

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2014

N°

MÉMOIRE

***DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES
COLLECTIVITES***

Soutenu devant le jury interrégional

Le 10 juin 2014

Par Anaïs ROUSSEL

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Etude de faisabilité de la mise en 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 dans le service de stérilisation du CHU d'Angers.

Président : Monsieur Le Professeur Gaël GRIMANDI,
Membres du jury : Monsieur Le Docteur Antoine ROBELET,
Madame Le Docteur Marie GAUME,
Monsieur Le Professeur Frédéric LAGARCE.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gaël Grimandi,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Veillez trouver l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Antoine Robelet,

Pour m'avoir accompagnée dans ce projet,

Un grand merci pour ton encadrement, ton soutien et ta disponibilité tout au long de ce travail,

Reçois toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Marie Gaumé,

Pour votre participation au jury de cette thèse,

Recevez mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Frédéric Lagarce

Qui avez accepté de juger ce travail,

Recevez toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Anne-Valérie Lebelle-Dehaut,

Pour votre accueil, votre générosité et tous vos enseignements,

Je vous remercie.

A tous mes co-internes et amis : Clément, Nicolas, François, Benjamin, Nadia, Aurore, Julie, Emilie et Anne-So, pour m'avoir fait tant rire au cours de ces années d'internat.

A toi Anaïs, pour avoir formé avec moi ce binôme infernal et m'avoir accompagnée chaque jour un peu plus.

A la famille Thénardier qui m'a hébergée, divertie et épaulée pendant mes premières années de fac. Un très grand merci.

A mon frère Fabien. Merci d'avoir été là pour moi, exemple d'humour et de persévérance.

A mes parents, sans qui tout cela n'aurait jamais été possible. Malgré les milliers de kilomètres qui nous ont séparés, merci pour votre amour sans faille, votre soutien et votre compréhension. Vous m'avez appris à profiter de la vie. Merci.

Et enfin, à toi, Sylvain. Merci d'être à mes côtés chaque jour, de m'encourager et de me combler. Merci d'avoir fait de moi ta femme et la maman de ce petit bonhomme : Baptiste.

Sommaire

Partie I – Les ESST et leur cadre réglementaire	10
1-1 Histoire des ESST et description de l'agent pathogène	10
1-1-1 Histoire des ESST.....	10
1-1-2 Description de l'agent pathogène	13
1-1-3 Signes histologiques d'infection	17
1-1-4 Propagation de l'agent infectieux dans l'organisme	18
1-1-5 Classification des ESST	19
1-2 Epidémiologie et découverte du v-MCJ	27
1-2-1 Crise de la Vache Folle	27
1-2-2 Apparition des cas v-MCJ en Europe	29
1-2-3 Rôle du codon 129 dans l'expression de la maladie	31
1-3 Histoire de la réglementation autour des MCJ	33
1-3-1 Evolution des textes réglementaires	33
1-3-2 Evolution de la notion de patients à risque.....	36
1-3-3 Evolution de la notion de tissus à risque	39
1-3-4 Evolution de la notion d'actes à risque.....	42
1-3-5 Evolution des méthodes de prise en charge des DM	45
Partie II – Problématiques de l'application de l'instruction n°449 dans le cas d'un tunnel de lavage	51
2-1 Présentation des différents scenarii applicables au CHU d'Angers.....	52
2-2 Présentation des ressources et équipements de la stérilisation du CHU d'Angers.....	54
2-3 Evaluation du nombre d'interventions pour lesquelles les DM nécessiteront un lavage prionicide.....	57
2-4 Mise en conditions : réalisation de cycles prionicides dans le tunnel de lavage.....	59
2-4-1 Choix des détergents pour le lavage manuel et le lavage automatisé.....	59
2-4-2 Tests préliminaires d'utilisation des détergents prionicides dans le tunnel de lavage	65
2-4-3 Validation du protocole Anios sans acide dans le tunnel	79
2-5 Impact financier des différents scenarii de prise en charge des DM à la stérilisation ..	85
2-6 Aide à la décision sur le choix du protocole de lavage à mettre en œuvre.....	87
Partie III – Discussion générale - Conclusion.....	91

Sommaire des tableaux

Tableau 1: Classification des principales ESST humaines en fonction de leur mode de transmission	20
Tableau 2 : Classification des principales ESST animales	21
Tableau 3 : Evolution de la réglementation concernant les patients à risque	38
Tableau 4 : Evolution de la réglementation concernant les tissus à risque.....	41
Tableau 5 : Evolution de la réglementation concernant les actes à risque	44
Tableau 6 : Evolution de la réglementation concernant les méthodes de prise en charge des DM	48
Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques des détergents prionicides pour l'inactivation manuelle.....	61
Tableau 8 : Propriétés techniques des détergents prionicides pour le lavage mécanisé.....	62
Tableau 9 : Caractéristiques physico-chimiques des détergents prionicides adaptés aux tunnels de lavage	63
Tableau 10 : Composition des neutralisants acides	65
Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques physico-chimiques des détergents	69
Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques physico-chimiques d'Anios RL au marché, par rapport à Anios RHW utilisé pour les tests	70
Tableau 13 : Récapitulatif des valeurs de référence pour les tests préliminaires sur le tunnel de lavage	71
Tableau 14 : Changement des caractéristiques des cycles de lavage.....	73
Tableau 15 : Données des sondes Metrolog® et de la supervision des laveurs	74
Tableau 16 : Résultats des dosages par CLHP du <i>tracker</i> par le laboratoire Anios suite aux trois rinçages	75
Tableau 17 : Récapitulatif des valeurs de référence pour les tests sur le tunnel de lavage....	81
Tableau 18 : Changement des caractéristiques des cycles de lavage par rapport aux cycles non prionicides.....	82
Tableau 19 : Résultats des concentrations en détergent dans les eaux de lavage, mesurées par pesée et comparées aux valeurs obtenues par dosage du <i>tracker</i>	83
Tableau 20 : Concentrations dosées par Anios en détergent dans les eaux de rinçage	84
Tableau 21 : Estimation du nombre de cycles de lavage suite à l'achat d'un nouveau tunnel et du passage aux cycles prionicides	85
Tableau 22 : Comparaison des coûts des protocoles en fonction du détergent et du nombre de blocs traités	86
Tableau 23 : Récapitulatif des scores de chaque scenario en fonction des groupes de risque et du coût	89

Sommaire des figures

Figure 1: Structure tridimensionnelle PrPc	14
Figure 2 : Structure tridimensionnelle PrPsc.....	15
Figure 3 : Coupe histologique du cerveau d'un patient atteint de v-MCJ	17
Figure 4 : Nombre de cas de v-MCJ décédés par rapport au nombre de cas total de MCJ en France.....	31
Figure 5 : Zone de lavage de la stérilisation du CHU d'Angers.....	54
Figure 6 : Embase de lavage à quatre hauteurs	55
Figure 7 : Schéma descriptif d'un tunnel de lavage avec ses trois compartiments et ses quatre cuves.....	57
Figure 8: Schéma mettant en évidence les cuves du tunnel de lavage équipées d'une pompe	64
Figure 9 : Embase d'instruments préparée pour le cycle de lavage dans le tunnel	67
Figure 10 : Sonde Metrolog [®] sortant du tunnel dans un panier de bloc.....	67
Figure 11 : Test de salissure disposé dans une boîte à bijoux avant le lavage	68
Figure 12 : Embase de plateaux préparée pour le cycle de lavage dans le tunnel	68
Figure 13 : Test de salissure transparent suite à un lavage efficace.....	75
Figure 14 : Sonde ATMB	80

Sommaire des annexes

Annexe 1 : Classification des tissus humains en fonction de leur infectiosité et du type de pathogène selon l'OMS 2010 (67).....	95
Annexe 2 : Tableau des produits inactivant totaux au regard du PSP	96

Liste des abréviations

aa : acide aminé

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CSHPF : Conseil Supérieur de l'Hygiène Publique de France

CTINILS : Comité Technique des Infections Nosocomiales et Infections Liées aux Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DM : Dispositifs médicaux

ESST : Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles

ESB : Encéphalopathie Spongiforme Bovine

GPI : Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol

IFF : Insomnie Fatale Familiale

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob

v-MCJ : nouveau variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PK : protéine kinase

PrPc : Protéine prion non pathologique

PrPsc : Isoforme pathologique de la protéine prion (Sc pour *Scrapie*)

PRNP : Gène codant pour la protéine prion

PSL : Produit sanguin labile

PSP : Protocole Standard Prions

RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire

SGSS : Syndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker

SNC : Système nerveux central

UE : Union européenne

UPLIN : Unité de Prévention et de Lutte contre les Infections Nosocomiales

La problématique liée à l'apparition d'une nouvelle catégorie d'agents infectieux, les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), a commencé au XVIIIème siècle avec leur découverte au sein de l'espèce animale. Les ATNC sont responsables des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST). La possibilité de la transmission à l'homme sous forme d'une maladie neurodégénérative mortelle, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), a été mise en évidence en 1938. L'évolution des connaissances sur les ATNC et la MCJ ont mis en alerte les autorités de santé entraînant en 1994 la publication de la première circulaire liée aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de MCJ (1).

Par la suite, de nouvelles circulaires ont été publiées, encadrant d'avantage la prise en charge des dispositifs médicaux utilisés lors d'interventions à risque. La découverte du v-MCJ a notamment entraîné en 2010 la publication par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'une nouvelle classification des tissus à risque de transmission de la maladie. En effet, pour le v-MCJ, les tissus à risque de transmission sont différents de ceux de la forme classique de la MCJ. De plus, il a été mis en évidence un risque lié à la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) issus de patients porteurs du v-MCJ. Plusieurs dizaines de cas de la v-MCJ ont ainsi été découverts en France avec comme problème majeur l'impossibilité de déterminer la taille de la population asymptomatique infectée (2). Ces nouvelles avancées ont nécessité la publication par le ministère de la Santé de l'instruction DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011, dont le but est d'actualiser les données sur les risques de transmission des ATNC auxquels appartient le prion (3).

Les classifications des niveaux de risque des patients, de l'infectiosité des tissus humains et des actes invasifs à risque ont donc été revues, provoquant des modifications de pratique lors de la prise en charge des dispositifs médicaux (DM) utilisés au cours de ces actes. Un des

changements de pratique concerne l'inactivation totale de certains DM à l'aide de détergent prionicide.

Dans ce contexte, le CHU d'Angers a dû étudier les modalités d'application de cette instruction. L'établissement possède en effet tous les types de chirurgie, notamment un important service de neurochirurgie ainsi qu'un bloc opératoire aux urgences pouvant prendre en charge des interventions dans toutes les spécialités considérées comme à risque de transmission des prions.

L'objectif de cette thèse est de préciser les différents axes possibles de la réorganisation pour la prise en charge des DM vis-à-vis du risque prion et de justifier le choix qui sera retenu par le service de stérilisation du CHU d'Angers en collaboration avec les blocs et l'Unité de prévention et lutte contre les infections nosocomiales (UPLIN).

Partie I – Les ESST et leur cadre réglementaire

Afin de réaliser cette partie, une revue de la littérature a été nécessaire. Sur ScienceDirect, via les mots clés : *Epidemiology* et *Prion*, sans restriction de période on obtient 2288 résultats. Des limites ont été appliquées en ne conservant que les articles contenant les mots suivants : *creutzfeldt-jakob disease*, *cjd*, *prion disease*, *spongiform encephalopathy*, *prion protein*, *variant cjd*. Cette requête a extrait 208 articles. La lecture des titres des articles a permis d'en éliminer 157. Parmi les 51 articles retenus, la lecture des résumés a permis de sélectionner 35 principaux articles.

1-1 Histoire des ESST et description de l'agent pathogène

1-1-1 Histoire des ESST

La problématique liée à l'apparition d'une nouvelle catégorie de pathologie animale, les ESST, a commencé au XVIIIème siècle avec la "treiblante du mouton" (4). Cette affection se manifeste principalement par des tremblements et un prurit intense, d'où le nom anglais : *scrapie* (se gratter). C'est la première forme d'ESST décrite chez l'animal. En 1938, deux vétérinaires français, J. Cuillé et P-L. Chelle, parviennent à démontrer le caractère infectieux de cette maladie en procédant à l'inoculation de broyat de cerveau d'un animal malade à un animal sain (5). Quelques mois plus tard, le cerveau de l'animal cobaye présente des signes histologiques identiques à celui d'un mouton atteint de *scrapie* (6,7). Ils estiment la période d'incubation entre 14 et 22 mois (5).

En parallèle, Creutzfeldt et Jakob, respectivement en 1920 et 1921, découvrent une forme humaine d'ESST, qu'ils décrivent comme une démence présénile humaine. Elle portera leurs noms : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (4,8).

En 1957, les Fore, tribu anthropophage vivant sur l'île de la Nouvelle-Guinée, sont atteints d'une maladie dont les caractéristiques cliniques sont proches de la tremblante du mouton. Ils l'appellent le kuru, dont la traduction signifie : "trembler de peur". Un fort pourcentage des femmes et des enfants atteints présente des signes d'ataxie cérébelleuse, de tremblements de la tête, du tronc et des membres. La maladie progresse doucement, mais elle est toujours fatale. Juste avant leur décès, les patients sont incapables de se déplacer et décèdent des complications liées à leur état grabataire. Un médecin américain, le docteur Gajdusek, en stage dans un laboratoire de virologie, effectue l'observation des lésions cérébrales des membres de la tribu atteints de kuru. Il met en évidence une spongiose diffuse due à la dégénérescence neuronale avec vacuolisation du cytoplasme ainsi qu'une gliose, traduisant une prolifération des astrocytes. La cause de cette maladie n'est pas identifiée à ce stade (9,10,11).

Ayant eu connaissance des travaux de Gajdusek, un vétérinaire américain du nom de W. Hadlow, remarque de fortes similitudes entre la tremblante du mouton connue depuis 1730 et le kuru (5). Il propose alors à Gajdusek de réaliser une expérience en inoculant du tissu infectieux de cerveau de mouton malade à des chimpanzés. En 1966, Gajdusek publie ses résultats : la maladie est transmissible et un an après son inoculation, le cerveau des chimpanzés possède des lésions caractéristiques du kuru (5). Le cannibalisme pratiqué par les Fore lors des rites mortuaires, la friction des muqueuses nasales et oculaires avec le cerveau du défunt ainsi que la préparation du cerveau par les mères accompagnées de leurs

enfants, sont responsables de la transmission de la maladie au sein de la tribu mais l'agent infectieux reste encore mystérieux (11,12).

En 1982, S. Prusiner, spécialiste de la tremblante du mouton expose que d'après ses caractéristiques, l'agent responsable de cette pathologie serait une protéine infectieuse qu'il dénomme PRION pour *PR*oteinaceous *I*nfectious *ON*ly.

En Angleterre, en novembre 1986, la "maladie de la vache folle" apparaît dans les élevages. Les signes cliniques observés la rapprochent aussitôt de la tremblante du mouton. Un troupeau sur deux est atteint par l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). On met rapidement en évidence que l'alimentation des vaches par des farines animales obtenues à partir de carcasses d'animaux abattus par les fermiers ou refusées par les services vétérinaires est à l'origine de la contamination. Au Royaume Uni, 70 000 troupeaux et 170 000 bovins ont été touchés. Bien que l'agent infectieux ne soit toujours pas identifié, on établit que la transmission se fait aisément par voie orale.

En 1997, on découvre en Angleterre, un lien entre la maladie de la vache folle et une nouvelle variante de la MCJ. On parle de nouveau variant car les malades sont plus jeunes que ceux atteints par la forme classique de MCJ. L'agent infectieux, toujours non identifié, possède pourtant les mêmes propriétés que la souche responsable de l'ESB (8). On les classe dans la catégorie des Agents Transmissibles Non Conventionnels, ce qui montre bien leur caractère singulier et énigmatique.

Les ESST présentent des caractéristiques communes. Elles sont transmissibles au sein de la même espèce ou parfois d'une espèce à l'autre par inoculation ou par ingestion d'extraits cérébraux. Elles sont d'évolution lente, sans rémission possible, avec une longue période d'incubation asymptomatique, qui peut durer chez l'homme plusieurs dizaines d'années. Lors de l'apparition des premiers symptômes, l'évolution est rapidement fatale. Le

nom d'encéphalopathie repose sur la localisation exclusive des lésions dans le système nerveux central (SNC). Le cytoplasme des neurones se remplit de cavités : c'est la vacuolisation. Elle donne au cerveau un aspect d'éponge dit "spongiforme". Les cellules gliales subissent également un phénomène de prolifération et d'hypertrophie. La mort neuronale probablement par apoptose est inéluctable. Au niveau anatomopathologique, on note la présence de dépôts de protéines, formant dans certains cas des plaques, sans qu'aucune réaction immunitaire n'ait pu être décelée.

L'examen du tissu nerveux, par une biopsie du cerveau ou préférentiellement par autopsie, permet de porter le diagnostic, mais il n'existe à ce jour aucun traitement.

1-1-2 Description de l'agent pathogène

Jusqu'à présent, les agents responsables des différents types d'ESST, n'ont pas réussi à être isolés. Ils possèdent des caractéristiques proches des virus notamment la taille, estimée entre 15 et 40 nm mais ne semblent pas pourvus d'acides nucléiques qui sont un des éléments caractéristiques des virus. On ne peut pas les observer au microscope électronique.

Ces agents ont la capacité de muter, ce qui les rend spécifiques d'espèces : on parle alors de "souches" (12,13). Ils sont sensibles aux procédés drastiques de neutralisation des protéines : urée, soude, eau de javel (13).

1-1-2-1 La protéine prion cellulaire

Rôle et localisation

La protéine prion cellulaire (PrPc), c'est à dire non pathologique, est présente dans tous les organismes en millions d'exemplaires. Elle est retrouvée dans de nombreux tissus (glandes surrénales, thyroïde...), dont le SNC, plus précisément au niveau des synapses (14,15). Elle

jouerait un rôle dans la structure, la fonction et le maintien des synapses (16,17). Elle augmenterait également la phagocytose et la prolifération des lymphocytes T (18).

Structure

La protéine prion est une glycoprotéine membranaire constituée de 253 acides aminés (aa) chez l'homme. Elle est constituée de trois hélices α et de deux feuillets β antiparallèles (Figure 1) (19).

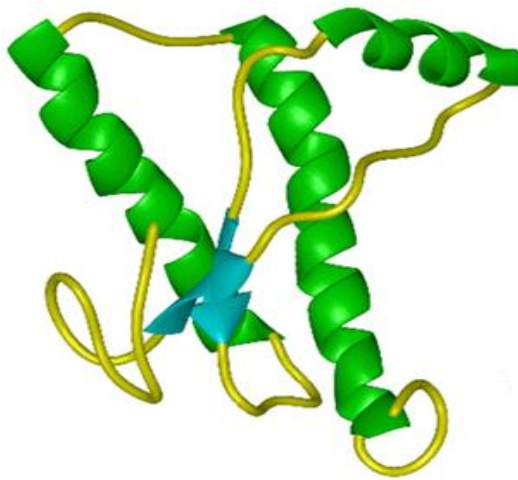


Figure 1: Structure tridimensionnelle PrPc

Génétique

Chez l'homme, la protéine est codée par le gène PRNP situé sur le bras court du chromosome 20 (20) et organisé en deux exons et un intron (18,21). La PrPc subit par la suite une double maturation avec perte de 22 aa sur la partie N-terminale, ainsi que de 23 aa sur la partie C-terminale. Ceci permet à la protéine de fixer sur son extrémité C-terminale une ancre GPI (glycosylphosphatidylinositol) (22,23). C'est cette ancre qui va lui permettre d'être exposée et retenue au niveau de la membrane cellulaire (24,25).

1-1-2-2 La protéine prion pathologique

Structure

La protéine prion pathologique est appelée PrP^{sc} (pour *scrapie*). PrP^c et PrP^{sc} possèdent la même séquence en acides aminés. Leur seule différence tient dans un changement de structure tridimensionnelle avec une proportion d'hélices α et de feuillets β modifiée : la PrP^{sc} compte deux hélices α et quatre feuillets β (Figure 2) (19).

