Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)

Mise à jour de la fiche : Juillet 2013

Titre : Agent transmissible non conventionnel (ATNC)

Agent pathogène et pathologie

Descriptif de l'agent pathogène

Nom de l'agent : Agent transmissible non conventionnel (ATNC)
Synonyme(s) : Prion
Type d'agent : -
Descriptif : Conformation structurale anormale d'une protéine physiologique (PrP^{c} pour cellulaire) codée par le gène PRNP (PrP^{res} pour résistante ou PrP^{sc} pour scrapie par analogie avec la tremblante du mouton qui est une Encéphalopathie spongiforme transmissible animale).
Groupe de classement : 3

Pathologie

Nom de la maladie : Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)
Synonymes : Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ; les maladies apparentées à la MCJ et transmissibles sont le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) ; Kuru ; le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et l'Insomnie fatale familiale sont des MCJ Héréditaires.

Données épidémiologiques

Population générale :
S'il existe plusieurs EST humaines, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) en est la plus fréquente et existe sous 3 formes épidémiologiques :

- génétique (5 à 10 % des cas) en rapport avec une mutation du gène codant de la PrP (le PRNP) ;
- sporadique (90 % des cas), sans lien identifié entre les malades ni entre le malade et son environnement et pour laquelle aucune modification du gène, ni de la séquence de la protéine n'est observée ; on estime son incidence annuelle à 1 à 1,5 cas pour 1 million d'habitants quel que soit le pays ;
- iatrogène (moins de 1 % des cas), transmise suite à des interventions chirurgicales (très rares cas liés à du matériel chirurgical contaminé, une greffe de cornée, ou de dure-mère avant

1993) ou à des traitements médicaux (hormone de croissance d'origine humaine avant 1988, gonadotrophine en Australie).

Pour les autres EST :
- l'insomnie fatale familiale et le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, qui sont des MCJ héréditaires, concernent respectivement environ 50 et 30 familles dans le monde ;
- le Kuru : 2 600 cas ont été dénombrés depuis 1957 en Papouasie-Nouvelle Guinée (cas liés au cannibalisme rituel lors d'un décès).

Concernant la v-MCJ, au 30/06/2012, la majorité des 227 cas recensés mondialement sont survenus au Royaume-Uni : 176 cas dont 87 % entre 1995 et 2005. En France, au 30 juin 2013, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a recensé 27 cas de v-MCJ certains ou probables. Tous sauf le dernier cas signalé en 2012 sont décédés. Il s'agit de 12 hommes et de 15 femmes, pour une médiane des âges lors de leur décès ou de leur diagnostic de 36 ans (entre 19 et 58 ans). Parmi eux, 8 personnes résidaient en Ile-de-France et 19 dans d'autres régions.

La taille de la population asymptomatique infectée est inconnue. Une étude publiée en 2004 estime la prévalence des porteurs de l'agent de l'ESB au Royaume-Uni à 237 par million. Une publication plus récente d'une nouvelle étude de prévalence n'a trouvé aucune amygdale positive sur plus de 32 000 prélèvements. Cependant, un rapport de 2011 complétant l'étude sur les appendices a permis d'estimer la prévalence à 288 par million.

Milieu professionnel :
Les soignants (en médecine humaine ou vétérinaire) peuvent être exposés à l'occasion d'actes chirurgicaux sur des tissus infectés, d'accident exposant au sang ou en anatomo-pathologie ou thanatopraxie.
Toutefois, aucun excès de risque n'a été documenté épidémiologiquement dans cette population.
Du fait de la barrière d'espèce existant entre l'homme et les ruminants, de la quasi disparition de l'ESB chez l'animal ainsi que des mesures de prévention à l'abattoir, le risque est extrêmement faible, voire nul à ce jour, pour le personnel des filières viandes de boucherie pouvant travailler sur des encéphales de ruminants. Aucun cas de transmission professionnelle n'a été documenté dans ce type de profession.

