

Infections à Prions

Pr G. Beaucaire

Réanimation et Maladies Infectieuses

Université Lille II - Centre Hospitalier de Tourcoing

Lille, le 3 mai 2001

Infections à Prions: généralités (I)

- * Agents transmissibles non conventionnels (ATNC)
- * Encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST)
 - maladies animales et humaines
 - maladies dégénératives du système nerveux central, transmissibles, non contagieuses, à incubation longue à très longue, d'évolution subaiguë, constamment fatales (mort rapide en un ou deux ans),
 - présence d'une spongiose, d'une mort neuronale et d'une gliose majoritairement astrocytaire
 - accumulation d'isoformes pathologiques partiellement résistants à l'action de protéases (PrP-res, sc) d'une protéine normale de l'hôte [PrP, sialoglycoprotéine de 35 kDa, flexible et instable, sous trois glycoformes différentes (non glycosylée, monoglycosylée, biglycosylée)]
 - double déterminisme: infectieux et génétique
 - transmission inter-espèce et barrière d'espèce

Infections à Prions: généralités (II)

- * Transmission inter-espèce et barrière d'espèce
 - il est possible de caractériser les souches en réalisant des passages successifs in vivo chez la souris dans des fonds génétiques variés
 - à l'issue du 3ème passage la maladie est " fixée "
 - la durée d'incubation, la durée de la phase clinique, les signes cliniques, les signes neuropathologiques et les zones du SNC où s'accumule la PrP-res ne varieront plus et seront hautement reproductibles d'un animal à l'autre dès lors que la même dose d'agent aura été injectée par la même voie à des animaux de même fond génétique

ESST: nosologie (I)

*** Chez l'animal**

- Tremblante du mouton (scrapie) (vers 1730)
- Tremblante de la chèvre (?)
- Encéphalopathie transmissible du vison (1947)
- Maladie du dépérissement chronique (Wapiti,...) (1967)
- Encéphalopathie spongiforme bovine (1986)
- Encéphalopathie spongiforme féline (1990)
- Encéphalopathie spongiforme de l'autruche (1991)
- Encéphalopathie spongiforme des félidés sauvages (1992)
- Tremblante du mouflon (1992)

*** Actuellement touchent tout le monde animal**

- contamination inter-espèce +++
- 69 espèces carnivores, 69 autres espèces, parcs zoologiques

ESST: nosologie (II)

*** Chez l'homme**

- Kuru (1957)
- Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) (1920)
 - forme sporadique (85 à 90%) (1.4 cas/million)
 - formes familiales (10 à 15%)
 - formes iatrogènes
- Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker
- Insomnie fatale familiale
- (Maladie d'Alpers)

- Nouveau variant de MCJ (nvMCJ), lié très vraisemblablement à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)

ESST: modes de transmission

- * Génétique
 - transmission autosomique dominante des formes familiales de MCJ
- * Iatrogène
 - neurochirurgicale [instruments chirurgicaux ou électrodes profondes insuffisamment décontaminées (5 cas)]
 - greffes [cornée (3 cas), dure-mère (115 cas)]
 - IM (dérivés hypophysaires: hormone de croissance extractive, gonadotrophine)
 - IV (laboratoire: inoculation à différentes espèces animales)
- * Orale +++
 - farines animales, fourrages contaminés, ...
 - transmission à l'homme de l'agent de l'ESB
- * Verticale
 - chez l'animal (scrapie, ESB): risque évalué à 10 %

ESST: facteurs génétiques

- * ESST animales
 - tremblante des ovins
 - contrôle génétique de la durée de la période d'incubation (gène SIP)
 - codons 136, 154, 171 du gène PRNP, polymorphes et variables
- * Kuru
 - des peuplades voisines des Fores et pratiquant les mêmes rites cannibales funéraires n'ont pas développé la maladie
- * Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)
 - la majorité des patients est homozygote pour le codon 129 du gène PRNP (toutes formes confondues)
 - f. familiales: tous les cas sont associés à une mutation dans le gène PRNP)
- * Nouveau variant de la MCJ (nvMCJ)
 - la majorité des patients est homozygote pour la méthionine ou la valine pour le codon 129 (risque 1000 fois plus élevé)