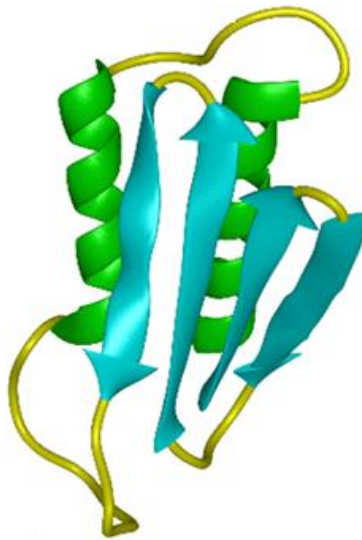


Figure 2 : Structure tridimensionnelle PrP^{sc}

L'augmentation du nombre de feuillets β au détriment des hélices α va lui conférer deux propriétés qui lui sont propres (26):

- sa résistance partielle à la protéolyse par la protéinase K (PK) (27),
- sa capacité d'auto-agrégation sous forme de fibrilles insolubles extrêmement infectieuses qui s'accumulent dans le cerveau (4,28). Ces agrégats sont en partie responsables des difficultés que rencontrent les scientifiques pour isoler la PrP^{sc} car ils rendent difficiles les études par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou rayons X (13).

L'infectiosité de la PrPsc serait liée à sa capacité à transconformer les molécules PrPc de l'hôte en une isoforme PrPsc (27,29). Plusieurs modèles de conversion de la PrPc en PrPsc ont été proposés (26), notamment :

- Le modèle de nucléation polymérisation : en l'absence de protéine pathologique préexistante, la conversion de la PrPc en PrPsc monomérique serait réversible. Seulement, la PrPsc étant moins stable que la PrPc, elle précipiterait sous forme d'agrégats. L'agrégation de la PrPsc permet sa stabilisation sous forme d'un "noyau". Des molécules de PrPc pourraient se lier à ce noyau de PrPsc et y être converties en PrPsc de façon stable et non réversible (27,30). C'est cette forme stabilisée d'agrégats de PrPsc qui serait responsable de l'infectiosité de la PrPsc. Le noyau de PrPsc finit par atteindre une taille critique qui le déstabilise : il se dissocie alors en plusieurs fractions qui vont pouvoir activer de nouveaux phénomènes de transconformation des protéines prions cellulaires (amplification).
- Le modèle de polymérisation assistée par une amorce. A l'inverse du modèle précédent, la PrPsc serait plus stable que la PrPc mais cinétiquement inaccessible. Dans ce modèle, c'est donc la PrPsc qui catalyserait la transformation de PrPc ou d'un intermédiaire conformationnel peu stable (PrP*) en PrPsc. La liaison entre la PrPsc et cet intermédiaire favoriserait sa conversion en PrPsc. L'infectiosité de la PrPsc reposerait donc sur sa capacité à se lier et à catalyser la transconformation des PrP* existant en PrPsc plus stables (31).

Ces deux hypothèses reposent sur le fait que la PrPc et la PrPsc puissent entrer en contact et se lier l'une à l'autre. Des expériences sur la souris ont permis de démontrer que la protéine

cellulaire PrPc serait le récepteur de l'agent infectieux PrPsc. En effet, l'inactivation du gène PRNP chez la souris la rend résistante à l'infection (32).

La cohabitation de PrPc et PrPsc étant indispensable au développement de la pathologie, les sites de transconformation correspondent au site de localisation de la PrPc. Tous les compartiments cellulaires ainsi que quelques compartiments subcellulaires sont concernés : endosomes, réticulum endoplasmique...

1-1-3 Signes histologiques d'infection

D'un point de vue histologique, le diagnostic de certitude d'une ESST repose sur la présence de trois signes caractéristiques : la spongiose, la gliose et la perte neuronale. Cette triade peut parfois être associée à des dépôts de substances amyloïdes.

L'amylose correspond à une accumulation de résidus de PrPsc associés à d'autres éléments cellulaires (glycosaminoglycannes) sous forme de fibrilles. Ces dépôts amyloïdes s'accumulent dans les espaces extracellulaires (33) et finissent par prendre la forme de plaques appelées plaques florides (Figure 3) (34). Leur présence est caractéristique du v-MCJ.

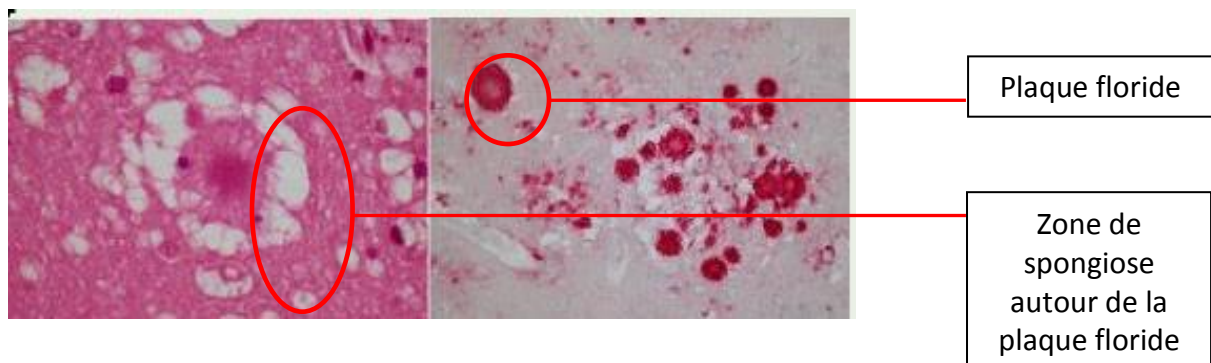


Figure 3 : Coupe histologique du cerveau d'un patient atteint de v-MCJ

Une des conséquences de cette structure fibrillaire est la diminution de la sensibilité à la protéinase K (PK) et de la solubilité (la résistance à la PK augmente avec la quantité de feuillets β -plissés) (35). L'absence de digestion par les protéases cellulaires conduit, lors de la fusion des vacuoles dans le corps cellulaire des neurones, à une spongiose optiquement visible : le neurone meurt et libère la PrPsc.

Lors de sa libération dans le milieu extracellulaire, la PrPsc se fixe aux neurones sains et induit leur apoptose. La perte neuronale est variable en fonction de la région et de la forme clinique de la maladie (36). La PrPsc active également les astrocytes et induit la gliose avec libération de cytokines susceptibles d'endommager les neurones.

1-1-4 Propagation de l'agent infectieux dans l'organisme

Les ESST sont principalement transmissibles par injection intraveineuse, intrapéritonéale ou par ingestion (ESB, v-MCJ). Le principal tissu hôte est le SNC. On peut toutefois retrouver la PrPsc dans d'autres tissus comme les muscles, et les organes lymphoïdes tels que la rate et les amygdales.

Dans le cadre d'une contamination par ingestion, la PrPsc doit tout d'abord franchir la barrière intestinale. Elle utilise pour cela une zone de l'intestin où la couche de cellules épithéliales est fine : la zone des plaques de Peyer. Ce sont des agrégats de follicules lymphoïdes, eux-mêmes composés de cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B et T, séparés de la lumière intestinale par des entérocytes ainsi que des cellules épithéliales particulières, appelées cellules M (*Microfold Cells*). Ce sont des cellules iléales, spécialisées dans l'endocytose des antigènes contenus dans la lumière intestinale. Ces derniers sont alors mis à disposition des cellules présentatrices d'antigènes contenues sous la couche d'entérocytes : les cellules dendritiques, les macrophages et lymphocytes B (19) et suivent

les vaisseaux lymphatiques des follicules lymphoïdes. Ils rejoignent alors les nœuds lymphatiques ou mésentériques pour se propager dans tout le système lymphoïde (37,38).

Une autre hypothèse sur le franchissement de la barrière intestinale par les prions a été proposée. Elle impliquerait la ferritine qui jouerait un rôle de support pour permettre à la PrPsc de franchir les cellules épithéliales par endocytose. En effet, lors de leur ingestion, les protéines PrPsc agglomérées seraient partiellement digérées par les enzymes stomacales (pepsine) et créeraient ainsi des fragments de protéines infectieuses qui auraient la capacité de se lier à la ferritine contenue dans le bol alimentaire. Ce complexe serait alors endocyté par les entérocytes (39).

Une dernière voie d'entrée a été mise en évidence. Celle-ci sollicite les cellules dendritiques, qui ont la capacité de disjoindre les cellules épithéliales et de capturer directement les protéines dans la lumière intestinale. Une déplétion en cellules dendritiques inhiberait l'accumulation de la protéine pathologique (40).

Lors d'une contamination par voie neuro-chirurgicale, c'est l'utilisation de matériel souillé qui est à l'origine de l'infection. En effet, les méthodes de lavage ou de stérilisation conventionnels qui n'inactivaient jusque-là pas totalement les prions, expliquent que les DM utilisés chez un patient atteint d'ESST restent contaminés malgré le processus de stérilisation. Lors d'une prochaine intervention, les protéines infectieuses non inactivées, contaminent le patient sain. Il entre sans le savoir, en phase de développement préclinique de la maladie (41).

1-1-5 Classification des ESST

Les prions sont responsables des ESST aussi bien chez l'homme (Tableau 1) que chez l'animal (Tableau 2) (5,42,43).

On a comptabilisé 2375 cas d'EEST en France entre 1992 et 2014. Chez l'Homme, ces cas sont classés en fonction de leur étiologie. On retrouve les formes sporadiques dont l'apparition chez un patient est fortuite, les ESST génétiques ou héréditaires dues à une mutation génétique et enfin, les formes acquises qui ont pour origine une contamination interindividuelle. Nous détaillerons ces différentes pathologies par la suite.

Tableau 1: Classification des principales ESST humaines en fonction de leur mode de transmission

Les principales ESST Humaines		
Dénomination	Fréquence en France	Date de première description clinique
Formes Sporadiques	80% des ESST	
Formes "classiques" de MCJ	~100/an	1921
Forme de Heidenhain (dégénérescence sénile corticostriée)		1929
Forme amyotrophique		1959
Forme de Garcin (forme thalamique)		1963
Forme de Brownell et Oppenheimer (forme ataxique ou cérébelleuse)		1965
Forme japonaise (panencéphalique)		1981
Formes Génétiques ou Héréditaires	10% des ESST	
Formes héréditaires de MCJ	25 depuis 2010	1924
Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Schenker (SGSS)		1936
Insomnie Fatale Familiale (IFF)	~50 familles dans le monde	1986
Formes acquises ou transmises	10% des ESST	
Kuru	0	1957
Formes iatrogènes de MCJ	1 depuis 2010	1974
v-MCJ	27 depuis 1992	1996

Pour les animaux, la classification est différente. Elle repose sur le genre des animaux atteints.

Tableau 2 : Classification des principales ESST animales

Les principales ESST animales		
Dénomination	Hôtes naturels	Date de première description clinique
Tremblante du mouton	Ovins, caprins	Milieu XVIIIème
Encéphalopathie Transmissible du Vison	Vison	1947
Syndrome de dégénérescence chronique	Wapiti, cerfs-mulets des rocheuses	1967
Encéphalopathie Spongiforme Bovine	Bovins, ruminants de zoo	1986
Encéphalopathie Spongiforme des animaux de zoo	Bovins et primates de zoo	1988
Encéphalopathie Spongiforme Féline	Félins domestiques ou de zoo	1990

1-1-5-1 Les formes sporadiques

Les formes sporadiques représentent plus de 80% des maladies à prions (43) et touchent une personne sur un million. Cela représente plus de 100 cas par an en France. Cette maladie atteint aussi bien les hommes que les femmes avec un âge moyen au diagnostic de 62 ans. Cette affection se manifeste sous forme d'une démence sénile. L'évolution moyenne se fait sur 4,5 mois avec une survie comprise entre deux et 12 mois (4,8,44).

Les formes sporadiques présentent des signes cliniques communs (10) :

- Une dégradation intellectuelle rapide :

- Trouble de la mémoire, dysarthrie,
- Désintérêt, manque d'initiative, isolement social,
- Des myoclonies diffuses sur les membres et la face, apraxie,
- Des troubles de l'équilibre, coordination des mouvements difficile, raideur des membres et troubles moteurs,
- Des troubles de la vision (vue brouillée, hallucinations, cécité).

On y associe souvent une diminution pouvant aller jusqu'à une perte du langage ainsi que des troubles de la déglutition. A la fin de la maladie, le patient est immobile et presque muet : on parle d'un état de mutisme akinétique (inertie complète, absence totale de parole et de mouvement à l'exception de celui des yeux).

Chacune de ces formes possède également des caractéristiques qui lui sont propres :

- Forme de Heidenhain : prédominance des signes visuels (cécité corticale, agnosie visuelle)
- Forme amyotrophique avec syndrome extra-pyramidal
- Forme thalamique de Garcin : démence et mouvements anormaux particulièrement intenses
- Forme de Brownell et Oppenheimer : surtout caractérisée par l'ataxie
- Forme japonaise ou panencéphalique, avec pléiocytose possible dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), lésions de la substance blanche et longue durée d'évolution.

Le gène qui code pour la PrPc, PRNP, possède au niveau du codon 129, un polymorphisme génétique qui sera détaillé dans la partie "Epidémiologie". Il faut d'ors et déjà retenir que parmi les trois génotypes possibles de codon 129, le fait d'être homozygote

méthionine/méthionine est considéré comme un facteur de risque de développer un cas sporadique de MCJ (45,46).

1-1-5-2 Les formes héréditaires ou génétiques

Les formes héréditaires représentent plus de 10% des ESST humaines. Des mutations génétiques ou des insertions sur le gène PRNP favoriseraient le phénomène de transconformation. La transmission se fait sur le mode autosomique dominant et est différente pour chacune des pathologies suivantes : les MCJ génétiques, le SGSS ainsi que l'IFF. L'âge moyen au diagnostic est compris entre 35 et 54 ans (4,44). Leur évolution se fait sur une durée allant de six mois à plusieurs années.

Dans les formes héréditaires, on note communément la présence :

- De troubles de l'équilibre ou d'un manque de coordination,
- D'une démence,
- De difficultés d'élocution et/ou de déglutition,
- Des mouvements musculaires involontaires, rigidité des membres,
- De troubles visuels,
- Des troubles sphinctériens.

Pour le SGSS, les premiers signes caractéristiques sont liés à l'atteinte du cervelet (forme ataxique) ou du système moteur chez des patients allant de 20 à 40 ans (43). L'installation de la démence est souvent secondaire avec une survie parfois très longue (plus de dix ans dans certains cas). On note des troubles de la déglutition et de la phonation.

Pour l'IFF, le symptôme dominant est l'insomnie sévère, résistant à tout traitement, avec souvent des rêves et des hallucinations. S'ajoutent à ce tableau la présence de troubles

végétatifs sévères (disparition des rythmes circadiens : rythme dont la période est d'environ 24 heures, hyperactivité du système nerveux sympathique, troubles sphinctériens) ainsi que des difficultés motrices, des myoclonies (19). D'un point de vue neurologique, l'ataxie est souvent associée à la dysarthrie.

1-1-5-3 Les formes acquises ou transmises

Les ESST transmises représentent moins de 10% des affections à prions.

Pour les MCJ acquises, on distingue quatre étiologies (4,44) :

- La greffe de cornée (premier cas en 1974),
- La greffe de dure-mère (risque maximum dans les années 1980),
- L'administration d'hormones de croissance humaine (période à haut risque : décembre 1983 à juillet 1985). Sachant qu'il fallait 1500 hypophyses pour fabriquer un lot d'hormones administré ensuite à plusieurs centaines de patients, une seule hypophyse contaminée pouvait avoir des conséquences sur plusieurs centaines de patients,
- Les interventions chirurgicales avec du matériel contaminé. La contamination a pu être observée lors d'intervention de neurochirurgie qui utilisait du matériel stérilisé avec des procédés habituellement efficaces sur les bactéries et les virus, mais visiblement inefficace sur les prions.

D'un point de vue clinique, quelle que soit l'origine de la contamination cérébrale (greffe de dure-mère, de cornée ou intervention de type neurochirurgicale) les manifestations sont proches de celles de la forme sporadique de la MCJ.

Lors des contaminations par voie périphérique, via l'hormone de croissance, on retrouve les signes cliniques de type cérébelleux précoces avec une démence tardive comme dans le kuru. On retrouve fréquemment comme dans les autres formes, un état de mutisme akinétique en fin de vie.

Comme déjà décrit précédemment, le kuru est une maladie neurologique qui affecte la tribu des Fore en Papouasie Nouvelle-Guinée. Les rites funéraires cannibales sont la seule cause de contamination de cette peuplade. Avant la découverte de son étiologie, cette maladie affectait 10% de la population chaque année. L'évolution se fait sur 14 mois environ avec une période d'incubation de 15 ans en moyenne ([4-40] ans) (43). La population atteinte présente des signes d'ataxie cérébelleuse, de tremblements et/ou de myoclonies. On note aussi des troubles visuels et des signes de démence.

Concernant le nouveau variant de la MCJ, la transmission se ferait par voie alimentaire. Son apparition étant concomitante à une épidémie d'ESB en Angleterre, les chercheurs ont été amenés à penser qu'il existait un lien entre les deux (47). L'utilisation de dérivés bovins contaminés pour la fabrication de farines destinées à l'alimentation des troupeaux ou pour la préparation de plats réservés à la consommation humaine, serait à l'origine de la contamination. C'est le docteur Collinge qui publiera le premier sur cette transmission bétail-homme en 1999 (19).

L'âge moyen de contamination est de 29 ans contre 62 ans pour les formes sporadiques. La maladie évolue sur 12 à 14 mois en moyenne après une période d'incubation d'environ dix ans (4,44). A ce jour, on ne sait toujours pas expliquer pourquoi ce variant de la MCJ affecte plus particulièrement le sujet jeune et pourquoi tous les patients symptomatiques sont porteurs de la mutation méthionine/méthionine sur le codon 129.

Les signes cliniques regroupent des manifestations psychiatriques puis neurologiques. On note tout d'abord (47) :

- Des modifications du comportement avec de l'anxiété, une dépression et un repli sur soi,
- Des douleurs de la face et des membres,
- La sensation dans 50% des cas, d'avoir la peau poisseuse (8).

Puis des signes neurologiques apparaissent au bout de quelques semaines :

- Ataxie,
- Myoclonies,
- Démence tardive.

L'évolution finale est proche de celle de la forme sporadique (44).

La particularité du nouveau variant réside dans sa localisation. On le retrouve en effet en dehors du système nerveux central, contrairement à la forme classique de MCJ. Lors des biopsies effectuées sur des patients diagnostiqués v-MCJ, on a retrouvé du prion dans les amygdales, la rate, les ganglions lymphatiques, l'appendice, l'iléon, le rectum et les muscles squelettiques (3).

On totalise à ce jour 27 décès en France, dont six entre 1996 et 2002, contre 129 au Royaume-Uni (48).

Dès lors, des moyens de prévention des risques de transmission des prions ont vu le jour avec notamment :

- Sélection des donneurs de cornée,
- Interdiction des greffes de dure-mère en France depuis 1994,
- Utilisation d'hormone de croissance recombinante depuis 1988,

- Augmentation de la sécurisation des étapes de stérilisation, utilisation de procédés capables d'inactiver les prions et au maximum de matériel à usage unique, la séquestration et la destruction du matériel utilisé chez des patients suspects ou atteints de MCJ sont obligatoires.

1-2 Epidémiologie et découverte du v-MCJ

Les ESST humaines sont des pathologies rares, avec une prévalence en France de 1,5 à 2 nouveaux cas par million d'habitants et par an (45). Malgré leur rareté, elles restent un enjeu de santé publique, notamment, depuis l'apparition des premiers cas du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Les spécialistes vont établir que, selon toute vraisemblance, l'apparition du nouveau variant de la MCJ en Angleterre, serait en lien étroit avec l'épizootie d'ESB qui a atteint des milliers de bovins dix ans auparavant lors de la crise de la vache folle.

