



Prévention du risque prion

Jean-Philippe Brandel

INSERM UMR-S 1127

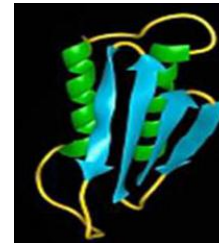
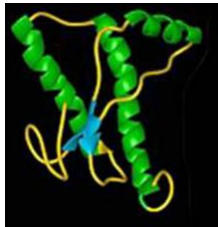
Réseau national de surveillance des MCJ et maladies apparentées

Cellule nationale de référence des MCJ

La Salpêtrière

Caractéristiques générales des maladies à prions ou ESST

- Maladies neurodégénératives humaines et animales
- Période d'incubation longue et asymptomatique
- Lésions essentiellement confinées au SNC
- PrP^c accumulée sous forme mal repliée : PrP^{sc}



- Toutes expérimentalement transmissibles
 - Rongeurs (souris, hamsters, ...)
 - Primates non humains



ESST humaines et animales



vMCJ (233 cas)

Kuru

MCJ sporadiques 85-90%

Formes génétiques 10%

MCJ iatrogènes



Les différentes ESST humaines

Ce sont des maladies rares : **environ 2 cas / million**

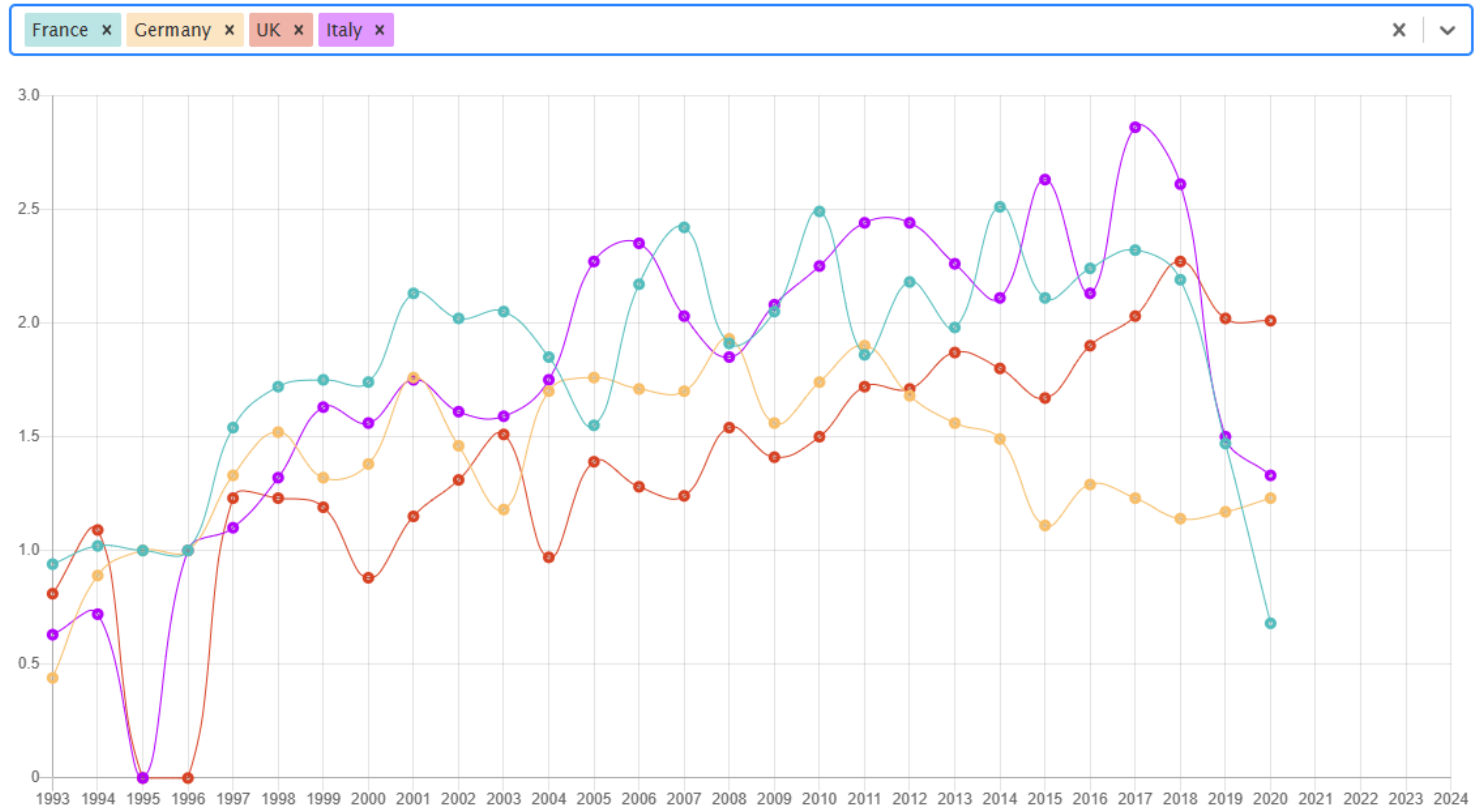
- MCJ sporadique >85%
- ESST génétiques 10-15%
(MCJ génétiques, SGSS, IFF)
- MCJ iatrogènes très rares
(GH, DM, stéréotaxie)

- vMCJ : **233 cas dans le monde**
178 cas au RU, **29** en France, **5** en Espagne, **4** en Irlande et aux USA, **3** aux Pays-Bas et en Italie, **2** au Portugal et au Canada, **1** en Arabie-Saoudite, Japon et Taiwan



Cas sporadiques

All CJD (excluding vCJD): Annual Mortality Rates Per Million



Plutôt 2 cas/million

En France environ 150 cas/an

Variation d'une année sur l'autre



Cas iatrogènes

Les greffes de cornée

- 2 cas avec un rapport de cause à effet probable
 - MCJ certaine 18 mois après une greffe provenant d'un donneur décédé d'une MCJ sporadique certaine (*Duffy et al., 1974*)
 - MCJ probable après 2 greffes de cornée (30 ans et 13 ans avant le début des signes), cornée transplantée 30 ans avant provenait d'un donneur décédé de MCJ certaine (*Heckmann et al., 1997*)
- 2 cas avec un rapport de cause à effet discutable (pas de renseignement sur le donneur)
 - MCJ certaine 15 mois après une greffe (*Uchiyama et al., 1994*)
 - MCJ certaine chez un patient ayant eu 3 greffes de cornée (*Rabinstein et al., 2002*)

Les cas neurochirurgicaux

■ Electrodes de stéréotaxie

- 2 cas de MCJ certaine chez des patients de 23 et 17 ans ayant eu 16 et 20 mois plus tôt un repérage stéréotaxique avec 2 électrodes implantées chez une patiente atteinte de MCJ (*Bernoulli et al., 1977*)
- 1977 : implantation des 2 électrodes de repérage à un chimpanzé : ESST après 18 mois
implantation des électrodes de surface utilisées chez les mêmes patients : pas d'ESST après plus de 16 ans (*Gibbs et al., 1994*)

■ Interventions neurochirurgicales

- 3 cas au Royaume-Uni (*Will et al., 1982*)
 - 1 cas de MCJ 19 mois après une intervention le même jour qu'un patient décédé d'une MCJ
 - 2 cas de MCJ 19 mois après une intervention le même mois qu'un patient décédé de MCJ
- 1 cas en France (*El Hachimi et al., 1997*)
 - 1 cas de MCJ 28 mois après une intervention avec les mêmes instruments que ceux utilisés pour une patiente décédée d'une MCJ

Les cas liés aux greffes de dure-mère

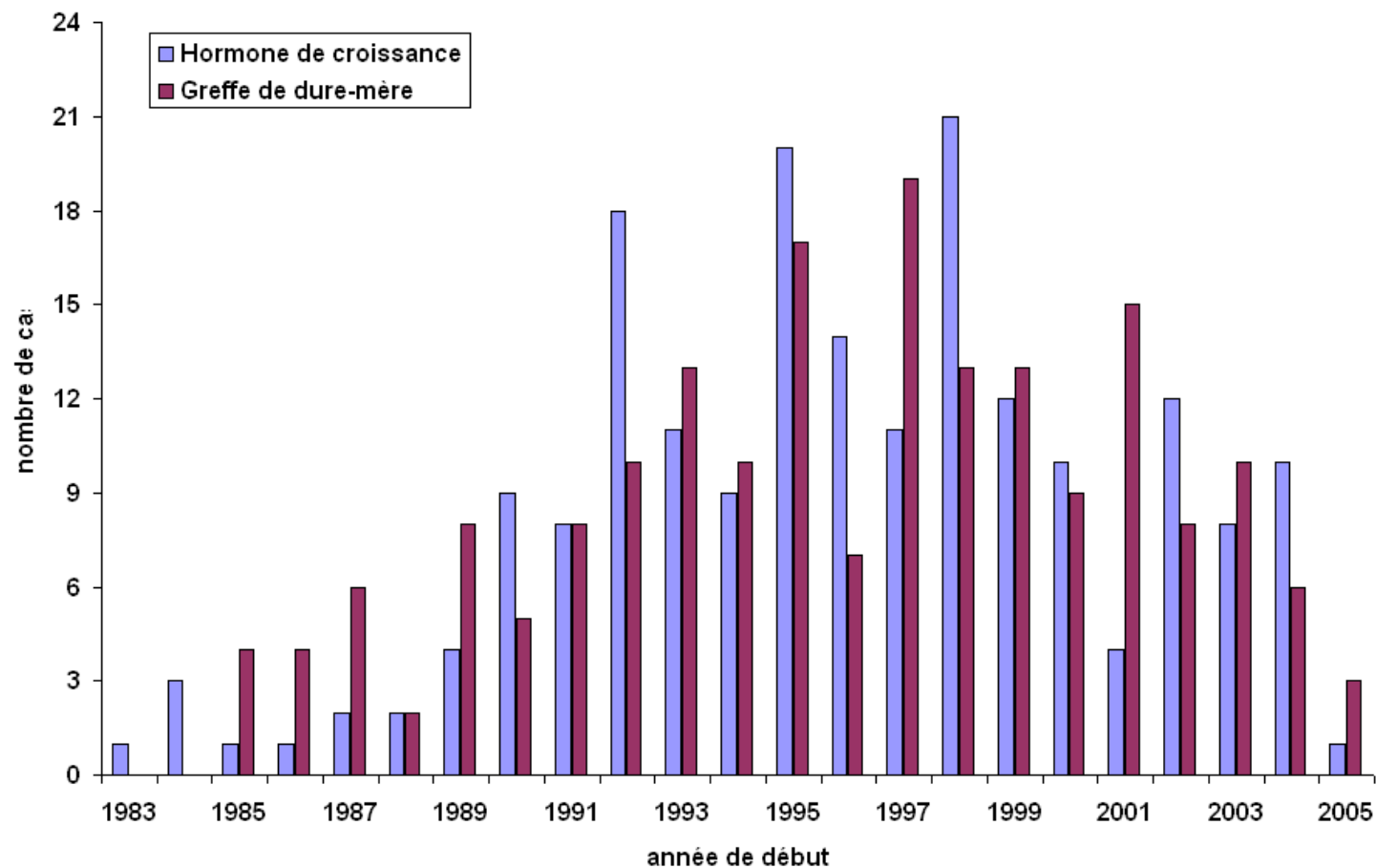
- 1988 : premier cas aux USA (*Thadani et al., 1988*)
 - Patiente de 28 ans, greffe 19 mois avant MCJ
- 1989 : deux autres cas
 - Nouvelle-Zélande et Italie
- Depuis, description de cas dans 18 pays
 - Au 31 décembre 2021
 - **250** cas dans le monde
 - Dont **156** au Japon et **14** en France
- Origine :
 - Dure-mère lyophilisée Lyodura (Braun) et Tutoplast (Biodynamics)
 - Modification des procédés de fabrication en 1987 (soude 1 M)

Les cas liés à l'hormone de croissance

- 1985: premiers cas aux USA (*Koch et al.*)
- 1991: premiers cas français (*Billette de Villemeur et al.*)
- Au 31 décembre 2020 : **251** cas dans le monde
- Les 3 pays les plus atteints
 - France : **123** cas, période à risque fin 1983 à mi-1985 (dernier cas 2021)
 - RU : **80** cas, risque tout au long de la période de TT
 - USA : **36** cas, uniquement chez les patients traités avant 1977 (étape de purification par chromatographie)
- **4** cas par hormone gonadotrope en Australie

MCJ iatrogènes

Brown P, Brandel JP, Sato T et al. Emerg Infect Dis. 2012

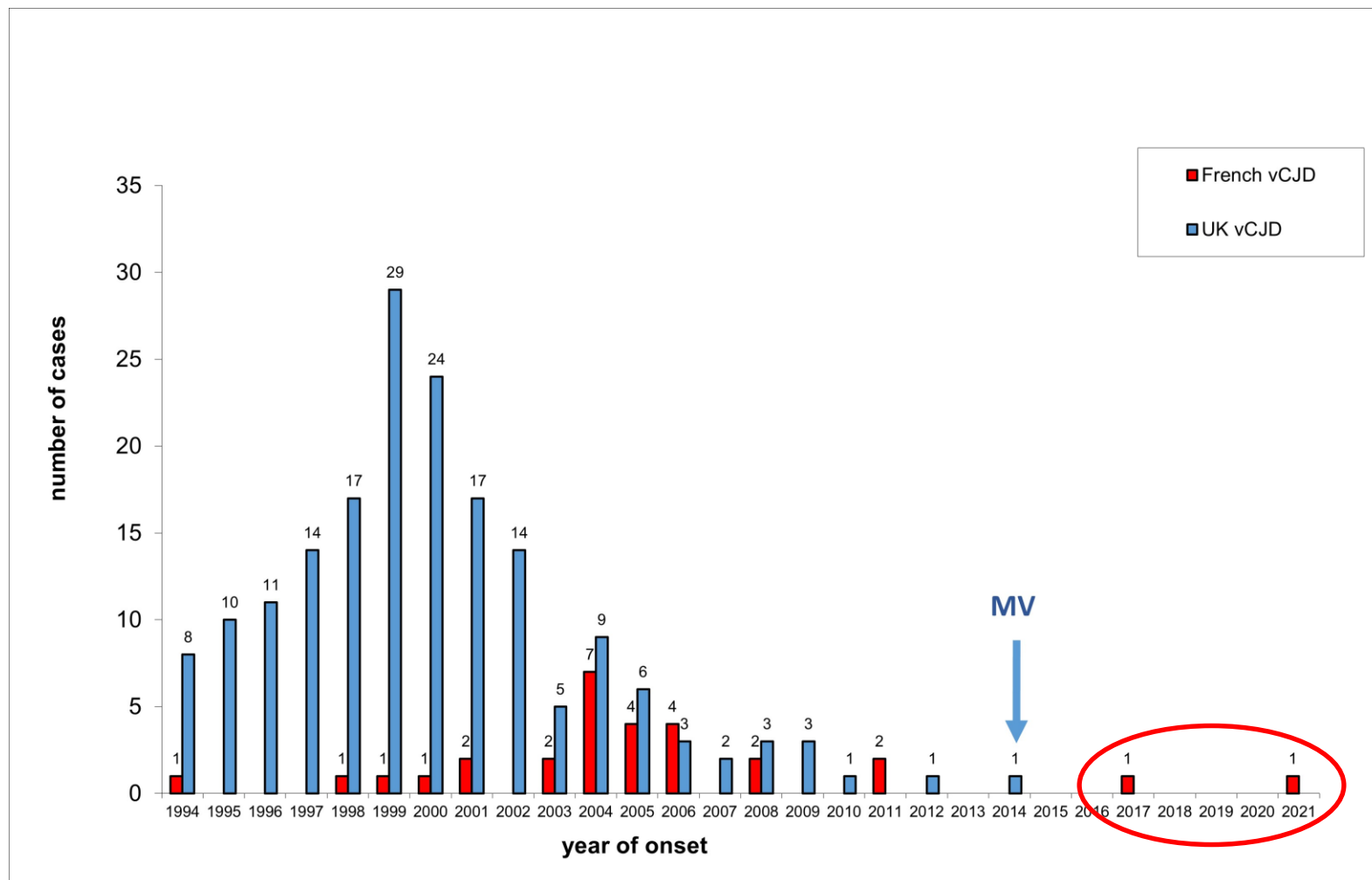




vMCJ

vMCJ

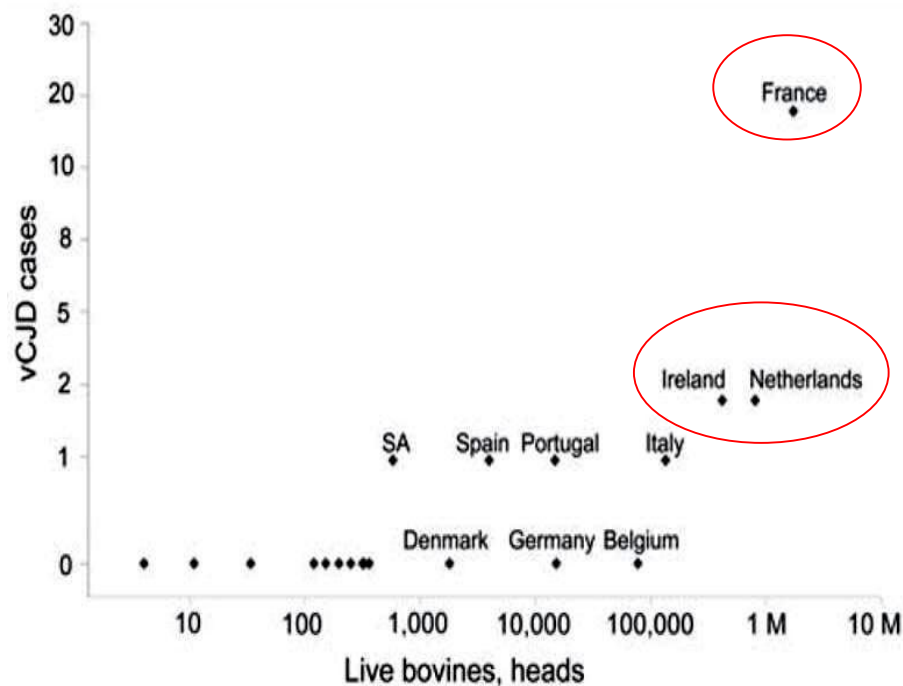
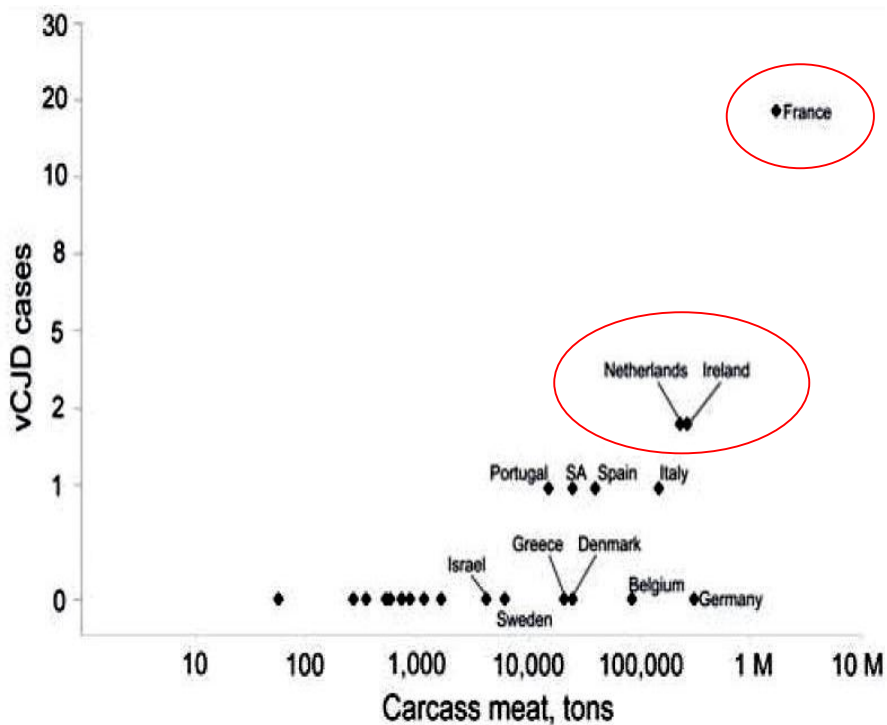
Comparaison des cas en France et au RU par année de début des signes



Une seule source de contamination pour les cas primaires

Le Royaume -Uni

Niveaux d'importations avant l'embargo



Les 2 derniers cas de vMCJ en France

- Cas ayant débuté en 2017 et décédé en 2019
 - **Accident du travail en 2010 sans autre facteur de risque**
 - **Piqûre du pouce** avec une pince servant à récupérer des coupes de cerveau
 - Saignement (malgré 2 paires de gants de latex)
 - Lavage du doigt à l'eau puis immersion dans une solution d'eau de Javel fraîchement diluée à 2% pendant plus de 10 minutes
- Cas ayant débuté en 2021 et décédé en 2021
 - **Accident du travail en 2005 sans autre facteur de risque**
 - **Coupure** avec un microtome

Un cas en Italie

- Cas décédé en 2016
 - Manipulait du tissu cérébral contenant l'agent de l'ESB
 - Pas de notion d'accident de laboratoire

vMCJ: Présence de la PrP^{sc} en périphérie risque transfusionnel

■ Cas post-transfusionnels au RU

Case	Year initially reported	Donor	Recipient			
		Interval between donation and vCJD onset	Older than 60 y at onset or death	Product received	Incubation	PRNP
1	2004	40 mo	yes	Nonleukodepleted red blood cells	6,5 y	Met/Met
2	2004	18 mo	yes	Nonleukodepleted red blood cells	>5*	Met/Val
3	2006	21 mo	No	Nonleukodepleted red blood cells	7,8 y	Met/Met
4	2007	17 mo	Yes	Nonleukodepleted red blood cells	8.5 y	Met/Met

■ Pas de cas post-transfusionnel en France

vMCJ: Présence de la PrP^{sc} en périphérie **porteurs asymptomatiques**

■ **Appendicectomies 1995 à 1999 (Hilton et al., 2004)**

- 3 appendices positives sur 12674 prélèvements
- cohorte naissance 1961-1985
- prévalence estimée 237/million (95% CI 49 – 692)
- soit 1/4000 (95% CI 1/400 – 1/20000)
- 2 des 3 cas VV au codon 129 du gène *PRNP*

■ **Appendicectomies 2000 à 2012 (Gill et al., 2013)**

- 16 appendices positives sur 32441 prélèvements
- prévalence estimée 493/million (95% CI 282 – 801)
 - cohorte naissance 1961-1985 412/million (198-758)
 - cohorte naissance 1941-1960 733/million (269-1596)
- soit 1/2000 (95% CI 1/3500 – 1/1250)
- 8 MM, 4 MV, 4VV au codon 129 du gène *PRNP*

 **Porteurs asymptomatiques 1/2.000 au RU et 1/20.000 en France**

Prévention du risque sanitaire lié aux ESST

■ Pour éviter les accidents iatrogènes connus

- Octobre 1994 : Utilisation de dure-mère synthétique
- 1988 : GH recombinante a remplacé GH extractive
- Greffes de cornée : sélection stricte des donneurs

■ Pour limiter les risques liés à la transfusion sanguine

- Depuis 1995, un **entretien médical** avant le don de sang permet de repérer les contre-indications
 - Traitement par hormone de croissance avant 1989
 - Antécédent familial de MCJ, SGSS, IFF
 - Antécédent de greffe de cornée ou de dure-mère
 - Antécédent de greffe d'organe ou de transfusion sanguine (depuis 1997)
 - Séjour de plus d'un an au RU entre 1980 et 1996 (depuis 2001)
- Depuis 1994, rappel et destruction des produits sanguins labiles et du plasma de patients atteints de toute forme de MCJ
- Depuis 1998 **déleucocytation** des produits sanguins labiles cellulaires
- Depuis 2001, **déleucocytation** du plasma thérapeutique ou pour la fabrication des MDS

■ Pour limiter les risques lors des actes invasifs

- *INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011*

INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er déc 2011

1.1 Niveaux de risque des patients

Dans la pratique, par comparaison à la circulaire N° DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001, seuls deux types de patients sont désormais identifiés :

- Patients ni cliniquement suspects ni atteints d'EST

Sont désormais regroupés

1. les patients sans caractéristique particulière
2. et les patients présentant des facteurs de risque individuel d'EST appartenant à un des groupes suivants :
 - antécédents de traitement par hormone de croissance d'origine humaine ;
 - antécédents de greffe de dure-mère d'origine humaine ;
 - antécédents, dans la famille génétique, d'un cas d'EST liée à une mutation codant la PrP.

Par souci de simplification, ces patients sont désignés dans le reste du document comme patients « ni suspects ni atteints » d'EST

- Patients suspects ou atteints d'EST

Le diagnostic d'EST doit être suspecté sur la présence, d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission, d'au moins un signe clinique neurologique¹² associé à des troubles intellectuels¹³ ou psychiatriques¹⁴ et après élimination de toute autre cause. Le diagnostic ne peut être confirmé que sur les résultats d'un examen neuropathologique.

INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er déc 2011

1.2 Classement d'infectiosité des tissus humains

Ce classement s'inspire de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui prend en compte les différences entre la forme variante de la MCJ et les autres formes d'EST (cf. annexe 1). Toutefois, le lien entre l'infectiosité et la présence de PrP^{res} n'a pas été étudié pour tous les tissus.

Pour le tissu olfactif qui dérive de l'encéphale, la PrP^{res} a été retrouvée dans la muqueuse olfactive¹⁶ pour l'ensemble des échantillons de patients atteints d'EST examinés¹⁷. La muqueuse olfactive doit être considérée comme tissu à haute infectiosité.

Pour la muqueuse bronchique, le tissu lymphoïde associé aux bronches ne comporte pas de formations lymphoïdes structurées. En conséquence, les actes d'exploration bronchique sans ponction trans-bronchique ne doivent pas être considérés comme à risque.

Sont à prendre en compte pour l'application de cette circulaire :

- **Pour toutes les formes d'EST** : les tissus à haute infectiosité (H) :
 - SNC (y compris l'hypophyse, la moelle épinière et la dure-mère),
 - Rétine et nerf optique,
 - Ganglions spinal et trijumeau,
 - Muqueuse olfactive.
- **Uniquement pour la v-MCJ** : les formations lymphoïdes organisées.
 - Rate,
 - Ganglions lymphatiques,
 - Amygdale,
 - Appendice,
 - Thymus,
 - Et celles présentes dans le jéjunum, l'iléon, le colon, le caecum et le rectum.

INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er déc 2011

1.3 Actes invasifs à risque vis-à-vis des ATNC

En pratique, l'évaluation du niveau de risque d'un acte invasif repose sur le caractère infectieux vis-à-vis des ATNC des tissus concernés (cf. annexe 1). De ce fait, pour éclairer le choix de la procédure à appliquer, on considère comme actes invasifs à risque vis-à-vis des ATNC:

- **Pour tous les patients**, les actes invasifs réalisés dans les spécialités suivantes :
 - Neurochirurgie (à l'exclusion du rachis¹⁸),
 - Ophtalmologie chirurgicale touchant la rétine ou le nerf optique,
 - Chirurgie ou endoscopie ORL touchant la muqueuse olfactive¹⁶.
- **Uniquement chez un patient atteint ou suspect de la forme variante de MCJ**
les actes invasifs chirurgicaux avec contact, biopsie ou curage d'un ganglion, ou contact, biopsie ou exérèse d'une formation lymphoïde organisée, les intubations ou utilisations de masque laryngé, les endoscopies ou échographies passant par le carrefour aérodigestif, les endoscopies par voie rectale.

Remarque : des données expérimentales ayant montré qu'un contact bref est suffisant pour transférer les prions sur un support¹⁹, un temps de contact minimal ne doit plus être pris en compte dans l'évaluation du risque.

1.4 Autres actes invasifs

Il s'agit de tous les actes invasifs qui ne sont pas en contact avec des tissus à haute infectiosité.

INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er déc 2011

3.2.1 DM stérilisables à la vapeur d'eau à 134°C pendant 18 minutes

Niveau de risque de l'acte Niveau de risque du patient	Acte invasif à risque vis-à-vis des ATNC	Autre acte invasif
Patient ni suspect ni atteint d'EST	Nettoyage + Inactivation totale ^a + Stérilisation 134°C 18 min	Nettoyage + Stérilisation 134°C 18 min ^c
Patient suspect ou atteint d'EST	Double nettoyage manuel + Inactivation totale ^a + Séquestration ^b	Nettoyage manuel + Inactivation totale ^a + Stérilisation 134°C 18 min

^b Si le diagnostic d'EST est confirmé ou s'il ne peut pas être formellement écarté sur des arguments cliniques et paracliniques ou par autopsie, les DM sont détruits

Si le diagnostic d'EST est écarté sur des arguments cliniques et paracliniques ou par autopsie, les DM séquestrés sont remis en service.

INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er déc 2011

3.2.2 DM non stérilisables à la vapeur d'eau à 134° C pendant 18 minutes

Niveau de risque de l'acte Niveau de risque du patient	Acte invasif à risque vis-à-vis des ATNC	Autre acte invasif
Patient ni suspect ni atteint d'EST	Double nettoyage + Inactivation totale ^b + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température ^c ou à défaut désinfection ^d	Double nettoyage ^a + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température ^c ou à défaut désinfection ^d
Patient suspect ou atteint d'EST	Double nettoyage manuel + Inactivation totale ^b + Séquestration ^e	Double nettoyage manuel + Inactivation totale ^b + Stérilisation à la vapeur d'eau à 121°C ou Stérilisation à basse température ^c ou à défaut désinfection ^d

INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er déc 2011

4.3.2 Cas des patients identifiés patients suspects ou atteints d'EST après l'acte invasif

Lorsqu'un acte invasif a été effectué dans les 6 mois³⁵ précédant le début de symptômes faisant suspecter ou porter un diagnostic d'EST, une enquête sur les procédures de traitement des DM doit être effectuée par l'équipe opérationnelle d'hygiène. Au vu des résultats de cette enquête, en s'appuyant sur un protocole validé par la CME, l'équipe opérationnelle d'hygiène en lien avec le coordonateur de la gestion des risques associés aux soins pourra être amenée à prendre une des décisions suivantes :

- si les procédures de traitement du DM mises en œuvre sont conformes aux recommandations, le matériel ne sera pas séquestré et pourra continuer à être utilisé quel que soit l'acte (y compris lorsqu'il porte sur des tissus de haute infectiosité).
- si les procédures de traitement du DM mises en œuvre ne sont pas conformes aux recommandations, tout le matériel susceptible d'avoir été utilisé devra être détruit.

Conclusion

- Les maladies à prions sont rares et transmissibles
- A partir des MCJ « classiques »
 - Accidents iatrogènes liés à des tissus dérivés ou au contact du SNC
 - Disparition progressive depuis le début des années 2000
- La vMCJ est particulière
 - cas primaires : contamination inter-espèce
 - PrP anormale en périphérie
 - Transmission par transfusion de sang total
 - **3 derniers cas de vMCJ dans le monde : accidents de laboratoire**