
AVIS

Relatif à la conduite à tenir face aux accidents d'exposition aux prions et aux propagons et dans le cadre des soins comportant des actes invasifs

7 septembre 2023

Par saisine du 6 février 2023, la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale du Travail (DGT) sollicitent de façon conjointe le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur la conduite à tenir relative aux accidents d'exposition aux prions et aux propagons et dans le cadre des soins comportant des actes invasifs (Cf. annexe 1).

En particulier, il est demandé au HCSP d'établir deux documents :

- Le premier concerne les accidents d'exposition aux prions et propagons (dénommés « *prion-like prionoids* » en anglais) et les soins comportant des actes invasifs, en s'appuyant sur les deux accidents récents subis par des personnels de laboratoire de recherche sur les prions en France, qui ont entraîné un moratoire de la recherche dans ce secteur.
- Le second consiste à faire la lumière sur les divergences entre les recommandations françaises et étrangères sur les accidents d'exposition. Les recommandations étrangères préconisent le saignement d'une effraction cutanée, alors que l'instruction française N°449 de 2011, « *ne le préconise pas, voire le déconseille* ». Par ailleurs, en raison du moratoire, l'utilisation du protocole standard prion (PSP) v2018 est bloqué, alors qu'il devait initialement être mis en vigueur à compter de juin 2023 à la suite d'une abrogation du PSP v2011.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) pluridisciplinaire associant des experts membres ou non du HCSP (cf. composition du groupe en annexe 2).

Après audition des commanditaires, il a été retenu de produire un seul avis avec la totalité des recommandations en septembre 2023.

1. Contexte

a. Rappel sur les maladies à prions

Les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) ou maladies à prions sont des maladies neurodégénératives présentes chez l'homme et l'animal. Elles sont dues à l'accumulation dans le cerveau d'une protéine normalement exprimée (la protéine PrP^c pour cellulaire) mais mal conformée appelée protéine PrP^{Res} (pour résistante du fait de son extrême résistance à la dégradation par les agents physico-chimiques) ¹ qui conduit à la formation d'agrégats délétères pour les neurones. Pour l'heure, aucun traitement ne permet de modifier le cours de ces maladies [1].

Chez l'Humain, il existe plusieurs ESST ² dont la moins rare est la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), qui regroupe environ 100 à 150 nouveaux cas par an en France. La MCJ comprend les formes classiques ou sporadiques, les formes génétiques et les formes acquises. Les formes sporadiques sont de survenue aléatoire, sans mutation ni exposition à un prion exogène retrouvée. Leur origine est encore méconnue ; elles représentent environ 85% des cas et touchent 1,5 individu par million d'habitants par an en France.

Les formes génétiques sont très rares et concernent des familles le plus souvent déjà connues ; elles sont dues à une mutation du gène de la protéine prion, la mutation E200K étant la plus fréquente. Les formes acquises correspondent aux formes iatrogènes et au variant. Les formes iatrogènes ont résulté de l'injection d'hormone de croissance extractible d'origine humaine, de greffes de cornée ou de dure-mère provenant de patients contaminés ou encore du mauvais retraitement de dispositifs médicaux réutilisables (DMR) [2] ; avec l'application de règles strictes de prévention, elles sont devenues exceptionnelles. La forme variante de la MCJ (MCJv) ³ est habituellement consécutive à l'ingestion de viande contaminée par la protéine prion responsable de l'encéphalopathie bovine spongiforme (ESB) ; de façon exceptionnelle, la contamination peut se faire par transfusion de sang d'un donneur en phase d'incubation de MCJv (3 cas décrits en Grande-Bretagne) ou par inoculation accidentelle de prions par des personnels travaillant dans des laboratoires de recherche (2 cas décrits en France ; voir infra). Les formes acquises sont considérées comme infectieuses car secondaires à une contamination par la protéine prion.

La protéine prion physiologique PrP^c est une protéine très conservée et ubiquitaire : elle est présente chez de très nombreuses espèces animales avec des différences de la structure primaire en fonction de l'espèce (dans l'espèce humaine, elle comporte 254 acides aminés et est codée par le chromosome 20). Elle est exprimée par la plupart des cellules de notre organisme (neurones, cellules gliales, cellules intestinales, cellules épithéliales, cellules endothéliales) [1]. Cette protéine est normalement synthétisée sous une forme tridimensionnelle comportant majoritairement des hélices alpha ; cette forme cellulaire naturelle (notée PrP^c) lui permet d'assurer son rôle physiologique, variable selon le type de cellules dans laquelle elle se trouve. Dans les neurones, par exemple, elle participerait au fonctionnement synaptique, à l'adhésion et à la signalisation cellulaire. La protéine PrP^c peut se replier dans une conformation anormale dite « résistante » (PrP^{Res}) ou « scrapie » (PrP^{Sc}), au niveau de laquelle les feuilletts bêta deviennent majoritaires par rapport aux hélices alpha : cette nouvelle structure facilite son agrégation et la rend peu soluble et très résistante. PrP^{Res} constituerait le principal agent causal des maladies à prions : grâce à ses propriétés particulièrement inédites, elle est à ce jour le seul agent infectieux dénué d'acides nucléiques, contrairement aux agents transmissibles conventionnels (ATC) que sont les virus, les bactéries, les levures et les parasites. En effet, selon l'hypothèse de Prusiner, la protéine PrP^{Res} est

¹ La protéine PrP^{Res} est encore appelée PrP^{Sc} pour « scrapie » par analogie avec la protéine pathologique impliquée dans la tremblante du mouton ou scrapie, première pathologie à prion décrite dès le XVIII^{ème} siècle et à l'origine de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine par suite de l'ingestion par des bovins de farines animales contaminées par l'agent de la tremblante du mouton.

² Les autres ESST décrites dans l'espèce humaine sont le kuru (une pathologie liée à des pratiques anthropophagiques aujourd'hui éteinte), la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, l'insomnie fatale familiale et la maladie atypique à prion. Les trois dernières pathologies sont habituellement d'origine familiale.

³ On a parlé de forme associée à un « nouveau » variant de prion (en anglais nvCJD) mais ce terme est désormais remplacé par vCJD en anglais ou MCJv en français.

capable de se « transconformer » au contact d'une protéine normale PrP^c : en lui transmettant son anomalie conformationnelle, elle l'entraîne à son tour à devenir une protéine anormale PrP^{Res}. Cet effet domino favorise la propagation de l'anomalie de proche en proche dans les neurones : les PrP^{Res} s'y accumulent et deviennent délétères pour le fonctionnement des cellules nerveuses. La protéine infectieuse est en outre capable de se propager d'une cellule à l'autre et de former des dépôts extracellulaires d'aspects variés, comme des plaques amyloïdes. La vacuolisation de la substance blanche est à l'origine de l'aspect spongiforme (en « éponge ») du tissu nerveux pathologique.

