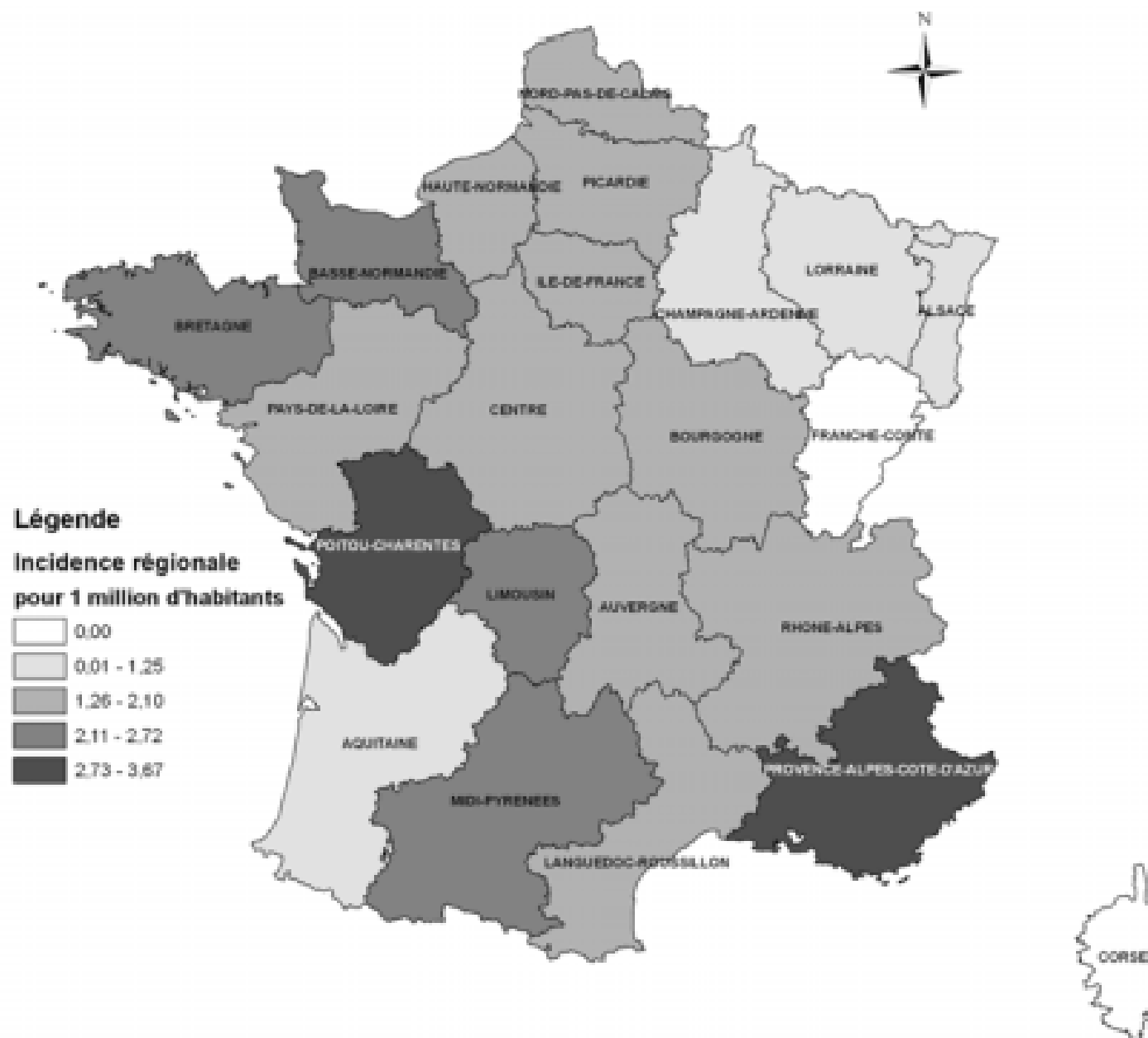
Autres cas nosocomiaux

- 3 soins dentaires ?
- 4 transfusions ?

Cas professionnels

- 3 ana-path
- 1 neuro-chir

Figure 2 - Mortalité régionale par MCJ pour 1 million d'habitants en 2008



Epidémiologie nv.MCJ

→ Royaume-Uni

■ Peu de cas à venir si :

- durée incubation courte (5 ans)
- passage à l'homme faible
- sensibilité génétique faible

63 cas au total au R-U

→ France

■ de 6 cas tout dcd ?

*Si la durée est trop longue,
la maladie n'apparaît pas !*

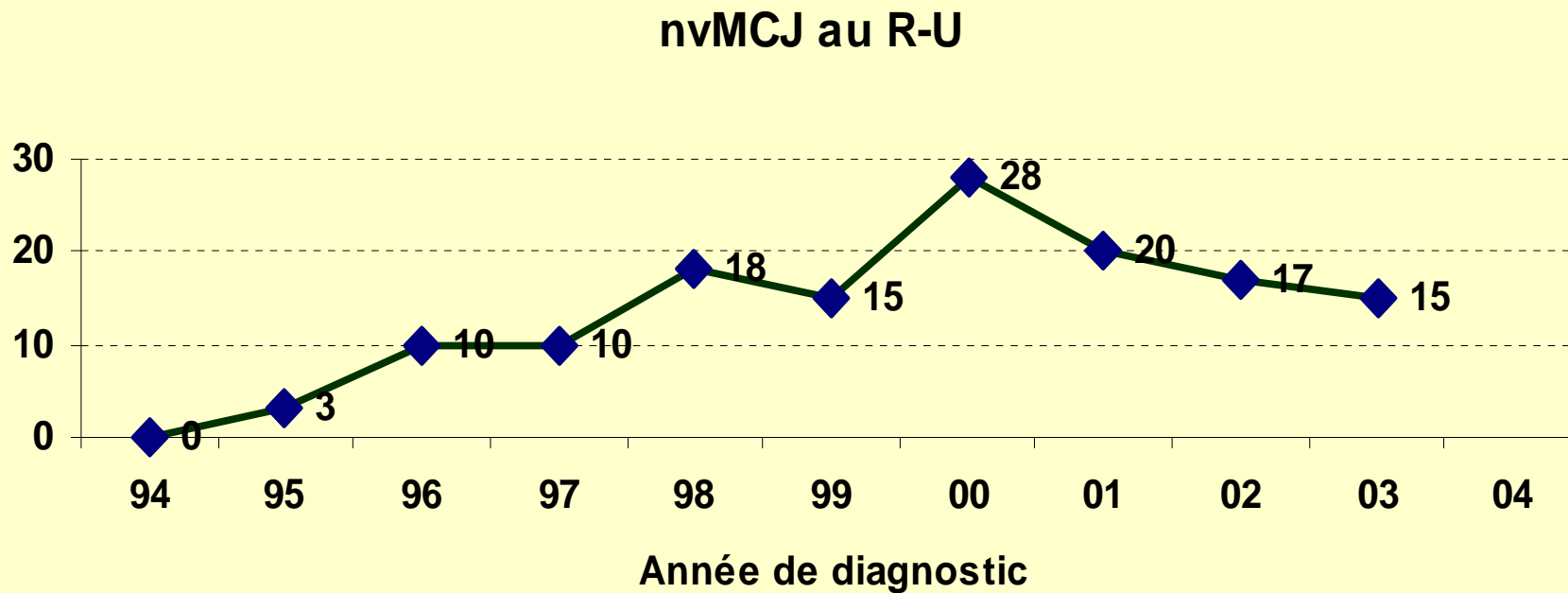
Epidémiologie nv.MCJ

5 cas dans le même village

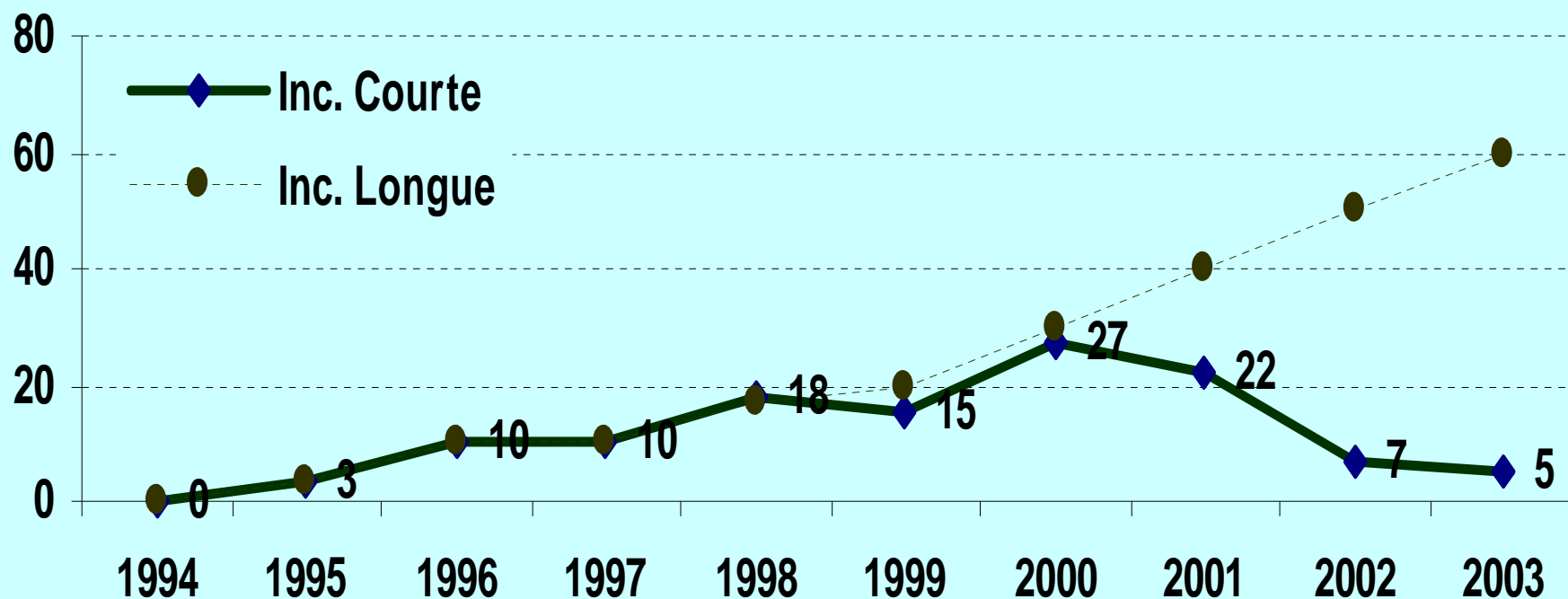
5) MCJ « nouveau variant » (nv-MCJ)

- Age plus jeune, formes cliniques ≠
- Délai de décès plus court
- Point fin 2003 au R-U
 - 136 cas connus en tout

Par consommation
de viande bovine
atteinte
(hypothèse dès 1996)

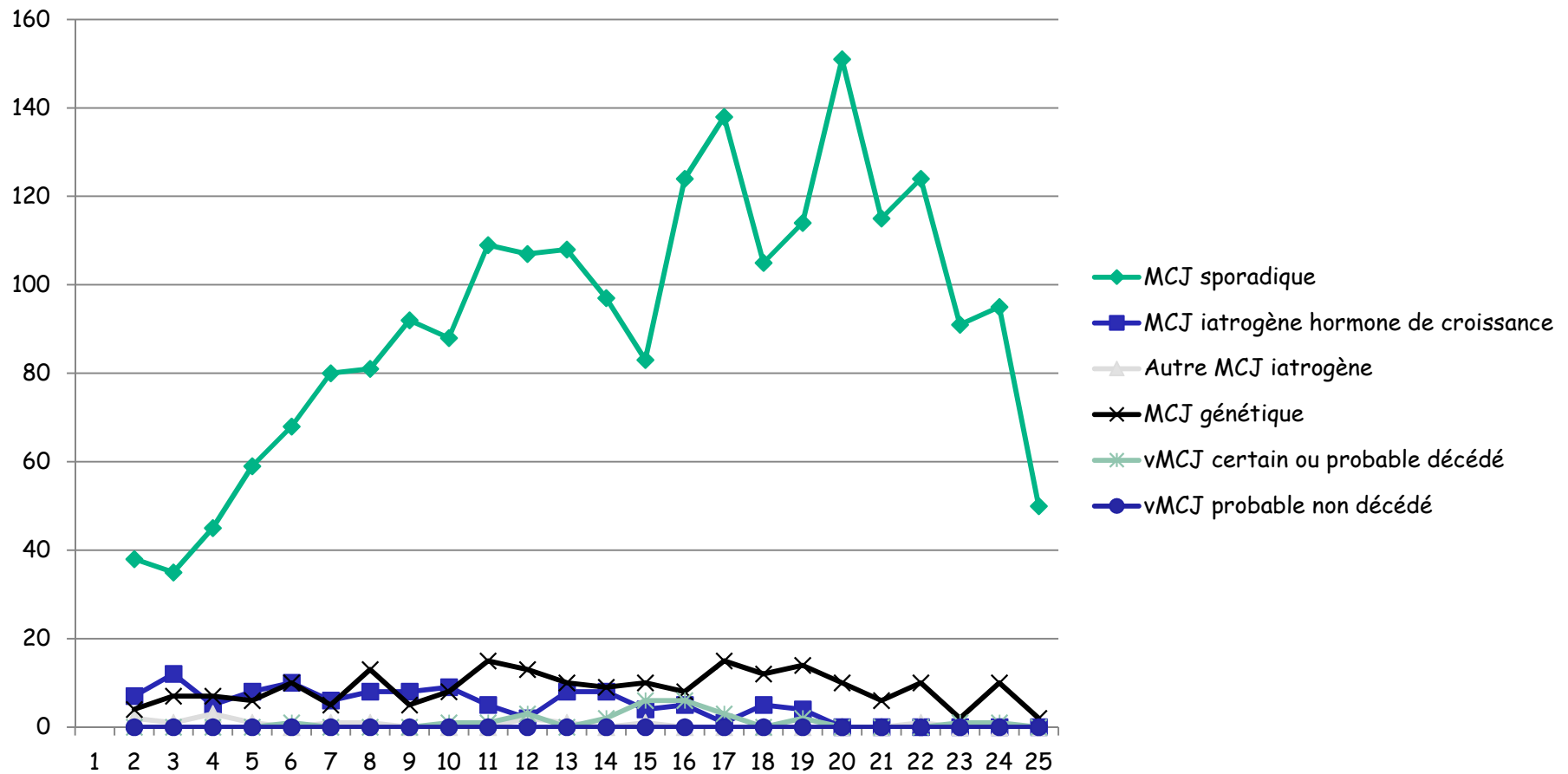


Modèle du nombre de cas de n-MCJ en GB (Branger)



Modélisation en fonction de l'année : 113 cas cumulatifs prévus
 $n = 0,006 t^2 + 0,58 t$

Epidémiologie



Transmission nosocomiale

Lancet 1998 : 405 MCJ versu 405 témoins
- pas de facteurs chirurgicaux retrouvés

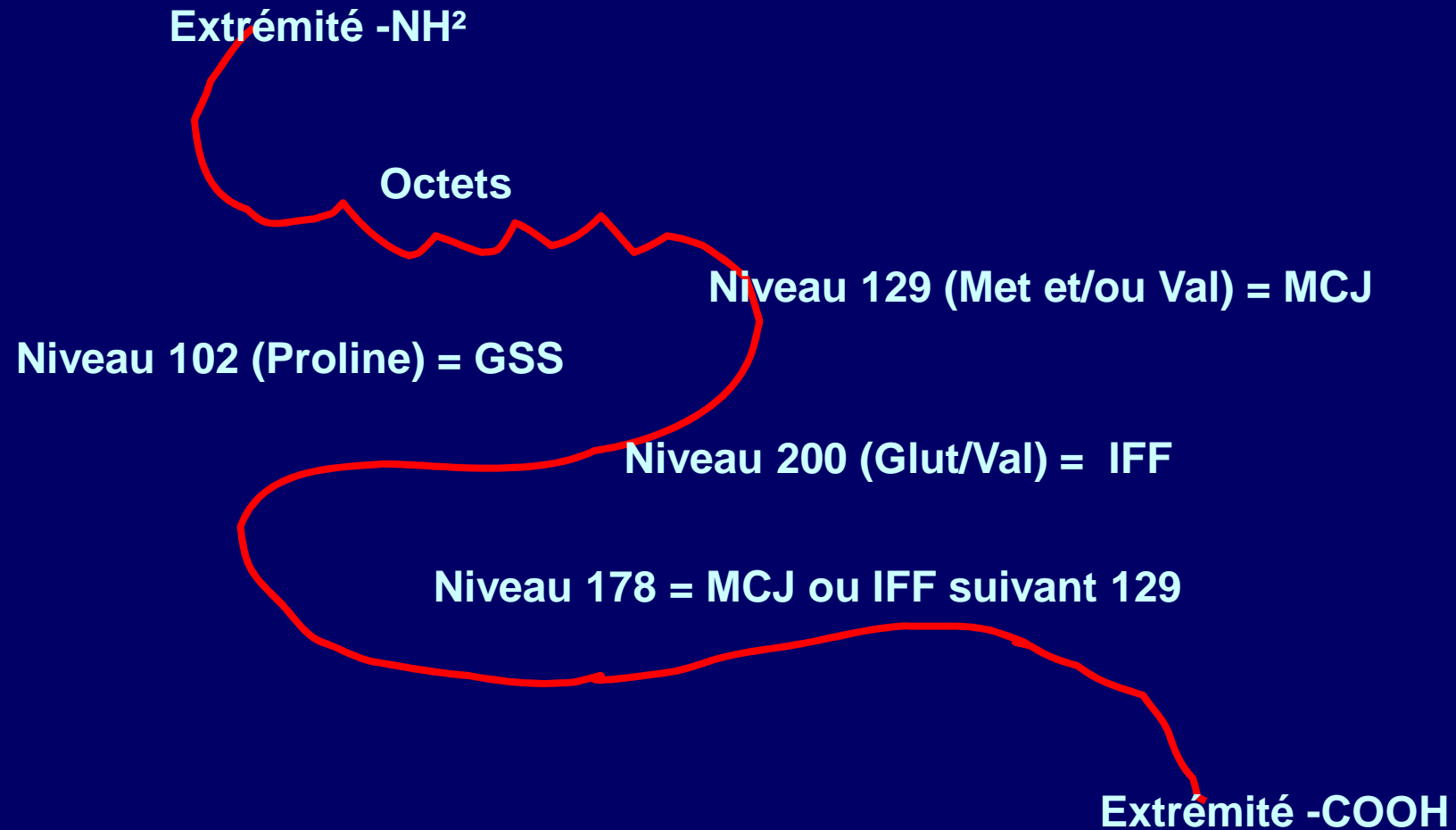
6) Certaine mais rare

- Cas professionnels
- Cas avec l'hormone de croissance
- Par l'intermédiaire de tissus atteints ou de matériels

III Nature de l'agent de la MCJ

1982 Prusiner découvre la particule infectante

La PrP à 253 acides aminés



Nature de l'agent de la MCJ

- Protéine PrP infectieuse (cerveau)
- Transmission
 - par voie orale (nv MCJ)
 - par un instrument mal décontaminé
 - par produits d'origine humaine
- Aucun traitement actuellement
- Notion de charge infectante (25 mg/ 4 log)
- Inactivation ?

Le vecteur = la PrP elle-même ?

→ Prion ou ATNC

- Taille 15 à 40 nm
- Pas un virus
- Hydrophobe
- Sensible à la chaleur à 134° pendant 18 mn
- Sensible à la soude et à l'eau de Javel
- Insensible aux rayonnements ionisants, aux désinfectants..

→ Jusqu'à maintenant

- Barrière d'espèce
- Lien homme - animal connu en injection intra-cérébrale
- Par l'alimentation : c'est probable

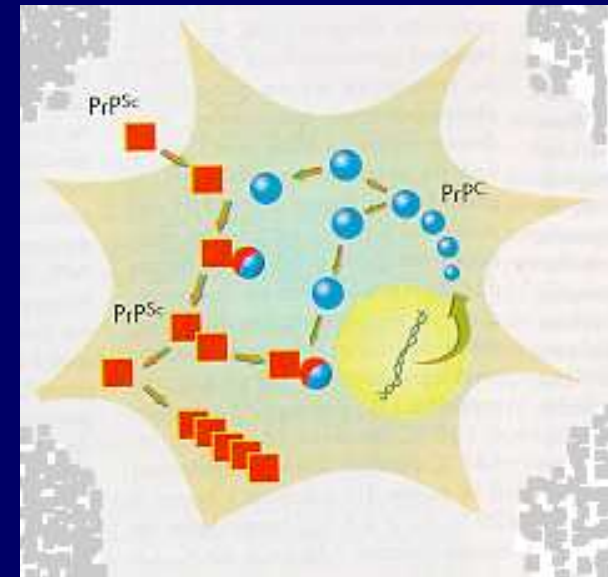
Mécanisme : la PrPc normale

→ Substance

- Normale dans les cellules cérébrales
- Protéine dont on ignore la fonction ? Facilitation synaptique ?
- Destruction dans le neurone normal en quelques heures
- Par une protéinase

→ Se transforme en cas de contact avec un vecteur: une PrP anormale ?

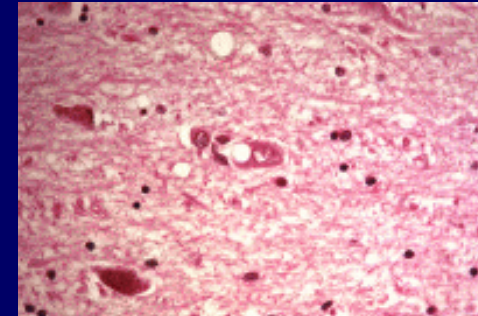
*L'introduction
d'une protéine
anormale
rend la protéine
normale anormale*



La PrP anormale

→ Isoforme anormale

- Pas de destruction dans la cellule
- Accumulation et mort cellulaire à terme
- Anomalies spongiformes en ana-path
- Résistance à la protéinase
- Structure particulière avec des feuillets particuliers



→ Gène sur le chromosome 20

- Codon 129 qui fabrique la protéine normale et anormale
- Les gènes de la protéine anormale sont homozygotes
- Sensibilité génétique +++ (formes familiales)

**Pas de réaction
inflammatoire**

Théorie protéine-prion (Prusiner)
- de proche en proche
- par une protéine chaperonne

Théorie virale pas abandonnée ?

IV CLINIQUE

Les Signes cliniques

→ MCJ formes Classiques: sporadique la plus fréquente, L 'histoire de cette maladie a été élucidée par Gajdusek (Australie) prix Nobel de médecine en 76

- âge moyen 65 ans
- ataxie myoclonies
- tableau caractéristique stéréotypé
- instabilité de la marche
- ataxie
- tremblements (kuru en langue locale)
- troubles de la mémoire
- altération du comportement
- démence...
- état grabataire
- tracé ECG périodique
- durée d 'évolution < 1 an

→ MCJ iatrogènes = EST = très évolutive

- interventions neurochirurgicales
- greffe de dure-mère
- greffe de cornée
- hormone de croissance

Signes paracliniques

- Pas de signes inflammatoires
- Pas d'anomalie sanguine
 - Recherche dans les cellules nucléées de la PrP anormale
- LCR normal
 - sauf recherche spécifique
 - protéine 14.3.3 = protéines de la lyse cellulaire
 - Westren-Blot; SE = 57 à 96 %, Sp = 90 à 98 %
 - négative au début de la maladie
 - ↗ avec l'évolution de la maladie
 - énéolase neurone-spécifique
 - protéine S-100, protéine-tau : rapport qualité/prix insuffisant
 - 10 % des suspicions sont des cas prouvés (800 demandes / 80 cas ?)
- EEG, scanner, IRM
- Pas de test de dépistage chez l'homme vivant
 - sauf formes familiales avec le codon 129 : MM, MV, VV

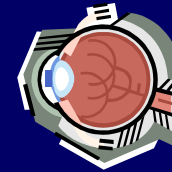
Diagnostic de certitude post-mortem

- Histologie
- Immunocytochimie
- Microscopie électronique sur tissu formolé
- PET-blot
- Biochimie de la Prp en Western-blot
 - Diagnostic de la forme : sporadique, GH ou n-MCJ
- Perspectives
 - Diagnostic LCR
 - Diagnostic sang : plasminogène ?

Les tissus à risques

→ Catégorie de haute infectiosité

- SNC et hypophyse, dure-mère, LCR
- Œil, nerf optique
- Muqueuse olfactive
- Organes lymphoïdes ==> rate, amygdales, carrefour aéro-digestif, intestin(plaques de Peyer) avec iléon, colon, rectum (*nv-MCJ*)



→ Contact avec ces tissus

- Effraction ou contact avec ulcération= très grand risque
- Un contact bref suffit

→ Déclaration obligatoire -
Suspensions de maladies de
Creutzfeldt-Jakob et autres
encéphalopathies subaiguës
spongiformes transmissibles
humaines

- 34

[illegible]

V Réglementation et application pratique de la Circulaire

Législation

- Réglementation : 77 textes depuis 1992 !
 - Surveillance
 - Médicaments à base de substances bovines ou humaines et cosmétiques
 - Greffes, Sang
 - Dispositifs médicaux et opérations funéraires
 - Aliments
 - Protection des travailleurs et environnement
 - Responsabilité des établissements de soins, des ministres
- 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. Circulaire n°100 du 11 décembre 1995
- Circulaire N°96/277 du 19 avril 1996 relative à la surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (regroupement et analyse des cas) → obligation de déclaration.
- **Circulaire DGS/DH n°138 Du 14/3/2001 relative aux p récautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d 'agents transmissibles non conventionnels**
- Circulaire DGS/DH n°139 Du 14/3/2001 relative à la prise en charge des personnes atteintes d'ESST
- Circulaire DHOS/E 2/DGS/SD 5 C n°2003-591 du 17 décembre 2003 relative aux modalités de traitement manuel pour la désinfection des endoscopes non autoclavables dans les lieux de soins
- **Instruction 1^{er} dec 2011**

Circulaire n°138 du 14 mars 2001

et Instruction 1^{er} dec 2011

✓Tient compte des **données de l'OMS (septembre 2000)**

→ Classification des tissus

→ Extraordinaire résistance des ATNC


→ Prend en compte le nouveau risque : nv-MJC


→ Présence de PrP^{nv} dans des tissus périphériques:

Amygdale, iléon, appendice, tissus lymphoïdes

Principe de précaution ?

