

Maladie de Creutzfeldt-Jakob PRIONS ET TRAITEMENT DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Législation

Réglementation : 78 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^{er} déc 2011**

Définitions

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

3

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)**

4

Historique

Les premiers cas ont été décrits par Creutzfeldt, en 1920 et Jakob, en 1921.

Maladie était revenue au premier plan il y a 25 ans car recrudescence :

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

5

Définition

- Ce sont des maladies d'évolution progressive qui touchent le cerveau :
- Maladies neurodégénératives qui se traduisent par une démence
- Ce sont des maladies rares :
1,5 cas par million d'habitants / an
- Elles font partie du groupe des encéphalopathies spongiformes ou maladies à prions :
Le prion est la forme pathologique d'une glycoprotéine qui existe dans le cerveau de l'homme. Cette protéine existe sous une forme normale, PrPc, et sous une forme pathologique, PrPres, en cas de maladie.

6

Les formes

- Les MCJ ne se résument pas à la forme « variante » liée à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou « maladie de la vache folle ».

On les classe, en fonction de leur mode de transmission, en 3 formes :

- Forme sporadique (c'est-à-dire aléatoire),
- Formes héréditaires (c'est-à-dire : MCJ génétique, syndrome de Gertsmann-Straussler-Scheinker, Insomnie Fatale Familiale),
- Formes acquises (c'est-à-dire apportées par l'environnement extérieur : kuru, formes iatrogènes, variante de la MCJ).

7

Formes caractéristiques	MCJ Sporadique	MCJ Héréditaire	MCJ Acquises		
			Iatrogènes	Variante	Kuru
Fréquence	80 %	10 %	10 %	< 1 %	0
Transmission	aléatoire	héréditaire	traitement	alimentation	cannibalisme
Age au début de la maladie	~ 65 ans	~ 52 ans	~ 30 ans	~ 28 ans	variable
Evolution de la maladie	6 mois	jusqu'à 10 ans	16 mois	18 mois	14 mois

8

La maladie chez l'animal

9

Epidémiologie de l'ESB Chez l'animal en Europe

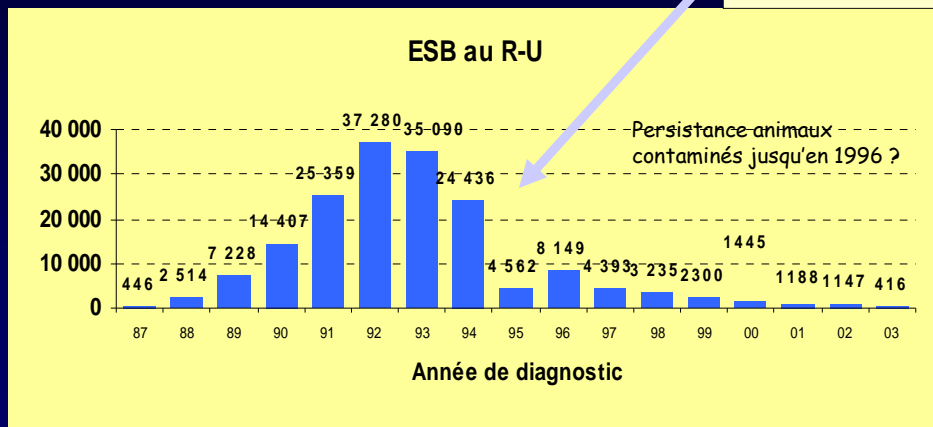
- France : 859 cas depuis le premier cas de 1991
 - 322 cas cliniques chez l'animal reconnus atteints
 - 104 cas en 2003
- Suisse : 447 cas
- Espagne : 325 cas
- Allemagne : 283 cas
- Belgique : 114 cas
- Italie : 111 cas
- GB = **180 237 cas**
- Irlande = 2 073 cas

