

Maladie de Creutzfeldt-Jakob  
PRIONS ET TRAITEMENT DES  
DISPOSITIFS MEDICAUX

# Législation

Réglementation : 77 textes depuis 1992 !

- 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 précautions 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 449 du 1<sup>er</sup> déc 2011**

# 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**

# Problématique

**Comment traiter les dispositifs médicaux  
potentiellement contaminés par l'agent de la  
maladie de Creutzfeldt-Jakob à l'hôpital ?  
(Agent natif ou nouveau variant)**

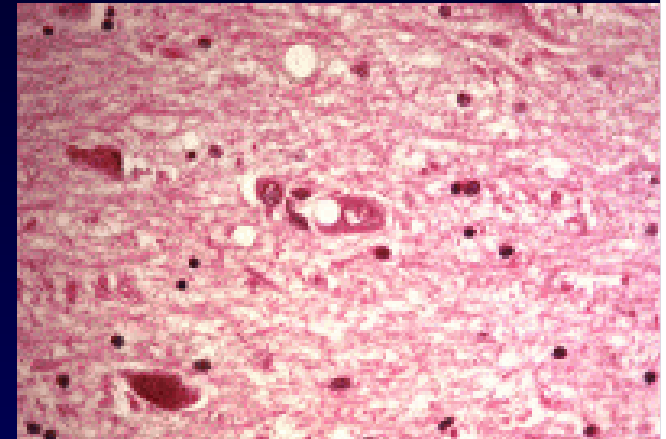
# Historique

Maladie qui revient au premier plan depuis 20 ans car recrudescence :

- 1982 Prusiner découvre la particule infectante (PRION)
- chez l'homme de la maladie (trt GH, PSL...)
- chez les bovidés: maladie de la vache folle années 2000
- Découverte du gène codant la prion-protéine sans ADN décelable dans les formes familiales