NIVEAU DE RISQUE DE L'ACTE

- ✓ **ACTE NON À RISQUE :** 
 - ✓ pas de contact avec tissu considéré comme à risque infectieux (exemple : PTH)

- ✓ **ACTES A RISQUE :** 
 - Effraction (ou contact avec ulcération) ou contact avec des tissus considérés comme à risque infectieux même chez les patients sans caractéristique particulière

Liste des actes à risque nécessitant une procédure d'inactivation prion

→ Actes sur tissu haute infectiosité : SNC, œil, nerf optique

- Neurochirurgie y compris la hernie discale si brèche dure mère
- Ophtalmologie
- ORL invasive avec brèche de la dure mère
- Tissus olfactif

→ Actes sur tissus lymphoïdes

- Chirurgie digestive : intestin grêle, colon, rectum, appendice
- Endoscopie digestive haute et basse
- Amygdalectomie
- Intervention sur le carrefour aérodigestif
- Chirurgie générale si curage ganglionnaire

chez tous les patients

NIVEAU DE RISQUE DES PATIENTS

Evaluation du niveau de risque du patient

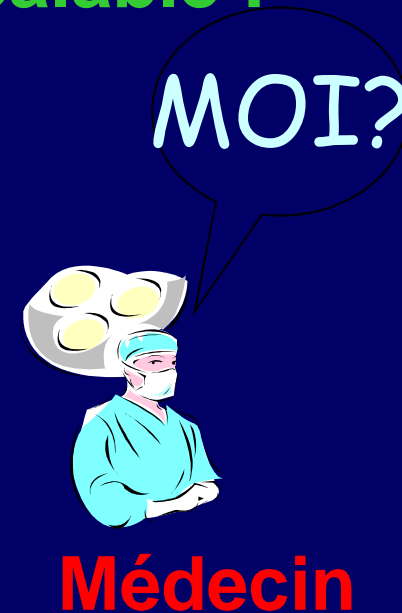
→ interrogatoire médical préalable :

→ QUI ?

→ COMMENT ?

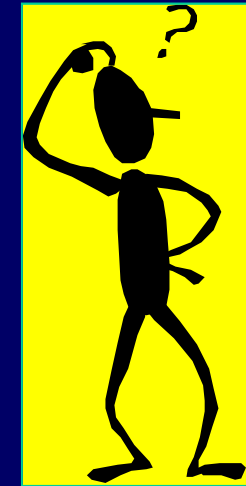
→ Où ?

Voir procédure
médicale



Procédures et produits d'inactivation

Techniques et modalités de traitement en cas de contact avec tissus infectieux



NETTOYAGE



INACTIVATION

Soude 1 N
Chlore 2%
Détergent
inactivant total

134° - 18 mn

DESINFECTION

STERILISATION

Produits et procédés inefficaces

Circulaire 138

- ✓ Chaleur sèche*
- ✓ Ethanol*
- ✓ Formaldehyde gazeux*
- ✓ Glutaraldéhyde*
- ✓ Soluté de formaldéhyde*
- ✓ Oxyde d'éthylène
- ✓ Peroxyde d'hydrogène
- ✓ Rayonnement ionisant, UV
- ✓ Soluté d'eau oxygénée ...

Produits et procédés d'efficacité maximale

+

- ✓ Immersion hypochlorite durant 1 heure + Autoclavage 134°C - 18 mn en autoclave à charge poreuse
- ✓ Immersion soude durant 1 heure + Autoclavage 134°C - 18 min en autoclave à charge poreuse
- ✓ Nettoyage avec Détergent inactivant Prionicide + Autoclavage 134°C - 18 min en autoclave à charge poreuse

-

double inactivation

Infectiosité résiduelle possible si la matière infectieuse a séchée

Précautions maximales

Actes à risque et **PATIENTS SUSPECTS OU ATTEINTS ESST**

- 2 nettoyages successifs inactivants
- séquestration matériel en attente diagnostic :

si confirmé ou ???