Total = 183 595 cas

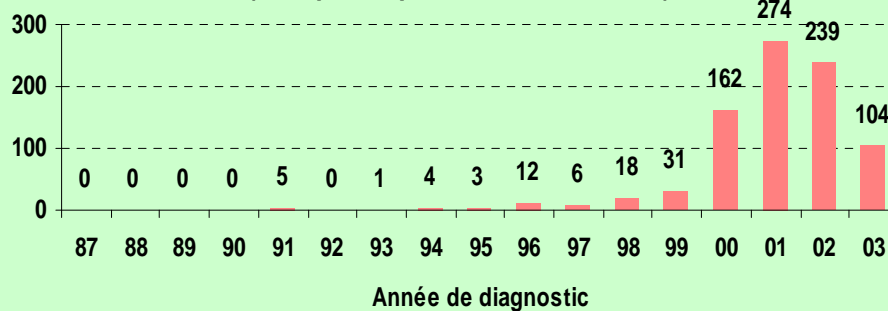
Epidémiologie ESB GB

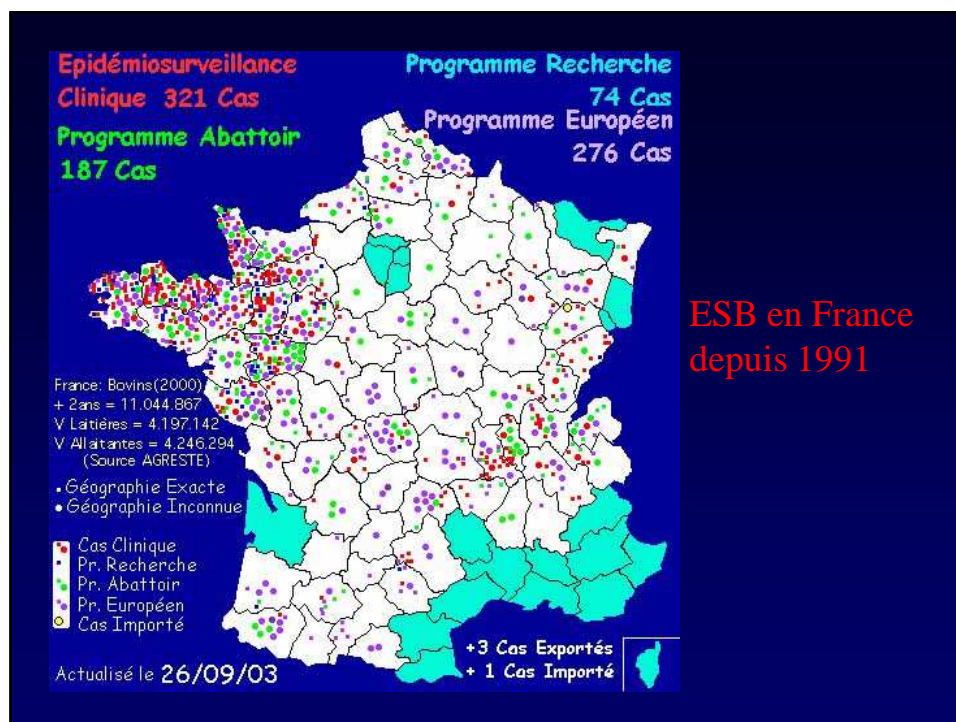
- Royaume-Uni
 - 183 595 cas relevés soit 14 ‰ bovins

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



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





La maladie chez l'homme

15

FORME CLASSIQUE

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.

- 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.

16

FORMES CLASSIQUES

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 !

17

FORMES IATROGENES

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
- Soins dentaires: 3 cas
- Transfusion: 4 cas

18

FORME ALIMENTAIRE Nouvelle Variante (nv.MCJ)

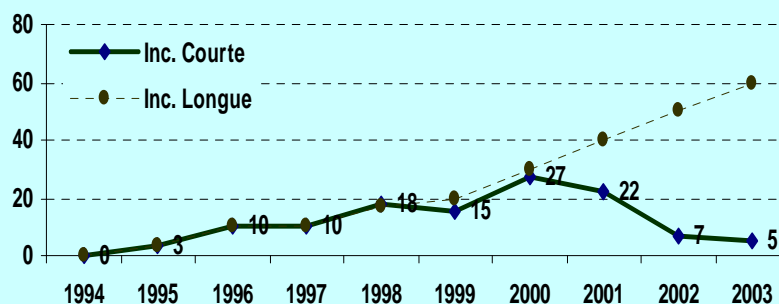
→ Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob: Alimentaire

- 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.