Vecteur et Réservoir

Type de réservoir :
Êtres vivants contaminés :
- Patients atteints des formes classiques d'EST ;
- Animaux atteints d'EST : tremblante du mouton, EST féline et du vison, maladie du dépérissement chronique des ruminants sauvages ;
- Bovins atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou "maladie de la vache folle" : épidémie apparue en 1985, due au recyclage des déchets d'abattoir dans les farines animales utilisées dans l'alimentation des ruminants et autres mammifères et à l'origine, en 1996 chez l'homme, d'une nouvelle forme d'EST appelée v-MCJ (en rapport probable avec l'ingestion de dérivés bovins infectés du fait des similitudes observées entre la souche de l'agent responsable de la v-MCJ et celles de l'ESB) ;
- Patients cliniquement suspects ou atteints de v-MCJ, auxquels s'ajouteraient la population des porteurs de l'agent infectieux asymptomatiques dont l'existence a été confirmée, mais dont on ignore le nombre et la capacité à développer la maladie.

Principales sources : Les tissus et fluides humains sont classés* selon soit des données histopathologiques soit les résultats de la détection de la PrP^{sc} et/ou du titre infectieux :

- H : Tissu à haute infectiosité, pour lesquels un niveau ou un titre élevé d'infectiosité est observé en phase terminale de l'ensemble des EST humaines.
- B : Tissu à niveau d'infectiosité inférieur aux tissus classés H mais à infectiosité démontrée pour au moins une EST humaine.
- S : Tissu sans infectiosité détectée pour lesquels les résultats des tests ont été à ce jour constamment négatifs pour l'ensemble des EST humaines.
- NT : Tissu à infectiosité non testée.
- +/- : Tissus à infectiosité possible, pour lesquels des résultats préliminaires positifs sont à confirmer.

**Classification selon l'OMS 2010 (révision à mesure de l'avancée des connaissances).*

Localisation anatomique des tissus humains	EST humaines	
	v-MCJ	Autres EST humaines
Système nerveux central (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière	H	H
Liquide céphalo-rachidien	S	S
Oeil Rétine/Nerf optique Cornée	 H NT	 H 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 Ganglions lymphatiques Amygdale Appendice Thymus Jéjunum, iléon, colon, caecum, rectum	 B B B B B B	 B B B S NT S
Sang, leucocytes et plaquettes	B	S
Vaisseaux sanguins	B	B
Tissu musculo-squelettique	B	B
Rein	+/-	B
Poumon	S	B

NB : En ce qui concerne les tissus animaux, seuls ceux des bovins ont été incriminés dans la transmission de la v-MCJ à l'homme. Pour connaître l'infectiosité des différents tissus animaux, se référer aux tableaux établis par l'OMS et régulièrement actualisés (lien vers document OMS2010).

Viabilité, Infectiosité, Incubation

Viabilité, résistance physico-chimique : Très grande résistance aux agents physico-chimiques habituellement utilisés pour le traitement (stérilisation et désinfection) des dispositifs médicaux (DM). La stérilisation par autoclave à vapeur d'eau à 134 °C pendant 18 minutes et certains produits ou procédés n'ont pas une efficacité vis-à-vis des ATNC de type "inactivation totale" * selon les critères du protocole standard prion (PSP) en vigueur publié par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Parmi les procédés assurant une inactivation totale on peut citer l'immersion dans :

- l'hypochlorite de sodium à la concentration de 2 % de chlore actif (soit une quantité de chlore actif de 20,4 g/L ou eau de Javel à 20 000 ppm) pendant 60 minutes à température ambiante ;
- la soude molaire (1N) pendant 60 minutes à température ambiante.

Seule l'incinération à une température supérieure à 800 °C est susceptible de garantir la disparition complète de l'infectiosité.
*L'inactivation, qui résulte d'un traitement conduisant à une réduction de l'infectiosité sur le DM traité et dans les liquides ayant servi à son traitement, est considérée comme totale lorsque l'infectiosité n'est plus détectable suivant les analyses réalisées en respectant les critères méthodologiques du PSP en vigueur.

Infectiosité : Transformation de la protéine physiologique (PrP^{c} pour cellulaire) en une forme pathologique (PrP^{res} pour la résistance ou PrP^{sc}) ayant la propriété de s'accumuler dans le système nerveux central et de créer des lésions irréversibles conduisant à la démence et à la mort. Les mécanismes induisant cette transformation sont mal élucidés.