1-2-1 Crise de la Vache Folle

En novembre 1986 au Royaume-Uni un laboratoire vétérinaire met en évidence dans le cerveau d'une vache atteinte de signes neurologiques, des lésions caractéristiques de la tremblante du mouton. On vient de découvrir l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Après de nombreuses études, on pose l'hypothèse que la contamination de cette vache proviendrait de l'incorporation dans ses rations alimentaires, de farines animales issues des cadavres d'animaux atteints d'ESB (43). En juillet 1988, la Grande-Bretagne prend la décision d'interdire les farines animales dans l'alimentation des ovins et des bovins. Pendant que des

milliers de bovins anglais atteints de vache folle sont abattus, les exportations de farines probablement contaminées continuent sur le territoire européen.

Ce n'est qu'en 1989, que la France et l'Allemagne interdisent l'importation des farines animales britanniques sur leurs territoires. Le 24 juillet 1990, la France interdit l'utilisation de celles-ci dans l'alimentation des bovins et ovins. Le comité vétérinaire permanent de la Communauté européenne estime malgré tout que les animaux atteints d'ESB ne sont pas un danger pour l'homme.

Le 27 novembre 1990, la directive 90/667/CEE du Conseil du 27/11/90 arrêtant les « règles sanitaires relatives à l'élimination et à la transformation de déchets animaux, à leur mise sur le marché et à la protection contre les agents pathogènes des aliments pour animaux d'origine animale ou à base de poisson », fixe les normes pour le traitement des matières à haut risque : elles "doivent être chauffées à cœur à une température d'au moins 133°C pendant vingt minutes à une pression de trois bars" (49). Cependant, il reste possible d'y déroger sous certaines conditions. D'autres procédures de traitement thermique peuvent être utilisées, tant qu'elles garantissent une sécurité microbiologique équivalente à la procédure de référence citée précédemment. Pour être validées, il est nécessaire de prélever quotidiennement un échantillon du produit fini pendant une période d'un mois pour vérifier que les normes biologiques (seuils de contamination bactérienne) sont respectées et ne dépassent pas les seuils recommandés dans la même directive. Les règles qui auraient assuré la protection contre les agents pathogènes de type prion, l'autoclavage à 133°C pendant 20 minutes, n'ont pas l'obligation d'être respectées. L'efficacité des méthodes alternatives repose sur la vérification d'une absence de contamination bactérienne résiduelle. On comprend dès lors que ces règles ne sont pas adaptées à la prise

en charge du risque de transmission des prions par l'alimentation. Les mots prion, ATNC, ESST, ne sont jamais évoqués dans cette directive.

En dépit des mesures sanitaires prises au niveau européen, le premier cas de vache folle est découvert en France en 1992. En avril, M. Hubert Curien, ministre de la recherche charge le Dr Dominique Dormont, médecin expert des atteintes du SNC et en particulier les maladies à prions, d'établir un rapport sur les ESST humaines et animales. Ce rapport est remis au ministre le 30 juin 1992. Dès juillet, on interdit les tissus d'origine bovine dans les compléments alimentaires et produits destinés à l'alimentation infantile.

L'Angleterre effectue en 1993 son premier bilan : elle dénombre plus de 100 000 cas d'ESB et toujours plus de 800 cas de vache folle par semaine.

1-2-2 Apparition des cas v-MCJ en Europe

En mars 1996, dix anglais sont atteints d'une nouvelle forme de la MCJ dont huit en sont déjà morts. Respectivement deux et sept jours plus tard, la France puis l'Union Européenne (UE) décident de la mise en place d'un embargo contre tous les produits bovins et leurs dérivés en provenance du Royaume-Uni (19). La France fait de la MCJ une maladie à déclaration obligatoire dans l'espoir de pouvoir suivre de près tout nouveau cas diagnostiqué sur son territoire (50). Les 133°C pendant 20 minutes à 3 bars, ne pourront plus être contournés à partir du 1er avril 1997.

Le 24 octobre 1996, la revue *Nature* publie les conclusions d'une étude anglaise, qui affirme qu'il existe une similitude entre les protéines pathologiques de l'ESB et du v-MCJ (29), confirmant la présomption de transmissibilité à l'homme (51) posée en mai 1996 par le Dr Dormont dans le cadre du Comité interministériel d'experts sur les ESST dont il est le président. Le 15 mai, le premier cas de v-MCJ est diagnostiqué en France.

Pendant les deux années qui suivent, tous les rapports d'enquêtes menées par la France, l'Angleterre et l'Union européenne sont publiés. On y reconnaît la responsabilité de la Grande-Bretagne dans la propagation de la maladie et les différents dysfonctionnements au sein de la Commission Européenne. Celle-ci décide en effet de lever son embargo sur le bœuf britannique, alors que la France, qui découvre son deuxième cas de v-MCJ, s'oppose à cette décision.

En août 2000, l'Angleterre déplore son 79ème cas de v-MCJ dont 70 sont décédés. Un vent de panique souffle alors sur les britanniques, renforcé par la publication dans Nature, d'un édito du professeur Anderson qui affirme que l'épidémie devrait atteindre à son maximum, 136 000 de ses concitoyens.

C'est à la fin de l'année 2000 que le premier cas de v-MCJ est découvert en Allemagne et que la France officialise son troisième décès. Un an après, l'Angleterre recense son centième décès d'un patient atteint de v-MCJ.

Aujourd'hui, soit près de 18 ans après la découverte du premier cas du v-MCJ en Grande-Bretagne, la France comptabilise 2332 cas de MCJ dont 27 patients décédés suite à une atteinte par le v-MCJ (12 hommes et 15 femmes) (Figure 4) (52).

Cette maladie est la première pour laquelle il est mis en place au niveau international un tel niveau de précaution alors que le nombre de cas avérés est aujourd'hui encore, très loin des estimations alarmantes.

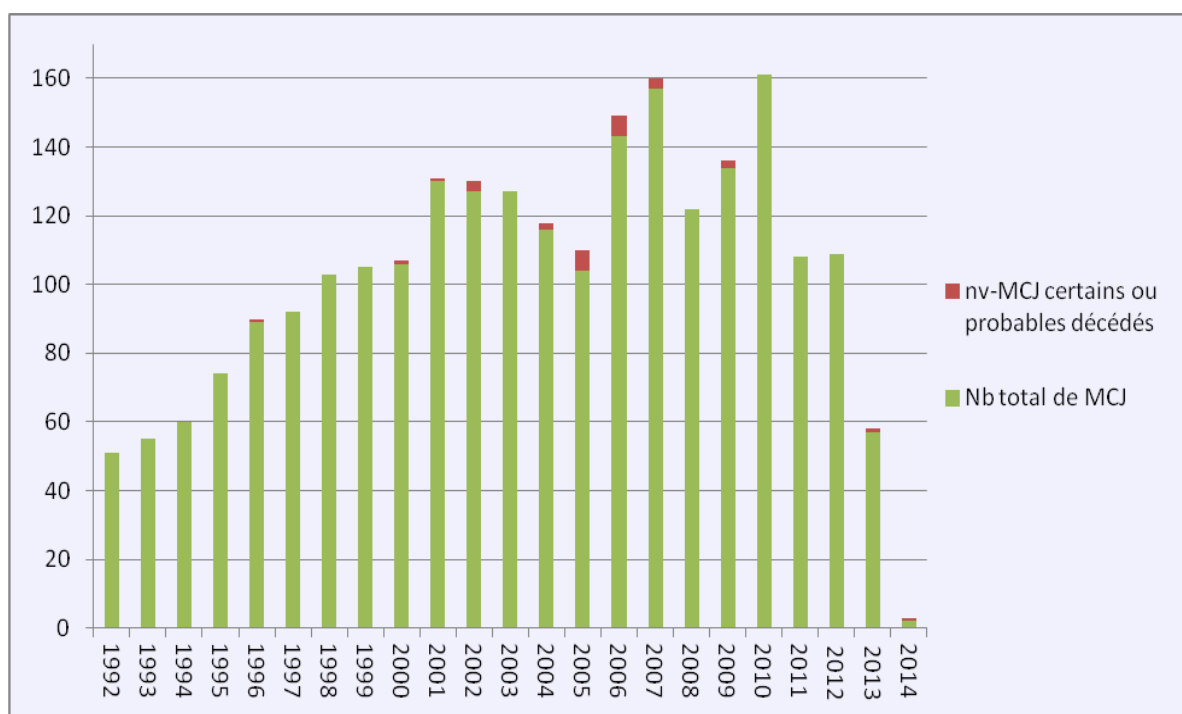


Figure 4 : Nombre de cas de v-MCJ décédés par rapport au nombre de cas total de MCJ en France

De nombreuses équipes scientifiques ont travaillé sur le génome des individus décédés, afin de mettre en évidence des susceptibilités génétiques communes. Ils vont découvrir un homozygotie au niveau du codon 129 du gène PRNP.

1-2-3 Rôle du codon 129 dans l'expression de la maladie

Une analyse approfondie du génome des individus atteints de v-MCJ a permis de mettre en évidence le rôle du polymorphisme génétique au niveau du codon 129 du gène PRNP et son influence sur la symptomatologie clinique de la v-MCJ. Il existe au niveau du codon 129 un polymorphisme génétique. En effet, l'individu peut être soit homozygote méthionine-méthionine MM ou valine-valine (VV) ou hétérozygote méthionine-valine MV. Dans la population française, la répartition est de 50% MV, 40% MM et 10%VV (45).

Dans le cadre du v-MCJ, tous les cas identifiés et décédés à ce jour présentent un génotype MM au niveau du codon 129 (53). Des études cliniques de transmission du nouveau variant à tout type d'individu (MM, VV, MV) ont démontré que tous développent la maladie à plus ou moins long terme (54). Les génotypes VV et MV, possèderaient des périodes d'incubation supérieures à celles des patients MM de telle sorte que certains d'entre eux pourraient décéder avant de présenter les signes cliniques de la maladie. Cette information est primordiale pour la santé publique car elle sous-entend l'augmentation du risque de transmission du v-MCJ par des patients ne présentant aucun signe clinique prédictif d'une atteinte organique (notamment lors des dons de sang). C'est le cas en 2004, lorsqu'une équipe médicale identifie chez un patient décédé, sans lien avec la MCJ, la présence de PrPsc au niveau de sa rate et de certains ganglions, sans signe anatomopathologique au niveau du SNC. Ce patient hétérozygote, avait reçu quelques années auparavant, un don de sang d'un individu MM atteint de v-MCJ et depuis décédé (55). Ceci signifie qu'il existe, notamment avec les patients hétérozygotes, des individus porteurs de la maladie, qui ne présentent aucun signe clinique. Ces informations renforcent les conclusions d'une étude menée sur des souris, qui démontre que les patients de génotype MV peuvent être assimilés à des vecteurs cliniquement sains de la maladie (56).

Toutes ces découvertes ont généré de nombreuses mises à jour des recommandations pour limiter les risques de transmissions entre les hommes. Celles-ci concernent notamment la réutilisation du matériel opératoire après lavage et stérilisation, les dons de partie du corps humain (sang, cornée) ou encore, le recours à des médicaments d'origine extractive (hormones de croissance).

1-3 Histoire de la réglementation autour des MCJ

1-3-1 Evolution des textes règlementaires

1-3-1-1 Circulaire 45 du 12 juillet 1994

Il s'agit du premier texte officiel publié sur la prise en charge du risque de transmission de la MCJ en milieu chirurgical et anatomopathologique, date du 12 juillet 1994. Celui-ci précise les précautions à prendre lors de toute investigation ou intervention concernant le SNC, la sphère oto-rhino-laryngologique, l'ophtalmologie et la stomatologie ainsi que l'anatomopathologie. Ces recommandations concernent aussi l'hospitalisation de malades porteurs d'une MCJ confirmée ou suspectée.

1-3-1-2 Circulaire 100 du 11 décembre 1995

Ce premier texte sera rapidement remplacée par la circulaire DGS/DH n°100 du 11 décembre 1995 (57) relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomo-pathologique face aux risques de transmission de la MCJ. Elle permet de revenir sur certaines imprécisions contenues dans la circulaire 45, notamment en ce qui concerne les méthodes de prise en charge du matériel non autoclavable (endoscopes).

Cette nouvelle circulaire explique que l'homme peut être considéré comme un "réservoir" d'ATNC beaucoup plus vaste que les quelques personnes en incubation d'une MCJ spontanée. Dans ce cadre-là, le risque lié aux actes invasifs doit être pris en compte. Le document s'articule en trois parties : les procédés chimiques d'élimination des ATNC sur le matériel médico-chirurgical, les situations à risque et les procédures recommandées. Il est important de rappeler qu'en 1995, le nouveau variant n'avait pas encore été découvert.

1-3-1-3 Circulaire 138 du 14 mars 2001

Cette circulaire, vient compléter et remplacer la circulaire 100 (à l'exception du chapitre 6 sur les situations particulières) publiée en 1995 (58). Pour mémoire, en mars 1996, l'Angleterre découvre ses dix premiers patients atteints de v-MCJ. Dans la circulaire 138, le manque de données épidémiologiques fiables sur le v-MCJ, est encore une fois abordé. On y évoque notamment le fait que la prévalence de l'infection chez les humains ne peut être qu'estimée et non décrite avec précision. La répartition tissulaire plus large du nouveau variant a nécessité une actualisation des informations concernant les précautions à observer en milieu chirurgical afin de limiter le risque de transmission des ATNC.

Ce document est organisé de façon pédagogique en huit fiches qui reprennent les grands thèmes abordés dans la circulaire 100.

1-3-1-4 Circulaire 435 du 23 septembre 2005

Ce texte a été rédigé suite à la découverte en Angleterre d'un deuxième cas probable de contamination d'un patient par des PSL issus d'un donneur atteint de v-MCJ (59). La publication en France de trois cas de patients atteints de v-MCJ ayant été donneurs de sang, a renforcé l'inquiétude des autorités. Avec cette circulaire, il s'agit de fournir des recommandations pour la prise en charge des DM utilisés chez un patient ayant reçu des PSL issus de donneurs rétrospectivement diagnostiqués porteur du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Un groupe de travail constitué des experts du comité technique des infections nosocomiales et infections liées aux soins (CTINILS) et de ceux du Conseil supérieur de l'hygiène publique de France (CSHPF) ont déterminé que les patients avertis a posteriori du fait qu'ils avaient reçu des PSL de patients atteints de v-MCJ, appartenaient à la catégorie des patients

potentiellement à risque. Ils recommandent à ces patients de prévenir les professionnels qui les prennent en charge surtout en cas d'intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique ainsi que lors d'une éventuelle endoscopie. L'ensemble du matériel utilisé au cours de ces interventions devra être séquestré jusqu'à la mise à disposition d'un protocole permettant d'inactiver totalement les protéines prions de la surface des DM.

1-3-1-5 Instruction 449 du 1er décembre 2011

L'instruction 449 actualise les recommandations visant à réduire les risques de transmission des ATNC lors des actes invasifs (60). Elle abroge ainsi la circulaire publiée dix ans auparavant. Le niveau d'exigence des autorités de santé devant être maintenu, une mise à jour des recommandations de la circulaire n°2001/138 a été jugée nécessaire compte tenu de l'évolution des données épidémiologiques et des modifications de la classification du niveau de risque des tissus publiée par l'OMS en 2010. Cette nouvelle version prend également en compte l'évolution des produits et procédés d'inactivation des ATNC proposés par les industriels. Leur efficacité vis-à-vis de l'inactivation du prion est validée par un protocole officiel : le Protocole Standard Prion (PSP) rédigé par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS). Cette procédure permet notamment de valider l'efficacité des produits et procédés revendiquant une activité vis-à-vis du prion. L'instruction 138, se présente sous la forme de six fiches techniques, deux de moins que dans l'instruction de 2001.

1-3-2 Evolution de la notion de patients à risque

Depuis la première circulaire, il a été créé une distinction entre les différents types de patients. On cherche en effet à distinguer les individus pour lesquels il sera nécessaire d'appliquer une procédure de prise en charge particulière des DM, des autres patients pour lesquels on pourra utiliser la procédure standard. Certains signes cliniques évocateurs de MCJ sont maintenus entre les différents textes et classent d'emblée les patients comme "à risque" d'être atteint de MCJ. On évoque cela devant l'apparition progressive d'un des éléments suivants, après élimination de toutes autres causes possibles de ces troubles :

- Un ralentissement psychomoteur ou une démence,
- Une ataxie cérébelleuse,
- Un trouble oculomoteur.

Risque lié au patient : circulaire 100

Dans cette circulaire, il a été envisagé deux catégories de patients. Pour cela, on distingue les patients qui ne présentent aucun facteur de risque d'ESST des patients "particulièrement à risque". Cette dernière catégorie regroupe les individus ayant reçu de l'hormone de croissance extractive ou ayant subi une intervention de neurochirurgie (NCH) incluant les greffes de dure-mère. On inclut également les patients ayant présenté dans leur entourage familial, un décès d'un cas avéré ou suspecté de MCJ.

Risques liés au patient : circulaire 138

Il s'articule en trois axes :

- Les patients particulièrement à risque de développer une ESST,

- Les patients suspects ou atteints d'une ESST : à risque de transmission iatrogène élevé,
- Les patients "standards" : sans risque particulier.

Chaque catégorie est détaillée dans le Tableau 3.

Risques liés au patient : instruction 449

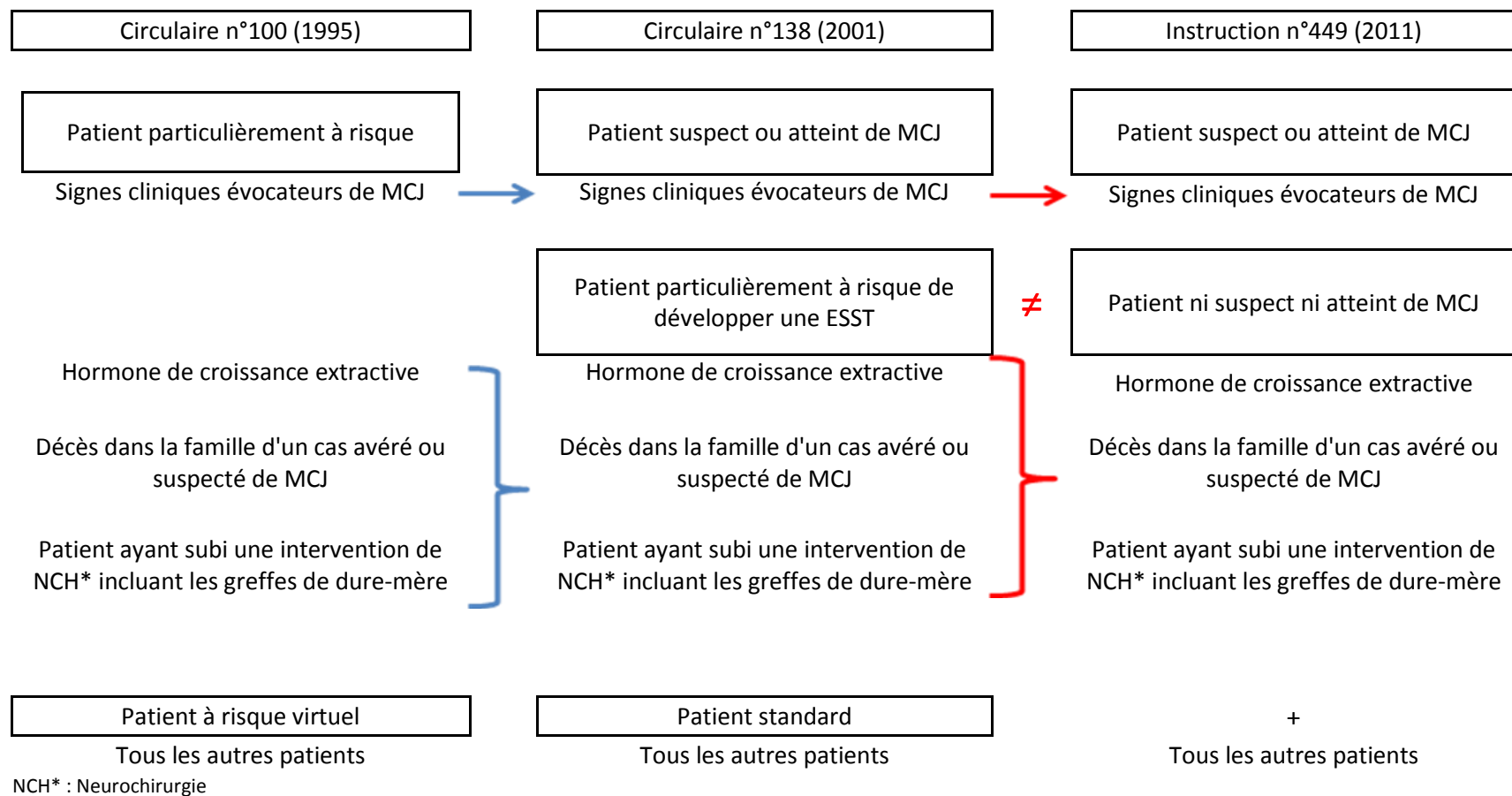
Dans cette instruction, il est choisi de différencier les patients plus simplement que dans la circulaire précédente. Il n'y a plus que deux catégories de patients : les patients ni cliniquement suspects ni atteints et a contrario, les patients suspects et atteints.

