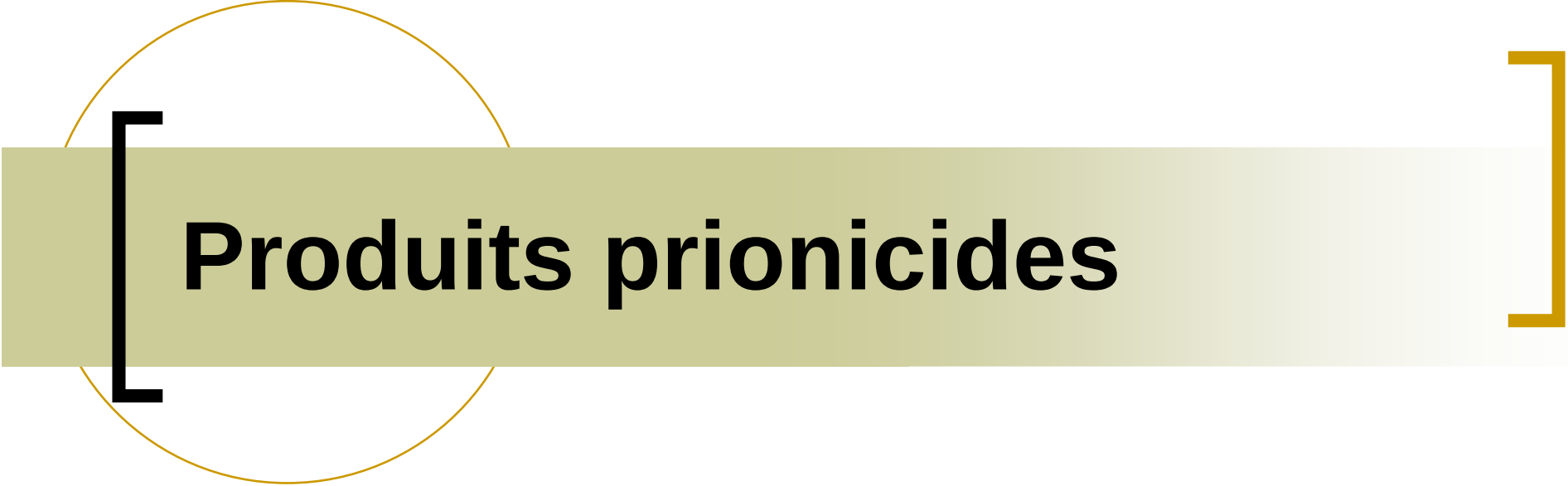




Produits prionicides

Françoise Rochefort

Pharmacien

Groupe Hospitalier Nord

Hospices Civils de Lyon

- 
- Terme impropre
 - « efficaces » sur les prions
 - Produits et procédés
 - Procédés: peroxyde d'hydrogène gazeux, ozone...
 - produits
 - Désinfectants: acide peracétique, dérivé phénolique...
 - **détergents**



Protéine prion

[Protéine prion]

- Protéine PrP^{res} infectieuse
- Diffère de la protéine PrP naturelle par sa configuration spatiale
- Grande résistance aux procédés habituels de stérilisation et de désinfection

Méthodes efficaces sur les prions

- Produit le plus efficace
 - **Hypochlorite de sodium** 2% chlore actif, 1 heure, 20°C
 - Circulaire n° 138 du 14 mars 2001
 - **Soude** 1N, 1 heure 20°C
 - **Autoclavage** 18 min 134°C
- difficultés
- recherche d'autres produits efficaces

[Recherche d'autres produits]

- 2 voies

- recherche plus « fondamentale »

- **Enzymes** (Protéases)