Transmission

Mode de transmission : Les maladies à prions sont expérimentalement transmissibles par voie orale, par voie cornéenne, intra-péritonéale, intraveineuse, intra-nasale, intramusculaire, intra-linguale, transdermique ou intracérébrale, cette dernière étant la plus efficace. La transmission du prion par aérosol a été confirmée chez la souris, mais avec une exposition massive (broyat d'encéphale infectieux de souris).
Chez l'homme, certaines voies de transmission sont démontrées :

- Par transfusion de produits sanguins labiles à partir de patient v-MCJ : le risque transfusionnel n'a été démontré que pour la v-MCJ : description de 3 cas cliniques de v-MCJ et d'un cas asymptomatique suite à une transfusion de globules rouges non déleucocytés issus de patients en phase préclinique de v-MCJ ;
- Par greffe de dure-mère ou de cornée provenant d'un donneur atteint (avant 1993) ;
- Par voie alimentaire : historiquement dans le Kuru par ingestion des cerveaux de cadavres contaminés lors des rites funéraires et, plus récemment, en rapport avec l'ingestion de produits bovins dans le cadre de l'épidémie d'ESB.

D'autres sont possibles :

- Par l'intermédiaire de dispositifs médicaux (DM) réutilisables lors d'actes invasifs* à risques vis-à-vis des ATNC, c'est-à-dire ceux touchant les tissus à haute infectiosité (système nerveux central, rétine et nerf optique, ganglions spinal et trijumeau, muqueuse olfactive) quel que soit le type d'EST et, uniquement pour la v-MCJ, ceux touchant les formations lymphoïdes organisées ;
- Lors d'un accident** exposant aux tissus ou liquides biologiques avec un DM ayant été utilisé lors d'un acte invasif à risque et n'ayant pas encore subi la procédure de pré-désinfection ou d'inactivation des ATNC.

* Actes pour lesquels un DM pénètre à l'intérieur du corps par un orifice naturel ou par effraction.
** Piqûre, coupure, contact entre le DM et la peau lésée ou une muqueuse, projection de liquide biologique présent sur ou à l'intérieur du DM, aérosol ou projection de gouttelettes lors de l'immersion du DM.

Période de contagiosité : Non connue, en dehors de la période où le patient est cliniquement suspect ou atteint.

La maladie

Incubation : La période d'incubation est très longue, pouvant atteindre 40 ans chez l'homme.

Clinique : Les EST se traduisent par une détérioration mentale associée à divers signes neurologiques (secousses musculaires ou myoclonies, troubles visuels ou de la coordination...). La maladie évolue, de manière irréversible, en plusieurs mois ou années vers la mort.

Diagnostic : Aucun diagnostic clinique ou biologique de certitude n'existe à ce jour. Le diagnostic ne peut être confirmé que sur les résultats d'un examen neuropathologique du système nerveux central (autopsie, la biopsie cérébrale n'étant quasiment plus pratiquée en France).

Il peut être suspecté sur la présence, d'apparition récente et d'évolution progressive sans rémission, d'au moins un signe clinique neurologique * associé à des troubles intellectuels** ou psychiques*** et après élimination de toute autre cause.

Certains examens paracliniques peuvent concourir au diagnostic d'EST : un test de détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR, la présence à d'hypersignaux du noyau caudé ou du putamen à l'IRM cérébrale, et pour les formes héréditaires une mutation "pathogène" du gène PRNP.

* Myoclonies, troubles visuels, troubles cérébelleux, troubles pyramidaux, troubles extrapyramidaux, ataxie, chorée, dystonie, symptômes sensitifs douloureux persistants, épilepsie, mutisme akinétique.

** Ralentissement psychomoteur, démence.

*** Dépression, anxiété, apathie, comportement de retrait, délire.

Traitement : Aucun

Prévention vaccinale

Vaccin disponible ? : Non

Caractéristiques de l'immunité

Immunité naturelle : Aucune

Immunité vaccinale : Pas de vaccin

Populations à risque

Activités exposantes : Ce sont potentiellement les actes et gestes qui exposent à un risque de coupure, piqûre, projection ou production d'aérosols :

- Lors d'interventions chirurgicales sur des tissus à risque ;
- Dans les services de stérilisation, lors de la prise en charge du traitement des DM ayant été utilisés lors d'actes invasifs à risque vis-à-vis des ATNC ;
- Dans les services d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie, les chambres mortuaires et les laboratoires de biologie "spécialisés ATNC", lors des autopsies, de la réception des prélèvements de tissus ou de liquides frais, d'examen extemporané, d'examen macroscopique et de cytologie, de l'usage du cryostat ou du microtome.