19

FORMES ALIMENTAIRES Surtout en GB

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



nv.MCJ (suite)

- Age plus jeune, formes cliniques \neq
- Délai de décès plus court
 - durée incubation courte (5 ans)
 - passage à l'homme faible
 - sensibilité génétique faible
- Point fin 2003 au R-U
 - 136 cas connus en tout

5 cas dans le même village

Par consommation de viande bovine atteinte (hypothèse dès 1996)



21

Cas Professionnels

Certaine mais rare

- Quelques cas professionnels
- Par l'intermédiaire de tissus atteints ou de matériels

Cas professionnels

- 3 ana-path
- 1 neuro-chir

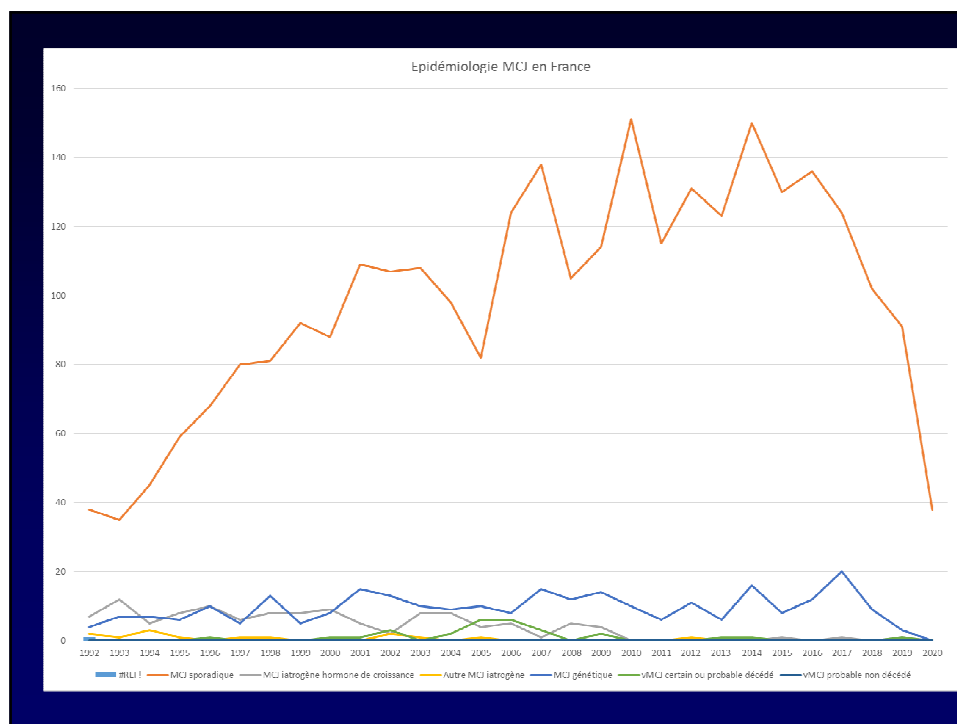
22

Aujourd'hui qu'en est-il en France ?