- **SDS (Dodécyl Sulfate de Sodium)** : détergent de laboratoire

- loin des conditions d'utilisation en routine

- sans action mécanique

- contacts très longs ex: Enzyme trempage 20h à 50°C

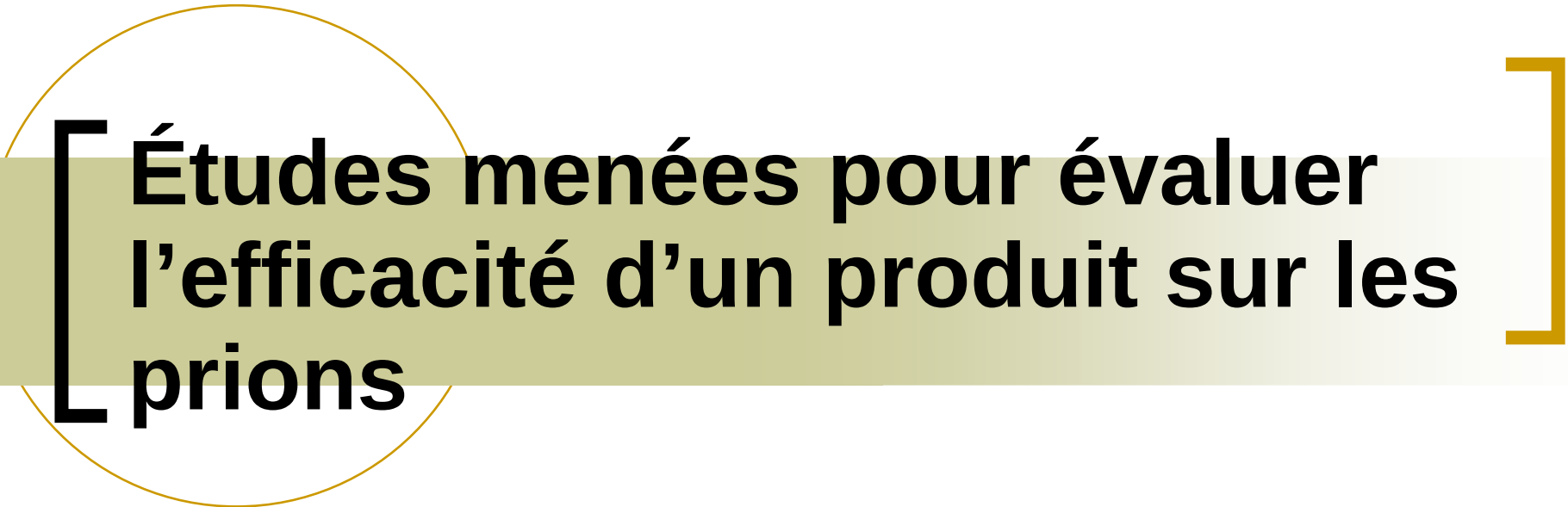
- Pas de formulation annoncée

[Recherche d'autres produits (suite)]

- **Fabricants de détergents**

- Détergents déjà commercialisés
- En cours de développement

- recherche d'une utilisation en routine
- dans un laveur



Études menées pour évaluer l'efficacité d'un produit sur les prions

[Que veut dire efficace contre les prions? (1)]

■ « élimination » des prions:

- Fait disparaître l'infectiosité présente sur le support
- Prions éliminés dans l'effluent
 - risque?
 - Utilisable en laveur?
- **En Allemagne (protocole Robert Koch Institut):**
 - Propriété "décontaminante"
 - Test in vivo
 - Brins d'acier contaminés
 - Traités par le détergent
 - Implantés chez le hamster

Que veut dire efficace contre les prions? (2)

■ “inactivation” des prions

- Action directe sur le prion
- Fait disparaître l’infectiosité présente sur le support
- Effluent non infectieux
- Test in vivo
 - Contact entre Homogénat infectieux et détergent
 - Neutralisation du détergent
 - Injection intracérébrale

[Que veut dire efficace contre les prions? (3)]

- RKI : **action “déstabilisante”**:
rendre la protéine prion sensible à action de la protéinase K
 - Méthode in vitro
 - Contact avec tige d'acier ou lames de verre
 - action de proteinase K → disparition de la PrP^{res}
 - western blot → absence de protéine prion

[Études menées pour évaluer l'efficacité des produits (1)]

■ Tests in vitro

- Faciles à mettre en oeuvre
- Permettent une première approche
- Mais pas toujours corrélation entre le taux de PrP^{res} (évalué par immunodétection) et le titre infectieux (obtenu par inoculation à l'animal)
→ test in vivo reste méthode de référence

Études menées pour évaluer l'efficacité des produits (2)

- **Tests in vivo:** beaucoup de variations
 - **Substrat utilisé:**
 - action plus facile sur homogénat de cerveau infecté que sur des tiges d'acier
 - élimination plus facile de tiges d'acier (10x0.5 mm) que de lames d'acier (10x25 mm)
 - Adsorption plus ou moins importante sur le support utilisé en fonction de la souche
 - **Niveau de contamination**
 - 5, 10% homogénat

[Études menées pour évaluer l'efficacité des produits (3)]

- **Souche** : Sensibilité différente à l'action du produit
 - scrapie 263K
 - BSE
 - MCJ ou vMCJ
- **Animal** (fonction de la souche)
 - Hamster pour 263K
 - Différentes Souris pour les souches BSE ou MCJ
- **Durée d'observation des animaux inoculés**: 1 an, 18 mois....
- Pas de corrélation entre l'efficacité de 2 méthodes isolées et de l'effet global des 2 méthodes
 - Ex : Action de l'autoclavage et
 - action d'un détergent puis autoclavage

Études menées pour évaluer l'efficacité des produits (4)

- **Importance de la formulation : rôle des Adjuvants**
 - Anti-corrosion → silicates
 - Séquestrants → EDTA, polyphosphates
 - Agents de dispersion → polyacrylates
 - Agents de solubilisation → glycols
 - Oxydants → hypochlorite, perborates
 - Agents anti mousse...