Terrain à risque accru d'acquisition : Pas de donnée.
Terrain à risque accru de forme grave : Sans objet.
Grossesse : Pas de donnée.

Que faire en cas d'exposition ?

Définition d'un sujet exposé

Victime d'un accident exposant aux tissus ou liquides biologiques avec un DM ayant servi à un acte invasif chez un patient atteint ou suspect d'EST et n'ayant pas encore subi la procédure de pré-désinfection et d'inactivation des ATNC.

Bien que l'incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob n'apparaisse pas supérieure dans la population des soignants par rapport à la population générale, le principe de précaution doit faire prendre ce risque en considération.

Conduite à tenir immédiate

La plaie doit être immédiatement lavée au savon, rincée à l'eau et immergée ou mise en contact pendant au moins 5 minutes exclusivement avec une solution d'hypochlorite de sodium à une concentration de 2 % de chlore actif (eau de Javel). Cependant, en pratique, l'urgence à désinfecter la plaie peut faire privilégier la faisabilité en recourant à l'eau de Javel à 2,6 % (prête à l'emploi). Ce traitement est débuté immédiatement après l'accident. En cas de sensation douloureuse liée au contact avec l'eau de Javel, il faut arrêter le traitement. Un rinçage à l'eau doit suivre ce traitement.

En cas de projection oculaire ou sur une muqueuse, l'œil ou la muqueuse lésée est à laver avec au moins 250 ml de sérum physiologique ou à défaut à l'eau, si possible à l'aide d'un rince-œil à usage unique. L'hypochlorite de sodium ne doit pas être utilisé dans ce cas.

Evaluation du risque

1. **Source :** Patient atteint ou suspect d'EST.

Produit biologique : tissus et produits biologiques dont l'infectiosité est démontrée (cf. tableau paragraphe source) au premier rang desquels les tissus nerveux qui sont à haute infectiosité quel que soit le type d'EST.
Type d'exposition : piqûre, contact entre le dispositif et la peau lésée ou une muqueuse du personnel, ou projection de liquide biologique présent sur ou à l'intérieur du DM.

2. **Sujet exposé :** Pas d'immunité protectrice. Le port d'une protection (gants, lunettes...) diminue le risque de transmission.

Mesures prophylactiques

Pas de traitement prophylactique.

Suivi médical

Aucun suivi médical spécifique n'est indiqué en cas d'exposition accidentelle au prion. Aucun test biologique de dépistage n'est actuellement disponible. Néanmoins, il faut signaler l'accident au médecin du travail qui le consignera dans le dossier médical afin d'en assurer la traçabilité.

Conseils

Pour l'entourage du sujet : Aucune mesure spécifique.
En cas de grossesse : Aucune mesure spécifique.

Démarche médico-légale

Il doit être déclaré en accident de travail.

Déclaration obligatoire : Oui, consultez le site de l'InVs.

Réparation :

- au titre d'un Tableau de maladies professionnelles :

Tableau régime Général : Il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle pour cette affection.
Tableau régime Agricole : Il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle pour cette affection.
Déclaration d'AT : Oui

Consultez la base de données Tableaux de maladies professionnelles. Guide d'accès et commentaires.

- Maladie hors tableau et Fonction publique : selon expertise.

Cas particulier du laboratoire

Epidémiologie du risque en laboratoire

Cas en laboratoire d'analyses (médicales, vétérinaires…) publiés depuis 1985 : Aucun

Cas en laboratoire de recherche publiés depuis 1985 : Aucun

Cas historiques publiés avant 1985 : Aucun

Spécificité de l'évaluation du risque

Pas de risque spécifique identifié. Se référer au chapitre précédent "Que faire en cas d'exposition?".

