

Analyse des données relatives aux risques de transmission d'agents infectieux non conventionnels dans le cadre de l'utilisation d'hormones gonadotrophines d'origine urinaire

A la suite d'une publication scientifique récente sur ce sujet¹, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence de la biomédecine ont réalisé une analyse conjointe du risque d'utilisation des hormones gonadotrophines d'origine urinaire en particulier en ce qui concerne la transmission d'agents infectieux non conventionnels du type protéine prion. Cette analyse globale conclut à l'absence d'éléments de nature à remettre en cause le niveau de sécurité des hormones extractives et les pratiques médicales actuelles.

Les hormones de stimulation ovariennes sont utilisées dans les protocoles de fécondation in vitro (FIV) depuis maintenant plus de 30 ans. Avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) et de pouvoir être prescrites, elles sont soumises aux processus d'évaluation et doivent satisfaire, comme pour tout produit d'origine humaine ou animale, aux exigences en vigueur sur le plan de la sécurité vis-à-vis des agents infectieux.

Ce point d'information vise à faire un état des lieux sur les réflexions menées, tant au niveau français qu'europpéen, sur la question plus spécifique de la sécurité vis-à-vis des prions pour les hormones d'extraction urinaire, prenant en compte les publications scientifiques les plus récentes sur ce sujet.

Protéine prion et Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) – Rappel de terminologie

La MCJ fait partie d'un ensemble de maladies humaines et animales neurodégénératives appelées encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) dont le trait commun est le changement de conformation d'une protéine de l'Hôte, la protéine prion cellulaire (PrP_c), en protéine pathologique résistante aux protéases, qui s'accumule sous forme de micro-fibrilles dans le cerveau des individus atteints et qui est considérée comme l'agent infectieux.

Le terme "prion" pour "proteinaceous infectious particle" provient de la nature essentiellement protéique de l'agent infectieux que Stanley Prusiner a isolé en 1982². Par la suite, la mise en évidence de l'expression naturelle, à la surface de différents types cellulaires d'une protéine structurellement proche de la protéine prion infectieuse, a conduit à la nommer Prion Protein ou PrP^{3,4}. Cette dénomination est depuis utilisée aussi bien pour parler de la forme normale (PrP cellulaire ou PrP^c)

¹ Van Dorsselaer A. et al. Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by a targeted proteomic approach. *Plos One* 2011 : 6 (3) e17815.

² Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982 : 216 (4542), 136-144.

³ Oesch B. et coll. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985 : 40 (4), 735-746.

⁴ Kretzschmar HA. et coll. Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am J Pathol* 1986 : 122, 1-5.

que de la forme pathologique associée à l'infection (PrP^{TSE})⁵, ce qui peut engendrer une certaine confusion dans l'interprétation de résultats d'études si la nature des protéines analysées n'est pas spécifiée.

La PrP native et la PrP infectieuse (PrP^{TSE}) sont néanmoins dotées de propriétés structurales et biochimiques distinctes qui leur confèrent des comportements physico-chimiques différents et notamment pour la PrP^{TSE} qui a une tendance à s'autoagréger et à coller aux surfaces solides.

Évaluation du risque infectieux pour les produits thérapeutiques d'origine biologique

Les hormones gonadotrophines utilisées en thérapeutique (cf annexe) sont soit extraites de l'urine, soit produites par la technique de l'ADN recombinant⁶. Dans les deux cas, la préparation des hormones gonadotrophines, fait intervenir des matériels d'origine animale et/ou humaine qui exposent, à des degrés divers, aux risques de contamination par des agents infectieux transmissibles. Il y a donc nécessité de mettre en place des mesures pour minimiser ce risque infectieux.

De manière générale, la mise en œuvre de stratégies de sécurisation est une condition absolue dans l'octroi d'une AMM, afin de garantir la sécurité d'emploi de ces médicaments vis-à-vis des risques infectieux, quel que soit le mode de préparation choisi. Ces stratégies complémentaires reposent sur :

- i) une sélection soigneuse des matériels biologiques de départ qui inclut des contrôles microbiologiques pertinents,
- ii) un procédé de préparation/purification comprenant des étapes ayant démontré leur efficacité à éliminer les agents infectieux possiblement présents,
- iii) des contrôles au cours du procédé de préparation.

La sécurité au regard du risque de présence du prion fait partie de cette évaluation aussi bien pour les hormones d'origine urinaire que pour celles issues de la technique de l'ADN recombinant.