ESST: durées d'incubation

- * Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)
 - forme sporadique
 - âge de survenue: 50-60 à 65 - 75 ans
 - forme familiale
 - âge de survenue: 35- 45 à 60 - 65 ans
 - forme iatrogène
 - 10 - 30 mois si inoculation directe dans le SNC
 - 5 - 35 ans si inoculation périphérique (hormone de croissance) (2010)
- * Nouveau variant de MCJ (nvMCJ)
 - 10 - 16 ans (l'exposition humaine serait ainsi antérieure à 1986)
 - 30 ans

ESST: moyens diagnostiques

- * Diagnostic de certitude
 - présence de PrPsc dans le tissu nerveux cérébral en post-mortem (technique immunohistochimique)
- * Diagnostic d'orientation
 - présence de PrPsc dans les tissus lymphoïdes (amygdales, appendice) (nvMCJ)
 - protéine "14-3-3" dans le LCR (élément d'orientation) (MCJ, scrapie)
- * Techniques en développement
 - immunodétection par immunofluorescence de PrPsc (LCR, plaquettes, cellules lymphoïdes)
 - présence de PrPsc dans le sérum par Western blot
 - ...

ESB et nvMCJ: historique

- * 1986: première identification de l'ESB au Royaume-Uni
 - surexposition avec franchissement de la barrière d'espèce par l'agent de la tremblante du mouton (prion ovin, farines animales)
 - infection endémique bovine de faible niveau (prion bovin, tremblante du bœuf 1883) amplifiée par le recyclage des carcasses bovines en farines animales
- * 2 mars 1991: première identification de l'ESB en France
- * 1993: point culminant au Royaume-Uni avec 800 cas/semaine
- * 1995: premier cas humain au Royaume-Uni
 - une jeune femme de 23 ans (North Wales)
 - en fait depuis 1993, plusieurs éleveurs laitiers sont décédés de "MCJ"
- * 1996: au Royaume-Uni
 - constatation de 10 cas atypiques de MCJ chez des sujets de moins de 40 ans, dont neuf étaient âgés de moins de 30 ans.

nvMCJ: responsabilité de l'agent de l'ESB

- * Infection expérimentale de macaques par l'agent de l'ESB
 - maladie mortelle en 36 mois
 - similitude neuropathologique (présence des mêmes plaques florides typiques du nvMCJ)
- * Etude du profil électrophorétique et du ratio des glycoformes de la PrP-res
 - nvMCJ caractérisé par une prédominance de la PrP biglycosylée (profil type 4)
 - retrouvé chez les animaux infectés expérimentalement par l'agent de l'ESB, particulièrement chez le primate
- * Similitude des propriétés biologiques des agents de l'ESB et du nvMCJ
 - propriétés biologiques de l'agent à l'origine du nvMCJ très distinctes de celles des agents retrouvés dans les autres formes de MCJ
 - mais quasi superposables à celles de l'ESB
- * Les souris transgéniques exprimant la PrP bovine sont extrêmement sensibles à l'agent du nvMCJ, alors qu'elles sont quasi insensibles à l'infection par les agents à l'origine des formes classiques de MCJ

nvMCJ: particularités

- * Jeune âge
- * Clinique particulière à début psychiatrique
- * Durée d'évolution de la maladie anormalement longue (14 mois en moyenne, contre 6 semaines à 6 mois dans les formes habituelles de la MCJ)
- * Neuropathologie pathognomonique
 - présence de plaques amyloïdes entourées de vacuoles (plaques florides),
 - distribution dans le SNC conservée d'un patient à l'autre
- * Homozygotie Méthionine/Méthionine au codon 129 du gène PRNP de tous les patients
- * Absence d'anomalies électrophysiologiques périodiques (complexes triphasiques généralisés à au moins un cycle par seconde).
- * Présence de signaux hyperdenses à l'IRM cérébrale dans les zones post-thalamiques (aide au diagnostic, si clinique évocatrice)
- * Pas de détection de la protéine 14-3-3
- * Agent responsable largement distribué en périphérie

nvMCJ: diagnostic (I)

Trois groupes de critères

* Premier groupe

- trouble neuropsychiatrique progressif,
- durée de la maladie supérieure à 6 mois,
- pas d'autre diagnostic après examen de routine,
- pas d'antécédent iatrogène potentiel.