L'instruction précise que le groupe auquel appartient le patient doit être clairement identifié dans le dossier médical et déterminé dès lors qu'une intervention chirurgicale est programmée et nécessite des DM réutilisables.

Il est également expliqué que lors d'une intervention en urgence sur un tissu de haute infectiosité, si le statut du patient n'a pas pu être déterminé, il faut choisir une procédure d'inactivation totale du prion et ne pas séquestrer les DM.

Précisions apportées par le document officiel de réponses aux questions fréquemment posées sur cette circulaire (61) : pour les patients ayant reçu des PSL issus de donneur a posteriori atteint de v-MCJ, il convient d'appliquer la circulaire 435 de 2005.

Tableau 3 : Evolution de la réglementation concernant les patients à risque



1-3-3 Evolution de la notion de tissus à risque

Risques liés aux tissus : circulaire 100

L'OMS a publié à l'époque, une classification des tissus en fonction de leur risque de transmission des ATNC. On retrouve quatre catégories de tissus :

- Catégorie I : tissus de haute infectiosité,
- Catégorie II : tissus de moyenne infectiosité,
- Catégorie III : tissus de faible ou très faible infectiosité,
- Catégorie IV : tissus dont l'infectiosité n'a pu être détectée avec les moyens disponibles.

Risques liés aux tissus : circulaire 138

Quatre ans après, l'OMS propose une nouvelle classification des tissus en fonction de leur infectiosité ainsi qu'une définition des actes à risque (42).

Jusque-là, seuls le SNC, œil et moelle épinière étaient considérés par l'OMS comme des tissus de haute infectiosité. Dorénavant, avec l'apparition du v-MCJ, on doit ajouter les formations lymphoïdes organisées comportant des centres germinatifs. L'ensemble des autres tissus peut être considéré comme à risque faible de transmission des prions.

Une distinction de la classification des tissus à risque voit le jour entre les patients suspects ou atteints et les deux autres groupes. Pour les patients suspects ou atteints, les organes comme le foie, les reins, les poumons et le placenta doivent être considérés comme des organes à risque de transmission des prions. Il en va de même pour les actes dentaires majeurs qui peuvent atteindre la pulpe ou le tissu gingival.

Les experts concluent ce paragraphe en précisant que le risque de transmission du v-MCJ en lien avec un contact sanguin est très faible.

Risques liés aux tissus : instruction 449

La nouveauté par rapport aux anciennes circulaires, réside dans l'existence d'une classification distincte pour chaque organe ou tissu en fonction du fait que l'on parle d'ESST classique ou du v-MCJ. La muqueuse olfactive fait son entrée dans les tissus à haut risque de transmission des ESST classiques. Hormis cela, le classement en fonction du niveau d'infectiosité est peu modifié par rapport à la circulaire de 2001.

Tableau 4 : Evolution de la réglementation concernant les tissus à risque

Cirulaire n°100 (1995)		Cirulaire n°138 (2001)		Instruction n°449 (2011)	
Catégorie I : Haute infectiosité		Tissus de haute infectiosité		Tissus de haute infectiosité	
Cerveau - Hypophyse, LCR, Dure-mère Œil		SNC : LCR, Dure-mère, hypophyse Œil + Nerf-optique		Toutes les ESST	SNC : Dure-mère Rétine + Nerf optique Ganglions spinal et trijumeau
Moelle épinière					
		+			
Catégorie II : Infectiosité moyenne				ESST sauf v-MCJ	Muqueuse nasale olfactive
Formations lymphoïdes organisées	Ganglions lymphatiques	Formations lymphoïdes organisées	Ganglions lymphatiques	Tissus de basse infectiosité	
	Amygdales		Amygdales		
	Rate		Rate	ESST sauf v-MCJ	LCR
	Plaques de Peyer : Iléon et colon proximal		Plaques de Peyer : Iléon et colon proximal		
Catégorie III : Faible infectiosité		Tissu de faible infectiosité			
Faible	Nerf sciatique	Uniquement pour les patients suspects ou atteints		v-MCJ	Formations lymphoïdes organisées Sang - Leucocytes - Plaquettes Tissu musculo-squelettique Nerfs périphériques
	Colon distal				
	Muqueuse nasale	Reins Foie Poumons Placenta			
	Glandes surrénales				
Très faible	Thymus				
	Moëlle osseuse				
	Foie				
	Poumons				
	Pancréas				
Catégorie IV : Infectiosité non détectable				Tissus à infectiosité non détectable	
Cœur - Muscles squelettiques				ESST sauf v-MCJ	Muqueuse nasale (hors olfactive) Amygdales - Appendice
Sérum					Jejunum - Iléon - Colon - Caecum - Rectum
Lait maternel					Sang - Leucocytes - Plaquettes
Salive					
Organes génitaux internes				v-MCJ	LCR - Poumons

1-3-4 Evolution de la notion d'actes à risque

Risques liés à l'acte : circulaire 100

La nature de l'acte joue aussi un rôle important. En effet, comme vu précédemment, la PrPsc ne s'accumule pas dans tous les tissus. De ce fait, on peut classer en deux catégories les actes chirurgicaux. Tout d'abord, on considère que les actes non invasifs ne nécessitent aucune précaution particulière. Dans le cas des actes invasifs, on distingue les interventions touchant le SNC, l'œil ou la dure-mère, tissus à haut risque d'infectiosité, de toutes les autres situations dans lesquelles le risque n'a pas pu être démontré. On parle pour les premiers, d'actes à risque démontré et pour les secondes, d'interventions à risque virtuel.

Risques liés à l'acte : circulaire 138

En 2001, la Direction Générale de la Santé (DGS) définit les actes à risque comme étant des interventions durant lesquelles les DM entrent en contact avec les tissus infectieux soit par effraction, soit par contact prolongé : c'est-à-dire, supérieur à une heure. Cette notion de temps de contact et d'effraction est totalement nouvelle. C'est la première fois qu'une définition aussi précise est faite des actes à risque.

Risques liés à l'acte : instruction 449

Afin de faciliter la pratique des spécialistes, la DGS propose dix ans plus tard, une classification des actes à risque toujours en deux catégories : les actes invasifs à risque et tout autre type d'acte chirurgical.

Les informations fournies dans ce document sont nouvelles par rapport à la circulaire de 2001. Des études menées sur la capacité de transfert des protéines prions, ont mis en évidence qu'un contact bref est suffisant pour transférer des protéines infectieuses sur un

support sans qu'un temps de contact minimal ne soit obligatoire. Cette information majeure, va en contradiction avec les recommandations de la circulaire de 2001. Celle-ci décrivait les actes à risque comme des actes nécessitant un contact avec un tissu à risque infectieux pendant plus d'une heure. Cette notion de contact prolongé ne doit plus être prise en compte dans l'évaluation du risque de transmission des ATNC.

Tableau 5 : Evolution de la réglementation concernant les actes à risque

Circulaire n°100 (1995)		Circulaire n°138 (2001)		Instruction n°449 (2011)	
Actes invasifs		Actes invasifs à risque si effraction ou contact prolongé avec un tissu infectieux		Actes invasifs à risque si contact avec un tissu de haute infectiosité	
Actes à risque démontré de contamination	Œil	Actes à risque de contamination par contact avec tissus hautement infectieux (Pour tous les patients)	Œil + nerf-optique	Actes à risque démontré de contamination (Pour tous les patients)	Rétine + Nerf-optique Chirurgie ou endoscopie touchant la muqueuse olfactive Neurochirurgie
	SNC : Dure-mère		SNC : Dure-mère + LCR Formations lymphoïdes organisées (rate, ganglions lymphatiques, amygdales, appendice, plaques de Peyer)		
Actes à risques virtuels	Autres organes	Actes à risque de contamination par contact avec tissus faiblement infectieux (uniquement chez les patients suspects ou atteints)	Reins, Foie, Poumons, Placenta	Actes à risque démontré uniquement chez les patients suspects ou atteints de v-MCJ	Acte invasif avec contact ganglionnaire ou avec formations lymphoïdes organisées, endoscopies rectales, endoscopies ou échographies via le carrefour aéro-digestif, intubations et utilisation de masques laryngés

1-3-5 Evolution des méthodes de prise en charge des DM

Le choix de la méthode de prise en charge des DM utilisés en chirurgie, repose sur deux critères : le type d'intervention et donc de tissus, mais également sur le type de patients. En fonction de ces deux paramètres, il est envisagé plusieurs niveaux de prise en charge des instruments. Chacune des classifications (tissus et patients) ayant évolué, les méthodes de prise en charge ont elles aussi évolué au fil des textes officiels.

Evolution des méthodes de prise en charge : circulaire 100

Dans cette circulaire, on a distingué trois types de procédures :

- Procédure I : précautions maximales : on y distingue les méthodes de traitement des DM pour les patients suspects ou atteints de celle pour les patients à risque élevé,
- Procédure II : précautions renforcées,
- Procédure III : procédure habituelle.

Evolution des méthodes de prise en charge : circulaire 138

Ce texte répertorie cinq types de procédures en allant de la procédure la plus légère à la plus exhaustive :

- Procédure du groupe I : produits et procédés inefficaces susceptibles de fixer l'infectiosité,
- Procédure du groupe II : produits et procédés d'efficacité partielle,
- Procédure du groupe III : procédés d'efficacité importante,
- Procédure du groupe IV : procédés d'efficacité maximale,
- Procédure du groupe V : destruction

La circulaire 138 apporte une précision en ce qui concerne les patients ultérieurement suspectés ou reconnus atteints d'une ESST. Elle affirme qu'il est nécessaire de rechercher tous les actes à risque réalisés six mois avant l'apparition des signes cliniques. Tout le matériel retrouvé doit être séquestré dans le cas d'une suspicion et détruit en cas d'ESST avérée. On renforce bien ici l'objectif sécuritaire de la traçabilité : retrouver pour chaque patient les DM utilisés afin de pouvoir les prévenir en cas de risque avéré et limiter ainsi les risques de transmission. Le comité consultatif national d'éthique a estimé qu'il n'était nécessaire de prévenir les patients ayant été en contact avec un DM contaminé uniquement si le risque de transmission a été scientifiquement prouvé.

Evolution des méthodes de prise en charge : Instruction 449

Cette instruction sépare en trois groupes les modes de traitement des DM :

- Inactivation importante,
- Inactivation totale,
- Destruction.

L'instruction 449 nécessite quelques précisions sur les termes et informations utilisés.

L'inactivation se définit par un traitement conduisant à une réduction de l'infectiosité sur le DM traité et dans les liquides ayant servi à son traitement. Elle est considérée comme « totale » lorsque l'infectiosité n'est plus détectable suivant les analyses réalisées en respectant les critères méthodologiques retenus dans le protocole standard prion (PSP) en vigueur (62).

L'élimination correspond à un traitement entraînant une réduction de l'infectiosité sur le DM traité mais pas dans les effluents (transfert partiel ou complet de l'infectiosité, par détergence, du DM vers les effluents).

Le PSP, établi en novembre 2011, est un mode-opératoire destiné aux fabricants. Il a été rédigé par l'AFSSaPS afin d'évaluer les performances des produits ou procédés revendiquant une élimination ou une inactivation des ATNC présents sur les dispositifs médicaux réutilisables (62). Il doit permettre au laboratoire de savoir réaliser :

- L'évaluation de l'efficacité du produit ou procédé *in-vivo* avec détermination d'un facteur de réduction de l'infectiosité,
- La détermination du mécanisme d'action (élimination ou inactivation) à partir d'études *in-vitro* d'analyse de la PrP,
- La contamination d'un support modèle, un fil en acier inoxydable, par un homogénat de cerveau de hamster infecté par une souche de prions.

L'ensemble des produits ayant validé une action d'inactivation totale sur les ATNC sont joints en Annexe 2 (63). Ils sont efficaces pour la prise en charge manuelle des DM ou bien, adaptés à un passage en laveurs-désinfecteurs.

Tableau 6 : Evolution de la réglementation concernant les méthodes de prise en charge des DM

Cirulaire n°100 (1995)		Cirulaire n°138 (2001)		Instruction n°449 (2011)	
Procédure I : Précautions maximales		Procédures du groupe V : Destruction		Destruction complète de l'infectiosité	
Patient atteint ou particulièrement à risque subissant un acte à risque démontré		Patient de catégorie 3 : suspect ou atteint de MCJ avec acte à risque démontré : SNC, œil, nerf-optique		Réservée aux DM ne supportant pas l'inactivation totale	
Suspect ou atteint A risque élevé	Destruction par incinération	Destruction par incinération		Incinération >800°C	
	Nettoyage avec un détergent alcalin + Inactivation chimique : 60min, 20°C, soude 1N ou eau de Javel 6° + Inactivation physique : autoclave ≥134°C, ≥18min	Procédures du groupe IV Procédés d'efficacité maximale		Inactivation totale	
Procédure II : Précautions renforcées		Patient de catégorie 2 : avec facteur de risque d'ESST subissant un acte à risque démontré : SNC, œil, nerf-optique		Tous les actes invasifs à risque et pour les actes invasifs non à risque, uniquement les suspects ou atteints	
Patient particulièrement à risque avec acte à risque virtuel Patient à risque virtuel subissant un acte à risque démontré		Inactivation puis stérilisation : [Immersion dans la soude ou l'hypochlorite de sodium 1h + Autoclavage 134°C 1h*] ou [Immersion dans la soude ou l'hypochlorite de sodium 1h + Autoclavage 134°C 18min*]		Immersion dans l'hypochlorite de sodium 2% 60min 25°C ou Immersion dans la soude 1N 60min 25°C ou Produits listés par le PSP	
Nettoyage avec un détergent alcalin + Inactivation chimique : 60min, 20°C, soude 1N ou eau de Javel 6° chlorométriques ou Inactivation physique : autoclave ≥134°C, ≥18min					

Procédure III : Procédure habituelle	Procédures du groupe III Procédés d'efficacité importante	Inactivation importante
Patient à risque virtuel subissant un acte à risque virtuel	Patient de catégorie 2 : Patient présentant un facteur de risque d'ESST avec acte à risque démontré : formations lymphoïdes Patient de catégorie 1 : Patient standard (sans facteur de risque) subissant un acte à risque démontré	Utilisée après l'inactivation totale sauf en cas de séquestration chez les patients suspects ou atteints ayant subi un acte à risque
Nettoyage ou Désinfection + Autoclavage	Autoclavage 134°C 18min ou Immersion dans la soude 1N 1h ou Immersion dans l'hypochlorite de sodium 2% 1h	Autoclavage $\geq 134^{\circ}\text{C}$, $\geq 18\text{min}$
	Procédures du groupe II (pour les DM ne supportant pas un procédé de classe III) Produits et procédés d'efficacité partielle	
	Patient de catégorie 2 : Patient présentant un facteur de risque d'ESST avec acte à risque démontré : formations lymphoïdes Patient de catégorie 1 : Patient standard (sans facteur de risque) avec acte à risque démontré	
	Acide péracétique - Autoclavage 121°C 30min ou Dioxyde de chlore ou Hypochlorite de sodium 0,5% 15min ou Soude 0,5M 30min ou Urée >6M >4h	
	Procédures du groupe I Produits et procédés inefficaces susceptibles de fixer l'infectiosité	
	Ethanol Aldéhydes Ammoniaque Rayonnement ultraviolet Sodium dodécyl sulfate (SDS) Eau oxygénée	

* : La DGS reviendra peu de temps sur ces deux procédures en expliquant qu'une heure de plateau de stérilisation n'est pas plus efficace que 18 minutes (61).

Comme nous avons pu le voir, l'évolution de la réglementation autour des ATNC a largement progressé depuis 1994. L'apparition du nouveau variant de la MCJ et la psychose associée à cette découverte ont nécessité un encadrement strict des pratiques de traitement des DM par les autorités de santé. On a pu apprécier, même si le délai entre les différents textes est parfois long, le bon encadrement des professionnels de santé. Les documents prennent une forme pédagogique avec l'apparition des fiches.

L'instruction 449 de 2011 est celle qui contraint le plus les services de stérilisation. La prise en charge des DM utilisés lors d'actes à risque peut représenter, en fonction des centres, une proportion très élevée du parc d'instruments. Il existe plusieurs sélections possibles des DM à traiter en prionicide. Le point commun à tous ces choix est l'inactivation totale. C'est une étape clé pour limiter les risques de transmission des ATNC. Si les DM sont pris en charge de façon mécanisée, elle peut avoir lieu soit dès la sortie du bloc opératoire en pré-désinfection dans des laveurs-désinfecteurs dédiés, ou bien lors du lavage dans le service de stérilisation. Lors d'un traitement manuel des DM, c'est uniquement dans le service de stérilisation que doit se dérouler cette étape.

Nous allons maintenant détailler certains paramètres qu'il a fallu évaluer avant de pouvoir choisir le scénario le plus adapté à la mise en place de l'inactivation des DM au CHU d'Angers.

Partie II – Problématiques de l'application de l'instruction n°449 dans le cas d'un tunnel de lavage

L'objectif de cette partie est d'analyser les éléments à prendre en compte avant la mise en application de l'instruction 449. Dans ce nouveau texte de loi, la classification des tissus à risques et celle des catégories de patients ont été modifiées afin de prendre en compte le risque lié au v-MCJ. Le fait est que quatre grands types d'intervention et donc blocs opératoires sont concernés par les tissus à risque : la neurochirurgie (NCH), l'ophtalmologie (OPH), l'otorhinolaryngologie (ORL) et enfin le bloc des urgences (URG) qui regroupe toutes ces spécialités. Les tissus à risque concernés étant clairement identifiés, nous sommes en mesure pour chaque intervention de dire si oui ou non les DM doivent subir une inactivation totale. Nous verrons donc les choix de prise en charge des instruments qui s'offrent aux services de stérilisation. Nous envisagerons le cadre particulier d'un service de stérilisation possédant un tunnel de lavage. En effet, chaque CHU doit vérifier la faisabilité d'une méthode de traitement prionicide dans son service de stérilisation, afin de pouvoir se mettre en conformité avec les exigences de cette nouvelle instruction. Le choix d'un protocole de traitement des DM à risque de transmission des ATNC dépend de nombreux paramètres : les équipements présents en zone de lavage, les spécialités pratiquées dans le centre hospitalier ou encore l'espace disponible dans les blocs opératoires qui permettrait d'y installer des laveurs dans le cas de la pré-désinfection mécanisée.