# Caractéristiques communes des différentes formes de la maladie

- **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 en Europe

- 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

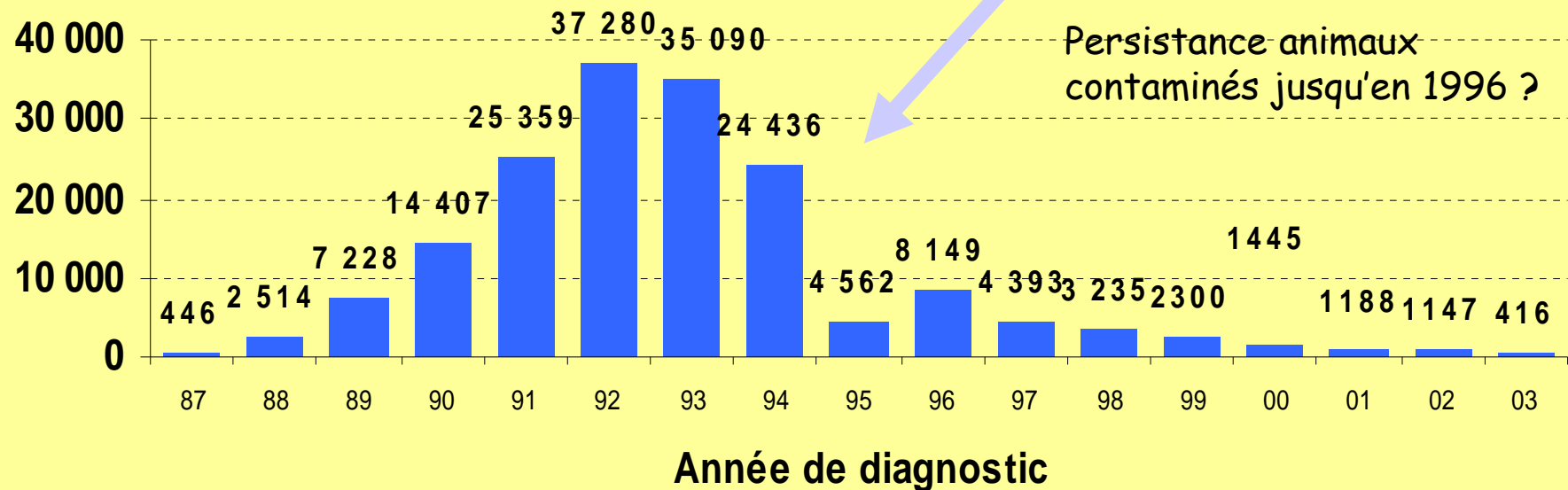


# Epidémiologie ESB GB

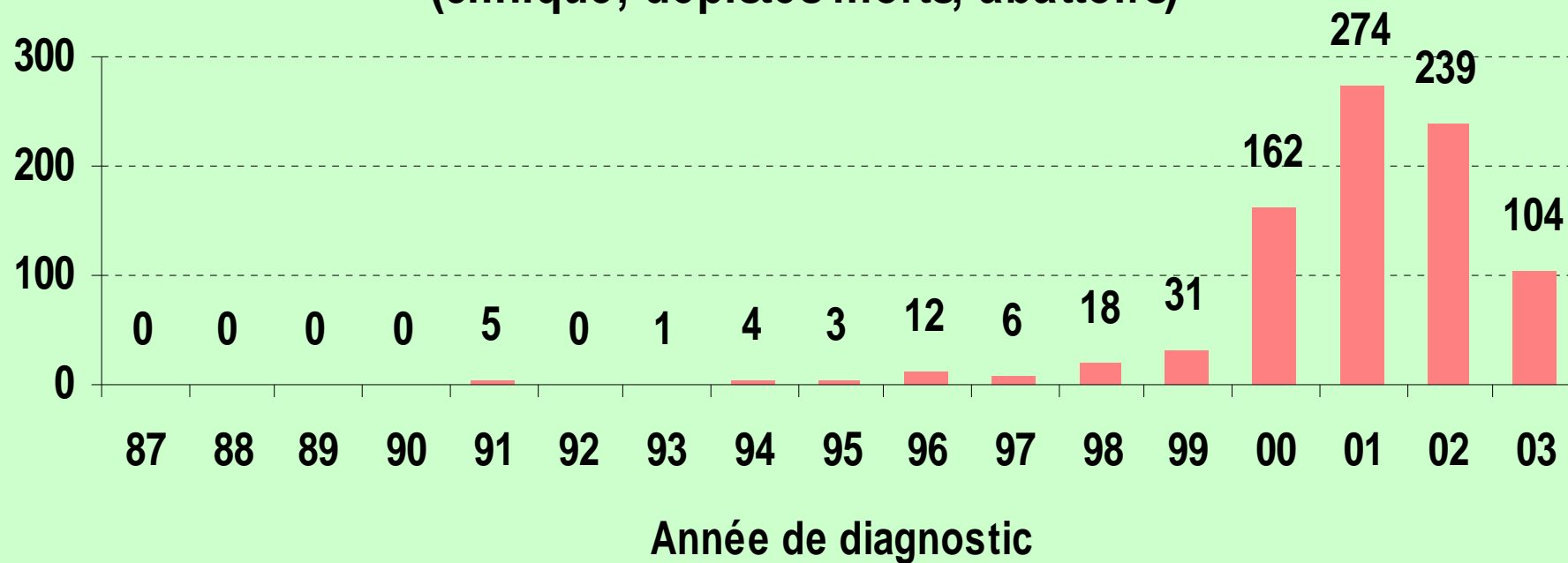
- Royaume-Uni
  - 183 595 cas relevés soit 14 %<sup>oo</sup> bovins