* Deuxième groupe

- signes psychiques précoces (dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire),
- symptômes sensitifs douloureux persistants,
- ataxie,
- myoclonie, chorée ou dystonie,
- démence,
- pas d'anomalie EEG classique de la MCJ sporadique,
- hypersignaux bilatéraux à l'IRM.

* Troisième groupe

- biopsie d'amygdale "positive" (présence des PrP anormales à la fois en immunocytochimie et en Western-blot).

nvMCJ: diagnostic (II)

Cas certain / Cas probable

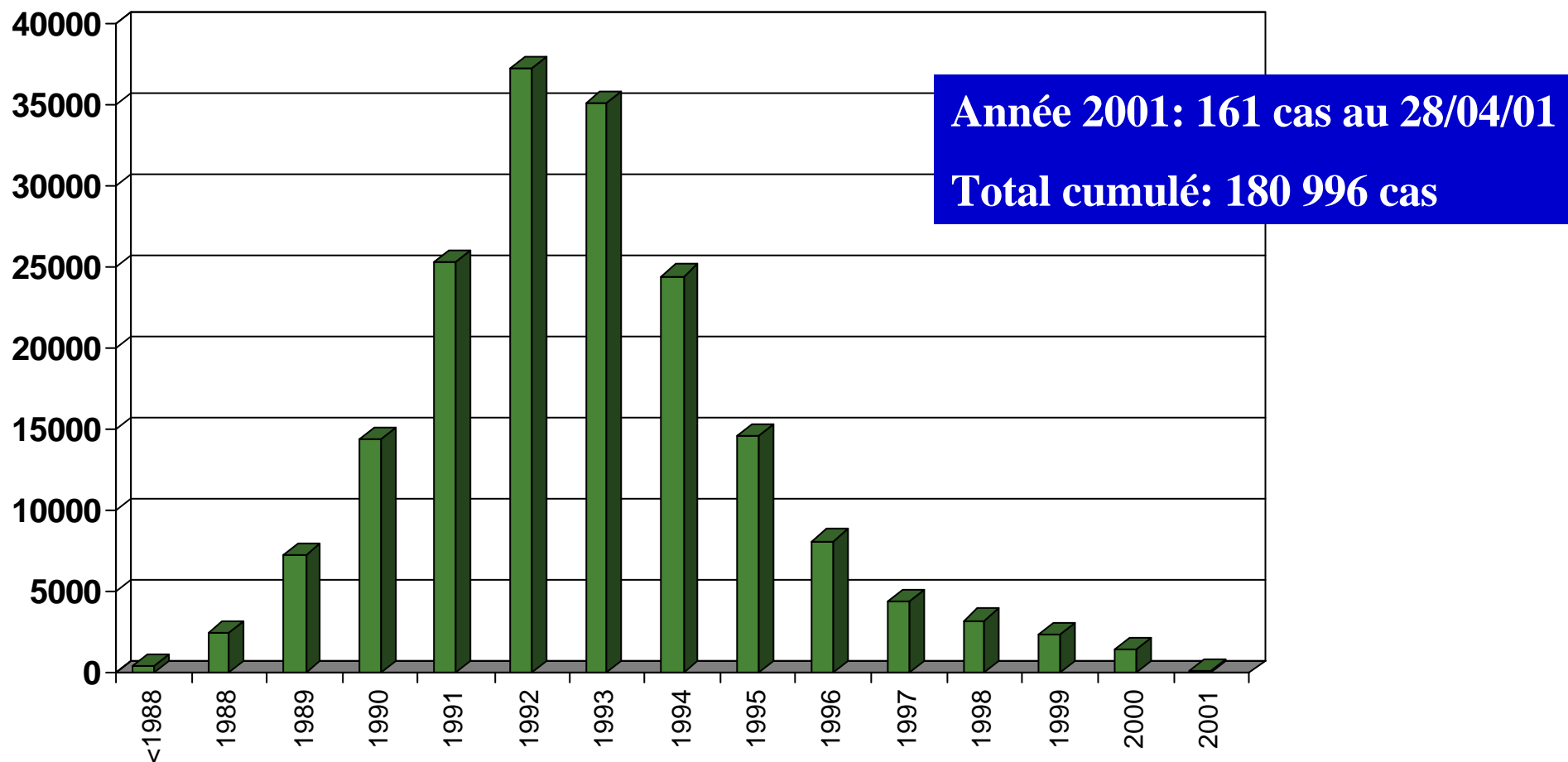
* Cas certains

- le premier symptôme du premier groupe (trouble neuropsychiatrique progressif) ,
- et une confirmation neuropathologique (spongiose et dépôts extensifs de PrP avec plaques florides du cerveau et du cervelet).

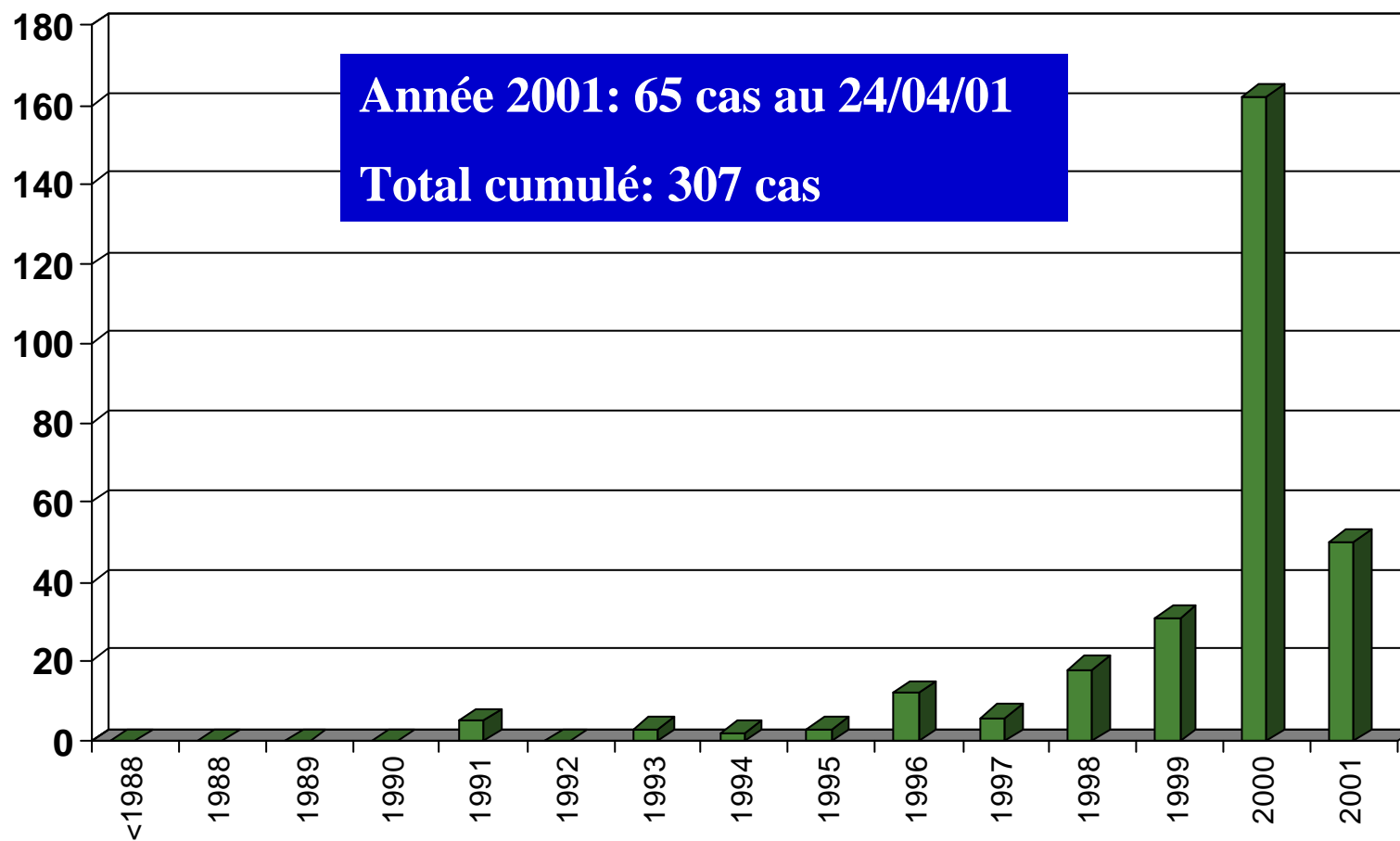
* Cas probables

- tous les symptômes du premier groupe,
- au moins cinq critères du deuxième groupe,
- et le troisième groupe de symptômes.

ESB: fréquence au Royaume-Uni



ESB: fréquence en France



nvMCJ: incidence, projections

* Incidence

- au 31/03/2001, 99 cas confirmés ou probables
 - Grande-Bretagne: 86 cas confirmés, 4 cas en attente de confirmation, 5 patients en vie
 - Irlande: 1 cas confirmé
 - France: 2 cas confirmés, 1 patient en vie

* Projections (prudence +++)

- Grande-Bretagne
 - augmentation d'incidence: 30% par an; prévision pour fin 2001: 113 nvx cas
 - 3000 à 6000 cas selon la durée d'incubation
 - 63 000 à 136 000 cas selon la circulaire du 14/03/01
- France
 - 6 à 300 cas selon l'AFSSA
 - 3000 à 6800 cas selon la circulaire du 14/03/01 (exposition de la population française évaluée à 5% de celle de la population britannique, liée aux importations de produits alimentaires d'origine bovine)

nvMCJ: surveillance

- * Commission Européenne de surveillance
- * Au niveau national (1991)
 - INSERM U360
 - neurologues
 - réseau de neuropathologie (12 centres régionaux pour les autopsies des patients suspects de MCJ et l'analyse des prélèvements effectués dans ce cadre.
 - Centre National de Référence (CNR) des ATNC
 - CNR de la MCJ iatrogène
 - Service de biochimie et de biologie moléculaire de l'hôpital Lariboisière (AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)
 - Laboratoires de biologie de l'hôpital neurologique des hospices civils de Lyon
 - DDASS
 - InVS (Institut de Veille Sanitaire)

nvMCJ: pistes de recherche

- * Recherche sur l'évolution de la maladie
 - trou dans les connaissances entre l'infestation et les premiers jours, et le stade tardif lorsque le prion devient détectable dans le SNC.
- * Recherche de tests
- * Recherche thérapeutique
 - pistes
 - déterminisme génétique associé au développement de la MCJ,
 - recherche de facteurs empêchant le passage de la maladie d'une espèce à une autre,
 - inhibition de la réplication des prions: blocage du passage de la forme normale à la forme anormale de PrP,
 - empêcher la neuro-invasion: bloquer le passage des tissus lymphoïdes vers le SNC.
 - plus concrètement
 - molécules dérivées de l'amphotécine B permettant de retarder l'apparition de la maladie,
 - modalités de la délivrance de traitements éventuels.

ESST: synthèse de l'infectiosité des tissus

* Phase préclinique

4 moyenne

- rate, ganglions lymphatiques, ileon, colon

4 faible

- amygdales, cerveau

* Phase clinique

4 élevée

- cerveau, moelle épinière, LCR, hypophyse, oeil

4 moyenne (MCJ) ou élevée (nvMCJ)

- amygdales, rate, ganglions lymphatiques, appendice, plaques de Peyer (ileon, colon proximal)

4 infectiosité faible

- placenta?, moelle osseuse, foie, poumon, pancreas, gencives

4 infectiosité non prouvée

- muscles squelettiques, cœur, reins, thyroïde, glandes mammaires, lait, sang?, féces, glandes salivaires, salive, ovaires, utérus, testicules

ESST: prévention

- * Il est désormais nécessaire de prendre en compte le risque lié au nouveau variant de la MCJ
- * Les ATNC sont très résistants aux procédés physiques et chimiques d'inactivation
- * Seule la destruction par incinération est susceptible de garantir l'élimination complète de l'infectiosité

ESST: prévention

- * Nouvelle circulaire DGS-5C-DHOS-F2-2001-138 (14/03/2001)
 - Comité interministériel sur les ESST (CIESST, Comité Dormont)
 - Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF)
 - Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN)

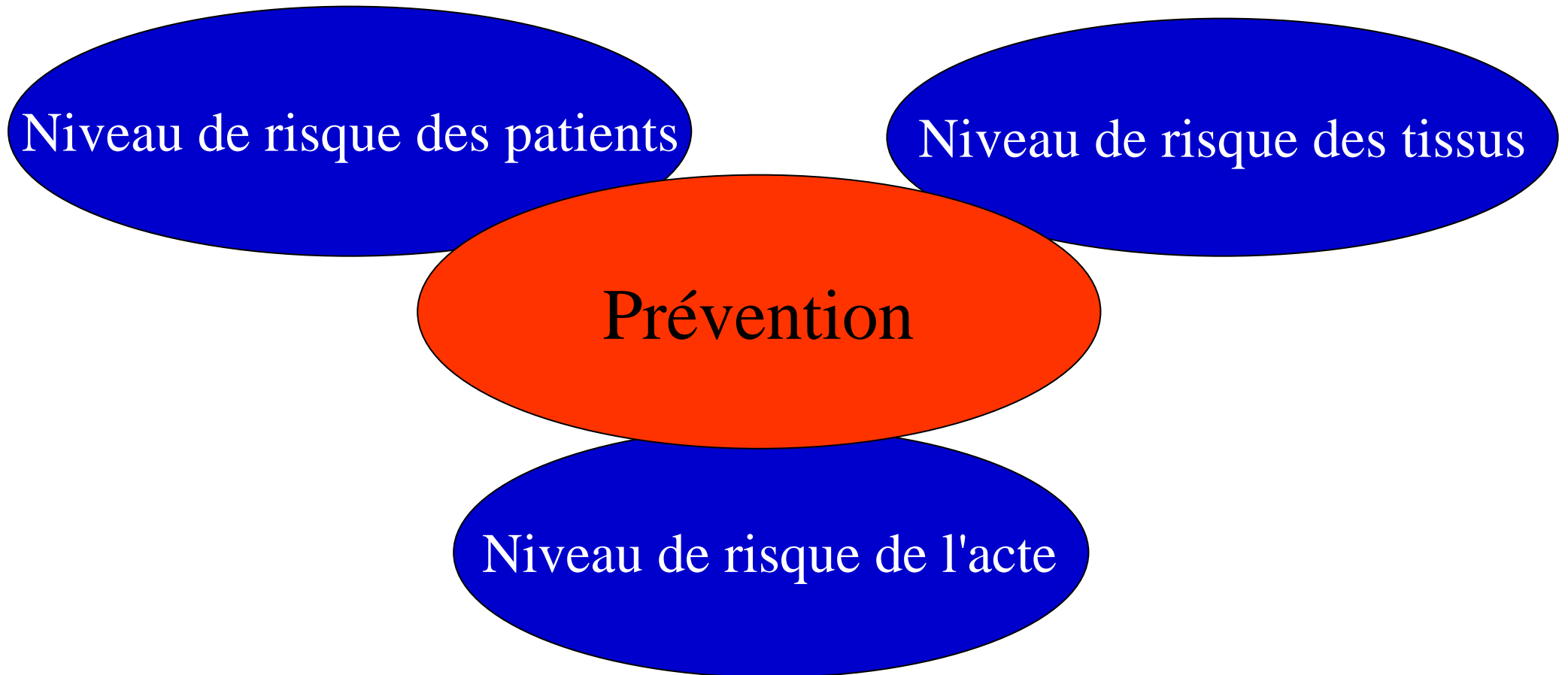
EVOLUTIVITE

- **Mise en œuvre du plus haut niveau de précaution compatible avec le dispositif médical utilisé, en fonction des caractéristiques du patient, de l'acte et du tissu concerné**

ESST: prévention

- * Les mesures de prévention reposent sur
 - le type de dispositif médical utilisé
 - les caractéristiques du patient
 - la nature de l'acte et des tissus concernés
- * Préconise
 - l'usage unique +++
 - pour tout matériel en contact avec les tissus à risque
 - dès lors que la qualité et la sécurité des soins sont assurés
 - quand le recours à l'usage unique est impossible
 - traitement du matériel par le procédé d'inactivation des ATNC le plus efficace qu'il puisse supporter

ESST: prévention



ESST: prévention

Niveau de risque des patients

- * Patients sans caractéristique particulière
 - considérer tout patient à risque de transmission du nvMCJ +++
- * Patients présentant des facteurs de risque individuels d'ESST classique
 - antécédents de traitement par hormone de croissance extractive
 - antécédents familial (famille génétique) d'un cas d'ESST
 - antécédents d'intervention chirurgicale avec ouverture de la dure-mère avant le 01/01/1995
- * Patients suspects ou atteints
 - suspects: apparition récente, progressive, sans rémission, d'au moins un signe clinique évocateur associé à des troubles intellectuels ou psychiatriques (après élimination de toute autre cause)
 - atteints: résultats + d'un examen neuropathologique

ESST: prévention

Niveau de risque des tissus

- * Tissus à risque infectieux élevé
 - système nerveux central (y compris hypophyse, dure-mère, LCR)
 - œil et nerf optique
 - formations lymphoïdes avec centres germinatifs:
 - rate, ganglions lymphatiques, amygdales, appendice, plaques de Peyer (et les formations équivalentes du colon, du rectum et du carrefour aérodigestif)
- * Tissus d'infectiosité faible
 - rein, foie, poumon, placenta
- * Incertitudes et imprécisions
 - sang: semble très faible
 - actes dentaires majeurs (gencive, pulpe)

ESST: prévention


Niveau de risque de l'acte

- * Contact avec des tissus considérés à risque infectieux
 - effraction
 - ulcération
 - contact prolongé (> 1 heure)

ESST: prévention

Procédés et procédures d'inactivation

* **Groupe I: produits et procédés inefficaces**

- **chaleur sèche**
 - **éthanol**
 - **formaldéhyde gazeux**
 - **glutaraldéhyde**
 - **soluté de formaldéhyde (formol)**
- 
- acide chlorhydrique
 - ammoniacque
 - beta-propiolactone
 - dérivés phénoliques
 - eau bouillante
 - oxyde d'éthylène
 - peroxyde d'hydrogène
 - rayonnement ionisant, UV ou électromagnétique
 - sodium dodécyl sulfate (5%)
 - soluté d'eau oxygénée

**fixent fortement
l'infectiosité résiduelle**

ESST: prévention

Procédés et procédures d'inactivation

- * **Groupe II:** produits et procédés d'efficacité partielle
 - acide peracétique (réduction de 98% de l'infectiosité)
 - autoclavage à 121°C pendant 30 minutes
 - dioxyde de chlore
 - hypochlorite de sodium à 0.5% pendant au moins 15 minutes
 - iodophores
 - immersion pendant 3 minutes dans une solution à 3% de sodium dodécyl sulfate à ébullition
 - metapériodate de sodium
 - soude 0.5 M pendant au moins 30 minutes

ESST: prévention

Procédés et procédures d'inactivation

- * **Groupe III:** procédés d'efficacité importante, physiques ou chimiques
 - immersion dans l'hypochlorite de sodium à 2% pendant 1 heure +++
 - immersion dans la soude 1M pendant une heure ++
 - autoclavage à 134°C pendant 18 minutes en autoclave à charge poreuse +

ESST: prévention

Procédés et procédures d'inactivation

- * **Groupe IV:** procédés d'efficacité maximale, procédures physiques et chimiques combinées
 - autoclavage à la soude 1M à 121°C pendant 30 mn en autoclave à déplacement de gravité (I)
 - immersion dans la soude 1M ou l'hypochlorite de sodium à 2% pendant 1 H suivie d'un autoclavage à l'eau à 121°C pendant 1 H en autoclave à déplacement de gravité (I)
 - **immersion dans la soude 1 M ou l'hypochlorite de sodium à 2% pendant 1 H suivie d'un autoclavage à 134°C pendant 1 H en autoclave à charge poreuse (I + S) +++**
 - **immersion dans l'hypochlorite de sodium à 2% pendant 1 H suivie d'un autoclavage à 134°C pendant 18 mn en autoclave à charge poreuse (I + S) ++**
 - **immersion dans la soude 1 M pendant 1 H suivie d'un autoclavage à 134°C pendant 18 mn en autoclave à charge poreuse (I + S) +**