Pour appliquer cette réflexion au CHU d'Angers, il convient de faire le point sur les ressources disponibles en termes d'équipements de lavage. Ce service de stérilisation a la particularité de posséder un tunnel de lavage. Ce type de laveur, pourrait être un frein à

l'application de l'instruction 449, car les changements des paramètres des cycles sont possibles mais peuvent avoir des répercussions importantes sur la production. Il est également nécessaire d'évaluer le nombre d'interventions pour lesquelles les instruments nécessitent une inactivation totale selon les critères de l'instruction 449. Le choix du détergent est aussi un élément à prendre en compte. En effet, les détergents alcalins comme les prionicides sont habituellement associés à un liquide de rinçage acide destiné à neutraliser les reliquats d'alcalinité présents en fin de lavage. Cette adjonction d'acide ne peut se faire que par rajout d'une phase de pompage dans les laveurs mono-compartmentaux ou le tunnel. Nous verrons que cette étape supplémentaire sur un tunnel, représente une difficulté non négligeable pour les équipes techniques. La réalisation de tests préliminaires sur le tunnel doit permettre de vérifier la bonne application des modifications des paramètres des cycles, ainsi que de valider le bon rinçage du détergent sélectionné sans ajout d'acide. Des adaptations dans le programme de lavage du tunnel seront mises en place avant les essais en conditions réelles de production. Ces expériences vont permettre d'évaluer l'impact sur la productivité mais également les conséquences financières du choix de l'un des protocoles de traitement des DM.

Ce n'est qu'une fois toutes ces données acquises, que nous pourrons comparer de façon objective les différents scénarii. La décision finale sera posée suite à une analyse multifactorielle de tous ces éléments.

2-1 Présentation des différents scénarii applicables au CHU d'Angers

Dans l'instruction 449, les experts n'imposent pas de prendre en charge tous les instruments dans un cycle prionicide ou inactivant total. En revanche, pour tous les DM utilisés lors

d'actes invasifs chez un patient suspect ou atteint, ou encore, lors d'actes invasifs à risque de transmission des ATNC et ce, quel que soit le type de patient, il faut procéder à leur inactivation totale, de façon manuelle ou automatisée. Les interventions pratiquées dans un CHU ne sont pas toutes à risque. Il existe donc plusieurs possibilités de traitement des DM selon que l'on choisit de prendre en charge par le même procédé, tous les instruments des différents blocs, ou que l'on cherche à trier les DM nécessitant spécifiquement une inactivation totale. Le nombre de DM à traiter dépendra du choix du protocole de lavage retenu.

Voici les quatre propositions retenues pour la stérilisation du CHU d'Angers :

- Prendre en charge en stérilisation tous les DM sans aucune distinction de risque patient (sauf patient suspect car lavage manuel préalable) ni distinction de spécialité chirurgicale et d'acte à risque (100% des DM sont lavés avec un détergent prionicide lors d'un cycle adapté),
- Prendre en charge dans un cycle prionicide en stérilisation tous les DM des quatre blocs à risque : NCH, URG, OPH et ORL,
- Trier les DM utilisés lors d'interventions à risque en OPH, ORL et URG et en effectuer l'inactivation totale en stérilisation avec l'ensemble des DM de NCH,
- Effectuer une pré-désinfection prionicide mécanisée dans les blocs opératoires pour les quatre blocs à risque.

Avant de choisir un de ces protocoles, il convient d'avoir en sa possession des données fiables. Il faut notamment faire le bilan des ressources disponibles à la stérilisation afin de pouvoir évaluer le volume d'interventions nécessitant une inactivation totale des DM.

2-2 Présentation des ressources et équipements de la stérilisation du CHU d'Angers

La stérilisation du CHU d'Angers compte un pharmacien chef de service, Mme Lebel-Dehaut, un pharmacien hospitalier, M. Robelet, un cadre de santé, un responsable de production et trois IDE/IBODE. Il y a également un interne et un externe en pharmacie. Le personnel travaillant directement en production est constitué de 25 aides-soignants et six chauffeurs.

La stérilisation fonctionne avec un tunnel WD380 de lavage et trois laveurs monocompartimentaux : la Belimed 1 WD 280 (B1), la Belimed 2 WD 280 (B2) et la Belimed 4 WD290 (B4).

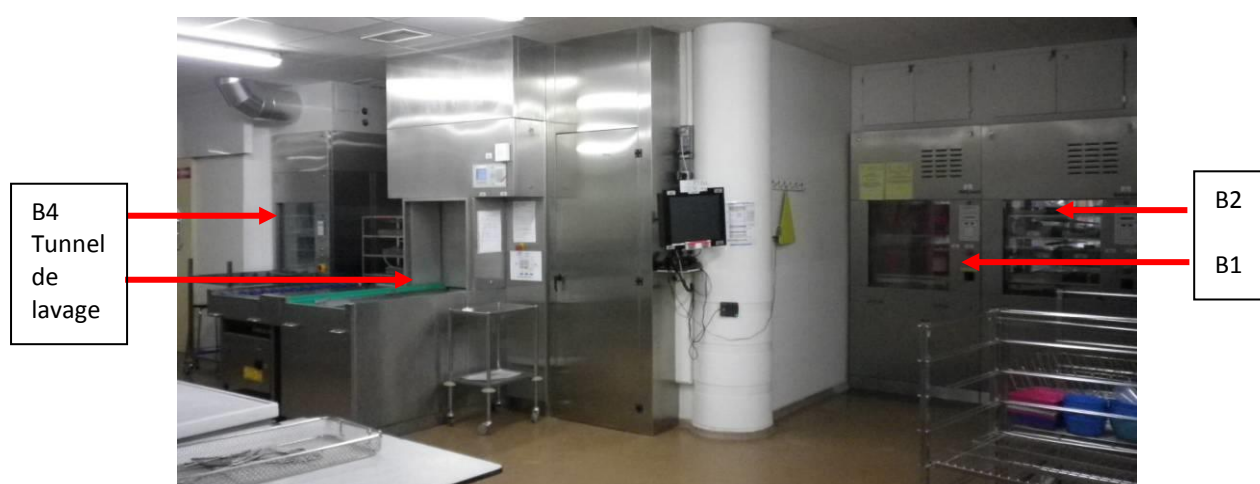


Figure 5 : Zone de lavage de la stérilisation du CHU d'Angers

Tous ces équipements sont régulièrement entretenus par la société Belimed qui fournit ces machines ainsi que par le service technique du CHU.

Les laveurs ainsi que le tunnel de lavage fonctionnent par reconnaissance d'un code présent sur les chariots de chargement des DM et des plateaux d'instruments : les embases de lavage.



Figure 6 : Embase de lavage à quatre hauteurs

Ce code définit le type de cycle qui sera débuté dans la machine : un cycle Ustensiles (réservé aux plateaux de soin en plastique) ou bien un cycle Instruments (pour les DM et leurs paniers).

La Belimed 4, dernier laveur acheté, permet un choix manuel d'un autre cycle que celui codé par l'embase, lors de son introduction dans la cuve. C'est-à-dire qu'un seul de nos laveurs pourrait permettre un choix entre deux types de lavage pour le cycle Instruments : réalisation d'un cycle prionicide ou non. Pour tous les autres laveurs, la reconnaissance d'un chariot "Instruments" génèrerait la réalisation systématique d'un cycle prionicide.

Lors de l'entrée d'une embase dans un laveur monocompartimental, toutes les étapes du processus sont réalisées dans un même compartiment. Celui-ci est associé à une cuve qui contient successivement les eaux destinées aux différentes étapes du lavage des DM :

- Le pré-rinçage,
- Le lavage,
- Le post-rinçage,
- La désinfection thermique,

- Le séchage (qui ne nécessite pas d'ajout d'eau).

La particularité d'un tunnel de lavage réside dans le fait que celui-ci est composé de la succession de trois zones séparées par des portes étanches : trois compartiments, aux rôles bien définis. Le premier et le deuxième compartiment sont associés chacun à deux cuves. Dans le compartiment 1, on réalise le pré-rinçage (cuve 1-1 : deux minutes avec de l'eau brute) suivi du lavage (cuve 1-2 : sept minutes à 52°C avec de l'eau adoucie mixée) et enfin du post-rinçage 1 (cuve 1-1 : une minute avec de l'eau brute). L'embase chargée dans le compartiment 1, passe dans le second et laisse sa place à un nouveau chariot. Dans le compartiment 2 a lieu le deuxième post-rinçage (cuve 3-1 deux minutes à 90°C avec de l'eau osmosée suivi de la désinfection thermique (cuve 3-2 trois minutes à 93°C avec de l'eau osmosée). Au cours de cette étape, un activateur de séchage est ajouté. Son rôle est de diminuer la tension superficielle de l'eau à la surface des instruments afin de diminuer le temps de séchage des instruments lors de l'étape suivante. L'embase poursuit sa progression et arrive alors dans le troisième et dernier compartiment. C'est ici qu'ont lieu les 14 minutes de séchage. Au total, au cours d'un cycle de lavage pour les instruments, les étapes suivantes se succèdent afin de permettre à trois embases de pénétrer à cadence régulière dans le tunnel.

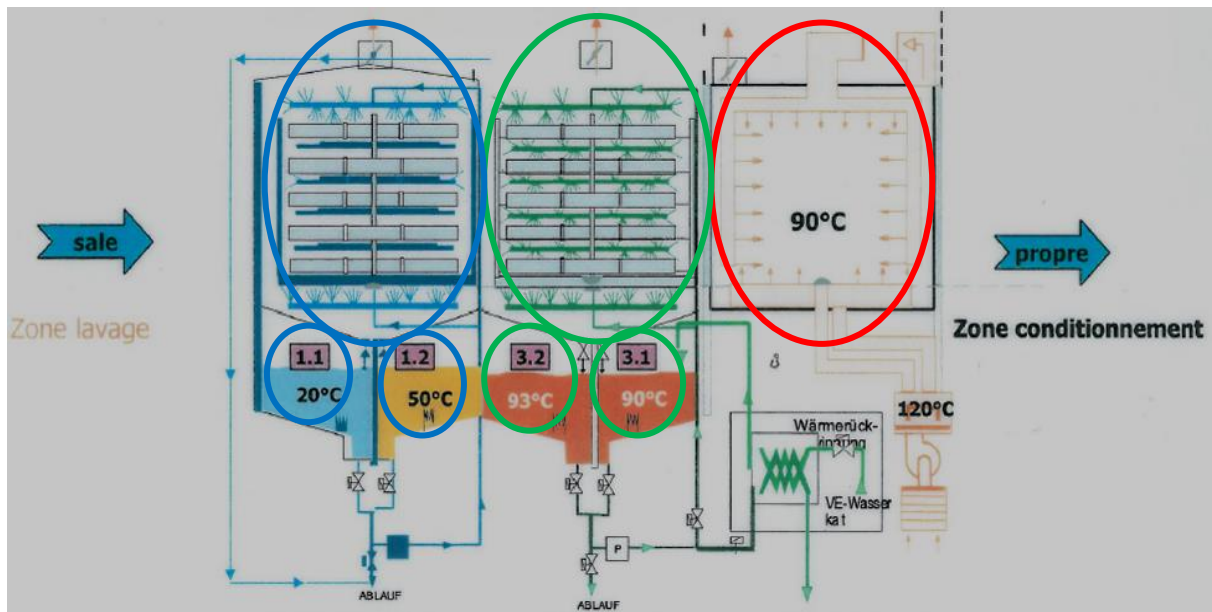


Figure 7 : Schéma descriptif d'un tunnel de lavage avec ses trois compartiments et ses quatre cuves

L'acquisition d'un nouveau tunnel est prévue pour la fin de l'année 2014. Ce nouvel équipement offrira une augmentation des capacités de traitement des DM en zone de lavage. Par manque d'espace, il remplacera la Belimed 1, plus ancien laveur de la stérilisation.

2-3 Evaluation du nombre d'interventions pour lesquelles les DM nécessiteront un lavage prionicide

Le CHU d'Angers compte six grands blocs opératoires regroupant au total 30 salles d'intervention : bloc de pédiatrie, chirurgie ORL plastique et stomatologie, neurochirurgie et chirurgie cardiovasculaire, gynéco-obstétrique, le bloc des urgences et enfin le bloc de chirurgie orthopédique, urologique, ophtalmologique et viscérale. Dix-neuf spécialités sont ainsi représentées.

Les principaux actes à risque sont réalisés en neurochirurgie, au bloc ORL en cas de contact avec la muqueuse olfactive, et enfin, en ophtalmologie avec les interventions sur la rétine et le nerf optique. Il faut aussi inclure les interventions d'orthopédie lors desquelles, le chirurgien peut entrer en contact avec la dure-mère, ou certaines interventions effectuées dans le bloc opératoire des urgences ou de pédiatrie, qui traitent toutes les spécialités.

Il a été réalisé en 2012 :

- 984 interventions de neurochirurgie : toutes nécessitant une inactivation totale,
- 100 énucléations ou décollements de rétine parmi les 2 509 interventions d'ophtalmologie,
- 60 interventions en contact effectif ou possible avec la muqueuse olfactive en ORL (chirurgie endoscopique endonasale pour polypose ou tumorectomie),
- 357 actes de neurochirurgie, 40 d'ophtalmologie et 106 d'ORL au bloc des urgences,
- 109 interventions en ophtalmologie et 376 en ORL au bloc pédiatrique.

Au bloc pédiatrique ainsi qu'au bloc des urgences, tous les actes réalisés ne sont pas considérés comme à risque. Cependant, il est difficile d'avoir un chiffre précis du nombre d'interventions concernées par un contact avec des tissus à haut risque d'infectiosité.

Pour le CHU d'Angers, sur les 23 426 interventions réalisées hors maternité, seulement 10% des actes sont pratiqués dans des spécialités à risque : ORL, ophtalmologie et neurochirurgie. Aujourd'hui, l'activité des blocs génère chaque année la prise en charge de plus de 77 000 paniers d'instruments en stérilisation. Pour les spécialités à risque, toutes interventions confondues, on comptabilise 3 066 paniers pour l'OPH (4,0%), 6 319 (8,2%) pour l'ORL et enfin, 8 495 (11,0%) pour la neurochirurgie et enfin 12 513 (16,3%) pour les URG.

Nous connaissons donc le nombre de paniers à prendre en charge ainsi que les capacités de production de la stérilisation du CHU d'Angers.

Pour se mettre en conformité avec l'instruction 449, il est nécessaire d'utiliser pour l'inactivation totale des DM, un produit figurant sur la liste officielle du site de l'ANSM. Aucun des produits figurant sur cette liste n'est actuellement utilisé pour le lavage manuel ou mécanisé au CHU d'Angers. Il est donc important de contrôler la faisabilité d'un changement de détergent avec un maintien au moins à l'identique des capacités de production. La nécessité de l'utilisation d'un neutralisant acide devra aussi être envisagée.

2-4 Mise en conditions : réalisation de cycles prionocides dans le tunnel de lavage

2-4-1 Choix des détergents pour le lavage manuel et le lavage automatisé

2-4-1-1 Détergent pour le lavage manuel

Voici pour commencer la liste des produits inactivants totaux au regard du PSP (novembre 2011), utilisables dans le cadre des procédures prévues par l'instruction DGS/R13/2011/449 du 1er décembre 2011 et utilisables pour l'inactivation totale des DM lors d'un lavage manuel.

On retrouve :

- Alka 100 du laboratoire ALKAPHARM : Immersion des DM dans une solution à 1% à température ambiante pendant 15 minutes,
- Actanios HLD® de chez ANIOS : Immersion des DM dans une solution prête à l'emploi pendant 30 minutes à température ambiante,

- Actanios HLD® + Actanios P1® + Actanios P2® du laboratoire ANIOS : trois produits à utiliser successivement :
 - P1 : Immersion des DM dans une solution à 0,5% pendant dix minutes à température ambiante puis rinçage,
 - P2 : Immersion des DM dans une solution à 0,5% pendant cinq minutes à température ambiante suivie à nouveau d'un rinçage,
 - HLD : Immersion des DM dans une solution prête à l'emploi pendant 15 minutes à température ambiante,
- Neodisher Septoclean® de DR WEIGERT : Immersion dans une solution à 1% à température ambiante pendant 60 minutes,
- Hamo 100® de STERIS : Immersion dans un bain thermostaté (43°C) à 0,8% pendant 7,5 minutes.

Aujourd'hui, l'inactivation totale des DM est assurée par un bain de soude molaire pendant une heure. Le choix du détergent pour le lavage manuel des DM a pour objectif de simplifier la prise en charge des DM à inactiver et de raccourcir leur temps de prise en charge. Il nous a donc semblé opportun d'écarter les produits nécessitant un bain thermostaté : Hamo 100®, ou une prise en charge en plusieurs étapes : Actanios HLD + P1+P2.

Il nous restait donc trois produits : Actanios HLD®, Alka 100® et Septoclean®. Pour faire notre choix parmi ces trois produits, nous avons réalisé un tableau comparatif de leurs caractéristiques physico-chimiques.

Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques des détergents prionicides pour l'inactivation manuelle

	Alka 100®	Actanios HLD®	Septoclean®
Temps de contact (min)	15	30	60
Concentration (%) v/v	1 (à diluer)	7,5 (prêt à l'emploi après mélange de l'additif au cuivre)	1 (à diluer)
Conditionnement (mL)	50, 100, 5000	5000	5000, 10000, 25000
Composant prionicide	KOH	H ₂ O ₂ , Cu	KOH
Traitement des effluents	non	non	non
Additifs	non	oui : cuivre	non
Durée de conservation après ouverture	NA	7j après reconstitution	NA
Local spécifique avec système de ventilation	oui	oui	oui
Incompatibilités	RAS	cuivre, aluminium brut, laiton, Aluminium AG3	Aluminium et Aluminium anodisé

Le détergent Alka 100® semble présenter des avantages par rapport à ses concurrents :

- Son temps de trempage est le plus court,
- Le volume des flacons est adapté à des petites interventions à risque comme en ophtalmologie,
- Il n'y a pas d'additif à ajouter au détergent avant l'emploi,
- Pour finir, aucune incompatibilité n'est soulignée le dossier produit.

Les qualités évidentes du produit Alka 100®, en font un produit de premier choix dans notre objectif de simplification et de rentabilité des pratiques.

2-4-1-2 Détergent pour le lavage mécanisé

Il existe seulement quatre produits sur la liste du PSP pour l'inactivation totale des DM en laveurs. Afin de comparer ces produits, nous avons détaillé leurs caractéristiques techniques dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Propriétés techniques des détergents prionicides pour le lavage mécanisé

Nom du produit	Actanios LDI®	Hamo 100®	Neodisher Septoclean®	Sekumatic FR®
Laboratoire	Anios	Steris	Dr Weigert	Miele
Machines compatibles	Laveur-désinfecteur Tunnel de lavage	Laveur-désinfecteur Tunnel de lavage	Laveur-désinfecteur Tunnel de lavage	Laveur-désinfecteur MIELE
Concentration v/v	1%	0,8%	1%	0,5%
Température	55°C	43°C	55°C	55°C
Temps de contact	10 min	7,5 min	10 min	5 min

Les laveurs utilisés au CHU d'Angers ne sont pas de marque Miele. Par ailleurs les trois produits adaptés au tunnel de lavage et aux laveurs-désinfecteurs mono-compartmentaux possèdent des caractéristiques physico-chimiques proches qui ne permettent pas de les départager sur ce seul critère (tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques physico-chimiques des détergents prioniques adaptés aux tunnels de lavage

		Actanios LDI®	Hamo 100®	SeptoClean®
Indications		Détergent-désinfectant alcalin avec inactivation totale du prion		
Caractéristiques	Aspect	Liquide limpide légèrement jaune	Liquide limpide paille pâle	Liquide jaune clair
	pH du produit pur à 20°C	>13.5	>13	>12
	pH à la concentration prionique	12 (eau déminéralisée)	12 (eau adoucie)	12 (eau déminéralisée)
	Densité à 20°C	1,31	1,27	1,4
Agent prionique		KOH	KOH	KOH, PO ₄ ²⁻
Stockage (°C)		5 - 35	NR	-15 - +30
Conditionnement	Volume ou poids maximal bidon (hors cuve de 200L)	10L	10L	25 kg
Incompatibilités à surveiller		Fer	Aluminium anodisé, laiton, cuivre	Aluminium anodisé,
Concentration prionique (%)		1	0.8%	1
Durée d'exposition nécessaire à l'inactivation (min)		10	7.5	10
Température de lavage (°C)		55	43	55

Dans les protocoles techniques d'Actanios LDI® et Septoclean®, il est recommandé d'utiliser un neutralisant acide au moment du premier post-rinçage, afin d'inactiver les molécules basiques résiduelles qui pourraient être présentes à la surface des dispositifs médicaux. En effet, des composants alcalins sur les instruments sont délétères pour les tissus humains lors des contacts en cours d'intervention.