Les ESST ont donc comme caractéristique d'être potentiellement transmissibles par l'intermédiaire de la protéine prion sous sa conformation anormale PrP^{Res}, classée comme agent transmissible non conventionnel (ATNC).

b. Synthèse des deux cas cliniques ayant motivé la saisine

Les laboratoires de recherche travaillant sur les prions étaient au nombre de neuf en France jusqu'en 2021 ⁴, avant que deux membres du personnel y ayant exercé contractent la MCJ et en décèdent quelques années plus tard. Dans les deux cas, un accident professionnel d'exposition à des prions était survenu dans les années précédant les premiers signes de la MCJ.

Le premier cas s'est déclaré sept ans après un accident d'exposition dans un laboratoire de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae) à Jouy-en-Josas. L'accident a eu lieu en 2010 et correspondait à la blessure par une pince d'un pouce d'une technicienne de recherche âgée de 24 ans engagée en contrat à durée déterminée. L'instrument avait été utilisé auparavant pour manipuler des fragments de cerveaux de souris infectées par des prions. Son décès est survenu neuf ans plus tard en 2019 à l'âge de 33 ans.

Le second cas est survenu chez une technicienne ayant travaillé dans un autre laboratoire de l'Inrae, à l'École nationale vétérinaire de Toulouse (ENVT), spécialisé dans l'étude de la tremblante du mouton. La technicienne de recherche était retraitée lorsque s'est déclarée la MCJ et en est décédée en 2021. L'analyse rétrospective des registres santé et sécurité de l'établissement a été effectuée depuis l'arrivée de l'agent sur son poste. Cette recherche approfondie a permis de retrouver la trace de deux coupures dont l'agent avait été victime, une avec une lame de préparation histologique en septembre 2004 et l'autre avec la lame du microtome en avril 2005 soit 16 ans avant l'apparition des symptômes. La première se serait produite exclusivement avec du matériel de tremblante du mouton *a priori* non infectieux pour l'Humain alors que la seconde impliquait un témoin positif ESB manipulé la veille.

Ces deux accidents professionnels survenus dans un contexte très particulier ont conduit à un moratoire de la recherche sur le prion en France, commencé en juillet 2021 initialement pour trois mois, et prononcé conjointement par les ministères de la Recherche et de l'Agriculture, avec les organismes publics que sont l'Inrae, le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) et l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). À la suite du second cas, le moratoire a été prolongé au moins jusqu'en 2023.

Ces deux accidents ont suscité un émoi considérable au sein de la communauté des professionnels exerçant dans les laboratoires de recherche travaillant sur le prion. L'arrêt des manipulations permettant notamment aux industriels de valider tout produit candidat à une activité inactivante sur les prions selon le protocole standard prion (PSP) version 2018 reste aujourd'hui problématique limitant considérablement les possibilités de validation des produits candidats à des propriétés inactivantes sur les prions, et donc la possibilité de faire évoluer la liste des produits reconnus comme tels.

À la suite du premier cas, une première mission d'expertise de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions infectieux avait été constituée consécutivement à une saisine le

⁴ [Suspension provisoire des travaux sur les prions dans les laboratoires de recherche publics français | INRAE](#)

26 juillet 2019 par les cabinets du ministère de l'Agriculture et de l'alimentation (MAA) et du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), du Conseil général de l'agriculture, de l'alimentation et des espaces ruraux (CGAAER) et de l'Inspection générale de l'Éducation, des sports et de la recherche (IGESR) [3]. Après avoir procédé à la visite des équipes concernées ou à leur audition en raison de la crise sanitaire Covid-19, la mission avait émis les constats suivants sur le plan général : 1) le cadre réglementaire était complexe mais induisait une évaluation fine et adaptée du risque ; 2) le contexte était marqué par les incertitudes scientifiques pesant sur les conditions de prévention et de sécurité ; 3) l'accidentologie était faible mais avec une obligation de tendre vers le « zéro accident » compte tenu de la possibilité de transmission et de l'absence de traitement.

À partir des visites, examens documentaires et entretiens, la mission avait émis plusieurs observations, dont les suivantes :

- un accompagnement effectif des équipes de recherche par leurs tutelles en matière de sécurité, mais ne prenant pas en compte les spécificités du risque prion ;
- l'importance accordée à la formation des agents mais dans un cadre insuffisamment formalisé ;
- un suivi médical professionnel insatisfaisant, une conduite à tenir en cas d'accident non encadrée nationalement et, de ce fait, diverse localement et des risques psychosociaux à prendre en compte ;
- une conformité globale des locaux et équipements ;
- des activités et manipulations pour lesquelles une harmonisation des pratiques reste à engager à des fins de sécurité renforcée ;
- une vigilance réelle des équipes sur les procédés de décontamination spécifiques aux prions mais un cadre de prise en compte du risque perfectible ;
- une gestion et une élimination satisfaisantes des déchets contaminés mais une traçabilité à renforcer.

Ses recommandations comprenaient les suivantes :

- identifier ou organiser un cadre interministériel de suivi des enjeux de recherche, de santé publique et de sécurité traitant des prions et, éventuellement, des propagons ;
- clarifier le cadre réglementaire par une instruction interministérielle relative aux mesures de sécurité dans les laboratoires manipulant des prions et des propagons ;
- renforcer le contrôle de ces activités de recherche par une instruction ministérielle aux organismes de recherche et établissements d'enseignement supérieur et de recherche, qu'il s'agisse d'établissements publics à caractère scientifique et technologiques (EPST), d'établissements publics à caractère industriel, et commercial (EPIC) et d'établissements publics à caractère scientifique, culturel et professionnel (EPSCP) tutelles de laboratoires de recherche manipulant des prions ou des propagons ;
- créer un suivi réglementaire post-exposition et post-professionnel pour les agents exposés aux prions et propagons ;
- harmoniser les mesures de prévention et de sécurité par un guide de bonnes pratiques à établir sous douze mois ;
- engager un programme de recherche inter-organismes et établissements concernant les voies et modalités de contamination et de dissémination dans l'organisme ainsi que les mesures prophylactiques adaptées en cas de contact avec des prions et des propagons ;
- élargir les missions du Centre national de référence (CNR) sur les ATNC à l'expertise en matière de sécurité et de prévention des contaminations professionnelles accidentelles.