Incidence sur la conduite à tenir et la prophylaxie

Pas de spécificité. Se référer au chapitre précédent "Que faire en cas d'exposition?".

Eléments de référence

Centre national de référence agents transmissibles non conventionnels (ATNC) :
CNR Coordonnateur
INSERM (UMRS 75)
Equipe maladies à prions – Maladie d'Alzheimer
Centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM)
INSERM UMR 975 – CNRS UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie – Paris 6
ICM hôpital Pitié Salpêtrière
47 Boulevard de l'hôpital
75 013 PARIS
Nom du responsable : Dr Stéphane HAÏK
Tél. : 01 57 27 45 15 – 01 42 16 26 26
Fax : 01 42 16 18 99
Email : stephane.haik@upmc.fr

CNR Laboratoires associés
Commissariat à l'énergie atomique (CEA)
Service d'étude des prions et des infections atypiques
CEA/DSV/IMETI/SEPI
18 route du panorama
92 265 FONTENAY AUX ROSES CEDEX
Nom du responsable : Dr Jean-Philippe DESLYS
Tél. : 01 46 54 82 79
Fax : 01 46 54 93 19
Emai : jpdeslys@cea.fr

Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière
Service d'anatomie pathologique (neurologie)
47 boulevard de l'hôpital
75 651 PARIS CEDEX 13
Nom du responsable : Pr Danièle SEILHEAN
Tél. : 01 42 16 18 81 / 18 91
Fax : 01 42 16 18 99
Email : danielle.seilhean@psl.aphp.fr

Hôpital Lariboisière
Service biochimie et biologie moléculaire
2 rue Ambroise Paré
75 475 PARIS
Nom du responsable : Pr Jean-Louis LAPLANCHE

Tél. : 01 49 95 64 34 / 64 39
Fax : 01 49 95 84 77
Email : jean-louis.laplanche@lrb.aphp.fr

Textes de référence :

Instruction DGS/RI3 n° 2011-449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2011 (http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2011/12/cir_34277.pdf).

Réponses à des questions fréquemment posées au sujet de l'application de l'instruction n° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs. Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2012 (http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2011/Instruction/FAQ_01122011.pdf).

Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E2/DRT/CT1/CT2 n° 2004-382 du 30 juillet 2004 relative aux précautions à observer dans les services d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie, les chambres mortuaires et les laboratoires de biologie "spécialisés ATNC", vis-à-vis du risque de transmission des agents transmissibles conventionnels (ATC) et non conventionnels (ATNC). Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2004 (http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-34/a0342429.htm).

Bibliographie :

WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies. Updates 2010.

WHO/EMP/QSM/2010.1. World Health Organisation, 2010 (www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf).

Protocole standard prion disponible sur : http://www.afssaps.fr/Dossierthematique/Creutzfeldt-Jakob-et-produits-de-sante/Protocole-standard-Prion.

Circulaire n° DGS/SD5C/DHOS/2005/435 du 23 septembre 2005 relative aux recommandations pour le traitement des dispositifs médicaux utilisés chez les sujets ayant reçu des produits sanguins labiles (PSL) provenant de donneurs rétrospectivement atteints de variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

Le Bâcle C, Balty I, Leprince A - Risque de transmission de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine aux travailleurs de la filière viande de boucherie. Audition d'experts. Paris, 12 mai 2000. Notes de congrès TD 108. *Doc Méd Trav*. 2000 ; 84 : 415-34.

Agents transmissibles non conventionnels (prions) et milieux de soins. In: Launay O, Piroth L, Yazdanpanah Y (Eds) - E. Pilly 2012. Maladies infectieuses et tropicales. 23e édition. Paris : Vivactis Plus ; 2011 : 543-46, 607 p.

Interim data from the current national survey of abnormal prion prevalence in archived appendix specimens. Health Protection Report. Public Health England, 2011 (http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2011/news3611.htm).

EUROCDJ Surveillance Data. European Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance Network (http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillancedata.htm).

InVS. Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Nombre de cas décédés certains ou probables en France. InVS, 2013 (http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob.-Nombre-de-cas-decedes-certains-ou-probables-en-France.-Donnees-mises-a-jour-au-30-juin-2013).