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

Légende
Incidence régionale
pour 1 million d'habitants

0.00
0.01 - 1.25
1.26 - 2.10
2.11 - 2.72
2.73 - 3.67

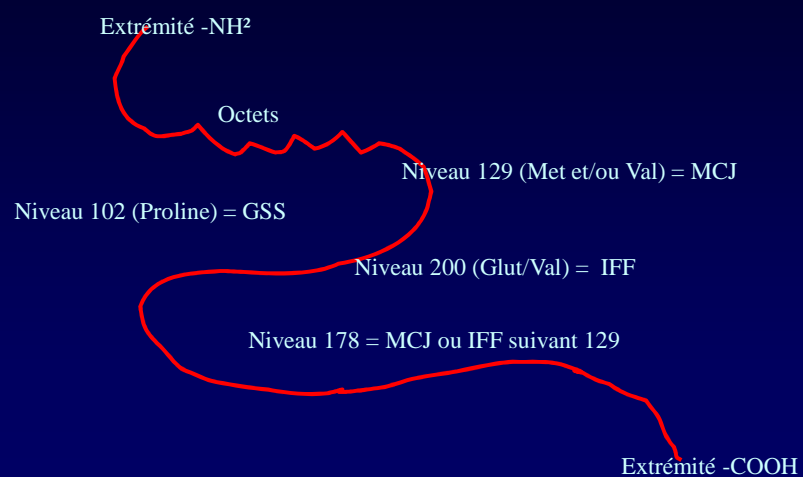


Année	Suspensions signalées	MCJ sporadique	MCJ iatrogène hormone de croissance	Autre MCJ iatrogène	MCJ génétique	vMCJ certain ou probable décédé	vMCJ probable non décédé	Total MCJ	
1992	71	38	7	2	4	0	0	51	
1993	63	35	12	1	7	0	0	55	
1994	90	45	5	3	7	0	0	60	
1995	112	59	8	1	6	0	0	74	
1996	200	68	10	0	10	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	
2018	2026	100	0	0	0	0	0	110	
2019	2026	100	0	0	0	0	0	110	

Nature de l'agent de la MCJ

27

1982 Prusiner découvre la particule infectante
= Protéine de 253 Acides Aminés



28

Nature de l'agent de la MCJ

- Prion ou ATNC
 - Protéine PrP infectieuse (tropisme SNC)
 - 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
 - Plus de Barrière d'espèce
 - Lien homme - animal connu en injection intra-cérébrale
 - Par l'alimentation

29

Nature de l'agent de la MCJ

- Transmission
 - par voie orale (nv MCJ)
 - par un instrument non inactivé
 - par produits d'origine humaine
- Aucun traitement actuellement
- Notion de charge infectante (25 mg/ 4 log)

30

IV CLINIQUE

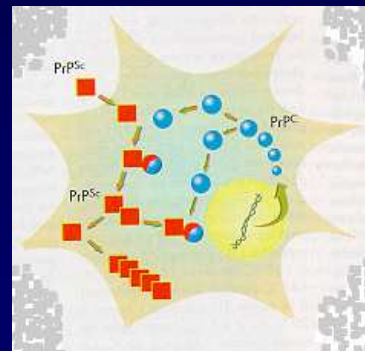
31

Mécanisme d'action PrPc normale

- Normale dans les cellules cérébrales
- Protéine dont on ignore la fonction ? Facilitation synaptique ?
- Destruction du neurone normal en quelques heures par une protéinase qui ne se fait plus si infection par l'agent MCJ

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

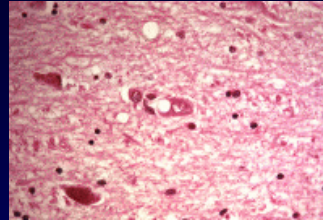
*L'introduction
d'une protéine
anormale
rend la protéine
normale anormale*



32

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



33

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

34

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
 - Western-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

35

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 ?

36

Circulaire n°138 du 14 mars 2001 et Instruction 1^{er} 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^{nv} dans des tissus périphériques: Amygdale, iléon, appendice, tissus lymphoïdes

Principe de précaution ?

37

Mise à jour de l'infectiosité OMS 2010

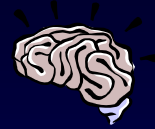
Localisation anatomique des tissus	EST humaines	
	v-MCJ	Autres EST humaines
Système nerveux central (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière	H	H
Liquide céphalo-rachidien	S	B
Œil		
Rétine/Nerf optique	H	H
Cornée	NT	B
Ganglion spinal	H	H
Ganglion trijumeau	H	H
Dure-mère	H	H
Muqueuse nasale olfactive	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

38

TISSUS A RISQUE

Un contact bref suffit !

- SNC : Hypophyse, Dure-mère- gg spinal-Trijumeau



- Ophtalmologie: Rétine -Nerf Optique

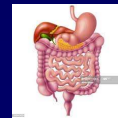


- ORL : muqueuse olfactive, sinus



- 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*)

39



ACTES A RISQUE

(Connaissances évolutives...)