À la suite du second cas, une seconde mission d'expertise de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions infectieux avait été constituée par les cabinets des mêmes ministères conformément à une saisine du 27 septembre 2021 [4]. La mission avait visité l'équipe concernée et s'était attachée à explorer les environnements matériel, immobilier et humain qui avaient pu favoriser une contamination. L'organisation, les décisions de recherche et de sécurité étaient concentrées sur un noyau très restreint de personnes autour du chercheur chef d'équipe, susceptible de créer un conflit d'intérêts entre la volonté de faire progresser les travaux de recherche et la protection des personnes.

Au terme de ses investigations, la mission avait identifié huit recommandations s'appliquant à l'ensemble du secteur de la recherche sur le prion, dont les suivantes :

1. S'assurer de la séparation effective des chaînes de responsabilité sécurité et recherche jusqu'au plus haut niveau de la hiérarchie.
2. Mettre en place un système permettant de s'assurer de la séparation effective des chaînes de responsabilité sécurité et recherche jusqu'au plus haut niveau possible de la hiérarchie management de la santé et de la sécurité au travail collégial au niveau local.
3. Veiller à la bonne information et formation de tous les agents, renforcer la formation au management de la sécurité de la ligne hiérarchique des laboratoires de recherche. Mettre en place un passeport individuel pour chaque agent dans lequel seront consignés sa formation, son suivi médical et son exposition aux risques prion.
4. Favoriser l'animation de la communauté prion et pérenniser le travail collaboratif entre équipes en l'ouvrant à l'ensemble des acteurs.
5. Recommandations sur les modalités de la reprise d'activité à l'issue du moratoire : mettre en place des audits externes préalables à la reprise des activités de recherche et pérenniser ce dispositif.
6. Appliquer le principe 3R (réduire, remplacer, raffiner) ⁵ au risque prion en déclinant ce principe à toutes les évaluations de techniques faites par les commissions scientifiques de sécurité et par le comité national Prion.
7. Assurer la traçabilité des expositions des personnels et mettre en place un suivi médical adapté. Consulter le comité d'éthique sur l'opportunité de rechercher les personnes exposées au niveau national pour les travailleurs exposés aux prions infectieux.
8. Explorer l'opportunité d'étendre les mesures de sécurité prion aux recherches sur les propagons au potentiel protéinopathique pour l'humain.

Depuis juillet 2022 ⁶, il semblerait que seuls deux laboratoires aient repris une activité de recherche partielle sur le prion alors que les autres ont réorienté leurs activités vers d'autres domaines, limitant considérablement les possibilités de validation des produits candidats à des propriétés inactivantes sur les prions, et donc la possibilité de faire évoluer la liste des produits reconnus comme tels.

c. Littérature relative aux propagons

Le néologisme français « propagon », qui se veut l'équivalent du terme « prion-like prionoids » anglais, est utilisé pour définir les protéines qui peuvent transmettre un mauvais pliage *in vitro*, dans les tissus ou dans les organismes. Parmi les propagons, la protéine tau mal repliée serait impliquée dans les mécanismes pathogènes de diverses "tauopathies", dont la maladie d'Alzheimer (MA), la paralysie supranucléaire progressive et la maladie des grains argyrophiles ou encore la

⁵ Élaborée en 1959 par Russell et Burch, la règle des 3 R - **Remplacer, Réduire, Raffiner** (en anglais : *Replacement, Reduction, Refinement*) - constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord. Ses prescriptions accompagnent tout projet de recherche qui utilise des animaux.

⁶ [Reprise partielle des travaux de recherche relatifs aux maladies à prions au sein d'INRAE | INRAE](#)

maladie de Parkinson (MP) [5-7]. Dans la MA, la progression de l'agrégation de la protéine tau suit des étapes anatomiques stéréotypées qui peuvent être considérées comme un étalement ou une propagation. Les mécanismes de propagation font aujourd'hui l'objet de recherches intensives et controversées. Des modèles animaux et cellulaires ont été conçus pour imiter l'ensemencement et la propagation de la protéine tau, et, malgré leurs limites, ils auraient renforcé selon certains auteurs l'hypothèse d'une propagation de type prion.

Des études expérimentales ont montré que l'agrégation des protéines associées à la MA, l'amyloïde- β ($A\beta$) et la protéine tau, ainsi que de la protéine associée à la MP, l'alpha-synucléine, peut être stimulée dans des modèles animaux de laboratoire par l'injection intracérébrale (i.c.) d'inocula contenant des espèces agrégées des protéines respectives [8]. Cela a soulevé la question de savoir si la MA ou la MP peuvent être transmises, comme certaines maladies humaines à prions, entre individus par des particules de protéines autopropagées potentiellement présentes sur les instruments médicaux ou dans le sang ou les produits sanguins. Bien que l'injection i.c. d'inocula contenant des agrégats de protéines associées à la MA ou à la MP ait provoqué des lésions neuronales et des anomalies cliniques (par exemple, des troubles moteurs) dans certains modèles animaux, aucune des études publiées jusqu'à présent n'a fourni de preuves de la transmission d'une maladie grave, voire mortelle, à l'homme. En outre, les données épidémiologiques disponibles n'indiquent pas une transmissibilité de la MA ou de la MP entre les humains.

À ce stade et dans l'attente de disposer de plus de données sur le caractère infectieux de ces structures, il n'existe donc aucun argument scientifique pour considérer que la conduite à tenir face au risque associé aux propagons devrait être similaire à celle adoptée pour gérer le risque lié aux prions. Néanmoins, ce domaine de recherche étant nouveau et les données scientifiques restant partielles, **le HCSP recommande de mener des investigations scientifiques supplémentaires afin de mieux caractériser l'éventuel risque infectieux lié aux propagons.**

2. Prise en charge des accidents professionnels d'exposition à des prions

a. Contexte de survenue

Comme le stipule l'instruction DGS/RI3/2011/449 du 1^{er} décembre 2011 [9], le risque vis-à-vis des ATNC peut résulter d'un accident exposant aux tissus ou liquides biologiques avec un dispositif médical (DM) ayant été utilisé et n'ayant pas encore subi la procédure de pré-désinfection et d'inactivation des ATNC. Cela peut se rencontrer lors d'une piqûre, d'un contact entre le DM et la peau lésée ou une muqueuse du personnel, ou d'une projection de liquide biologique présent sur le DM ou à l'intérieur de celui-ci. L'exposition peut également survenir en cas de génération d'un aérosol ou de projection de gouttelettes lors de l'immersion du matériel dans les bacs de pré-désinfection et d'inactivation. Bien que l'incidence de la MCJ n'apparaisse pas supérieure dans la population des soignants par rapport à la population générale [10], le principe de précaution doit faire prendre ce risque en considération. En plus du risque vis-à-vis des ATNC, les risques habituels générés par de tels accidents, notamment viraux, bactériens ou parasitaires doivent être envisagés [11].