Les laveurs mono-compartmentaux, possèdent deux pompes : une pour le prélèvement de détergent et une autre pour l'activateur de séchage ajouté à la fin de la désinfection thermique. Ces équipements sont prévus pour pouvoir accueillir une troisième pompe. Si le

choix de l'utilisation d'un neutralisant acide venait à être fait, les laveurs pourraient être adaptés sans grande difficulté. Ce n'est pas le cas pour un tunnel de lavage. Dans celui-ci, on réalise un premier pompage de détergent dans la cuve 1-2 du premier compartiment, et un second pour l'activateur de séchage au niveau de la cuve 3-2 du deuxième compartiment.

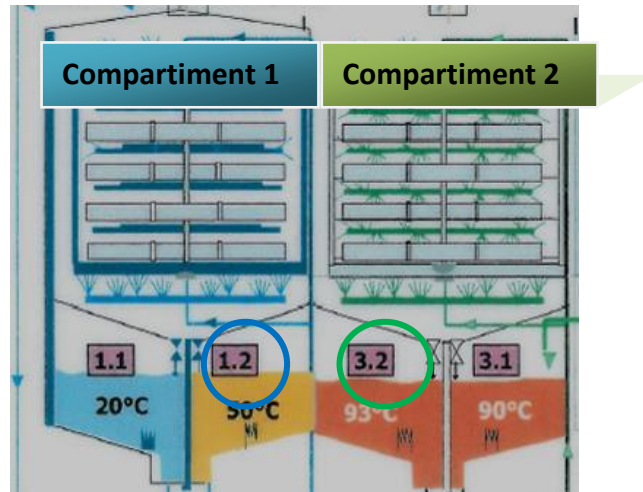


Figure 8: Schéma mettant en évidence les cuves du tunnel de lavage équipées d'une pompe

L'ajout d'un neutralisant acide est à effectuer dans le premier compartiment dans la cuve 1-1, non équipée d'une pompe lors de sa fabrication. Il est possible de réaliser une modification du tunnel en ajoutant une pompe et un circuit d'injection de produit dans la cuve 1-1. Il faut ensuite reparamétrer l'automate. La réalisation de ces transformations est possible, mais cela est onéreux et immobiliserait le tunnel de lavage pendant un ou deux jours.

Des alternatives ont été recherchées par les fournisseurs de détergents, et elles sont de deux types. Les laboratoires sont amenés à mettre sur le marché des activateurs de séchage légèrement acides ce qui permet de n'utiliser qu'un seul produit : l'utilisation d'un neutralisant en post-rinçage n'est plus nécessaire. La deuxième hypothèse, repose sur le fait que si le produit alcalin est suffisamment bien rincé, aucune neutralisation ne sera nécessaire.

Le laboratoire Anios a présenté lors des Journées Internationales Francophones de Stérilisation qui ont eu lieu le 28 septembre 2012, un travail sur la cinétique de rinçage et la recherche de traces des ingrédients des détergents pour LDI via l'utilisation d'un chromophore ajouté aux molécules de détergent. Cette technique a été mise à la disposition du CHU d'Angers, afin de valider la bonne élimination du détergent sans neutralisation acide, uniquement par la modification des paramètres des cycles de lavage. C'est la raison pour laquelle ce détergent a été retenu pour la réalisation des tests préliminaires et en conditions réelles de production.

Les trois laboratoires proposant les détergents prionicides pour tunnel de lavage, ont par ailleurs mis à disposition du consommateur un neutralisant acide adapté aux caractéristiques de leur produit.

Tableau 10 : Composition des neutralisants acides

	Anios RN®	Neodisher Z®	NS2 PH®
Laboratoire	Anios	Dr Weigert	Phagogène
Composition	Acide phosphorique	Acide citrique	Acide phosphorique

2-4-2 Tests préliminaires d'utilisation des détergents prionicides dans le tunnel de lavage

2-4-2-1 Introduction

Le 2 juillet 2013, des tests préliminaires sont effectués. Le principal objectif est de mettre au point et de valider le changement des paramètres des cycles, mais aussi de vérifier la possibilité de ne pas utiliser de neutralisant acide.

Pour cela, nous allons modifier et contrôler la température, la durée ainsi que la concentration en détergent pendant la phase de lavage lors de tests préliminaires. Nous contrôlons également, les traces résiduelles de détergent dans les eaux de rinçage. Ceci nous permet de garantir que les DM sortant de la phase de lavage sont dépourvus d'alcalins, potentiellement nécosants pour les tissus.

Ces tests préliminaires ont aussi pour objectif de nous permettre d'évaluer la durée d'un cycle prionicide et donc l'impact sur les capacités de prise en charge des DM en stérilisation.

2-4-2-2 Matériels

- Equipements :
 - Un tunnel de lavage Belimed de référence WD 380 2-T installé en 2005 dont la cuve de lavage a une capacité de 53 litres,
 - Des tests de salissures STF Load Check® de Browne,
 - Trois sondes d'enregistrement pression température μ LogC® de Metrolog® : la 104 étalonnée le 23/01/2013, et les sondes 114 et 171, étalonnées le 09/04/2013
 - Deux tuyaux en silicone fixés sur des robinets de prélèvement des cuves du tunnel permettant de recueillir des échantillons des eaux de lavage et de rinçage,
 - Une balance EB series Ohaus®, modèle EB 30, supportant au maximum 30 000 grammes, précise au gramme et étalonnée en Octobre 2013.
- Contenu des embases pour les cycles Instruments :
 - Cinq paniers de bloc remplis de porte-aiguilles, diverses pinces et speculums,

- Un panier contenant deux DM creux, dix paires de ciseaux et huit pinces,



Figure 9 : Embase d'instruments préparée pour le cycle de lavage dans le tunnel

- Un panier de spéculums disposés défavorablement pour des lavages et rinçages efficaces,
- Une sonde Metrolog® placée au centre de la charge dans un panier d'instruments,

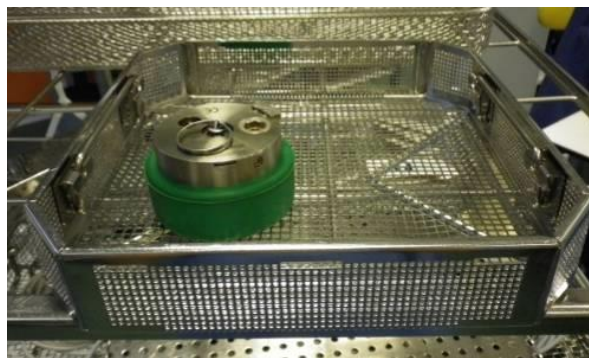


Figure 10 : Sonde Metrolog® sortant du tunnel dans un panier de bloc

- Un test de salissure dans une boîte grillagée fermée, dont le but est de confirmer en routine, le bon nettoyage de la charge.



Figure 11 : Test de salissure disposé dans une boîte à bijoux avant le lavage

- Contenu des embases pour le cycle ustensiles :
 - Deux supports de 27 plateaux,



Figure 12 : Embase de plateaux préparée pour le cycle de lavage dans le tunnel

- Détergent : nous avons utilisé Actanios LDI® de chez Anios à 1,2% v/v et 55°C. Il a été formulé pour ces tests, associé à un traceur chromophore (*Tracker*) prêt à l'emploi. Celui-ci a été ajouté dans le détergent à une concentration de 1% v/v sans qu'il n'y ait aucune interaction moléculaire avec lui afin de permettre de doser les quantités résiduelles de détergents dans les eaux de rinçage.

Voici les caractéristiques du détergent prionicide Actanios LDI® par rapport à Aniosyme DLM maxi® utilisé jusque-là :

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques physico-chimiques des détergents

		Aniosyme DLM Maxi 0,5%	Actanios LDI® 0,5 %	Actanios LDI® 1%
Indications		Détergent	Détergent- désinfectant alcalin	Détergent- désinfectant alcalin avec inactivation totale du prion
Caractéristiques	Aspect	Liquide limpide légèrement jaune		
	pH du produit pur à 20°C	10,3	>13,5	
	pH à la dilution (eau brute)	7,9	9,5 - 11	12
	pH à la dilution (eau osmosée)	10	11 - 12	12
	Densité à 20°C	1,21	1,31	
	Température d'utilisation (°C)	52 (+/- 5°C)	> 55	
Composition		Tensioactifs non ioniques et anioniques	Agent alcalin : KOH 17,5%	
		Agents séquestrants	Tensioactifs non ioniques et amphotères	
		Complexe enzymatique	Agent dispersant	
Indication		Détergence	Détergence, Désinfection	Détergence, Désinfection, Inactivation totale du prion
Stockage (°C)		5 - 35	5 - 35	
Volume maximal bidon (L) (Hors cuve de 200L)		25	10	

- Sur les recommandations du laboratoire Anios, nous avons remplacé notre produit rinçant habituel : Anios RL, par un rinçant compatible avec ce détergent : Anios RHW.

Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques physico-chimiques d'Anios RL au marché, par rapport à Anios RHW utilisé pour les tests

		Anios RL	Anios RHW
Indications		Rinçant, lubrifiant et activateur de séchage	
Caractéristiques	Aspect	Liquide limpide incolore	
	pH du produit pur à 20°C	7	2-3
	pH à la dilution de 0,2%	7,7	7,0
	Densité à 20°C	1,01	1,02-1,05
	Utilisation concentré à (%)	0,08 - 0,3	0,03 - 0,3
Composition		Condensats d'oxyde d'éthylène et de propylène	Tensioactifs anioniques et non ioniques
		Dérivés glycoliques	Excipients
		Alcools gras à effet anti-mousse	Isopropanol
Stockage (°C)		5 - 35	5 - 25
Conditionnement	Volume maximal (L)	25	25

2-4-2-3 Valeurs limites / Données de référence

Pour répondre aux exigences du PSP, le laboratoire Anios a validé l'action prionicide de son détergent alcalin à une concentration de 1% pendant dix minutes à 55°C.

Le laboratoire Anios a validé un seuil de non cytotoxicité grâce à la norme ISO 10993-5 (64).

Il est donc recommandé de maintenir une exposition à Actanios LDI®, inférieure à dix ppm.

Pour une concentration en détergent de 1% dans une cuve de 53 litres, sachant que la densité est de 1,31 gramme par millilitre, nous devons prélever 694 grammes de détergent.

Les paramètres retenus pour nos essais préliminaires sont les suivants :

Tableau 13 : Récapitulatif des valeurs de référence pour les tests préliminaires sur le tunnel de lavage

Mesure	Cible	Tolérance		Valeurs de consigne des équipements	
		Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure
Masse de détergent lors du lavage (g)	694	694	833	833	
Concentration en détergent dans les eaux de lavage % (ppm)	1,0 (10000)	1,0 (10000)	1,2 (12000)	1,2 (12000)	
Température de lavage (°C)	55	55	60	55	57
Durée du lavage (min)	10	10	10	10	10
Concentration résiduelle en détergent dans les eaux du dernier rinçage ppm (g)	<10 (<0,69)	0 (0)	<10 (<0,69)	NA	NA

2-4-2-4 Méthode

Afin de valider la modification des paramètres de lavage, nous avons réalisé plusieurs cycles successifs avec un détergent prionicide : Actanios LDI® de chez Anios, à 1% couplé au *tracker*.

Quatre cycles ont donc été réalisés :

- Trois cycles Instruments contenant chacun un test de salissure et une sonde de métrologie. Leur objectif est de vérifier les concentrations résiduelles de détergent et de confirmer la justesse des modifications des paramètres des cycles.

- Un cycle Ustensiles : son but est de vérifier que la modification du programme Instruments n'a pas de répercussion sur la quantité de détergent prélevée lors d'un programme Ustensiles.

Grâce aux sondes de métrologie, nous allons pouvoir contrôler la température de lavage et la durée pendant laquelle la température cible est atteinte. On va également pouvoir déterminer la durée d'un cycle prionicide et ainsi être en mesure d'apporter des arguments pour le choix d'un des protocoles de prise en charge des DM.

L'analyse des concentrations en *tracker* lors des différentes phases du cycle de lavage a été réalisée par chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à un détecteur à ultraviolets. Dans les résultats, 0,01ppm de *tracker* sont équivalents à 1ppm d'Actanios LDI®. L'analyse a été effectuée par le laboratoire Anios, dans une structure spécialisée : un laboratoire de prestations associées situé à Sainghin en Mélantois (département 59). Elle a permis de suivre la quantité de détergent pompée par le tunnel au début des cycles Instruments (eau de lavage), puis, au fil des rinçages, le taux de détergent résiduel présent dans les eaux évacuées.

Avant de débiter les tests, nous avons purgé les tubulures de détergent et de produits de rinçage afin de ne pas compromettre les résultats avec des traces d'anciens liquides lessiviels. Nous avons ensuite remplacé les paramètres des cycles Instruments par ceux des cycles prionicides.

Nous avons modifié la durée du lavage effectué dans la cuve 1-2. Il a également été nécessaire de modifier les concentrations en détergent, que nous avons pu contrôler grâce à

une balance placée sous le bidon de détergent. Le séchage quant à lui, est resté inchangé.

Nous avons augmenté la température de lavage.

Tableau 14 : Changement des caractéristiques des cycles de lavage

	Cycle actuel	Cycle prionicide
Durée du lavage (min)	7	10
Concentration en détergent	0,6%	1,2%
Intervalle de température de lavage (°C)	51-53	55-57

Afin de suivre les quantités de détergent présentes dans l'eau de lavage et dans les eaux de rinçage, nous avons effectué trois prélèvements.

Un premier dans la cuve 1-2 après le pompage du détergent pour en vérifier la concentration dans les eaux de lavage. Nous n'avons effectué ce dosage que pour le cycle 2.

Un second prélèvement est réalisé pour les cycles 1, 2 et 3 dans la cuve 3-1 lors du rinçage à 90°C. Le résultat nous a permis de connaître la quantité de détergent prionicide restant après le premier-post rinçage effectué dans la cuve 1-1.

Et enfin, un dernier prélèvement a été réalisé sur la cuve 3-2 après le rinçage de la désinfection. Ce résultat nous a fourni la quantité de détergent prionicide restant après le deuxième post-rinçage effectué dans le compartiment 3-1 (le rinçage qui précède la désinfection thermique). Cet échantillonnage a été effectué lors des trois cycles Instruments.

Pour quantifier l'efficacité du dernier rinçage réalisé au cours de la désinfection thermique, nous avons effectué un test de désorption du matériel. Pour cela, nous avons sélectionné des DM à risque de rétention d'eau (creux, faux-plats, articulés...) et les avons envoyés au laboratoire d'analyse. Les instruments ont été immergés dans un récipient rempli d'un

volume connu d'eau et soumis aux ultrasons pendant 15 minutes. Le dosage a été réalisé sur l'eau de rinçage après ces 15 minutes.

2-4-2-5 Résultats

- Analyse des données des sondes Metrolog® et des laveurs Belimed® :

Tableau 15 : Données des sondes Metrolog® et de la supervision des laveurs

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Moyenne	Référence
Type de cycle	Instrument	Instrument	Instrument	Ustensiles	NA	NA
Numéro de cycle	203437	203438	203439	NA	NA	NA
Numéro de sonde	104	171	114	NA	NA	NA
Masse de détergent prélevée (g)	NA	880	868	872	873	812
Volume de la cuve (mL)	53000	53000	53000	53000	NA	NA
Concentration de détergent (%)	NA	1,27	1,25	1,26	1,26	1,00
Durée du cycle (min)	58	56	50	47	55	47
Cadence (min)	NA	18	21	19	19,3	16
Test de salissure	Transparent	Transparent	Transparent	NA	NA	NA
Température de lavage (°C)	54,3	58,5	56,9	NA	56,6	55
Température de désinfection thermique (°C)	93,2	93,6	94,1	NA	93,7	93

- Analyse des résultats fournis par le laboratoire Anios suite au dosage par CLHP des prélèvements effectués :

- Résultat sur l'eau de lavage

L'eau de lavage prélevée lors du cycle 2, contient 12700ppm d'Actanios LDI®. La cible recherchée est d'au moins 10000ppm, ce qui correspond à une concentration en détergent dans les eaux de lavage de 1%.

- Résultats sur les eaux de rinçage

Tableau 16 : Résultats des dosages par CLHP du *tracker* par le laboratoire Anios suite aux trois rinçages

Cycle	Teneur en détergent Deuxième Post Rinçage (cuve 3-1) (ppm)	Teneur en détergent Désinfection thermique (3-2) (ppm)	Teneur en détergent Test de désorption (ppm)
1	30	50	<2
2	25	8	<2
3	20	6	<2

- Les trois tests de salissures disposés au milieu des charges sont tous sortis transparents.

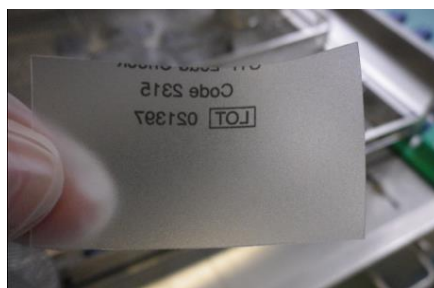


Figure 13 : Test de salissure transparent suite à un lavage efficace

2-4-2-6 Discussion

Les températures de lavage ont été conformes pour les cycles deux et trois mais pas pour le premier cycle. Le tunnel n'est pas parvenu à atteindre les 55°C requis par ce détergent. Nous avons réalisé a posteriori que nous avons mal paramétré la température. Nous n'avons pas modifié l'intervalle de 51 à 53°C correspondant au détergent DLM maxi. En revanche, la température de désinfection thermique obtenue sur les trois cycles a été conforme à nos attentes car nous avons atteint les 93°C nécessaires. Nous n'avons volontairement pas mis de sonde de métrologie dans le cycle ustensiles, car l'arrivée des détergents prionocides ne modifie pas les paramètres de ces cycles.

On peut remarquer grâce aux tests de salissures qu'il n'y a pas eu de défaut de lavage car ils sont sortis totalement transparents.

Les masses de détergent pompées sur les cycles Instruments 2 et 3, nous ont permis de remarquer que nous avons prélevé au moins les 694 grammes nécessaires à l'obtention de la concentration prionicide cible : 1%. Nous avons également noté que les modifications de la quantité de détergent à pomper lors des cycles Instruments s'étaient répercutées sur le cycle Ustensiles : la quantité de lessive théorique pour ces cycles est de 0,6% alors que lors de ces tests, elle a été de 1,2%.

Nous avons donc obtenu trois mesures de masses de détergent exploitables et une moyenne de 873 grammes. Ainsi, la concentration moyenne obtenue dans les cycles de lavage était de 1,26 % dans les cycles de lavage, ce qui est conforme à nos attentes. En ce qui concerne le cycle numéro 1, le début du pompage du détergent est intervenu avant que nous ayons eu le temps de noter le poids de base du bidon indiqué par la balance. Suite aux dosages effectués par Anios, nous remarquons que la concentration en détergent du premier cycle est incohérente entre le premier et le deuxième rinçage : on passe de 30 à 50ppm. Faute de résultats fiables, nous n'avons pas tenu compte de ces données lors de l'analyse. Nous expliquons ceci par un défaut lors du pompage du détergent qui a généré un prolongement non mesuré de la phase de pompage.