[Études menées pour évaluer l'efficacité des produits (5)]

- **Problème de la formulation**
 - Explique des résultats contradictoires
 - Résultats valables pour une formulation donnée
 - différences entre nos attentes et études « fondamentales »
- Étude valable pour une formulation donnée
- Pas de généralités (détergents alcalins, enzymatiques..)
- Pour des conditions de traitement: température, temps de contact...

[Études menées pour évaluer l'efficacité des produits (6)]

- Conditions très défavorables et éloignées de la routine
 - souvent simple trempage, sans action mécanique
 - Peu d'études après passage en LD

[Protocole PSP Afssaps]

- **Protocole Standardisé Prion**
- Groupe d'experts nommés par Afssaps et la DGS
- **Méthode de référence permettant aux fabricants d'évaluer les performances d'un produit ou procédé d'inactivation des ATNC**
- Plusieurs couples animaux / souches
- Recherche d'une diminution de l'infectivité de 4 log
- montrer l'efficacité sur les prions sans différenciation du type d'efficacité

[Résultats]

- Etudes publiées peu nombreuses
→ « Efficacité » de détergents commercialisés
- Pour utilisation en routine, nécessité d'une **bonne tolérance vis-à-vis des métaux**
→ différences selon produits

Détergents ayant montré une certaine efficacité (1)

■ PRIONZYME ®

- GENENCOR (distributeur SOLUPAK)
- Subtilisine (protease)
- Solution 2%
- Action 30 min à 60°, pH 12
- Commercialisée?
- Études:
 - *Poster NEUOPRION CONGRESS 2006, TORINO*
 - *DICKINSON decontamination of prion protein using a genetically engineered protease. J hosp Infect 2009*

[Détergents ayant montré une certaine efficacité (2)]

■ **DECONEX 28 ALKAONE ®**

- Fabricant BORER, distribué par ALKAPHARM
- Détergent alcalin pH 12
- Non compatible avec les conteneurs en aluminium
- *ROSENBERG U. B. Procédés efficaces de nettoyage et « efficacité sur les prions » Zentral Sterilisation 2005 :*
 - 1% 55°C 10 min
 - **0,5% 70°C 10 min**

[Détergents ayant montré une certaine efficacité (3)]

■ **HAMO 100** ® (STERIS)

- 1,6% 43°C 15 min ou 0,8% 43°C 7 min
- Proposition actuelle: 0,2% 43°C à 70°C 4 min
- Études
 - *FICHET G....Investigations of a prion infectivity essay to evaluate methods of decontamination. J Microbiol Methods. 2007*
 - *FICHET G, ...Réduction du risque de transmission des prions par les instruments chirurgicaux par l'utilisation de procédures de nettoyage efficaces. Zentr Steril 2007*
- Non compatible avec l'aluminium anodisé
- ne pas utiliser avec endoscopes flexibles ou rigides

[Détergents ayant montré une certaine efficacité (4)]

■ SEPTOCLEAN ® (Dr WEIGERT)

○ Études:

- *BAIER M... Activity of an alkaline cleaner in the inactivation of the scrapie agent. J Hosp Infect 2004*
- *LEMMER K... Decontamination of surgical instruments from prion proteins: in vitro studies on the detachment, destabilization and degradation of PrPSc bound to steel surfaces. J Gen Virol. 2004*
- *SCHMIDT V...Efficacy of a multifunctional detergent against microorganisms, viruses and prions. Zentral sterilization 2007*

→ **Double nettoyage:** 5 ml/l 55°C 5 min puis 10 ml/l 60°C 10 min

[Détergents ayant montré une certaine efficacité (5)]

- *LEMMER K...Decontamination of surgical instruments from prions. II in vivo findings with a model system for testing the removal of scrapie infectivity from steel surfaces. J Gen Virol. 2008*

→ 10 ml/l 10 min à 55°C
ou 10 ml/l 60 min à 23°C

- Compatibilité avec différents métaux, plastiques, conteneurs, optiques...

[conclusion]

- Certains détergents à privilégier pour les instruments utilisés dans des actes à haut risque?
- Pourront remplacer la soude?
- Comment l'utilisateur peut-il s'y retrouver?
 - Révision de la circulaire 138 et classement des produits ou procédés actifs (ou inactifs) sur le prion au regard des critères du PSP
- Vérifier la bonne tolérance à long terme sur les différents types d'instrumentation