Un autre contexte d'exposition au risque ATNC est représenté par les personnels travaillant dans des laboratoires et prenant en charge des prélèvements humains ou animaux potentiellement contaminés par des prions : laboratoires de biologie clinique, laboratoires d'anatomo-cytopathologie ou, comme cela est le cas pour les deux personnes dont l'histoire clinique est à l'origine de la présente saisine, dans des laboratoires de recherche où sont directement manipulés des prions ou des échantillons humains ou animaux contaminés par ces derniers.

b. Prévention primaire

La prévention primaire des accidents infectieux passe par le respect des précautions standard [12, 13], pour toute manipulation de DM ayant été utilisé chez des patients ou d'échantillons biologiques à risque d'être contaminés par des agents transmissibles conventionnels (ATC) ou des ATNC.

En 2022, différentes structures instituts de recherche (Anses, CEA, CNRS, Inserm, Inrae) ont édité conjointement un guide destiné aux personnels effectuant des activités de recherche impliquant des prions [14]. Le contact de matériel potentiellement infectieux avec la peau et les muqueuses doit être évité par le port d'équipements de protection individuels (EPI) et notamment un tablier, des lunettes de protection et des gants de protection, à manchette longue, adaptés au produit manipulé lors des actes pouvant générer l'émission d'aérosols ou de gouttelettes contenant du matériel biologique. Des précautions supplémentaires doivent être prises lorsqu'il est nécessaire d'utiliser des objets piquants ou tranchants (autopsies, manipulations de biopsies en histopathologie, inoculation à des animaux ...). Une douche de sécurité et un lave-œil doivent être situés à proximité de la zone de travail. Le tableau 1 résume les mesures de protection individuelles préconisées dans ce guide.

Tableau 1. Synthèse des mesures de protection individuelles préconisées à titre préventif et actualisées en 2022 par les structures de recherche pour les personnels travaillant sur les prions [14].

Vêtements de travail	Gants	Protection oculaire	Masque respiratoire	Autres équipements
<p><i>Laboratoire de niveau de sécurité biologique 2 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - blouse totalement couvrante - sarrau ou casaque avec fermeture arrière - charlotte <p><i>Laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - combinaison intégrale à usage unique EN 14126 	<p>Double paire de gants normés EN ISO 374-5</p> <p>Gants anti-coupure limitant les risques de perforation pour les activités utilisant des piquants-tranchants EN 388</p>	<p>Lunettes de sécurité (ou écran facial pour certaines activités plus à risque d'aérosols) EN 166</p>	<p><i>Laboratoire de niveau de sécurité biologique 2 :</i></p> <p>FFP2 NF EN 149+A1</p> <p><i>Laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 :</i></p> <p>FFP2 ou FFP3 NF EN 149+A1</p>	<p>Sur-chausses</p> <p>Manchettes</p> <p>Tablier (pour certaines activités plus à risque de projections)</p>

Un kit d'urgence doit être présent dans l'espace de la zone dédiée aux activités techniques [14]. Il contient *a minima* :

- les consignes d'utilisation,
- une solution savonneuse,
- de l'eau distillée,
- une solution d'hypochlorite de sodium à 2 % de chlore actif préparée depuis moins de 24 h à partir d'une solution mère stockée à l'abri de la lumière et comportant une date de péremption,
- un récipient pour récupérer les eaux de lavage et de rinçage,
- des compresses,
- une tenue de rechange.

c. Prévention secondaire en cas d'incident ou d'accident

- Simple contact sur EPI ou contact sur peau saine sans effraction

Si le contact concerne un EPI, la conduite à tenir recommandée [14] est la suivante :

- traiter la zone souillée en absorbant le liquide avec un papier imbibé d'une solution d'hypochlorite de sodium à 2 % de chlore actif,
- changer immédiatement et intégralement les EPI souillés et les placer en DASRI,
- s'assurer que les vêtements personnels ne sont pas touchés,
- se rééquiper dans le sas d'habillement.

En cas de contact ou projection sur peau saine en cours de manipulation (ce que devraient éviter les EPI), il convient de laver abondamment la zone incriminée à l'eau savonneuse pendant 15 minutes, consulter un médecin et faire une déclaration d'accident de travail [9, 14].

- Accident impliquant une piqûre ou une coupure au niveau de la peau

L'attitude préconisée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) [15], en Italie, en Espagne, en Grande-Bretagne ou aux États-Unis en cas d'inoculation accidentelle avec des prions ou des dépôts d'agrégats protéiques anormaux est de favoriser l'élimination des agents infectieux par un lavage doux de la plaie par un soluté aqueux plus ou moins savonneux, sans dilacération des tissus exposés, ayant pour effet de limiter l'hémostase et donc de favoriser le saignement en limitant la séquestration des agents infectieux et permettre leur élimination dans le liquide de rinçage. Ces recommandations internationales sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Recommandations provenant de l'OMS [15] ou de différents pays concernant la prise en charge des accidents impliquant des ATNC.

OMS	<i>En cas de piqûre ou lacérations : encourager doucement le saignement ; laver (éviter de frotter) à l'eau chaude savonneuse, rincer, sécher et couvrir d'un pansement imperméable.</i>
Italie	<i>En cas de plaie il est prescrit de faciliter le saignement et nettoyer la partie atteinte avec une solution de NaOH 1N puis rincer avec de l'eau.</i>
Espagne	<i>En cas de blessure pendant le travail (découpe, piqûre, etc.) : faire saigner, laver ensuite avec du savon et recouvrir avec un matériau imperméable.</i>
Grande-Bretagne	<i>En cas d'inoculation avec des prions ou des dépôts protéinopathiques, il est recommandé d'inciter au saignement par un doux lavage avec de l'eau tiède savonneuse et de ne pas frotter. ... Il est recommandé de ne pas utiliser de désinfectants sur les coupures ou la peau abîmée car ils sont susceptibles d'aggraver la blessure et d'interférer avec la réaction de défense locale du corps.</i>
États-Unis	<i>En cas de blessures qui endommagent la peau ... encourager doucement au saignement et laver à l'eau tiède savonneuse le tout sans frotter, rincer, sécher et couvrir avec un pansement étanche à l'eau.</i>

Toutes ces recommandations soulignent la nécessité d'encourager le saignement, même si la plupart d'entre elles insistent sur la réalisation prudente de ce geste (« sans frotter », « doucement »). Seules les recommandations italiennes préconisent l'utilisation de soude normale comme antiseptique alors que les autres recommandations mentionnent le recours à de l'eau chaude/tiède savonneuse. Les recommandations britanniques justifient la non-utilisation d'un antiseptique actif sur les ATNC par le risque d'aggraver les lésions et d'interférer avec la réaction de défense locale du corps. Cette dernière mention est surprenante car il est généralement admis

que les ATNC ne suscitent pas de réaction immunitaire spécifique du fait que les protéines impliquées sont dérivées d'une protéine du soi, même si l'immunologie des maladies à prions est sans doute plus complexe [16]. Il est important de relever, comme l'ont confirmé les différents spécialistes auditionnés dans le cadre de cette saisine, que les attitudes mentionnées dans le tableau 2 relèvent de recommandations d'experts et qu'elles ne se fondent sur aucun travail expérimental ou essai clinique publié.