1. Pour tous les patients
 1. Actes de neurochirurgie sauf Rachis
 2. Actes de chirurgie ophtalmo sur nerf optique et rétine
 3. Chirurgie ou endoscopie ORL touchant la muqueuse olfactive
2. Patient atteint ou suspect de la forme du nouveau variant
 1. Actes chirurgicaux et contact avec une formation lymphoïde et intubation ou utilisation d'un masque laryngé
 2. Endoscopies ou échographies du carrefour aéro-digestif
 3. Endoscopies par voie rectale



40



NIVEAU DE RISQUE DES PATIENTS

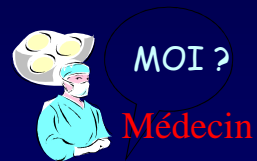
Evaluation du niveau de risque du patient

→ interrogatoire médical préalable :

→ QUI ?

→ COMMENT ?

→ Où ?



→ Voir procédure médicale CLIN

41

Procédures et produits d'inactivation

42

Patient ni cliniquement suspects ni atteints d'EST

- 1) Patient sans caractéristique particulière
- 2) Patients avec facteur de risque individuel
 - 1) Trt par hormone de croissance humaine
 - 2) Greffe de dure-mère
 - 3) Antécédents dans la famille (génétique)

43

Patient Suspect ou Atteints d'ESST

Diagnostic d'ESST (MCJ ou MCJ-nv): Apparition récente et d'évolution progressive

- **Un signe clinique neurologique**: myoclonie, troubles visuels, troubles cerebelleux, troubles pyramidaux, ataxie, chorée, dystonie, syndrome douloureux persistants, épilepsie, mutisme akinétique)
- **Trouble intellectuels**: ralentissement psychomoteur, démence, dépression, anxiété, apathie, délire après élimination des autres causes.

44

Modalités de traitement en cas de contact avec tissus infectieux

Soude 1 N

Chlore 2%

Détergent
inactivant total

NETTOYAGE

INACTIVATION

DESINFECTION

STERILISATION

134° - 18 mn



45

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 ...

46

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

47

Précautions maximales

Actes à risque et PATIENTS SUSPECTS OU ATTEINTS ESST

- 2 nettoyages manuels successifs inactivants
- Et séquestration du matériel en attente diagnostic :
 - si confirmé ou ??? → incinération à 800°C avec pyrolyse et combustion.
 - si infirmé → procédure d'inactivation et réutilisation

48

Procédures de prise en charge des DM potentiellement contaminés
Instruction 449 du 1^{er} 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
- Septoclean
- Actanios...
- Stérilisation basse température



MATÉRIEL NON STÉRILISABLE

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

50

MATÉRIEL STÉRILISABLE:

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

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 en amont les équipes** et la stérilisation
 - Isoler les instruments utilisés
 - Appliquer immédiatement la procédure d'inactivation

Maladie à Déclaration Obligatoire ARS

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

Formule de déclaration obligatoire de suspicion de maladie à déclaration obligatoire (MDO). Le formulaire est divisé en plusieurs sections : 1. Informations générales (Nom, Prénom, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 2. Informations sur le patient (Nom, Prénom, Date de naissance, Sexe, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 3. Informations sur le médecin (Nom, Prénom, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 4. Informations sur la maladie (Nom de la maladie, Date de début des symptômes, Date de diagnostic, Date de déclaration). 5. Informations sur la déclaration (Date de déclaration, Nom du déclarant, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 6. Informations sur la déclaration (Date de déclaration, Nom du déclarant, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail).

Formule de déclaration obligatoire de suspicion de maladie à déclaration obligatoire (MDO). Le formulaire est divisé en plusieurs sections : 1. Informations générales (Nom, Prénom, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 2. Informations sur le patient (Nom, Prénom, Date de naissance, Sexe, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 3. Informations sur le médecin (Nom, Prénom, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 4. Informations sur la maladie (Nom de la maladie, Date de début des symptômes, Date de diagnostic, Date de déclaration). 5. Informations sur la déclaration (Date de déclaration, Nom du déclarant, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail). 6. Informations sur la déclaration (Date de déclaration, Nom du déclarant, Adresse, Téléphone, Fax, E-mail).

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