Les 12 700 ppm trouvés dans l'eau de lavage du cycle 2, correspondant à 1,27% de détergent, ont été conformes aux exigences que nous nous étions fixées pour la concentration en détergent lors de la phase de lavage.

Pour les cycles 2 et 3, lors des tests de désorption sur les instruments, nous sommes passés en dessous du seuil de détectabilité qui était de 2ppm. Ce résultat très encourageant est renforcé par celui du cycle 1. En effet, malgré les 50ppm de détergent présents après le

rinçage à 90°C, nous obtenons une valeur résiduelle inférieure au seuil de 2ppm. Pour chaque cycle, nous sommes passés en deçà du seuil de toxicité de 10ppm fixé par le laboratoire Anios.

La durée des cycles a été relativement variable. Nous avons obtenu huit minutes d'écart entre la durée du premier cycle et du troisième cycle Instruments (passage de 58 à 50 minutes). Ceci pourrait être dû en partie à l'augmentation du temps de pompage du détergent qui met en défaut le tunnel à chaque cycle mais également à l'augmentation du temps de lavage. Pour mémoire, nous avons augmenté de trois minutes le temps de lavage afin d'obtenir les dix minutes recommandées par le fabricant. Il est probable que la cadence d'enchaînement des chariots en soit impactée et que nous perdions encore plus de trois minutes par chariot.

D'autres tests à plus grande échelle seront nécessaires avant de connaître le temps d'un cycle prionicide.

Limites :

Lors de la réalisation de ces tests, nous avons mis en évidence quelques difficultés qu'il nous faudra prévenir lors de tests à plus grande échelle.

- Grâce au cycle Ustensiles nous avons réalisé que nous avons aussi modifié la quantité de détergent prélevée pour ce programme. Il faudra veiller à ne modifier que les paramètres du cycle Instruments, afin de limiter les conséquences financières.
- Nous avons également mis en évidence que la capacité maximale de pompage de détergent par le tunnel est de 455mL. Cela correspond pour Actanios LDI® à 596 grammes alors que nous souhaitons en prélever au moins 694 grammes. Cette limite

a entraîné une mise en défaut systématique du tunnel, qui n'est pas acceptable en routine. En effet, elle nécessite d'acquitter manuellement le défaut sur l'écran de surveillance du tunnel afin de relancer le cycle. En cas de systématisation des cycles prionicides, il sera nécessaire de demander l'intervention de l'usine allemande de fabrication du tunnel pour augmenter les capacités de prélèvement de la pompe du tunnel.

En conclusion, ces tests ont constitué une première mise au point des changements des paramètres concernant la quantité de détergent, la durée du lavage et la température des cycles Instruments. Nous sommes parvenus à prélever les bonnes quantités de détergent, ainsi qu'à fixer une durée de lavage à dix minutes. Cependant, compte tenu du petit nombre de cycles, du temps nécessaire pour réaliser les tests et pour les analyses sous traitées, ces paramétrages ne peuvent pas être validés en l'état. Il reste un paramètre à contrôler : la conformité de la température de lavage aux recommandations du fabricant. Nous avons néanmoins pu confirmer que les trois rinçages effectués au cours d'un cycle prionicide sont suffisamment efficaces pour éliminer toute trace de détergent alcalin des DM en sortie de laveur. Cela nous incite à poursuivre nos travaux dans l'idée de nous exonérer de la phase de rinçage acide et d'envisager de réaliser des tests à plus grande échelle.

Pour ces futurs tests, nous allons cibler une concentration en détergent de 1,1%. Ceci nous permettra de limiter les dépenses générées par le passage au tout prionicide et de réduire d'autant l'impact sur l'environnement.

2-4-3 Validation du protocole Anios sans acide dans le tunnel

Les 21 et 22 janvier, nous avons réalisé dix puis cinq cycles consécutifs en dehors des horaires de production. Ces essais ont été effectués dans des conditions opératoires identiques à celles des tests précédents. La quantité de détergent prélevée a été modifiée pour obtenir une concentration dans la cuve 1-2 comprise entre 1,0 et 1,1%.

2-4-3-1 Matériels

- Equipements :
 - Un tunnel de lavage Belimed,
 - Des tests de salissures STF Load Check® de Browne,
 - Quatre sondes d'enregistrement pression température du fabricant ATMB,
 - Trois tuyaux en silicone fixés sur des robinets de prélèvements des cuves du tunnel permettant de recueillir des échantillons des eaux de lavage et des trois rinçages,
 - Une balance EB series Ohaus étalonnée en octobre 2013.

- Contenu des embases pour les cycles Instruments :
 - Cinq paniers de bloc remplis de pinces, cupules et porte-aiguilles, spéculums
 - Un panier contenant deux DM creux, dix paires de ciseaux et huit pinces,
 - Un panier de spéculums,
 - Une sonde ATMB® placée au centre de la charge,



Figure 14 : Sonde ATMB

- Détergent : Actanios LDI® de chez Anios
- Produit rinçant : Anios RHW®.

2-4-3-2 Valeurs limites / Données de référence

Les valeurs cibles sont les mêmes que pour les expériences précédentes. Nous avons utilisé le détergent alcalin à une concentration de comprise entre 1,0 et 1,1% pendant dix minutes à 55°C.

Le seuil de cytotoxicité est toujours fixé à dix ppm d'Actanios®.

Les paramètres retenus pour nos essais sont les suivants :

Tableau 17 : Récapitulatif des valeurs de référence pour les tests sur le tunnel de lavage

Mesure	Cible	Tolérance		Valeurs de consigne des équipements	
		Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure
Masse de détergent à prélever lors du lavage (g)	694	694	763	763	
Concentrations théoriques en détergent dans les eaux de lavage % (ppm)	1,0 (10000)	1,0 (10000)	1,1 (11000)	1,1 (11000)	
Température de lavage (°C)	55	55	60	55	57
Durée du lavage (min)	10	10	10	10	10
Concentrations théoriques résiduelles en détergent dans les eaux du dernier rinçage ppm (g)	<10 (<0,69)	0 (0)	<10 (<0,69)	NA	NA

2-4-3-3 Méthode

Dix cycles Instruments ont donc été réalisés un premier jour (le 21/01/2014). Nous y avons contrôlé la température de lavage et la durée pendant laquelle la température cible est atteinte grâce aux sondes de métrologie. Nous avons également déterminé avec plus de précision la durée d'un cycle prionicide.

Avant de débiter les tests du 21 janvier, nous avons modifié les paramètres de lavage :

Tableau 18 : Changement des caractéristiques des cycles de lavage par rapport aux cycles non prioniques

	Cycle actuel	Cycle prionicide
Durée du lavage (min)	7	10
Concentration en détergent	0,6%	1,1%
Intervalle de température de lavage (°C)	51-53	55-57

Afin de suivre les quantités de détergent présentes dans l'eau de lavage et dans les eaux de rinçage, nous avons effectué trois types de prélèvements, comme lors des tests préliminaires. Lors de ces essais, le test de désorption sur les instruments n'a pas été réalisé.

Il a été préféré une analyse de trois eaux de rinçage :

- L'eau prélevée dans la cuve 1-1 qui correspond au premier post-rinçage,
- L'eau de la cuve 3-1 du deuxième post-rinçage,
- L'eau de la désinfection thermique prélevée dans la cuve 3-2.

Des eaux de lavage ont aussi été prélevées pour quatre cycles afin vérifier la méthode de calcul de la concentration par pesée.

Les prélèvements des différentes eaux ont été envoyés au laboratoire Anios pour analyse des quantités de *tracker*.

2-4-3-4 Résultats

Le Tableau 19 présente les concentrations en détergent dans les eaux de lavage pour chaque cycle effectué le premier (cycles 1 à 10) et le deuxième jour (cycles 11 à 15) :

- Les concentrations en détergents calculées par pesée,
- Les concentrations calculées arrondies à un chiffre significatif comme c'est le cas sur la liste des détergents prionicides ayant respecté les critères du PSP,

- Les concentrations mesurées par dosage du *tracker*.

Tableau 19 : Résultats des concentrations en détergent dans les eaux de lavage, mesurées par pesée et comparées aux valeurs obtenues par dosage du *tracker*

Cycle	Masse de détergent prélevée (g)	Concentration en détergent calculée (%)	Concentration arrondie à un chiffre significatif	Concentration mesurée par dosage du <i>Tracker</i>
1	668	0,96	1%	
2	702	1,01	1%	1,02%
3	700	1,01	1%	
4	692	1,00	1%	
5	1000	1,44	1%	
6	396	0,57	0,6%	
7	690	0,99	1%	
8	690	0,99	1%	
9	694	1,00	1%	1,00%
10	682	0,98	1%	
11	718	1,03	1%	
12	712	1,03	1%	
13	716	1,03	1%	1,05%
14	718	1,03	1%	
15	716	1,03	1%	1,05%

Le Tableau 20 présente quant à lui les concentrations en détergent présentes dans les trois eaux de rinçage. Ces valeurs ont été obtenues par dosage du *tracker*.

Tableau 20 : Concentrations dosées par Anios en détergent dans les eaux de rinçage

Cycle	Teneur en détergent Premier Post Rinçage (cuve 1-1) (ppm)	Teneur en détergent Deuxième Post Rinçage (cuve 3-1) (ppm)	Teneur en détergent Désinfection thermique (cuve 3-2) (ppm)
1	11300	4,6	< 2
2	9270	11,7	< 2
3	11850	24,1	4,4
4	10310	25,0	4,1
5	10800	23,9	4,7
6	9990	22,8	3,1
7	10710	25,8	4,1
8	10710	27,9	4,1
9		27,6	5,4
10		26,1	3,3
11	10650	26,1	3,9
12	8210	22,5	2,7
13	9720	24,5	6,7
14	9820	22,1	3,3
15	10090	33,5	5,8

2-4-3-5 Discussion

Les concentrations mesurées par Anios dans les eaux de lavage ne diffèrent pas des concentrations calculées, ce qui valide la méthode de calcul des concentrations de détergent par pesée. Ces concentrations calculées, sauf pour le prélèvement 6, sont conformes au protocole d'utilisation de l'Actanios LDI® en condition prionicide.

Un défaut au niveau du pompage de détergent entre les cycles 5 et 6 rend non exploitable le cycle 6.

Il a été décidé de réaliser le lendemain, cinq prélèvements supplémentaires en augmentant les quantités de détergents prélevées. En effet, les arrondis au centième des valeurs obtenues par pesées, étaient quatre fois sur dix inférieures à 1,00%.

Les résultats présentés dans le Tableau 20 nous permettent de conclure que les trois rinçages successifs sont toujours efficaces pour éliminer les traces de détergent. En effet, ils sont toujours inférieurs au seuil de toxicité fixé par Anios qui est de 10ppm.

Quant aux concentrations en détergent, la modification réalisée le 22 janvier a permis d'augmenter la marge de sécurité : on passe d'une moyenne de 0,99% à 1,03%.

2-5 Impact financier des différents scenarii de prise en charge des DM à la stérilisation

L'acquisition d'un nouveau tunnel fin 2014 doit permettre d'absorber l'augmentation d'activité des blocs opératoires souhaitée pour les années à venir. Afin de vérifier l'impact d'un traitement des instruments en prionicide à la stérilisation, il convient de comparer les durées des cycles.

Tableau 21 : Estimation du nombre de cycles de lavage suite à l'achat d'un nouveau tunnel et du passage aux cycles prionicides

Nb de tunnels	Prionicide	Cadence (min)	Nb de cycles par jour dans le(s) tunnel(s)	Total du nb de cycles pour tous les laveurs	Perte / Gain en cycles
1	non	17	36	72	aujourd'hui
	oui	21	29	61	-11
2	non	16-17	74	99	27
	oui	21-21	58	80	8

On se rend compte avec ce tableau récapitulatif que l'achat d'un nouveau tunnel de lavage permettrait de réaliser chaque jour, 27 cycles non prionicides de plus qu'aujourd'hui. Lorsqu'on étudie le passage aux cycles prionicides avec deux tunnels, on réalise que sur les 27 cycles gagnés au départ, il n'en restera que huit en cas de mise en application de

l'instruction 449. Ce chiffre est très peu satisfaisant car dans ces conditions, l'achat du nouveau tunnel ne servira qu'à la mise en application de l'instruction.

D'un point de vue des coûts, il est également important de préciser que le tunnel de lavage consomme beaucoup plus d'eau qu'un laveur monocompartimental. Les cuves de lavage du tunnel contenant un volume d'eau plus élevé que celui des laveurs simples, la quantité de détergent à prélever pour parvenir à une concentration de 1% est donc plus élevée.

Si l'on cherche à estimer le coût du passage au prionicide sur les deux tunnels de lavage, à partir du prix des détergents et de la connaissance du nombre de cycles par jour, on peut estimer le coût des différents protocoles. Pour exemple, on compare le prix du détergent actuel avec celui du détergent prionicide. Dans un deuxième temps, on anticipe l'arrivée du second tunnel afin de comparer deux situations envisageables à la stérilisation :

- L'inactivation totale des DM provenant des blocs à risque (NCH, ORL, OPH, URG),
- Le traitement en prionicide de tous les DM quelle que soit leur provenance.

Tableau 22 : Comparaison des coûts des protocoles en fonction du détergent et du nombre de blocs traités

	Aniosyme DLM maxi 0,6%	Actanios 0,6%	Actanios 1%	
			Uniquement les blocs à risque	100% prionicide
Tunnel 1	oui	oui	oui	oui
Tunnel 2	non	non	oui	oui
B1	oui	oui	non	non
B2	oui	oui	non	oui
B4	oui	oui	non	oui
Coût total (€)	17000	28000	41000	45000
Surcoût / DLM maxi 0,6% (€)	0	11000	24000	28000

Cette étude nous permet de chiffrer assez précisément le surcoût engendré par la réalisation de cycles prionicides dans les tunnels de lavage du service de stérilisation du CHU d'Angers. Le chiffre obtenu est considérable cependant, le coût de pré-désinfection mécanisée aux

blocs opératoires étant difficile à évaluer, il n'est pas possible de comparer les résultats obtenus.

2-6 Aide à la décision sur le choix du protocole de lavage à mettre en œuvre

Le choix d'un des protocoles de prise en charge des DM a des conséquences en terme de coût, risque d'erreur de traitement des DM, allongement des durées de stérilisation, ralentissement de la production, altération des DM et des équipements de lavage...

L'objectif de cette partie est d'étudier la faisabilité au CHU d'Angers de la réalisation de cycles prioniques dans un tunnel de lavage.

Afin de répondre à cette problématique, nous avons envisagé différentes solutions en fonction des équipements disponibles et du type de sélection effectuée sur les DM. Nous avons retenu quatre critères d'évaluation :

- Le risque pour le patient que le DM ne soit pas pris en charge de la bonne façon : cycle non prionicide alors qu'il était requis ou bien, oubli de réaliser la pré-désinfection,
- Le risque pour la production : par exemple le temps d'attente augmenté au lavage car certains laveurs seraient réservés aux cycles prioniques,
- Le risque pour le DM ou les équipements de l'utilisation des lessives alcalines (évaluation du nombre de passages des DM au lavage grâce à une traçabilité quotidienne des paniers de blocs),
- Et enfin, le coût.

Une pondération a été attribuée en fonction de l'importance des critères étudiés.

Evaluation du risque d'erreur pour le patient			
Gravité		Fréquence de survenue	
1	Nulle	1	1/an
2	Faible	2	2/an
3	Moyenne	3	1/mois
4	Elevée	4	1/sem

Evaluation du risque de ralentissement pour la production			
Gravité		Fréquence de survenue	
1	Nulle	1	1/an
2	Faible	2	2/an
3	Moyenne	3	1/mois
4	Elevée	4	1/sem

Evaluation du risque de détérioration sur les équipements et les DM			
Gravité		Fréquence de survenue	
1	absence de risque de détérioration	1	1/an
		2	2/an
3	risque de détérioration	3	1/mois
		4	1/sem

Estimation du surcoût	
4	0 - 10% de plus qu'aujourd'hui [15000- 16500] euros
10	10-30% de plus qu'aujourd'hui [16500-19500]
16	>30% de plus qu'aujourd'hui [>19500]

Tableau 23 : Récapitulatif des scores de chaque scenario en fonction des groupes de risque et du coût

SCENARIO			Risque patient				Risque pour la production				Risque d'usure DM / équipements			Coût		SCORE FINAL
CHAMP D'APPLICATION DE L'INSTRUCTION DGS 2011	EQUIPEMENTS UTILISES	CONDITIONS	RISQUES	HZ	GR	SCORE	RISQUES	HZ	GR	SCORE	HZ	GR	SCORE	SURCOUT	SCORE	
40 % : Ensemble des DM des blocs pratiquant des interventions à risque : 100 % NCH, URG, OPH, ORL	B4 (2 cycles) 1 tunnel 100%	Après achat tunnel	erreur de cycle ou machine	2	4	8	ralentissement	3	2	6	2	3	6	25965 euros	16	47
	2 Tunnels	Après achat tunnel	erreur de cycle ou machine	1	4	4	ralentissement	3	3	9	3	3	9	24454 euros	16	50
	1 tunnel prionicide et 1 non prionicide (avec possibilité de cycle prion sur l'autre tunnel)	Après achat tunnel	erreur de cycle ou machine	4	4	16	ralentissement	2	2	4	2	3	6	17891 euros	10	47
100% : Tous les blocs	Tous	Avant / Après achat tunnel		0	1	0	ralentissement	3	3	9	3	3	9	28410 / 27246 euros	16	45
15% : 100% NCH + Sélection parmi les 3 blocs pratiquant des interventions à risque, des DM utilisés uniquement lors de ces interventions	B2 - B1 - B4	Avant achat du 2ème tunnel	erreur de cycle ou machine	4	4	16	ralentissement	3	4	12	2	3	6	14776 euros	4	50
Pré-désinfection mécanisée avec inactivation totale dans les blocs à risque : URG, OPH, ORL, NCH		NA	oubli de la pré-désinfection	2	2	4	Retard au départ du bloc	1	1	1	2	3	6	+ prix des équipements, SAV, local...	16	36

On utilise dans le tableau HZ pour la fréquence et GR pour la gravité.

Ce tableau d'aide à la décision, nous permet de remarquer que le scénario qui limite le plus les risques, est celui de la pré-désinfection mécanisée aux blocs opératoires. C'est également le schéma qui engage le moins de frais pour la stérilisation. Les dépenses sont en partie transférées aux blocs opératoires également concernés par ces nouvelles dispositions. Dans l'instruction 449, il est bien stipulé qu'en cas de pré-désinfection mécanisée, les étapes d'inactivation et de pré-désinfection peuvent être confondues. Cela nécessite tout de même que deux conditions soient remplies : l'utilisation d'un détergent inactivant total et la prise en charge immédiate des DM à la sortie du bloc. De nombreuses stérilisations ont déjà opté pour ce choix de délocaliser l'étape d'inactivation des prions dans les blocs. Le CHU d'Angers étant un établissement pavillonnaire, le fait de réaliser l'inactivation directement en sortie de blocs, respecte les exigences de l'instruction 449. Il a été démontré au CHU de Rennes (65) que pour les blocs opératoires, la pré-désinfection mécanisée représente un gain de temps par rapport à la pré-désinfection manuelle. Elle permet également de limiter l'exposition des instruments non à risque aux détergents alcalins et donc de limiter leur usure prématurée.

Nous ne tirons cependant aucune conclusion définitive de ce tableau car tous les aspects techniques n'ont pu être étudiés. Le choix de la pré-désinfection mécanisée aux blocs opératoires nécessite l'achat de nombreux laveurs, la formation du personnel et un système de traçabilité des cycles réalisés, qui ne sont pas mis en place à l'heure actuelle.

Partie III – Discussion générale - Conclusion

Ce travail a pour objectif d'évaluer la faisabilité de la mise en application au CHU d'Angers de l'instruction 449 de 2011 visant à limiter le risque de transmission des ATNC par le matériel chirurgical.

Nous sommes parvenus à la conclusion que dans le cas précis de CHU d'Angers et compte tenu des équipements de lavage disponibles dans son service de stérilisation, la réalisation de cycles prionicides en routine n'était pas envisageable. L'augmentation d'activité des blocs (40% en 10 ans) a entraîné la saturation des capacités de lavage des équipements actuels. L'achat d'un nouveau tunnel fin 2014, n'a pas pour vocation la mise en conformité avec l'instruction de 2011, mais a pour objectif d'absorber l'augmentation d'activité des blocs opératoires. Il est absolument indispensable pour un service de stérilisation de ne pas saturer sa capacité de lavage. En effet, en cas de dysfonctionnement ou de maintenance des laveurs il faut pouvoir reporter l'activité sur les autres équipements disponibles.

L'orientation vers la pré-désinfection mécanisée dans les blocs à risque, URG, ORL, OPH et NCH, est un choix plus approprié au mode de fonctionnement du CHU d'Angers. Etant un établissement pavillonnaire, les différents blocs opératoires sont dispersés sur le site et les délais actuels entre la fin de la pré-désinfection par trempage et la prise en charge dans les laveurs à la stérilisation ne sont pas optimaux.

La réalisation des tests en conditions réelles de production nous a permis de valider les paramètres des cycles de lavage utilisables sur le tunnel. Ceci est primordial. En effet, en cas de défaillance des laveurs désinfecteurs dans un des blocs opératoires réalisant la pré-désinfection mécanisée couplée à l'inactivation, ce serait à la stérilisation de prendre en

charge selon une procédure dégradée les DM à inactiver. Il lui faudra donc posséder le détergent prionicide pour l'utiliser à concentration non prionicide en routine et pouvoir en cas de nécessité, l'employer comme inactivant total en augmentant les concentrations. Ce serait donc le seul coût imputable au service de stérilisation car les détergents prionicides sont plus onéreux que les détergents standards. Parmi les blocs opératoires procédant à des interventions à risque, certains sont déjà équipés de laveurs-désinfecteurs. Il conviendra de faire un état des lieux des équipements nécessaires de façon individuelle.

Dans les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH) (66), il est explicité que toutes les étapes du processus de stérilisation doivent se dérouler au sein de la PUI dans des locaux dédiés, sauf la pré-désinfection. Celle-ci a lieu immédiatement après la sortie des DM de la salle d'intervention. Cette étape est sous la responsabilité du chef de service qui doit "veiller à la stérilisation et à la décontamination des dispositifs médicaux qu'il utilise" (67).

La responsabilité des pharmaciens ou des médecins dans l'étape d'inactivation n'est évoquée dans aucun texte. Cependant, dans les réponses à des questions fréquemment posées au sujet de l'application de l'instruction n°449 (61), il est notifié dans la question 38 le cas précis de la pré-désinfection mécanisée avec inactivation totale des DM en sortie de bloc-opératoire. Les experts apportent la précision que si les blocs opératoires réalisant un nombre élevé d'actes à risque possèdent des laveurs effectuant l'inactivation totale, l'étape de pré-désinfection et d'inactivation peuvent être confondues. On peut donc penser que si ces étapes sont confondues, l'inactivation totale des DM relève de la responsabilité du chef de service du bloc opératoire et non de la stérilisation.

Il est alors possible de se demander quelles limites fixer au partage des responsabilités entre la PUI et les blocs opératoires. Dans ce cadre-là, il est important de rappeler que même si légalement le service de stérilisation n'est pas responsable du bon déroulement de la pré-

désinfection, le responsable du système qualité de la stérilisation a un rôle important à jouer. Selon les BPPH, il « s'assure de la qualité de la pré-désinfection [...] et approuve la procédure de pré-désinfection des dispositifs médicaux à stériliser. » Dans le cas du CHU d'Angers le chef de service de la stérilisation est également le responsable du système de management de la qualité. Il est de sa responsabilité d'assister les blocs dans cette transition. On peut envisager une aide dans la formation et la sensibilisation du personnel des blocs à l'inactivation des DM. La rédaction des procédures et modes-opératoires peut être réalisée conjointement avec les deux services concernés. Il est également possible que du personnel de stérilisation assure dans les blocs cette étape du processus de stérilisation comme cela était déjà le cas il y a plusieurs années. La mise en place d'un système de traçabilité des étapes de pré-désinfection et d'inactivation est indispensable entre les blocs et la stérilisation. La réalisation systématique dans les blocs à risque de l'inactivation totale ne les affranchit pas de catégoriser leurs patients. Il en va de même pour tous les autres blocs qui peuvent être amenés de façon ponctuelle à traiter un patient suspect ou atteint. Pour mémoire, les patients suspects ou atteints nécessitent un nettoyage manuel (simple ou double) associé à une inactivation totale. Cette mission est réservée aux agents du service de stérilisation. Une coopération étroite entre les blocs-opératoires et le service de stérilisation est la clé de la réussite pour la mise en application de cette instruction.

L'évolution de la réglementation concernant les ATNC a amené les blocs opératoires et les services de stérilisation à plus de précautions dans le traitement des dispositifs médicaux. Les textes ont dû s'adapter à l'apparition du nouveau variant de la MCJ. L'instruction 449 vise à limiter les risques de transmission des ATNC au cours des actes chirurgicaux. Elle implique une adaptation importante des conditions de traitement des DM en fonction des

interventions et du type de patient concerné, avec notamment l'apparition des détergents prionicides. Leur utilisation dans un service de stérilisation dépend des ressources dont il dispose. Au CHU d'Angers, le choix a été fait d'inactiver les DM dès la sortie des salles d'interventions pour les quatre blocs réalisant couramment des actes à risque. Pour les autres blocs, si les patients appartiennent à la catégorie des "ni suspects ni atteints" l'inactivation n'est pas requise, les DM continueront donc d'être traités à la stérilisation comme c'est déjà le cas aujourd'hui.

Dans les mois à venir, une grande phase d'évaluation des besoins va devoir être lancée. Elle sera rapidement suivie de l'achat des laveurs et de leur qualification afin d'assurer un fonctionnement conforme au cahier des charges. Toutes ces étapes ainsi que la rédaction des protocoles et modes-opératoires se feront en lien étroit avec le service de stérilisation. Son expertise est indispensable au bon déroulement de toutes ces opérations.

Annexe 1 : Classification des tissus humains en fonction de leur infectiosité et du type de pathogène selon l'OMS 2010 (68)

Localisation anatomique des tissus	ESST humaines	
	v-MCJ	Autres ESST humaines
SNC (cerveau y compris l'hypophyse), moelle épinière	H	H
LCR	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	
Formations lymphoïdes organisées		
Rate	B	B
Ganglions lymphatiques	B	B
Amygdales	B	S
Appendice	B	S
Thymus	B	NT
Jéjunum, iléon, colon, caecum, rectum	B	S
Sang, leucocytes, plaquettes	B	S
Vaisseaux sanguins	B	B
Tissu musculo-squelettique	B	B
Rein	+/-	B
Poumon	S	B

- 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 négatif 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.

Annexe 2 : Tableau des produits inactivant totaux au regard du PSP



Liste des produits inactivants totaux au regard du PSP (novembre 2011), utilisables dans le cadre des procédures prévues par l'instruction DG S/RI3/2011/449 du 1^{er} décembre 2011

Produits	Fabricant	Conditions d'utilisation
ACTANIOS HLD	ANIOS	Immersion/solution prête à l'emploi/température ambiante/ 30 min
ACTANIOS HLD + ACTANIOS P1 +ACTANIOS P2	ANIOS	-P1 : immersion/ 0,5%/température ambiante/ 10 min -Rinçage -P2 : immersion/ 0,5%/température ambiante/ 5 min -Rinçage -HLD : immersion/solution prête à l'emploi/température ambiante/15 min
ACTANIOS LDI	ANIOS	Laveur-désinfecteur, tunnel de lavage/1%,/55°C/10 min
ALKA 100	ALKAPHARM	Immersion/1%/température ambiante/15 min
HAMO 100	STERIS	Immersion (bain thermostaté), laveur-désinfecteur, tunnel de lavage/ 0,8%/ 43°C/ 7,5 min
NEODISHER SEPTOCLEAN	DR WEIGERT	-Immersion / 1%/ température ambiante/ 60 min -Laveur-désinfecteur, tunnel de lavage / 1%/ 55°C/ 10 min
SEKUMATIK FR + SEKUMATIC Oxivario dans un laveur – désinfecteur MIELE, séquence inactivation du programme OXIVARIO PLUS	MIELE	Laveur-désinfecteur MIELE/Programme Oxivario Plus - SEKUMATIC FR : 0,5%/55°C/5min - SEKUMATIC FR 0,8% + Oxivario 0,7%/ 55°C/ 10 min
STERRAD® NX™	Advanced Sterilization Products (ASP)	-Cycle Avancé
STERRAD® 100NX™	Advanced Sterilization Products (ASP)	-Cycle Standard -Cycle Flex

Bibliographie

1. Circulaire n° 45 du 12 juillet 1994, relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).
2. Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion Transmission of Human Prion Diseases. *Transfus Med Rev.* janv 2008;22(1):58-69.
3. Instruction DGS/R13 n°2011-449, 1 déc 2011 [Internet]. [cité 2 févr 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-01/ste_20120001_0100_0098.pdf
4. INSERM. Maladies à prions (encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles) [Internet]. [cité 7 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/microbiologie-et-maladies-infectieuses/dossiers-d-information/maladies-a-prions-encephalopathies-subaigues-spongiformes-transmissibles>
5. Poser CM. Notes on the history of the prion diseases. Part I. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(1):1-9.
6. Barrairon E. « J. Cuillé et P-L Chelle »invente« dans les années trente la notion de maladies à évolution lente. ». *Revue de médecine vétérinaire* 7 (141):575-579. 1990;
7. Cuillé J. Pathologie animale : la maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable ? 1936.
8. Dormont D. Les prions : biologie et pathogenèse. *Hématologie.* août 2001;7(4):276-286.
9. Gajdusek DC. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med.* 1957;257:974-978.
10. Deslys J. Maladies à prions et risques pour l'homme. *Sang Thromb Vaiss.* mars 2001;13:5-19.
11. Sikorska B, Liberski P. Human prion diseases: from kuru to variant Creutzfeldt-Jakob disease. Protein aggregation and fibrillogenesis in cerebral and systemic amyloid disease. Springer. J. Robin Harris; 2012. p. 457-496.
12. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *The Lancet.* 2006;367(9528):2068-74.

13. Liautard JP. La protéine prion : structure, dynamique et conversion in vitro. *Médecine/Sciences*. 2002;18:62-9.
14. Tremblay P, Bouzamondo-Bernstein E, Heinrich C, Prusiner SB, DeArmond SJ. Developmental expression of PrP in the post-implantation embryo. *Brain Res*. mars 2007;1139:60-67.
15. Lemaire-Vieille C, Schulze T, Podevin-Dimster V, Follet J, Bailly Y, Blanquet-Grossard F, et al. Epithelial and endothelial expression of the green fluorescent protein reporter gene under the control of bovine prion protein (PrP) gene regulatory sequences in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(10):5422-7.
16. Collinge J, Whittington A, Sidle K, Smith C, Palmer M, Clarke A. Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature*. 28 juill 1994;370:294-297.
17. Wechselberger C. The Physiological Functions of Prion Protein. *Exp Cell Res*. 15 nov 2002;281(1):1-8.
18. Hu W, Kieseier B, Frohman E, Eagar TN, Rosenberg RN, Hartung H-P, et al. Prion proteins: Physiological functions and role in neurological disorders. *J Neurol Sci*. janv 2008;264(1-2):1-8.
19. Poser CM. Notes on the history of the prion diseases. Part II. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(2):77-86.
20. Robakis N, Devine-Gage E, Jenkins E, Kascack R, Brown T, Krawczun M, et al. Localization of a human gene homologous to the PrP gene on the p arm of chromosome 20 and detection of PrP-related antigens in normal human brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 30 oct 1986;140(2):758-765.
21. Lee IY, Westaway D, Smit AF, Wang K, Seto J, Chen L, et al. Complete genomic sequence and analysis of the prion protein gene region from three mammalian species. *Genome Res*. 1998;8(10):1022-37.
22. Endo T. Diversity of oligosaccharide structures linked to asparagines of the scrapie prion protein. *Biochemistry*. 1989;8380-8388.
23. Wechselberger C. The Physiological Functions of Prion Protein. *Exp Cell Res*. 15 nov 2002;281(1):1-8.
24. Stahl N. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. *Cell*. 1987;229-240.

25. Rudd PM. Glycosylation differences between the normal and the pathogenic prion protein isoforms. *PNAC*. 1999;13044-13049.
26. Horwich AL, Weissman JS. Deadly conformations—protein misfolding in prion disease. *Cell*. 1997;89(4):499-510.
27. APHP. Les prions - Nature de l'agent [Internet]. [cité 5 juin 2013]. Disponible sur: http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_pri_natag.htm
28. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24(1):519-50.
29. DeArmond SJ, Bouzamondo E. Fundamentals of prion biology and diseases. *Toxicology*. 2002;181:9-16.
30. Jarret J, Lansbury P. Seeding one-dimensional crystallization of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie ? *Cell*. 18 juin 1993;73:1055-1058.
31. Aguzzi A, Polymenidou M. Mammalian prion biology: one century of evolving concepts. *Cell*. 2004;116(2):313-27.
32. Bueler H. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. 2 juill 1993;73:1339-1347.
33. Hauw J. Neuropathology of non conventional infectious agents or prions. *Pathol Biol*. janv 1995;(43):43-52.
34. Prion-Forschung.
35. Aucouturier P, Kascsak RJ, Frangione B, Wisniewski T. Biochemical and conformational variability of human prion strains in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurosci Lett*. 1999;274(1):33-6.
36. Chretien f. A process of programmed cell death as a mechanisms of neuronal death in prion diseases. *Clin Exp Pathol*. 1999;(47):181-191.
37. Foster N, Macpherson GG. Murine Cecal Patch M Cells Transport Infectious Prions In Vivo. *J Infect Dis*. 15 déc 2010;202(12):1916-1919.
38. Glatzel M, Aguzzi A. The shifting biology of prions. *Brain Res Rev*. 2001;36(2):241-8.
39. Mishra RS. Protease-Resistant Human Prion Protein and Ferritin Are Cotransported across Caco-2 Epithelial Cells: Implications for Species Barrier in Prion Uptake from the Intestine. *J Neurosci*. 15 déc 2004;24(50):11280-11290.
40. Raymond CR, Aucouturier P, Mabbott NA. In vivo depletion of CD11c+ cells impairs scrapie agent neuroinvasion from the intestine. *J Immunol*. 2007;179(11):7758-66.

41. Thomas JG, Chenoweth CE, Sullivan SE. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease via surgical instruments. *J Clin Neurosci.* sept 2013;20(9):1207-1212.
42. Encephalopathies S. Communicable Disease Surveillance and Control. 2000 ; Disponible sur: <http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/bse/en/whocdscsrgraph2003.pdf>
43. Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):635-42.
44. APHP. Les 3 formes de la MCJ [Internet]. [cité 5 juin 2013]. Disponible sur: http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/gp_info_3form_sympt.htm
45. APHP. Epidémiologie - Données [Internet]. [cité 5 juin 2013]. Disponible sur: http://www.creutzfeldt-jakob.aphp.fr/p_epidem_data.htm
46. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, Cuesta J, Hegyi I, et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet.* 1999;353(9165):1673-4.
47. Knight R, Stewart G. The new variant form of Creutzfeldt-Jakob disease. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998;21(2):97-100.
48. OMS. OMS | Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nv-MCJ) [Internet]. [cité 5 juin 2013]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs180/fr/>
49. Directive n° 90/667/CEE du Conseil, du 27/11/90 [Internet]. [cité 8 févr 2014]. Disponible sur: http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/1063/version_pdf
50. Circulaire DGSn°96-277 du 19 avril 1996 relative à la surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
51. Roberts GW, James S. Prion diseases: Transmission from mad cows? *Curr Biol.* 1996;6(10):1247-9.
52. InVS. Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Nombre de cas décédés certains ou probables en France. Données mises à jour au 31 janvier 2014. [Internet]. [cité 8 févr 2014]. Disponible sur: <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-31-janvier-2014>
53. Pocchiari M. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain.* 13 sept 2004;127(10):2348-2359.

54. Bishop MT, Hart P, Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V, et al. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol.* 2006;5(5):393-8.
55. Peden AH, Head MW, Diane LR, Jeanne EB, James WI. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *The Lancet.* 2004;364(9433):527-9.
56. Bishop MT, Diack AB, Ritchie DL, Ironside JW, Will RG, Manson JC. Prion infectivity in the spleen of a PRNP heterozygous individual with subclinical variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 28 févr 2013;136(4):1139-1145.
57. Circulaire D.G.S./D.H., n°100 du 11 décembre 1995.
58. Circulaire n° 2001-139 du 14 mars 2001.
59. Circulaire n°2005-435 du 23 septembre 2005.
60. INSTRUCTION N° DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011.
61. Réponses à des questions fréquemment posées au sujet de l'application de l'instruction n°DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011. juill, 2012.
62. PSPNovembre2011.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/37576/494224/version/1/file/PSPNovembre2011.pdf>
63. Liste des produits inactivant totaux au regard du PSP [Internet]. [cité 1 mars 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f453becd508e58155e14b124a78781b.pdf
64. Norme ISO 10993-5 : 2009.
65. Boivin P-N. Evolution des modalités de la pré-désinfection des instruments chirurgicaux en sortie de blocs opératoires : exemple du CHU de Rennes. 2013.
66. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. juin, 2001.
67. Décret n°95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale. NOR: SANP9502310D.
68. Ladogana A, Puopolo M, Ingrosso L, Almonti S, Mellina V, Rosati G, et al. WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies. déc 2010;

Vu, le Président du jury,

Gaël GRIMANDI

Vu, le Directeur de thèse,

Antoine ROBELET

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : ROUSSEL Anaïs

Titre de la thèse :

Etude de faisabilité de la mise en 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 dans le service de stérilisation du CHU d'Angers.

Résumé de la thèse :

L'instruction n°DGS/RI3/2011/449 relative aux agents transmissibles non conventionnels a réorganisé les classifications des niveaux de risque des patients, de l'infectiosité des tissus humains et des actes invasifs à risque. Ce nouveau texte recommande des modifications de pratique lors de la prise en charge des dispositifs médicaux. Un des changements concerne l'inactivation totale de certains instruments à l'aide de détergents prionocides. Dans ce contexte, le CHU d'Angers qui propose tous les types de chirurgie a dû étudier les modalités d'application de cette instruction. Après avoir précisé les différents axes possibles de cette réorganisation, des expériences et travaux d'analyse ont été menés afin d'évaluer la faisabilité des différents scénarii. Le choix de la pré-désinfection mécanisée dans les blocs opératoires a finalement été retenu.

MOTS CLÉS

Instruction n°DGS/RI3/2011/449, Stérilisation, Agents transmissibles non conventionnels, Détergent prionocide, Dispositifs médicaux

JURY

PRÉSIDENT : Monsieur Le Professeur Gaël GRIMANDI,
Pharmacie centrale du CHU de Nantes

ASSESEURS : Monsieur Le Docteur Antoine ROBELET,
Service de Stérilisation du CHU d'Angers
Madame Le Docteur Marie GAUME,
Service de Stérilisation du CHU de Cholet
Monsieur Le Professeur Frédéric LAGARCE
Service de Pharmacie du CHU d'Angers

Adresse de l'auteur : 223 boulevard madame de Sévigné
44150 Ancenis