En France, les recommandations ont toujours préconisé un contact prolongé avec une solution antiseptique active sur les ATNC, ce qui en outre empêche l'hémostase, sans faire saigner [17,18]. La recommandation de ne pas faire saigner repose sur le fait qu'il convient de ne pas aggraver l'attrition des tissus ; elle est en accord avec celle qui est faite en cas d'accident exposant au sang avec un ATC (virus notamment). En France, il est en effet clairement recommandé dans la prise en charge des accidents d'exposition aux ATC de ne pas faire saigner, y compris dans les textes les plus récents [19]. Concernant l'antiseptique recommandé, l'eau de Javel à 2 % de chlore actif possède une activité inactivante sur les prions. C'est la dilution qui est recommandée pour inactiver chimiquement les prions pouvant contaminer des DMR [20]. Dans un usage antiseptique, cette concentration de 2 % de chlore actif est certainement excessive pour inactiver une solution purifiée d'ATNC ; cependant les matières organiques sont connues pour réduire très sensiblement l'activité des antiseptiques vis-à-vis des virus [21, 22], ce qui a conduit à recommander [9] une concentration d'eau de Javel à 2 % de chlore actif (environ 6° chlorométriques qui était l'unité utilisée dans les anciennes recommandations [17, 18]) en cas d'accident d'exposition aux ATNC.

Au total, au vu des arguments exposés ci-dessus et de l'avis des experts auditionnés dans le cadre de cette saisine, **le HCSP recommande, en cas d'exposition cutanée après piqûre ou blessure avec un échantillon susceptible de contenir des ATNC, de réaliser un rinçage doux de la plaie – sans trempage – incluant les tissus adjacents à l'aide d'une pissette contenant une solution d'eau de Javel à 2 % de chlore actif pendant au moins 10 min, sans frotter ni provoquer de saignement.**

Ce traitement est destiné à limiter l'hémostase et favoriser l'élimination des produits biologiques par projection continue sur la plaie.

Ce traitement doit être débuté immédiatement après l'accident. En cas de sensation douloureuse liée au contact avec l'eau de Javel, il faut arrêter le traitement. Un rinçage abondant à l'eau doit suivre ce traitement.

L'attitude doit être la même pour les expositions aux propagons en dépit de l'absence de cas avéré de transmission et de connaissances précises sur la résistance de ces « agents » aux antiseptiques-désinfectants.

- **En cas de projection oculaire ou sur une muqueuse**

L'œil ou la muqueuse lésée est à laver avec au moins 250 mL de sérum physiologique ou à défaut à l'eau, si possible à l'aide d'un rince-œil à usage unique pour la muqueuse oculaire [9, 14]. L'eau de Javel **ne doit pas** être utilisée, même très diluée, dans cette indication en raison de son activité irritative.

- **Mesures générales**

La conduite à tenir en cas d'accident exposant au sang ou aux matériels biologiques à risque doit être mise en évidence ou affichée à chaque poste de travail. Une consultation dans le service de santé au travail est nécessaire une fois les premières mesures effectuées. Tout événement indésirable doit être déclaré en tant qu'accident du travail. Il n'y a pas lieu de mettre en place une surveillance sérologique particulière concernant le risque lié aux ATNC car il n'existe pas actuellement de test de dépistage des maladies à prions. Cependant, le médecin du travail doit disposer de la liste des personnes exposées à ce risque. Les circonstances de l'accident du travail doivent être analysées pour faire progresser l'évaluation des risques et la prévention [9, 14].

3. Protocole Standard Prion (PSP)

a. L'instruction 449 et le PSP V2011

L'instruction DGS/RI3/2011/449 du 1^{er} décembre 2011 [8] est relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'ATNC lors des actes invasifs. Cette instruction 449 est une actualisation de la précédente circulaire N° 138 du 14 mars 2001 [20]. Actuellement en vigueur, elle fait référence au Protocole Standard Prion V2011 (PSP V2011).

b. Comparaison PSP V2011 vs PSP V2018

Le PSP V2011 est un protocole opératoire permettant aux fabricants d'évaluer les performances de produits ou procédés revendiquant une élimination ou une inactivation des protéines prions présentes sur les DMR. Le PSP V2011 repose sur une méthode *in vivo* utilisant le hamster syrien infecté par la souche 263K et une méthode *in vitro* devant permettre de renseigner les mécanismes d'action du produit ou procédé (inactivation ou élimination).

Dès l'apparition du PSP V2011 et considérant la finalité d'utilisation des DMR, "un modèle complémentaire murin infecté par une souche humaine ou bovine s'avérait nécessaire" [23]. Afin de répondre à ces attentes et à la problématique de santé humaine, le PSP V2018 est publié en mai 2018. Ce PSP V2018 a introduit dans son nouveau protocole de recherche plusieurs évolutions importantes :

- Pour les études *in vivo*, ajout d'une 2^{ème} souche prion humaine (non imposée) et d'un animal adapté à cette souche (souris humanisée). La technique analytique utilisée doit être adaptée à la souche utilisée et doit disposer d'une sensibilité minimum de 10⁻⁴.
- Pour les études *in vitro*, la démonstration doit être réalisée sur trois souches minimum dont la souche 263K, la souche prion humaine utilisée dans la méthode *in vivo* ainsi qu'une 3^{ème} souche d'origine bovine ou humaine. La technique analytique pour la ou les souche(s) non testées *in vivo* doit faire appel à des techniques d'amplification de type PMCA ou RT-QuIC, avec un niveau de sensibilité minimum de 10⁻⁶.