→ incinération

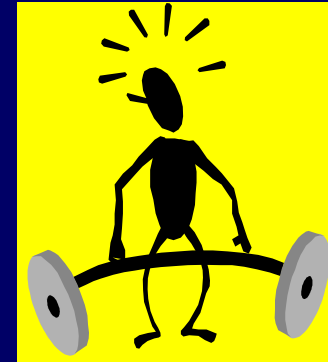
si infirmé

→ procédure d'inactivation et réutilisation

VI Application pratique à l'hôpital

→ Information

- personnel soignant
- médecins
- unités de stérilisation
- personnel des laboratoires
- administration



→ Diffusion des procédures CLIN

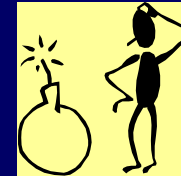
→ Fiche diagnostic pour évaluer le risque chez le patient pour les actes invasifs (site intranet)

→ Fiche de liaison pour le instruments pour la Stérilisation (refus de stériliser si pas de fiche renseignée)

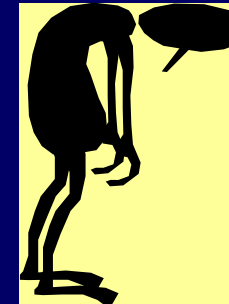
Conclusion

Difficultés d'application au quotidien

- Traçabilité doit pouvoir remonter sur 5 utilisations précédentes



- Absence de motivation réelle



- Nouvelle instruction 2011
 - Simplification Détergent prionicide ??
- Patient suspect ou atteint non rédhibitoire si acte non à risque (inactivation manuelle)
 - Introduction du risque Olfactif
- Notion de contact bref avec tissus à risque

Marche à suivre: chez un patient atteint ou suspect

- Éviter d'utiliser un matériel thermosensible pour pratiquer des examens
- Usage unique et destruction par incinération du matériel
- Tous les instruments thermoresistants subissent la stérilisation au cycle PRION
- Utilisation d 'alternative thérapeutique si le patient est suspect ou atteint
- En cas d'intervention à risque: le chirurgien doit prévenir oralement les équipes et la stérilisation
 - Isoler les instruments utilisés
 - Appliquer immédiatement la procédure d'inactivation

Conclusion

- Les connaissances progressent
 - développement d'un vaccin?
 - recherche d'un traitement ?
 - Modes de prévention
- Aspect réglementaire d'application pas toujours simple
- Le principe de précaution doit toujours rester en vigueur
- Beaucoup de questions restent posées
 - Quelles sont toutes les possibilités de transmission de l'agent à l'homme et les mécanismes ?
 - Les maladies à prions resteront-elles limitées à des maladies cérébrales ?
 - Les maladies à prions expliqueraient-elles d'autres pathologies ?

ETIQUETTE

FICHE DE LIAISON BLOC/STERILISATION


 Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

HÔPITAL

Date : Heure :

Service : UF :

Nom de l'intervention : N° de salle :

Nom de l'IBODE :

Nom de l'AS BLOC : Tél. :

Pré-désinfection

N° Bac Heure début Heure fin

N° Bac Heure début Heure fin

N° Bac Heure début Heure fin

N° Bac Heure début Heure fin

 Antenne :
Sté Timone :

Heure d'arrivée

 Nom de l'agent
de la Sté. :

 N°
Récept. :

A REMPLIR OBLIGATOIREMENT
Patient sans caractéristique particulière ☐Patient suspect ☐Patient avec facteur de risque ☐Patient atteint ☐Intervention sans risque ☐Intervention à risque ☐
 En fonction du niveau de risque de MJC, adapter le traitement des DM selon
la PAQ/STE/003 et PAQ/STE/010.

CONTENEURS / DM SATELLITES

	Lavage machine	Lavage manuel	Ultra - sons	Qté Départ	Qté Reçu	Laveur	Conditionné	Autoclave	Validation O/N	Qté retournée	Commentaire

OBSERVATIONS
NON-CONFORMITE : OUI ☐NON ☐Si oui, **REPLIR UNE FICHE** "Réparation" et l'agrafer à la fiche de liaison.

Heure de Retour : h min

Date de Retour : / /

 Nom de l'agent de la Sté. qui a
conditionné :

En savoir plus !

- INVS (institut de veille sanitaire
<http://www.invs.sante.fr/>)
- Cellule de référence MCJ Salpêtrière
PARIS tel: 0142162626