Évaluation de la sécurité des produits dérivés de l'urine humaine vis-à-vis du risque prions

Tant au plan français qu'euro péen, les autorités de santé ont mis en place depuis deux décennies des groupes de travail constitués d'experts du domaine des maladies à prions, pour évaluer le risque et proposer des mesures de sécurisation pour les produits de santé.

Au niveau européen, une évaluation du risque est menée régulièrement à l'EMA (European medicines agency) depuis 1998 pour les médicaments dérivés du sang et a été étendue aux médicaments dérivés de l'urine depuis 2002. L'EMA a publié dès 1998 un "Position statement" qui est régulièrement actualisé en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques sur cet agent infectieux. La

⁵ La dénomination de la forme pathologique de la PrP a évolué au cours du temps, au fil de l'évolution des connaissances, et des conditions dans lesquelles elle a été isolée : PrP^{res}, PrP^{sc}, PrP^{TSE}.

⁶ Cette seconde technique de l'ADN recombinant, encore appelé biotechnologie, consiste à utiliser des cellules (humaines, animales, bactéries...) dont le matériel génétique aura été modifié pour qu'elles puissent exprimer des protéines de structure humaine (ici les hormones comme FSH ou LH). Les cellules génétiquement modifiées sont mises en culture dans des conditions optimisées et sécrètent la protéine d'intérêt thérapeutique dans le milieu. La protéine thérapeutique est alors extraite, purifiée selon les procédés standards de production des médicaments. L'intérêt des méthodes de biotechnologie est de s'affranchir de la source biologique humaine ou animale initiale et de disposer d'un processus d'extraction/purification mieux standardisé.

dernière révision de ce document⁷, publiée le 23 juin 2011, est plus spécifiquement dédiée au risque prion pour les produits urinaires, prenant en compte l'ensemble des travaux, et notamment ceux de Van Dorsselaer *et al.*¹, qui ont récemment montré la présence de la protéine PrP normale dans l'urine et dans les dérivés de l'urine⁸. Les experts rappellent ainsi que la présence de la protéine PrP n'est pas une preuve de la présence de l'agent infectieux et concluent que la présence de la protéine prion infectieuse n'a jamais été mise en évidence dans l'urine humaine.

En ce qui concerne les méthodes de préparation de ces médicaments, les recommandations prévoient qu'elles doivent comporter plusieurs étapes efficaces pour éliminer non seulement les agents infectieux connus pour être potentiellement présents dans les urines humaines, mais aussi ceux dont la présence serait inattendue. Cette démarche de sécurisation large vise à étendre la maîtrise du risque au-delà des risques connus. Ainsi, les procédés de préparation des hormones urinaires comportent des étapes de purification capables d'éliminer des prions infectieux, même si leur présence n'a jamais été établie dans l'urine humaine.

Enfin, la surveillance de population exercée ces 25 dernières années n'indique pas de risque de transmission de la MCJ (sporadique ou toute autre forme variante) dans la population de patients utilisant ces produits. Ces éléments épidémiologiques confirment que le risque de transmission de la MCJ par ces produits est minimal, voire inexistant^{9,10,11}.

En conclusion, cette analyse globale n'a pas mis en évidence d'éléments de nature à remettre en cause le niveau de sécurité des hormones extractives et les pratiques médicales actuelles.

ANNEXE - Liste des médicaments concernés

Gonadotrophines d'origine urinaire

GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO (hCG)

MENOPUR, ménotropine (hMG)

FOSTIMON, urofollitropine (FSH)

Gonadotrophines recombinantes

GONAL-F, follitropine alfa (FSH)

PUREGON, follitropine bêta (FSH)

FERTAVID, follitropine bêta (FSH)

LUVERIS, lutropine alfa (LH)

PERGOVERIS, follitropine alfa + lutropine alfa (LH + FSH)

OVITRELLE, choriogonadotrophine alfa (hCG)

⁷ CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. 23 June 2011, EMA/CHMP/BWP/303353/2010.

⁸ Dagdanova A. et coll.. Characterization of the prion protein in human urine. J Biol Chem 2010 : 285(40), 30489-95.

⁹ Ward HJT et al. Creutzfeldt-Jakob disease and urinary gonadotrophins. Human Reproduction 2004: 19 (5), 1236-1237.

¹⁰ Matorras R et al. Reproductive History and Creutzfeldt-Jakob disease. Human Reproduction 2004: 19 (5), 1235-1236.

¹¹ Balen AH, LumHoltz IB. Consensus statement on the biosafety of urinary-derived gonadotrophins with respect to Creutzfeldt-Jakob disease. Human reproduction 2005: 20 (11), 2994-2999.