Cette version du PSP V2018 devait être en vigueur et la seule applicable en mai 2021, rendant caduque, à la même date, la liste des produits et procédés inactivants au regard du PSP V2011 [24]. Du fait de la durée plus longue des tests *in vivo* dans la nouvelle version du PSP V2018 (deux ans versus 18 mois) et des contraintes liées à la crise sanitaire de la Covid-19, une prolongation de deux ans a été octroyée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) pour sa mise en application, soit jusqu'en juin 2023. Les deux accidents survenus dans les laboratoires de recherche de l'Inrae à Jouy-en-Josas et à l'ENVT ont suspendu les recherches sur les maladies à prion depuis juillet 2021.

Dans ce contexte, le maintien de la recherche sur les prions ainsi que sur les procédés ou produits capables d'inactiver le prion conformément au PSP V2018 doit être analysé au regard de l'échéance de juin 2023.

c. Stratégie de prévention dans les autres pays

En Allemagne, la stratégie de prévention de la transmission des maladies à prions par l'intermédiaire des DMR repose, en dehors de l'usage unique, sur l'utilisation de détergents alcalins forts au cours de la phase de lavage du processus de retraitement [25]. Le principal détergent alcalin utilisé en Allemagne est un produit référencé sur la liste positive des produits et procédés inactivants au regard du PSP V2011. Une attitude et un référencement similaires s'appuyant sur le PSP V2011 seraient pratiqués en Autriche.

En Grande-Bretagne, les recommandations décrites dans le HTM (*Health Technical memorandum*) 2017 [26] préconisent pour les hôpitaux, la différenciation de deux pools

d'instruments selon la date de naissance des patients éligibles à une procédure chirurgicale incluant des tissus à haut risque infectieux (né avant ou après 1997), l'utilisation de détergents alcalins, la mise en place d'une traçabilité individuelle à l'instrument ainsi que le contrôle par échantillonnage de protéines résiduelles après lavage en stérilisation (seuil < 5 µg / côté instrument). Si l'utilisation des détergents alcalins (en référence à l'activité de la soude 1 N sur les prions) est suivie, l'application des autres mesures paraît plus incertaine.

d. Analyse des données relatives au PSP

Les maladies à prions sont des maladies d'évolution lente. Si l'incidence du variant de la MCJ (28 cas en France) est stable et qu'aucun cas n'a été rapporté depuis 2019, la prévalence de la forme classique ou sporadique de la MCJ demeure de l'ordre de 1,5 cas par million d'habitants par an pour la France. Bien que ces données épidémiologiques soient rassurantes, la lente évolution de ces pathologies incite à la prudence.

Ainsi le HCSP recommande que les mesures de prévention du risque, décrites dans l'instruction 449, demeurent applicables et incitent les établissements et les professionnels de santé à maintenir et renforcer le dépistage des patients et des actes à risques afin que les procédures de retraitement des DMR préconisées par l'instruction n°449 demeurent conformes aux risques identifiés.

Il est à noter que l'absence ou le retard de dépistage (risques acte et patient) par le médecin prescripteur reporte la responsabilité de la procédure mise en œuvre sur les pharmaciens responsables du retraitement des DMR dans les établissements de santé [27].

Toutes les formes de maladies à prion sont susceptibles d'être transmises par l'intermédiaire de DMR du fait de la très haute résistance des prions aux procédures conventionnelles. En France à ce jour, seuls les produits ou procédés inactivants conformes au PSP V2011 sont employés dans les établissements de santé en complément de la stérilisation à la vapeur d'eau à 134 °C pendant 18 min. L'efficacité de ces produits ou procédés sur les souches humaines de prions est peu ou mal connue, voire incertaine [28, 29]. D'après Belondrade *et al.*, sur six produits référencés parmi la liste positive des produits inactivants prions, seul un d'entre eux serait efficace contre l'agent de la MCJv [30]. Il apparaît donc que la poursuite de recherches et l'obtention de produits ou procédés conformes au PSP V2018 apporteraient un niveau de sécurité supplémentaire en santé humaine.

Le HCSP recommande donc la prolongation pour une durée minimum de trois ans soit jusqu'en fin 2026 du délai de mise en application du PSP V2018.

Par ailleurs, le HCSP note que l'existence d'un monopole de produit/procédé conforme au PSP V2018 ferait courir un risque de tension d'approvisionnement sur le marché, dont la pénurie serait préjudiciable au maintien des protocoles de prévention du risque de transmission des maladies à prions par l'intermédiaire des instruments chirurgicaux.

4. Synthèse des recommandations du HCSP

Le HCSP émet les recommandations suivantes :

- ✓ Concernant les propagons
 - Mener des investigations scientifiques supplémentaires afin de mieux caractériser l'éventuel risque infectieux lié aux propagons.

- ✓ Concernant les accidents d'exposition
 - En cas d'exposition cutanée avec du matériel ou tissu à risque particulièrement dans les laboratoires travaillant sur les prions :
 - Réaliser, en cas d'exposition cutanée après piqûre ou blessure avec un échantillon susceptible de contenir des ATNC, un rinçage doux de la plaie – sans trempage – incluant les tissus adjacents à l'aide d'une pissette contenant une solution d'eau de Javel à 2 % de chlore actif pendant au moins 10 min, sans frotter ni provoquer de saignement.

Ce traitement est destiné à limiter l'hémostase et favoriser l'élimination des produits biologiques par projection continue sur la plaie.

Il doit être débuté immédiatement après l'accident. En cas de sensation douloureuse liée au contact avec l'eau de Javel, il faut l'arrêter. Il doit être suivi d'un rinçage abondant à l'eau.
 - Inclure dans cette conduite à tenir tout incident ou accident exposant aux propagons, de façon à ne pas générer de confusion dans l'application ou la non application des mesures à mettre en œuvre en urgence.

 - En cas d'exposition oculaire
 - Réaliser un simple lavage au sérum physiologique, du fait de l'absence de thérapeutique spécifique au jour de l'émission des recommandations.

- ✓ Concernant le protocole standard prion (PSP)
 - Garder que les mesures de prévention du risque applicables, décrites dans l'instruction 449, demeurent applicables et inciter les établissements et les professionnels de santé à maintenir et renforcer le dépistage des patients et des actes à risques afin que les procédures de retraitement des DMR préconisées par l'instruction n°449 demeurent conformes aux risques identifiés.
 - Prolonger pour une durée minimum de trois ans soit jusque fin 2026 le délai de mise en application du PSP V2018.

Par ailleurs, le HCSP note que l'existence d'un monopole de produit/procédé conforme au PSP V2018 ferait courir un risque de tension d'approvisionnement sur le marché, dont la pénurie serait préjudiciable au maintien des protocoles de prévention du risque de transmission des maladies à prions par l'intermédiaire des instruments chirurgicaux.