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

## 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: Alimentaire !

- 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

# MCJ Classique

## 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



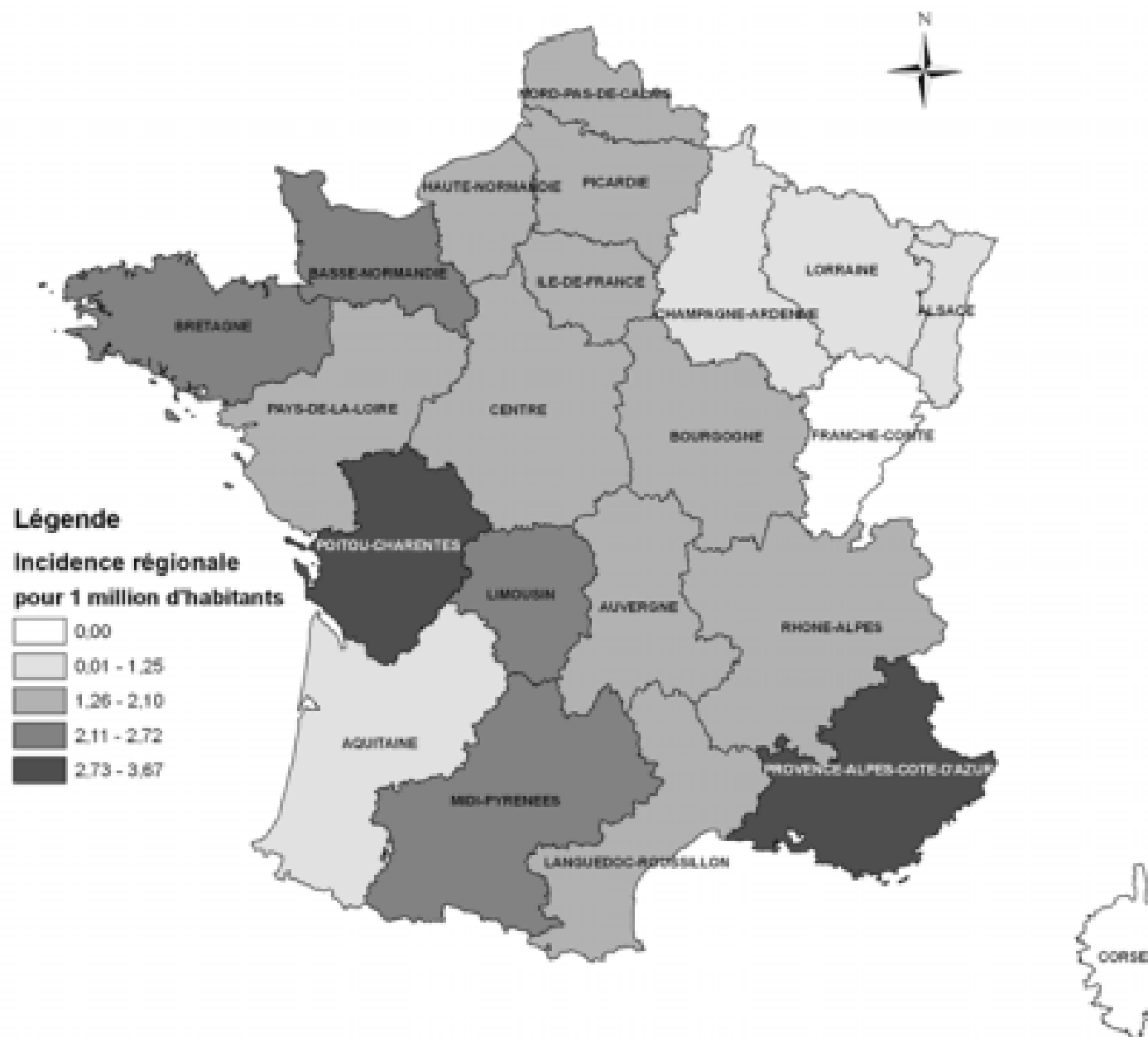
Dernier cas décédé en 1999  
avec arrêt de rites de cannibalisme depuis 1953 !

# MCJ iatrogènes

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

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



# Nouvelle Variante (nv.MCJ)

## Epidémiologie

- Royaume-Uni
  - Peu de cas à venir si :
    - durée incubation courte (5 ans)
    - passage à l'homme faible
    - sensibilité génétique faible
- France
  - de 6 cas tout dcd ?