ESST: prévention

Procédés et procédures d'inactivation

* **Groupe V: destruction**

- **incinération $T > 800^{\circ}\text{C}$ avec combustion ou pyrolyse (DASRI et dispositifs contaminés par un tissu de haute infectiosité potentielle)**

ESST: prévention

Recommandations pour les dispositifs médicaux (I)

- * **Usage unique +++ (ou protection à usage unique)**
 - chaque fois qu'un tel matériel existe
 - à condition qu'il permette de réaliser une intervention sûre et efficace pour le patient
 - choix prioritaire pour les matériels difficiles à nettoyer, ou si acte à risque sur tissu à risque
 - lentilles de contact d'essai
 - ponction lombaire
 - appendicectomie
 - amygdalectomie
 - adénoïdectomie
 - médiastinoscopie avec biopsie ganglionnaire
 - jamais réutilisé

ESST: prévention

Recommandations pour les dispositifs médicaux (II)

- * A défaut, matériel recyclable autoclavable (vapeur d'eau saturée) supportant un procédé d'inactivation chimique (groupe IV)
- * A défaut, matériel supportant un procédé d'inactivation chimique efficace par hypochlorite de sodium ou soude (groupe III)
- * A défaut, matériel supportant un procédé d'inactivation partiellement efficace (groupe II)

Traçabilité pour ces matériels recyclables

- actes
- matériel
- procédés et procédures de traitement

ESST: prévention

Traitement des dispositifs médicaux recyclables: règles générales

- * **Nettoyage +++**
 - essentiel (proscrire les aldéhydes)
 - éviter le séchage des souillures
 - deux nettoyages successifs nécessaires si procédure d'inactivation partiellement efficace
- * Inactivation des ATNC
- * Rinçage soigneux à l'eau
- * Stérilisation ou désinfection
 - stérilisation: autoclave à charge poreuse à 134°C pendant au moins 18 mn
 - désinfection: remplacer les produits actuellement utilisés par les produits les plus performants disponibles sur le marché

ESST: prévention

Traitement des dispositifs médicaux recyclables: règles générales

- * **Nettoyage +++**
 - essentiel (proscrire les aldéhydes)
 - éviter le séchage des souillures
 - deux nettoyages successifs nécessaires si procédure d'inactivation partiellement efficace
- * Inactivation des ATNC
- * Rinçage soigneux à l'eau réalisées parfois dans le même temps
- * Stérilisation ou désinfection —————
 - stérilisation: autoclave à charge poreuse à 134°C pendant au moins 18 mn
 - désinfection: remplacer les produits actuellement utilisés par les produits les plus performants disponibles sur le marché

ESST: prévention

Traitement des dispositifs médicaux recyclables: règles particulières

- * Les procédures manuelles de nettoyage, inactivation et désinfection doivent être privilégiées, surtout en cas d'acte et/ou de patient et/ou de tissus à risque
- * Les procédures manuelles de nettoyage sont obligatoires avant séquestration
- * Avant séquestration, deux nettoyages manuels successifs sont obligatoires
- * Les automates ne doivent pas permettre le recyclage des solutions détergentes et désinfectantes

ESST: prévention

Les partenaires

* Professionnels

- établir, pour chaque domaine d'exercice, des protocoles écrits mettant en application les principes de la circulaire en tenant compte de l'évolution des dispositifs et des produits dont ils disposent

* CLIN, EOH, pharmacien, responsable de l'établissement

* CTIN, CCLIN, Sociétés savantes

* AFSSAPS

- bilan des dispositifs médicaux existants au regard des principes de réduction du risque de transmission des ATNC (produits désinfectants, stérilisateurs)
- incitation des fabricants au développement de produits conformes
- interdiction de certains dispositifs médicaux réutilisables

* ARH

- mise en œuvre d'un plan pluriannuel d'accompagnement financier