Références

1. INSERM, Maladies à prions/maladie de Creutzfeldt-Jakob :une dégénérescence rapide du système nerveux central Juin 2017 : <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-prions-maladie-creutzfeldt-jakob/>
2. Brown, P. et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg. Infect. Dis.* 18, 901–907 (2012).
3. Sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions infectieux-rapport CGAAER n° 2020-123-Septembre 2020 <https://www.education.gouv.fr/securite-dans-les-laboratoires-de-recherche-sur-les-prions-infectieux-306957>
4. Sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions infectieux –sortie de moratoire – rapport IGESR2022-011- janvier 2022 <https://www.education.gouv.fr/securite-dans-les-laboratoires-de-recherche-sur-les-prions-infectieux-conditions-de-sortie-du-327065>
5. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, Meno-Tetang G,et al. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol.* 2020 Jan;139(1):3-25. doi: 10.1007/s00401-019-02087-9. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31686182; PMCID: PMC6942016.
6. Zhang Z, Nie S, Chen L. Targeting prion-like protein spreading in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2018 Nov;13(11):1875-1878. doi: 10.4103/1673-5374.239433. Erratum in: *Neural Regen Res.* 2018 Dec;13(12):2159. PMID: 30233055; PMCID: PMC6183043.
7. Fraser PE. Prions and prion-like proteins. *J Biol Chem.* 2014 Jul 18;289(29):19839-40. doi: 10.1074/jbc.R114.583492. Epub 2014 May 23. PMID: 24860092; PMCID: PMC4106303.
8. Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ et al. Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol.* 2014 Oct;128(4):463-76. doi: 10.1007/s00401-014-1324-9. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25073522; PMCID: PMC4159603.
9. Instruction DGS/RI3/2011/449 du 1^{er} décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=34277>.
10. Richard M, Biacabe AG, Perret-Liaudet A, McCardle et al.. Protection of personnel and environment against Creutzfeldt-Jakob disease in pathology laboratories. *Clin Exp Path* 1999;47:192-200.
11. Tarantola A, Abiteboul D, Rachline A. Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in healthcare workers: a review of pathogens transmitted in published cases. *Am J Infect Control.* 2006;34:367-75.
12. Circulaire DGS/DH/1998/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé. https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-01/ste_20120001_0100_0098.pdf.
13. Circulaire DGS/DH/DRT N° 99/680 du 8 décembre 1999 relative aux recommandations à mettre en œuvre devant un risque de transmission du VHB et du VHC par le sang et les liquides biologiques et circulaire DGS/DHOS/DRT/DSS n° 2003/165 du 2 avril 2003 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/documents/article/circulaire-dgs-dh-drt-n-99-680-du-8-decembre-1999-relative-aux-recommandations-a-mettre-en-oeuvre-devant-un-risque-de-transmission-du-vhb-et-du-vhc>.

14. ANSES, CEA, CNRS, INSERM, INRA. Guide de bonnes pratiques de prévention pour les travaux de recherche sur les prions. Février 2022. <https://www.inrae.fr/sites/default/files/pdf/Guide%20bonnes%20pratiques%20Prions.pdf>.
15. World Health Organization. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 23–26 March 1999. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66707>.
16. Mabbott NA, Bradford BM, Pal R et al. The effects of immune system modulation on prion disease susceptibility and pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:7299.
17. Circulaire DGS/DH n° 100 du 11 décembre 1995 relative aux précautions à observer en milieu chirurgical et anatomopathologique face aux risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdh-n-100-du-11-decembre-1995-relative-aux-precautions-a-observer-en-milieu-chirurgical-et-anatomopathologique-face-aux-risques-de-transmission-de-la-maladie-de-creutzfeldt-jakob/>.
18. Robert O. Infections à agents transmissibles non conventionnels. *In: Les infections nosocomiales virales et à ATNC*, B. Pozzetto ed. John Libbey Eurotext, Paris. 2001, pp 297-326.
19. Lepelletier D, Pozzetto B. Accidents d'exposition au sang ou à des liquides contenant du sang. *Référentiel de microbiologie (REMIC)*, Edition 2022. Société Française de Microbiologie. 2022, chapitre 43, pp1-5.
20. Circulaire DGS/5 C/DHOS/E 2 n° 2001-138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels. <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-11/a0110756.htm>.
21. Van Bueren J, Simpson RA, Salman H et al. Inactivation of HIV-1 by chemical disinfectants: sodium hypochlorite. *Epidemiol Infect.* 1995;115:567-79.
22. Druce JD, Jardine D, Locarnini SA, Birch CJ. Susceptibility of HIV to inactivation by disinfectants and ultraviolet light. *J Hosp Infect.* 1995;30:167-180.
23. <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/liste-des-produits-inactivants-et-format-de-dossier-pour-la-revendication-de-performances-dinactivation>
24. Liste des produits conformes au PSP V2011(MAJ du 10/09/2019) consultable <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/liste-des-produits-inactivants-et-format-de-dossier-pour-la-revendication-de-performances-dinactivation>
25. RKI : hygiene requirements for the reprocessing of surgical instruments 2012
26. HTM 01-01 : management and decontamination of surgical instruments (medical devices) used in acute care. Part A : Management and provision
27. Art. R. 5126-9 du Code de la santé publique.
28. Peretz D, Supattapone S, Giles K et al. Inactivation of prions by acidic sodium dodecyl sulfate. *Journal of virology.* 2006; 80(1):322–31. Epub 2005/12/15. doi: 10.1128/JVI.80.1.322-331.2006 PMID: 16352557; PubMed Central PMCID: PMC1317507.
29. Giles K, Glidden DV, Beckwith R et al. Resistance of bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions to inactivation. *PLoS pathogens.* 2008; 4(11):e1000206. Epub 2008/11/15. doi: 10.1371/journal.ppat.1000206 PMID: 19008948; PubMed Central PMCID: PMC2576443.
30. Belondrade M, Nicot S, Béringue V et al. Rapid and Highly Sensitive Detection of Variant Creutzfeldt – Jakob Disease Abnormal Prion Protein on Steel Surfaces by Protein Misfolding Cyclic Amplification: Application to Prion Decontamination Studies. *PLoS ONE* 11(1): e0146833. doi:10.1371/journal.pone.0146833

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de rédaction de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts membres ou non du HCSP autour des Commissions spécialisées « système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP) et « maladies infectieuses et maladies émergentes » (Cs-MIME). Aucun conflit d'intérêt identifié.