63 cas au total au R-U

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



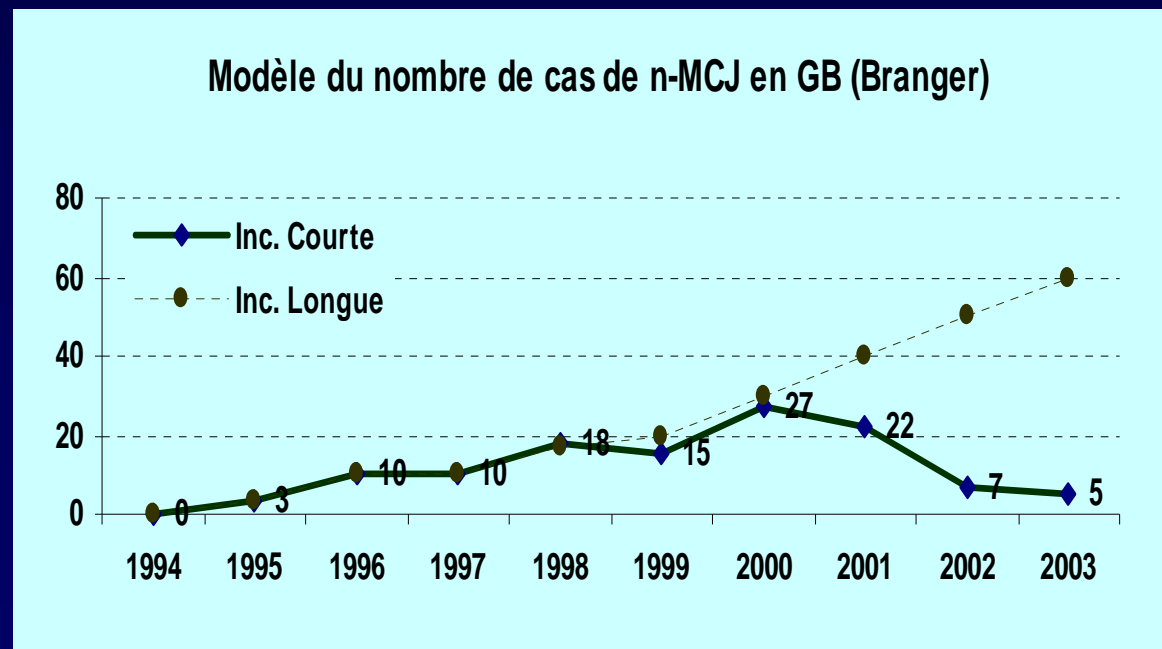
# Epidémiologie nv.MCJ (suite)

5 cas dans le même village

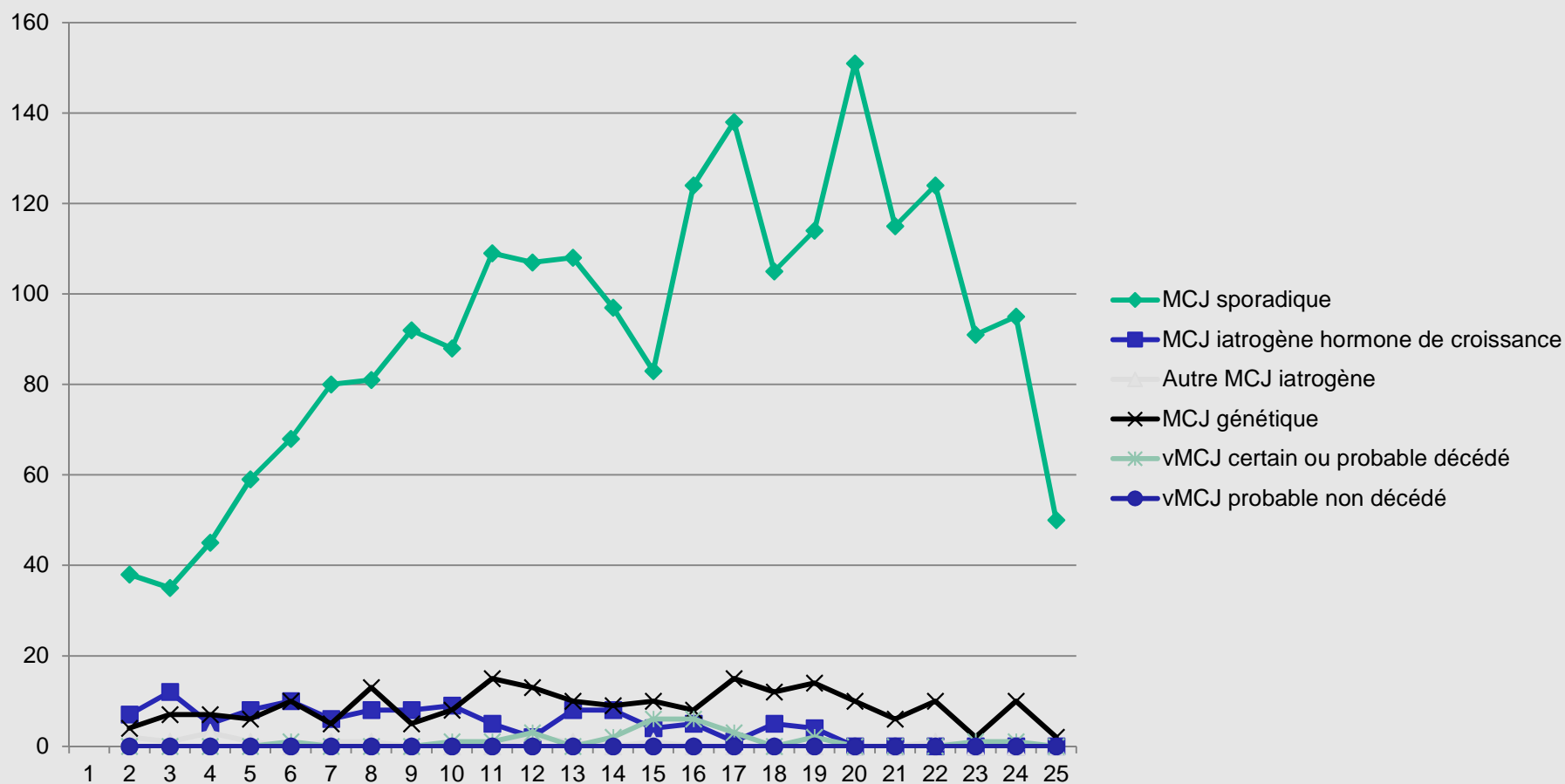
## 5) MCJ « nouveau variant » (nv-MCJ)

- 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)



# Epidémiologie en France



Année	Suspensions signalées	MCJ sporadique	MCJ iatrogène hormone de croissance	Autre MCJ iatrogène	MCJ génétique	vMCJ certain ou probable décédé	vMCJ probable non décédé	Total MCJ	
1992	71	38	7	2	4	0	0	51	
1993	63	35	12	1	7	0	0	55	
1994	90	45	5	3	7	0	0	60	
1995	112	59	8	1	6	0	0	74	
1996	200	68	10	0	10	1	0	89	
1997	296	80	6	1	5	0	0	92	
1998	457	81	8	1	13	0	0	103	
1999	589	92	8	0	5	0	0	105	
2000	823	88	9	0	8	1	0	106	
2001	1100	109	5	0	15	1	0	130	
2002	1044	107	2	2	13	3	0	127	
2003	1084	108	8	1	10	0	0	127	
2004	884	98	8	0	9	2	0	117	
2005	925	82	4	1	10	6	0	103	
2006	1314	124	5	0	8	6	0	143	
2007	1372	138	1	0	15	3	0	157	
2008	1475	105	5	0	12	0	0	122	
2009	1485	114	4	0	14	2	0	134	
2010	1614	151	0	0	10	0	0	161	
2011	1609	115	0	0	6	0	0	121	
2012	1693	131	0	1	11	0	0	143	
2013	1744	123	0	0	6	1	0	130	
2014	1721	150	0	0	16	1	0	167	
2015	1959	130	1	0	8	0	0	139	
2016	1952	136	0	0	12	0	0	148	
2017	2091	124	1	0	20	0	0	145	

# MCJ nosocomiale

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

## Certaine mais rare

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

Autres cas nosocomiaux

- 3 soins dentaires ?
- 4 transfusions ?

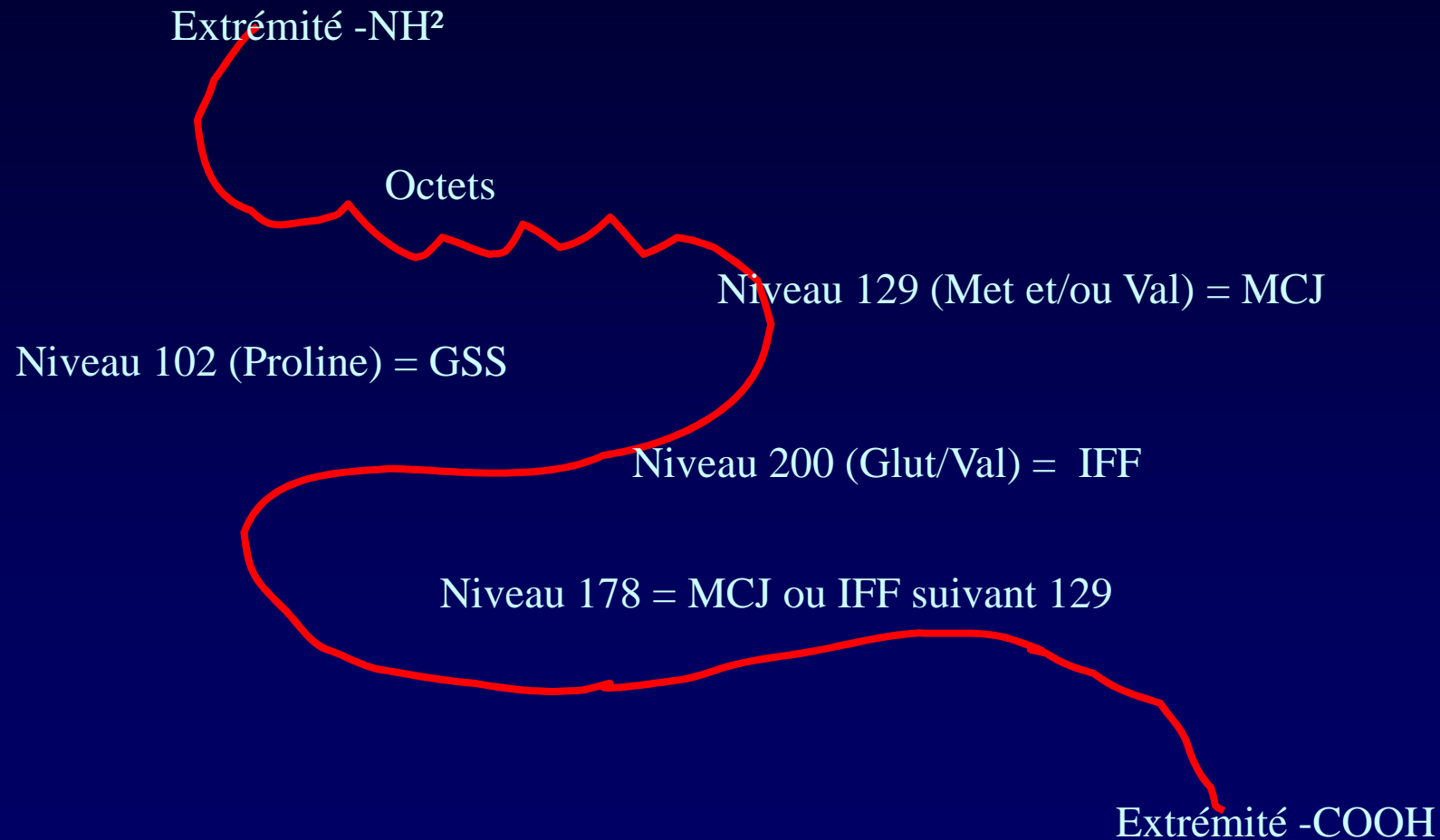
Cas professionnels

- 3 ana-path
- 1 neuro-chir

# Nature de l'agent de la MCJ

# Protéine de 253 Acides Aminés

1982 Prusiner découvre la particule infectante



# Nature de l'agent de la MCJ

- Protéine PrP infectieuse (tropisme SNC)
- 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 ?

# 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

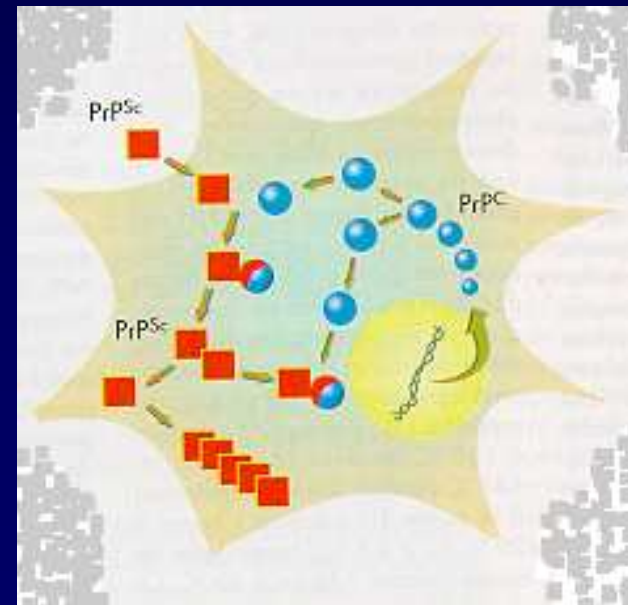


# Mécanisme : la PrPc normale

- Substance
  - Normale dans les cellules cérébrales
  - Protéine dont on ignore la fonction ? Facilitation synaptique ?
  - Destruction du 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*



# IV CLINIQUE

# 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
  - 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
    - éolase 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 ?

# Circulaire n°138 du 14 mars 2001 et Instruction 1<sup>er</sup> dec 2011

- Tient compte des **données de l'OMS**
- Classification des tissus
  - Extraordinaire résistance des ATNC
  - Prend en compte le nouveau risque : nv-MJC
  - Présence de PrP<sup>nv</sup> dans des tissus périphériques: Amygdale, iléon, appendice, tissus lymphoïdes ....

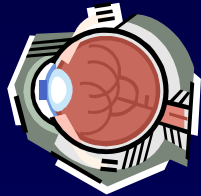
Principe de précaution ?

# Actes à risque vis-à-vis toutes les formes de EST (MCJ classiques)

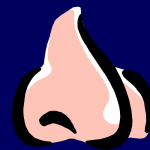
- Neurochirurgie (réanimation - blocs opératoires)



- Ophtalmologie



- ORL (muqueuse olfactive)



# Actes à risques vis-à-vis du MCJ-nv (Connaissances évolutives...)

➤ Chirurgie maxillo-faciale



➤ Odontologie



➤ Chirurgie Digestive





# Tissus à risques

## ➤ Catégorie de haute infectiosité

- SNC et hypophyse, dure-mère, gg spinal... LCR
- Œil: rétine, nerf optique (pas cataracte)
- ORL: sinus, amygdales, muqueuse olfactive
- Tissus digestifs: Organes lymphoïdes que si le patient est atteint ou suspect ==> Thymus, rate, 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

# OMS 2010

Localisation anatomique des tissus	EST humaines	
	v-MCJ	Autres EST humaines
Système nerveux central (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière	H	H
Liquide céphalo-rachidien	S	B
Œil		
Rétine/Nerf optique	H	H
Cornée	NT	B
Ganglion spinal	H	H
Ganglion trijumeau	H	H
Dure-mère	H	H
Muqueuse nasale olfactive	NT	H
Muqueuse nasale (hors muqueuse olfactive)	NT	S
Nerfs périphériques	B	B
Formations lymphoïdes organisées		
Rate	B	B
Ganglions lymphatiques	B	B
Amygdale	B	S
Appendice	B	S
Thymus	B	NT
Jéjunum, iléon, colon, caecum, rectum	B	S
Sang, leucocytes et plaquettes	B	S
Vaisseaux sanguins	B	B
Tissu musculo-squelettique	B	B
Rein	+/-	B
Poumon	S	B

# NIVEAU DE RISQUE DE L'ACTE INVASIF

## ✓ ACTE INVASIF NON À RISQUE :



- ✓ pas de contact avec tissu considéré comme à risque infectieux ( exemple : PTH)

## ✓ ACTES INVASIF A RISQUE :



- ➔ Effraction (ou contact avec ulcération) ou contact avec des tissus considérés comme à risque infectieux même chez les patients ni suspects ni atteints

# 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

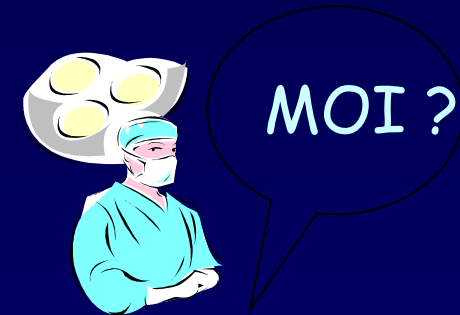
## Evaluation du niveau de risque du patient

→ interrogatoire médical préalable :

→ QUI ?

→ COMMENT ?

→ Où ?



Médecin

→ Voir procédure médicale

# Procédures et produits d'inactivation

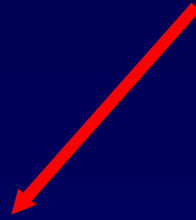
# Modalités de traitement en cas de contact avec tissus infectieux



NETTOYAGE



INACTIVATION



134° - 18 mn

DESINFECTION

STERILISATION

Soude 1 N

Chlore 2%

Détergent  
inactivant total

# 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
- Et séquestration matériel en attente diagnostic :
  - si confirmé ou ??? ➡ incinération
  - si infirmé ➡ procédure d'inactivation et réutilisation

# Procédures de prise en charge des DM potentiellement contaminés

Instruction 449 du 1<sup>er</sup> déc 2011

➡ Utilisation d'un détergent inactivant total

**Cycle autoclave obligatoire à 134°C pendant 18 Minutes  
+ Traitement prionicide**

Liste positive conforme au PSP de l'ANSM (protocole standard PRION)

- Alka 100
- Septocléan
- Actanios...
- Stérilisation basse température

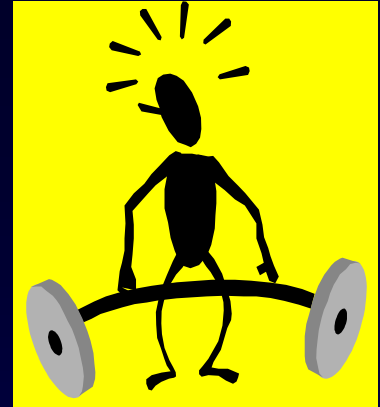
# MATÉRIEL NON STÉRILISABLE

<div>Niveau risque acte</div> <div>Niveau risque patient</div>	<div>Acte invasif à Risque vis-à-vis des ATNC</div>	<div>Autre acte invasif</div>
<div>Patient ni suspect ni atteint</div>	<div><u>Double nettoyage</u> Inactivation totale ou destruction + désinfection</div>	<div><u>Double nettoyage</u>  Désinfection</div>
<div>Patient <u>suspect</u> ou <u>atteint</u></div>	<div><u>Double nettoyage manuel</u> Inactiv. totale séquestration</div>	<div><u>Double nettoyage manuel</u> Inactiv. totale Désinfection</div>

# MATÉRIEL STÉRILISABLE:

<div> <div>Niveau risque acte</div> <div>Niveau risque patient</div> </div>	Acte invasif à Risque vis-à-vis des ATNC	Autre acte invasif
Patient ni suspect ni atteint	<b>Nettoyage</b> <b>Inactivant total</b> <b>Stérilisation 134°C - 18 min</b>	<b>Nettoyage</b> <b>Stérilisation 134°C – 18 min</b>
Patient <u>suspect</u> ou <u>atteint</u>	<u><b>Double nettoyage manuel</b></u> <b>Inactivant total + soude séquestration</b>	<u><b>Nettoyage manuel</b></u> <b>Inactivant total</b> <b>Stérilisation 134°C – 18 min</b>

# Application pratique



- Privilégier l'usage unique si ACTE à RISQUE
- Information aux acteurs hospitaliers
- 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)

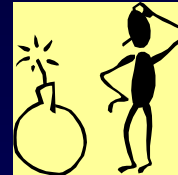
## Marche à suivre: chez un patient atteint ou suspect

- 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

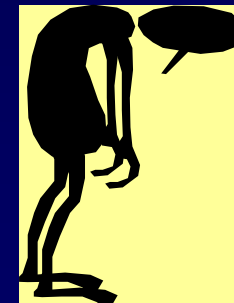
# Conclusion

## Difficultés d'application au quotidien

- Traçabilité doit pouvoir remonter sur 5 utilisations précédentes



- Absence de motivation réelle mais il faut appliquer la réglementation !






# 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 ?

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

[illegible]

 <b>FICHE DE TRACABILITE BLOC / STERILISATION</b>		N° de réception				
Hôpital :	Date :	Coffre Atteinte patient				
Service :	Intervention :					
Spécialité :	Anesthésiste :					
UF :	Chirurgien :					
Tél :	COBIBODEIADE :					
<b>PREDERPECTION</b> Heure de début :      Heure de fin :		<b>EVALUATION DU RISQUE D'EST</b> Patient non suspect et acte sans risque (procédure standard) : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patient non suspect et acte à risque (inoculation locale et lésion) : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patient suspect et acte sans risque (inoculation totale manuelle) : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patient suspect et acte à risque (inoculation totale) : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
Nom et qualité :		Fiche de de déprégnage (CLIN PE 04.02.03)				
<b>LISTE DES DISPOSITIFS MEDICAUX A STERILISER</b>						
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement
Coffre contre déprégnage ou contre le BSE du patient	Décontaminé	Longue durée	Ultrason	N°Taux	N°Inoc	Controle conditionnement

Sterilisation Centrale PFL - UF 6022

## En savoir plus !

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