Validé le 7 septembre 2023 au cours de la réunion plénière de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP) : 14 membres qualifiés présents sur 22, aucun conflit d'intérêts signalé, 14 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé et de la Direction générale du Travail en date du 6 février 2023



DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

SOUS-DIRECTION VEILLE ET SECURITE SANITAIRE
Affaire suivie par : Bruno Vion
01.40.56.60.24 bruno.vion@sante.gouv.fr

Nos réf. : D-23-002404

SOUS-DIRECTION POLITIQUE DES PRODUITS DE SANTE
ET QUALITE DES PRATIQUES ET DES SOINS
AFFAIRE SUIVIE PAR : MELANIE CAILLERET
01.40.56.67.99 melanie.cailleret@sante.gouv.fr

DIRECTION GENERALE DU TRAVAIL

SOUS-DIRECTION DES CONDITIONS DE TRAVAIL,
DE LA SANTE ET DE LA SECURITE AU TRAVAIL
AFFAIRE SUIVIE PAR : Virginie Chrestia-Cabanne
01.44.38.27.10 virginie.chrestia-cabanne@travail.gouv.fr

Paris, le – 6 FEV. 2023

Le Directeur général de la santé
Le Directeur général du travail

à

Monsieur Didier LEPELLETIER
Président du Haut Conseil
de la santé publique

Objet : saisine relative à la conduite à tenir relative aux accidents d'exposition aux prions et aux *prion-like* ou propagons et dans le cadre des soins comportant des actes invasifs

La manipulation de matériels contaminés, ou susceptibles de l'être, par des prions est une activité à risque vital qu'il convient d'encadrer le plus rigoureusement possible. La question est également soulevée, dans une moindre mesure, concernant les protéines proches de la protéine prion, dénommées *prion-like* ou propagons, qui peuvent représenter un risque potentiel pour les personnels.

Des événements récents concernant des personnels de laboratoires de recherche ont motivé la réalisation de deux missions par des agents de l'Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche et du Conseil général de l'alimentation, de l'agriculture et des espaces ruraux^{1 2}. Le second rapport souligne la divergence entre les recommandations françaises et étrangères relatives aux accidents d'exposition. Alors que les recommandations étrangères citées préconisent de faire saigner le site d'une effraction cutanée, l'instruction française n° 2011/449³ ne le préconise pas, voire le déconseille.

Les inspecteurs généraux recommandent de faire la lumière sur cette divergence dans les recommandations, ainsi nous vous demandons de bien vouloir émettre des recommandations relatives à la conduite à tenir relative aux accidents d'exposition aux prions, ainsi par ailleurs qu'à la manipulation de *prion-like* ou propagons.

Par ailleurs, le moratoire actuel relatif à la recherche est un des facteurs concourant aux difficultés des fabricants à développer des produits de désinfection conformes au protocole standard prions version 2018 (PSP v2018). Or ces produits de désinfection doivent être disponibles pour les établissements de santé en juin 2023, date prévue d'abrogation du PSP v2011. A ce jour, il est anticipé que le PSP v2018 ne pourra pas être mis en œuvre comme prévu à partir de juin 2023, faute de dispositif médical conforme au protocole. Les données épidémiologiques ne permettent pas d'exclure un risque potentiel de

¹ <https://www.education.gouv.fr/securite-dans-les-laboratoires-de-recherche-sur-les-prions-infectieux-306957>

² <https://www.education.gouv.fr/securite-dans-les-laboratoires-de-recherche-sur-les-prions-infectieux-conditions-de-sortie-du-327065>

³ 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.

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux. Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rs@social-sante.gouv.fr ou par voie postale. Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-sociales>

contamination. Par conséquent, il convient de conserver des mesures de maîtrise des risques appropriées en particulier concernant les dispositifs médicaux.

Aussi, au regard de l'évolution des pratiques et de l'état des connaissances, afin de garantir la sécurité des travailleurs (personnels soignants et non soignants) et des patients notamment, nous vous demandons de nous indiquer si une actualisation de l'instruction n° 2011/449 vous paraît nécessaire et sur quels points particuliers (par exemple, sur les mesures de prévention à mettre en œuvre pour éviter les risques d'expositions professionnelles), il serait utile de la faire évoluer, et pour ce qui concerne le risque lié aux soins comportant des actes invasifs, si cette modification aurait vocation à être temporaire jusqu'à l'application possible du PSP v2018 ou s'il convient de faire à nouveau évoluer ce protocole.

Vous pourrez pour cela vous entourer des avis des experts des sociétés savantes compétentes, du Centre national de référence, de l'ANSM, de Santé publique France, ainsi que des recommandations internationales déjà publiées. Nous souhaitons disposer de votre avis pour avril 2023 concernant les soins invasifs et pour septembre 2023 concernant les accidents d'exposition aux prions.

 Pierre RAMAIN

 Jérôme SALOMON

Annexe 2 – Composition du groupe de travail

Ludwig Serge Aho-Glélé, HCSP, membre de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP)

Antoine Chéret, HCSP, Cs-3SP

Christophe Lambert : Pharmacien praticien hospitalier, Unité de stérilisation centralisée, CH Métropole Savoie, Président de la Société française de Sciences de la stérilisation (SFCS)

Didier Lecointe : HCSP, Cs-3SP, pilote du GT

Emmanuel Piednoir, HCSP, Cs-3SP

Bruno Pozzetto, HSCP, membre de la Commission spécialisée « maladies infectieuses et maladies émergentes »

SG-HCSP :

Catherine Bilger, coordinatrice de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP)

Annexe 3 - Liste des personnes auditionnées

- **ANSM** : 13 avril 2023

M. Thierry Sirdey, Directeur de la Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro – DMCDIV

M. Pascal Di Donato, Chef de l'équipe « Produits neurologie, ophtalmologie/ORL, pneumologie, anesthésie, dentaire et désinfection »

Mme Hélène Martin, Évaluatrice en surveillance du marché dans l'équipe de M. Di Donato

- **CNR** : 27 avril 2023

Stéphane Haïk, Institut du Cerveau et de la Moelle ICM - Équipe Maladies à Prions-Maladie d'Alzheimer - INSERM U1127 - CNRS, Sorbonne Université - GHU Pitié-Salpêtrière

Danielle Seilhean, Département Neuropathologie Raymond Escourolle - GHU Pitié-Salpêtrière

- Joseph Hajjar, ancien Président de la SF2H : 11 mai 2023

- Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob - GHU Pitié-Salpêtrière : 15 mai 2023 - Jean-Philippe Brandel

Avis produit par le HCSP

Le 7 septembre 2023

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr