

**Analyse du risque de transmission
de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)
et de la forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob
par les produits de santé d'origine humaine**

**Sixième actualisation des données du rapport
du groupe d'experts adHoc de décembre 2000**

Rapport de novembre 2007

SOMMAIRE

Synthèse	3
I. Introduction	5
II. Données scientifiques actuelles pour l'évaluation du risque pour la vMCJ	6
II.1 <u>Epidémiologie</u>	6
II.1.1 Evolution de l'épizootie de l'ESB au niveau communautaire et international	6
II.1.2 Données épidémiologiques nationales et internationales sur la vMCJ	7
II.1.3 Receveurs de PSL issus des donneurs atteints de vMCJ	9
II.1.4 Conclusion sur les données épidémiologiques	10
II.2 <u>Distribution tissulaire de l'infectiosité/PrPres</u>	11
II.3 <u>Transmissibilité</u>	12
II.3.1 Transmissibilité par le sang	12
II.3.1.1 Transmission de l'infectiosité sanguine	12
II.3.1.2 Charge infectieuse et répartition de l'infectiosité dans les différents compartiments sanguins	13
II.3.1.3 Infectiosité sanguine aux différents stades de l'infection	13
II.3.2 Transmissibilité par l'urine	14
II.3.3 Conclusion sur les données de transmissibilité	14
II.4 <u>Procédés d'élimination et d'inactivation</u>	15
II.5 <u>Produits de santé : expression du niveau de risque</u>	16
II.5.1 Produits sanguins labiles	16
II.5.1.1 Rappel des précédentes évaluations du risque	16
II.5.1.2 Estimation du nombre de personnes susceptibles de développer une vMCJ (cas primaires) en France	17
II.5.1.3 Ratio d'exposition alimentaire France/Royaume Uni	18
II.5.1.4 Discussion sur la prise en compte des cas secondaires dans l'analyse de risque	19
II.5.1.5 Conclusion sur le risque transfusionnel	19
II.5.2 Médicaments Dérivés du Sang	21
II.5.2.1 Niveaux de risque résiduel pour les différents MDS : calculs <i>a priori</i>	21
II.5.2.2 Calculs <i>a posteriori</i> d'une alerte vMCJ : cas des excipients et adjuvants de fabrication	22
II.5.3 Médicaments extraits de l'urine	23
II.5.4 Greffons	23
III. Données scientifiques actuelles pour l'évaluation du risque pour la MCJ sporadique	25
III.1 <u>Epidémiologie</u>	25
III.1.1 Données épidémiologiques nationales et internationales sur la MCJ sporadique	25
III.1.2 Receveurs de PSL issus des donneurs atteints de MCJ sporadique	25
III.1.3 Conclusion sur les données épidémiologiques	26
III.2 <u>Distribution tissulaire de l'infectiosité/PrPres</u>	27
III.3 <u>Transmissibilité</u>	28
III.3.1 Transmissibilité par le sang	28
III.3.1.1 Transmission de l'infectiosité sanguine	28
III.3.1.2 Charge infectieuse et répartition de l'infectiosité dans les différents compartiments sanguins	28
III.3.1.3 Infectiosité sanguine aux différents stades de l'infection	28
III.3.2 Transmissibilité par les autres tissus et fluides biologiques	29
III.3.3 Conclusion sur les données de transmissibilité	29
III.4 <u>Procédés d'élimination et d'inactivation</u>	29
III.5 <u>Produits de santé : expression du niveau de risque</u>	30
III.5.1 Produits sanguins labiles	30
III.5.2 Médicaments Dérivés du Sang	30
III.5.2.1 Niveaux de risque résiduel pour les différents MDS : calculs <i>a priori</i>	30
III.5.2.2 Calculs <i>a posteriori</i> d'une alerte MCJ sporadique : cas des excipients et adjuvants de fabrication	31
III.5.3 Médicaments extraits de l'urine	31
III.5.4 Greffons	31
IV. Perspectives	33
IV.1 <u>Epidémiologie</u>	33
IV.1.1 Souches atypiques d'ESB	33
IV.1.2 Projection du nombre de cas de vMCJ et porteurs asymptomatiques	33
IV.2 <u>Tests de diagnostic et de dépistage</u>	33
IV.3 <u>Filtres à prions</u>	35
IV.4 <u>Suivi des receveurs et croisement des données</u>	35
IV.4.1 Produits sanguins	35
IV.4.1.1 vMCJ	35
IV.4.1.2 MCJ sporadique	36
IV.4.2 Greffons	36
Références	37
Lexique	40
Annexes	41

SYNTHESE

Dans le cadre de la veille exercée sur le risque de transmission de la variante de la MCJ (vMCJ) par le sang et ses dérivés, l'Afssaps a de nouveau réuni un groupe d'experts pour une sixième actualisation de l'analyse depuis le rapport initial de décembre 2000. Outre l'actualisation des données relatives à la vMCJ, l'analyse a été complétée par une réflexion formalisée sur la MCJ sporadique.

Analyse de risque pour la vMCJ

Les données épidémiologiques montrent la poursuite de la décroissance de l'épizootie de l'ESB, tant au Royaume-Uni qu'en France, ainsi que la diminution de l'incidence de la vMCJ, avec la confirmation du décalage du pic entre le Royaume-Uni (1999) et la France (2004), et un troisième cas transfusionnel de vMCJ au Royaume-Uni.

Les études les plus récentes ne font que confirmer la distribution tissulaire plus large et à un niveau plus élevé de l'agent de la vMCJ par rapport à la MCJ sporadique. Il n'y a pas de données nouvelles sur la transmissibilité par le sang et par voie intra-veineuse et sur la répartition de l'infectiosité dans les compartiments sanguins venant modifier les hypothèses retenues dans les actualisations précédentes. De même, il n'y a pas de données nouvelles venant modifier les connaissances acquises dans le domaine des procédés d'élimination des prions (leucoréduction, procédés de préparation des MDS).

L'évaluation du risque transfusionnel (via les PSL) a pris en compte les prévisions épidémiologiques les plus récentes qui révisent à la baisse le nombre de cas de vMCJ attendus pour la France, soit un maximum de 100 cas au lieu de 300 cas dans les précédentes évaluations. Cette estimation implique que la probabilité de prélever un donneur de sang en phase d'incubation de la maladie est, au moins, divisée par trois, ce qui conduit à un risque transfusionnel estimé dans sa fourchette haute à 1/360 000, ordre de grandeur du risque résiduel associé aux PSL.

S'agissant des niveaux de risque résiduel pour les différents MDS, il faut continuer à considérer le risque de transmission de la vMCJ par les MDS, comme théorique. Le principe des calculs actualisés en 2004 reste valide. Pour 2007, la modification de l'estimation de la fréquence des dons potentiellement contaminés (1/360 000 au lieu de 1/120000) n'intervient pas dans le calcul de risque résiduel puisque, à titre conservatoire, le calcul part de l'hypothèse d'un don contaminé par pool de plasma. Aussi, ce calcul très conservatoire aboutit à un niveau de risque résiduel du même ordre de grandeur que celui considéré dans le rapport de 2000. En tout état de cause, le risque résiduel demeure très faible pour l'ensemble de ces produits.

Les conclusions et les recommandations du rapport de décembre 2000 restent valides. Il n'y a pas de nouvelles mesures à proposer et les mesures actuellement en vigueur semblent efficaces et proportionnées pour garantir le bénéfice/risque des produits sanguins.

Analyse de risque pour la MCJ sporadique

Le nombre de cas annuels de MCJ sporadique est stable et homogène depuis plusieurs années, pour les pays qui ont mis en place un dispositif de surveillance.

Pour les PSL, aucune donnée épidémiologique n'a permis à ce jour d'établir un lien entre l'apparition d'une MCJ sporadique et un antécédent de transfusion. De même, aucun modèle expérimental n'a pu mettre en évidence l'agent infectieux dans le sang de sujets atteints de la maladie ou d'animaux infectés expérimentalement, aussi bien par voies IV ou IC. Au plan de la veille scientifique à maintenir sur ce risque théorique, la question de la capacité de transmission des ESST naturelles par voie sanguine, notamment pour la MCJ sporadique, reste ouverte du fait de la démonstration d'une transmission de l'infectiosité sanguine par voie IV de la tremblante en

situation d'infection naturelle, discutée dans le rapport initial de 2000, bien qu'il faille souligner la nette différence de distribution tissulaire de l'agent entre ces deux maladies (restreinte pour la MCJ sporadique, étendue pour la tremblante).

Aucun cas de transmission de la MCJ sporadique, ni d'ailleurs de la vMCJ, n'a été décrit avec les MDS pour lesquels il existe des étapes d'élimination ayant été validées pour leur contribution à réduire la charge infectieuse potentiellement présente dans le plasma de départ.

S'agissant des autres tissus, la transmissibilité a été démontrée avec les tissus du SNC par l'apparition de cas iatrogènes décrits dans les années 80 et provoqués par des greffes de dure mère et des traitements par l'hormone de croissance extraite d'hypophyses humaines. Ces cas ont motivé l'arrêt de ces pratiques médicales. En revanche, aucune donnée ne permet d'établir une transmissibilité de la MCJ sporadique avec les différents organes et tissus faisant actuellement l'objet de greffes.

Aussi, la situation concernant la MCJ sporadique est inchangée et le niveau de risque non modifié.

Les données actuelles permettent de maintenir une dichotomie entre le risque associé à la vMCJ, qualifié de probable pour ce qui est du risque transfusionnel, et le risque associé à la MCJ sporadique qui demeure théorique pour tous les produits de santé concernés. Ce contexte ne justifie pas la mise en œuvre de nouvelles mesures de réduction du risque de transmission pour la MCJ sporadique.

Perspectives

Une veille scientifique doit être maintenue sur les éléments scientifiques, les développements, et les démarches prospectives qui pourraient à terme contribuer à actualiser l'analyse de risque, pour la vMCJ ou la MCJ sporadique. La veille doit en particulier porter sur l'actualisation des projections du nombre de cas de vMCJ, la problématique d'un réservoir de porteurs asymptomatiques dont le génotype est différent de Met-Met, le développement des tests et des filtres à prions, et les initiatives de suivi prospectif ou rétrospectif des receveurs de produits sanguins et de greffons prélevés chez des donneurs ayant développé post-don une MCJ.

I. INTRODUCTION

Dans le cadre de la veille exercée sur le risque de transmission de la variante de la MCJ (vMCJ) par le sang et ses dérivés, l'Afssaps a de nouveau réuni un groupe d'experts (A. ALPEROVITCH, présidente, O. ANDREOLETTI, J.P. BRANDEL, J.Y. CESBRON, J.P. DESLYS, M. ELOIT, J.J. HAUW, S. HAIK, J.L. LAPLANCHE, A. PERRET-LIAUDET, J.M. SEIGNEURIN) pour actualiser le rapport sur l'analyse de risque conduite depuis 2000 (rédaction coordonnée par E. Pouchol et J.F. Legras).

Il s'agit de la sixième actualisation de l'analyse depuis le rapport initial de décembre 2000 [1-5].

Sur le principe des précédentes actualisations, les experts avaient pour objectifs :

- de consigner et d'exploiter les données nouvelles de nature à modifier les hypothèses prises pour l'analyse de risque conduite depuis 2000 pour la vMCJ ;
- de déterminer si les conclusions et les recommandations du rapport de décembre 2000 et de ses actualisations successives devaient être modifiées ;
- de proposer si nécessaire une modification des mesures mises en place.

De plus, le champ de l'expertise a été formellement étendu à la MCJ sporadique. Il a par conséquent été demandé aux experts de consigner et d'exploiter les données disponibles pour documenter le risque de transmission de la MCJ sporadique par les produits sanguins labiles et par les médicaments dérivés du sang.

Pour mémoire, les mesures actuelles sont rappelées en **annexe 1**.

Pour permettre la discussion des experts, les éléments scientifiques suivants ont été présentés par différents intervenants. Toutefois, pour les besoins de présentation et de lisibilité du rapport, ces interventions n'ont pas été reproduites dans leur intégralité en début de rapport, mais l'ensemble des données présentées a été intégré dans les différents chapitres concernés.

Par ailleurs, les publications référencées dans ce rapport ont également servi de support à la réflexion.

Liste des présentations :

- Evolution de l'épizootie de l'ESB au niveau communautaire et international
Marc Martin : Afssaps / DEMEB
- Données épidémiologiques nationales et internationales sur la MCJ
Jean-Philippe Brandel : Cellule Nationale de référence des MCJ
- Bilan du suivi national des receveurs de PSL issus des donneurs atteints de MCJ sporadique et de vMCJ
Lisette Hauser – EFS / HEMOVIGILANCE
- Infectiosité dans les tissus et fluides biologiques
Marc Martin : Afssaps / DEMEB
- Evaluation du niveau de risque transfusionnel de la v-MCJ
Annick Alperovitch : INSERM / U 708
- Tests de dépistage
Jean-Philippe Deslys : CEA

Note : les mêmes termes et abréviations que ceux utilisés dans le rapport de décembre 2000 et ses actualisations seront repris dans ce rapport, et ils ne seront pas explicités. Pour rappel, le lexique des abréviations est donné à la fin du rapport

II. DONNÉES SCIENTIFIQUES ACTUELLES POUR L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA vMCJ

II.1 Epidémiologie

II.1.1 *Evolution de l'épizootie de l'ESB au niveau communautaire et international*

Royaume-Uni :

Au Royaume-Uni, avec 114 cas déclarés en 2006 contre 611, 343 et 225, en 2003, 2004 et 2005 respectivement, la décroissance du nombre de cas annuels d'ESB se poursuit conformément aux prévisions réalisées en 2003 [6] (**figure 1**).

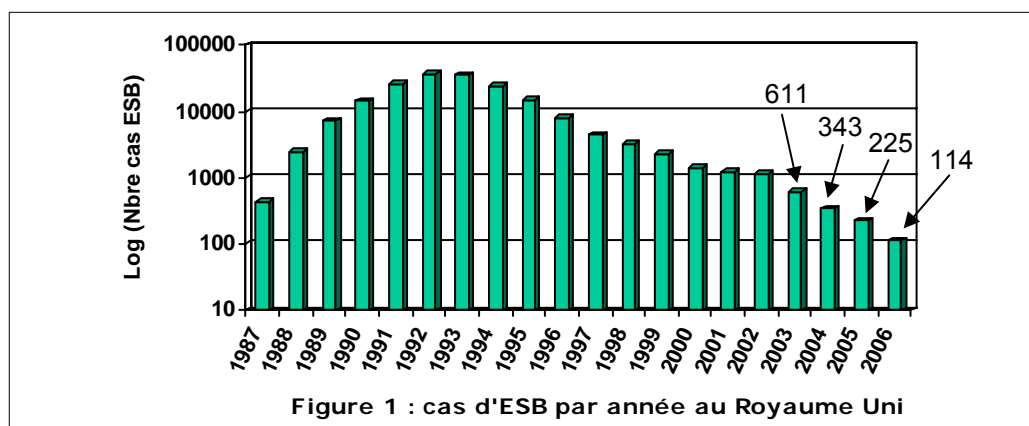


Figure 1 : cas d'ESB par année au Royaume Uni

France :

S'agissant de la France, on constate également depuis 2001 une décroissance régulière de l'épizootie avec 8 cas déclarés en 2006 contre 274 en 2001. Il faut noter que le pic observé en 2001, décalé par rapport à celui du Royaume-Uni, résulte en fait de la mise en place du programme de dépistage systématique réalisé à l'abattoir pour les animaux de plus de 24 mois (**tableau 1**).

Année	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31	161	274	239	137	54	31	8	?

Tableau 1 : Nombre de cas d'ESB en France par année
Source : OIE (Office International des Epizooties)

Autres pays :

A l'image de la situation française, les autres pays de l'Union Européenne ont vu le nombre de cas d'ESB dans leur cheptel augmenter lors de la mise en place du dépistage systématique, puis diminuer de façon constante depuis pour atteindre des valeurs très basses aujourd'hui (de l'ordre de quelques dizaines de cas annuels au maximum) (source OIE).

Depuis le premier cas d'ESB confirmé au Canada en 2003, 8 autres cas ont été rapportés dont 5 en 2006. Les Etats-Unis ont également observé leurs deux premiers cas en 2005 et 2006, confirmant la présence de l'ESB sur le continent Nord-américain. Cependant, ce nombre reste très limité et témoigne d'une exposition très faible voire négligeable de la population américaine à l'ESB.

Aussi, tous les pays de l'Union Européenne, ainsi que le Canada et les Etats-Unis sont aujourd'hui classés en catégorie III de la classification du Comité Directeur de la Commission Européenne pour le risque géographique ESB (GBR III). Il faut noter que cette classification a été abandonnée par l'Europe depuis début 2007 et est remplacée par une classification OIE prévoyant trois niveaux de "risque".

II.1.2 Données épidémiologiques nationales et internationales sur la vMCJ

Globalement, le nombre de cas de vMCJ notifiés annuellement est en diminution.

Royaume-Uni :

On compte 205 cas de vMCJ dans le monde dont 166 en Angleterre (163 cas primaires et 3 cas secondaires par transfusion).

Au Royaume-Uni, en raisonnant en année de début des symptômes, le pic de l'épidémie a été atteint en 1999. Depuis on note une décroissance du nombre des cas avec seulement 5 cas en 2005, 3 en 2006 et aucun pour l'instant en 2007. A ce jour, tous les cas cliniques de vMCJ sont de génotype Met-Met au codon 129 du gène de la protéine prion.

France :

En France, pour mémoire, toutes les suspicions de MCJ doivent être notifiées au Réseau National de Surveillance de la MCJ (RNS-MCJ). Il y a chaque année plus de 1000 notifications de suspicion de MCJ, dont environ 10% aboutissent à un diagnostic de MCJ probable ou certaine.

- Le diagnostic de MCJ certaine (60% des cas) repose sur l'examen post-mortem du tissu cérébral. Cet examen (immunohistochimie et Western blot) permet aussi de préciser le type de MCJ, et en particulier de confirmer le diagnostic de vMCJ.
- Le diagnostic de MCJ probable repose sur des critères internationalement reconnus et utilisés par l'ensemble des pays de l'UE qui incluent des signes cliniques, le dosage de la protéine 14.3.3 dans le LCR et pour la vMCJ, l'IRM cérébrale et la biopsie d'amygdale.

23 cas certains ou probables (à la date de finalisation de ce rapport) ont été diagnostiqués (tous primaires). A ce jour, tous les cas de vMCJ qui ont été analysés, sont de génotype Met-Met au codon 129 du gène de la protéine prion.

Le premier cas remonte à 1994, puis les cas apparaissent à partir de 1998, avec un pic de date de début des signes cliniques en 2004 (7 en 2004, 4 en 2005, 4 en 2006 et aucun pour l'instant en 2007).

Ce décalage de 5 ans du pic d'incidence (sous réserve qu'il se confirme) par rapport à l'épidémie au Royaume-Uni pourrait être expliqué par un retard d'exposition alimentaire en France à l'agent bovin.

La **figure 2** détaille l'évolution de l'épidémie de la vMCJ en France et au Royaume-Uni.

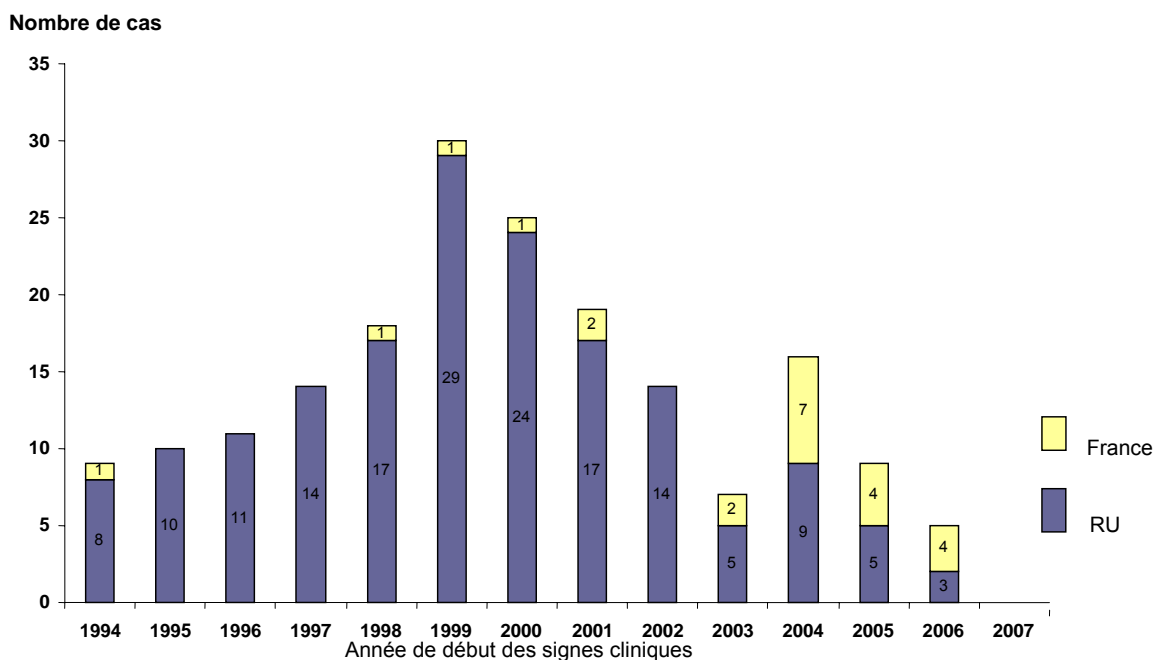


Figure 2 : Evolution de l'épidémie de cas de vMCJ en France et au Royaume-Uni par année de début des symptômes

Autres pays :

Après l'Angleterre et la France, des cas ont émergé de façon plus tardive, isolée et aléatoire dans certains pays jusqu'ici indemnes. Pour ces autres pays (**tableau 2**), les cas ont pu être infectés lors de séjour au Royaume-Uni (RU), ou par la consommation de viande britannique contaminée importée du RU, ou par la consommation de viande autochtone contaminée par l'agent de l'ESB (probablement via l'importation de farines de viande du RU).

Pays	Nombre de cas de transmission primaire (sujets vivants)	Nombre de cas secondaire par transfusion (sujets vivants)	Nombre de sujets ayant résidé plus de 6 mois cumulatifs au Royaume-Uni entre 1980-1996
Royaume-Uni	163 (5)	3 (0)	166
France	22 (0)	-	1
République d'Irlande	4 (1)	-	2
Italie	1 (0)	-	0
Etats-Unis	3 (0)	-	2
Canada	1 (0)	-	1
Arabie saoudite	1 (1)	-	0
Japon	1 (0)	-	1
Pays-Bas	2 (0)	-	0
Portugal	2(1)	-	0
Espagne	1 (0)	-	0

Le troisième cas notifié aux Etats-Unis est né et a grandi en Arabie saoudite et vit de manière permanente aux Etats-Unis depuis fin 2005. Selon les autorités de santé américaines, il a probablement été infecté durant son enfance en Arabie Saoudite.

Tableau 2 : cas de vMCJ dans le Monde

Sources : EuroCJD et InVs pour les données nationales (mises à jour d'octobre-novembre 2007)

vMCJ « transfusionnelle » :

Les trois cas secondaires de vMCJ clinique sont survenus chez des sujets britanniques ayant été transfusés avec du sang de donneurs ayant développé une vMCJ post-don. Deux de ces cas sont associés au même donneur. Pour ces deux cas, la date du don précède de relativement peu l'apparition des signes cliniques chez le donneur (17 et 20 mois respectivement), et le délai de déclaration de la maladie chez les receveurs est également assez court (8 ans et 8,5 ans respectivement), si on le compare au délai d'incubation supposé plus élevé de la maladie lors d'une transmission primaire (c.f. II.3.1.3).

Un autre cas (« 2^{ème} cas dit transfusionnel ») a été identifié par détection de la protéine pathologique dans la rate et les ganglions cervicaux du sujet. Toutefois, il n'a été ni notifié, ni comptabilisé dans les cas de vMCJ en Angleterre à son décès, car il ne présentait pas de signes cliniques évocateurs de vMCJ. Il faut rappeler de plus qu'il s'agissait d'un sujet de génotype Met-Val [7-10]. En fait, ce cas a pu être mis en évidence car le sujet faisait partie de la cohorte anglaise des 66 receveurs de produits sanguins labiles issus de 18 donneurs qui ont développé une vMCJ post-don, cohorte qui fait l'objet d'un suivi [11].

Un récapitulatif des cas transfusionnels est fourni dans le **tableau 3** qui suit.

Numéro du cas	1	(2)	3	4
Date du cas (Notification)	Décembre 2003	Juillet 2004	9 Février 2006	19 Janvier 2007
PSL transfusé	CGR non DL	CGR non DL	CGR non DL	CGR non DL
Génotype	Met - Met	Met - Val	Met - Met	Met - Met
Signes cliniques développés par le receveur	signes cliniques évocateurs de vMCJ	<i>diagnostique post-mortem : PrP res dans rate et ganglions cervicaux sans signes cliniques évocateurs de vMCJ</i>	signes cliniques évocateurs de vMCJ	signes cliniques évocateurs de vMCJ
Délai entre don et maladie du donneur	40 mois	18 mois	20 mois	17 mois
Délai entre la transfusion et l'infection du receveur (apparition des symptômes)	6,5 ans	Décès 5 ans après	8 ans	8,5 ans
Commentaires		<i>Pas de PrPres dans le cerveau</i>		

Tableau 3 : Récapitulatif des cas transfusionnels anglais

En France, la procédure actuelle de signalement des cas de vMCJ par le RNS-MCJ s'accompagne systématiquement de l'interrogation des fichiers informatiques de l'EFS et du CTSA pour vérifier si le sujet est donneur de sang. Si le patient est identifié comme ancien donneur, ses dons sont tracés et les MDS et PSL non consommés sont retirés du marché.

De plus, les receveurs de PSL sont informés nominativement par le médecin transfuseur des risques encourus, des précautions à prendre en cas d'actes médicaux ou chirurgicaux, de la possibilité qui leur est offerte d'être suivis par la cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob. Enfin, la liste des receveurs identifiés est transmise à cette cellule nationale de référence et confrontée régulièrement à celle des MCJ identifiées par le RNS-MCJ pour déterminer si un de ces receveurs a développé une MCJ (variant ou sporadique).

Ce dispositif a permis d'identifier trois donneurs de sang ayant développé une vMCJ post-don et 12 receveurs encore vivants au moment de l'enquête de traçabilité concomitante à la déclaration de la maladie des donneurs (cf. II.1.3).

Ce suivi, tel qu'il a été initialement mis en place présentait certaines limites, d'où la mise en place d'un suivi de cohorte (cf. IV.4.1.1).

II.1.3 Receveurs de PSL issus des donneurs atteints de vMCJ

Aucun des 23 cas de vMCJ diagnostiqués en France n'était receveur de produits sanguins labiles, mais trois d'entre eux ont été donneurs de sang.

Les trois cas (deux vMCJ certaines, une vMCJ probable), respectivement huitième, neuvième et treizième cas, notifiés entre octobre 2004 et juin 2005 sont survenus chez des sujets âgés entre 33 et 52 ans qui sont décédés entre décembre 2004 et octobre 2005. L'un d'entre eux a été donneur de sang à la fois pour l'EFS et le CTSA.

A partir des dons du huitième cas, 15 receveurs ont été identifiés dont 4 étaient encore vivants au moment de l'enquête de traçabilité. Le détail est fourni dans le **tableau 4** ci-dessous.

Date don et transfusion	PSL transfusé	Receveur		
		Année de naissance [1]	Vivant lors de l'enquête	Année du décès [2]
Janvier 1993	CGR ND (EFS)	1956 (37)		2000 (+ 7)
Mars 1994	CGR (CTSA)	1972 (22)	oui	
Novembre 1994	CGR	1958 (36)	oui	
Février 1995	MCP	inconnue		Février 1995
Octobre 1995	CPA D	inconnue		Octobre 1995
Janvier 1998	CGR D	1969 (29)		1998 (< 1)
Juillet 1998	CGR D	1921 (77)		inconnue
Janvier 1999	CGR D	1921 (78)		inconnue
Juillet 1999	CGR D	1900 (99)		1999 (<1)
Janvier 2000	CGR D	1951 (49)		2000 (<1)
Juillet 2000	CGR D	1944 (56)	oui	
Janvier 2001	CGR D	1941 (60)		2002 (1)
Juillet 2001	CGR D	1938 (63)		2005 (5)
Juillet 2002	CGR D	1928 (73)		2002 (<1)
Juillet 2003	CGR D	1947 (54)	oui	

Tableau 4 : Récapitulatif des dons, PSL et receveurs après notification du 8^{ème} cas

ND = non déleucocyté

D = déleucocyté

[1] = âge à la transfusion

[2] = durée de vie depuis la transfusion (nb d'années –arrondi-)

A partir des dons du neuvième cas, 7 receveurs ont été identifiés dont 2 étaient encore vivants au moment de l'enquête de traçabilité, 3 décédés et 2 perdus de vue (données de 1984 non exploitables). Le détail est fourni dans le **tableau 5** ci-dessous.

Date don et transfusion	PSL transfusé	Receveur		
		Année de naissance [1]	Vivant lors de l'enquête	Année du décès [2]
1984*	CGR ND	1922 (62)	oui	
Mai 1984*	PFC ND	1910 (74)		1996 (12)
Septembre 1984*	CGR ND	1948 (36)	oui	
Avril 1996	CGR D	1918 (78)		1996 (<1)
Juillet 1997	CGR D	1933 (64)	oui	
	CP D	1996 (1)	Perdu de vue	
Février 1999	CGR D	1955 (44)	oui	
Aout 2002	CGR D	1914 (88)		inconnue
	CP ND			
Décembre 2002	CGR D	1965 (37)	Perdu de vue	
	CP D	1944 (58)		2002 (< 1)

Tableau 5 : Récapitulatif des dons, PSL et des receveurs après notification du 9^{ème} cas

* Données peu fiables en l'absence de traçabilité à cette époque des dons et des transfusions

A partir des dons du treizième cas, seize receveurs ont été identifiés dont 6 étaient encore vivants au moment de l'enquête de traçabilité. Le détail est fourni dans le **tableau 6** ci-dessous.

Date don et transfusion	PSL transfusé	Receveur		
		Année de naissance [1]	Vivant lors de l'enquête	Année du décès [2]
2004	CGR D	1994 (10)	oui	
2003	CGR D	1927 (76)		2004 (1)
2003	CGR D	1941 (62)		inconnue
2001	CGR D	1927 (74)	oui	
2000	CGR D	1928 (72)		2000 (<1)
1999	CGR D	1959 (40)	oui	
1999	CGR D	1928 (71)		1999 (<1)
1998	CGR D	1927 (71)	oui	
1997	CGR D	1943 (54)		inconnue
1996	CGR ND	1928 (68)		1996 (<1)
1995	CGR ND	1924 (71)		1995 (<1)
1994	PFC ND	1924 (70)		1995 (<1)
1994	CGR ND	1986 (8)		1994 (<1)
1993	CGR ND	1951 (42)	oui	
1991	CGR ND	1925 (66)	oui	
1991	CGR ND	1908 (83)		inconnue

Tableau 6 : Récapitulatif des dons, PSL et receveurs après notification du 13^{ème} cas

Au total, 42 PSL préparés à partir de ces trois donneurs ont été administrés. Au moment des enquêtes de traçabilité 41 receveurs (1 patient a reçu 2 PSL concernés) ont pu être identifiés. Trois des receveurs, ont été transfusés en 1984 (données de traçabilité non exploitables). Parmi les 38 autres receveurs, seuls 12 étaient encore vivants et devaient être informés nominativement par le prescripteur de la transfusion.

En conclusion, l'EFS et le CTSA sont en mesure d'entreprendre les enquêtes descendantes afin d'identifier les receveurs, lorsqu'un donneur déclare une vMCJ post-don. En revanche, ils ne sont pas en mesure de suivre le devenir des receveurs, ce qui constitue davantage un suivi à caractère épidémiologique.

Ceci confirme la nécessité d'un suivi prospectif et rétrospectif par les structures adéquates de la cohorte des receveurs ayant été transfusés avec des PSL issus de donneur ayant déclaré une vMCJ.

II.1.4 Conclusion sur les données épidémiologiques

La décroissance de l'épizootie de l'ESB se poursuit, tant au Royaume-Uni qu'en France.

L'incidence de la vMCJ diminue également, avec un décalage du pic de l'épidémie entre le Royaume-Uni (1999) et la France (2004). A ce jour, 3 cas de vMCJ dont l'origine transfusionnelle peut être confirmée ont été rapportés, tous au Royaume-Uni. Depuis la dernière actualisation de février 2005, un 3^{ème} cas de vMCJ chez un donneur de sang a été déclaré en France. Dans une telle situation l'EFS et le CTSA sont en mesure d'identifier les receveurs concernés. Les receveurs vont faire l'objet d'un suivi de cohorte par les structures spécialisées en charge des MCJ (cf. IV.4.1.1).

II.2 Distribution tissulaire de l'infectiosité/ PrPres

Depuis la dernière mise à jour de ce rapport, trois nouvelles publications sont venues enrichir les connaissances en matière de physiopathologie de l'infection par la vMCJ chez l'Homme. Joiner et al. en 2005 et Wadsworth et al. en 2006 ont décrit la présence de la protéine pathologique dans l'ileum et le rectum respectivement [12, 13]. La troisième publication montre la présence de la PrPres dans le muscle squelettique des patients atteints de vMCJ [14]. Les deux premières études confirment l'hypothèse de la présence de l'agent au niveau du tractus digestif, puisqu'elles viennent s'ajouter aux travaux d'Herzog et al. réalisés chez le primate non humain [15-17]. En effet, l'infection expérimentale de macaques par voie orale ou intra-veineuse par l'agent de l'ESB avait permis de préciser la distribution tissulaire de la PrP anormale au terme de la maladie, non seulement dans le cerveau et les tissus lymphoïdes, mais également le tractus digestif (du duodénum au rectum) et le système nerveux périphérique. Au total, ces études confirment la distribution tissulaire plus large et à un niveau plus élevé de l'agent de la vMCJ comparée à celle rapportée pour l'agent de la MCJ sporadique chez l'Homme. Elles s'ajoutent aux études ayant démontré la présence de PrP pathologique dans le cerveau, la rétine, le nerf optique, le Système Réticulo Endothélial, les formations lymphoïdes secondaires (amygdales, rate, ganglions lymphatiques), les vaisseaux sanguins intracrâniens et l'appendice [18, 19, 20, 21, 22, 23].

En 2006, l'OMS a publié une nouvelle classification des tissus en fonction du niveau d'infectiosité. Elle reprend l'ensemble de ces données [24]. Cette classification figure en **annexe 2** du présent rapport.

La classification OMS 2005-2006 permet d'identifier trois catégories de tissus/organes et fluides biologiques en fonction du niveau d'infectiosité (bioessai) ou de détection de PrPres, à la fois pour les ESST humaines (vMCJ et autre ESST) et animale (BSE et tremblante) et ceci indépendamment de la phase d'évolution de la maladie [24]. Ces catégories ont été déterminées sur la base d'observations à partir d'infection naturelle ou de modèles expérimentaux d'infection par voie orale chez des ruminants. Les données obtenues à partir de modèles animaux expérimentaux utilisant des souches adaptées de prions n'ont pas été exploitées dans cette classification pour éviter des biais d'interprétations dans les résultats obtenus (note : on sait notamment que la distribution tissulaire dépend de l'adaptation de la souche infectieuse à son hôte expérimental).

- La catégorie IA correspond aux tissus hautement infectieux (tissus du SNC atteignant des hauts titres d'infectiosité en phase clinique de la maladie et tissus anatomiquement proches du SNC) : cerveau, moelle épinière, rétine, nerfs optiques, ganglions spinaux, ganglions trigéminaux, glande pituitaire et dure mère.
- La catégorie IB correspond aux tissus et fluides biologiques de plus faible infectiosité, c'est-à-dire dans lesquels il a été mis en évidence une infectiosité (bioessai) et/ou la présence de PrPres dans au moins une des ESST. Le sang fait partie de cette catégorie du fait de la présence d'une infectiosité sanguine chez les moutons atteints naturellement de tremblante, de la détection de PrPres dans les tissus lymphoïdes des patients atteints de vMCJ et plus rarement de MCJ sporadique [25], et de la survenue de trois cas de vMCJ associés à la transfusion sanguine [7, 8, 10].
- La catégorie IC correspond aux tissus pour lesquels la recherche d'infectiosité ou de PrPres a été entreprise avec des résultats négatifs.

En conclusion, il y a peu de données nouvelles sur la distribution tissulaire de la vMCJ et les conclusions restent celles des rapports antérieurs. Les données les plus récentes concernent le tractus digestif ce qui confirme la nécessité de prendre en compte le risque de transmission de la vMCJ lors des actes endoscopiques et chirurgicaux réalisés chez l'Homme, notamment en ce qui concerne la décontamination du matériel réutilisable [26].

II.3 Transmissibilité

II.3.1 Transmissibilité par le sang

II.3.1.1 Transmission de l'infectiosité sanguine

Les expérimentations entreprises autour de la transmissibilité par le sang font appel à des modèles d'études très variés du point de vue de l'espèce animale, de la souche d'ESST, et de la méthode de détection de l'agent. En fonction du modèle utilisé, elles apportent des éléments de réponse à différentes questions :

- la mise en évidence d'une infectiosité dans le sang (nature, forme, quantité de l'agent infectieux) ;
- l'efficacité de la voie intraveineuse dans la diffusion de l'infectiosité (infectiosité cérébrale après inoculation par voie IV par exemple) ;
- la transmission d'une infectiosité sanguine ("prionémie") par voie intra-veineuse.

Les travaux réalisés à l'aide de différents modèles expérimentaux d'ESST pour décrire la présence d'une infectiosité sanguine ont fait l'objet d'une revue exhaustive par P. Brown en 2005 [27].

Le récapitulatif des différents résultats d'essais de transmission (bioessais) réalisés après 2000, en fonction de l'agent infectieux, de l'inoculum et de la voie d'administration figure en **annexe 3**.

Avant 2000, la présence d'infectiosité sanguine avait été rapportée à plusieurs reprises dans des modèles expérimentaux, mais pas de façon incontestable dans les maladies naturelles.

Depuis 2000, les travaux de Houston ont montré la possibilité d'une transmission de l'ESB par voie orale puis secondairement par voie sanguine, à partir de sang prélevé en phase asymptomatique dans l'espèce ovine [28, 29]. Les dernières publications de l'équipe de Houston rapportent 6 cas de transmission parmi les 24 moutons transfusés (3/5 animaux ayant reçu du sang prélevé sur des animaux en phase clinique et 3/19 animaux ayant reçu du sang prélevé sur des animaux en phase préclinique) [30]. Ils ont également montré la possibilité d'une transmission de la maladie naturelle du mouton (tremblante) par voie sanguine à des moutons génétiquement susceptibles. Les résultats intérimaires publiés en 2002 pour la tremblante, décrivant un taux de transmission de 19% [29], n'ont pas fait l'objet de nouvelles publications depuis. Il semble cependant que de nouveaux cas de tremblante soient apparus dans la colonie des animaux ayant reçu les produits sanguins, portant ainsi le taux de transmission à plus de 40% [27]. Pour mémoire, ces travaux ont contribué à la prise en considération du risque de transmission de la vMCJ par la transfusion et motivé en partie la conduite de l'analyse de risque en 2000.

En ce qui concerne la vMCJ, aucune donnée nouvelle n'est venue s'ajouter aux résultats publiés par Cervenakova en 2003 qui montraient la présence d'une infectiosité dans le sang, transmissible par voie intraveineuse dans le modèle murin [31]. Jusqu'ici, les tentatives visant à montrer la présence de l'agent de la vMCJ dans le sang de primates infectés s'étaient révélées infructueuses. Cependant, il semble que la transmission par transfusion de l'agent de la vMCJ inoculé au macaque ait été observée récemment. En effet, au dernier congrès Neuroprion (Edimbourg, 2007), Paul Brown a présenté des résultats intermédiaires des études menées par Corinne Lasmézas sur les macaques inoculés par l'agent de la vMCJ.

Un macaque ayant reçu par voie intra-cérébrale un inoculum de cerveau de vMCJ a développé la maladie. En fin de maladie, du sang total a été prélevé et 40 ml ont été injectés par voie IV à un autre macaque qui a développé une encéphalopathie fatale après une période d'incubation de 63 mois (*Lasmézas C, Lescoutra N, Comoy E, Holznagel E, Loewer J, Motzgat D, Hunsmann G, Ingrosso L, Bierke P, Pocchiari M, Ironside J, Will R, Deslys JP. Interim transmission results in cynomolgus macaques inoculated with BSE and vCJD blood specimens. Neuroprion 26-28 sept 2007 Edinburgh*).

II.3.1.2 Charge infectieuse et répartition de l'infectiosité dans les différents compartiments sanguins

D'un point de vue quantitatif, les études les plus récentes menées dans des modèles murins pour la détection d'infectiosité par deux souches humaines adaptées dont une souche de vMCJ [31] révèlent une charge infectieuse se situant autour de 20-30 unités infectieuses intracérébrales (U.Inf-ic) par millilitre de sang total, durant la phase pré-clinique de l'infection.

Pour mémoire, la notion d'unité infectieuse est définie ici comme la quantité minimale d'infectiosité susceptible de transmettre la maladie à un animal d'expérience par une voie donnée.

S'agissant de la répartition de cette infectiosité dans les différents compartiments sanguins, les travaux réalisés sur le sang de hamster et de souris infectés expérimentalement convergent vers l'idée que l'infectiosité du sang d'un sujet incubant une vMCJ pourrait être répartie entre la fraction leucocytaire et le plasma de façon à peu près égale [27]. La présence d'une infectiosité résiduelle associée aux plaquettes et aux hématies ne peut être exclue, même si elle n'a été que rarement rapportée et à un niveau faible [31, 32]. Enfin, la capacité à diminuer la charge infectieuse initiale d'une unité de sang total par une étape de leucoréduction conforte cette répartition majoritaire entre la fraction leucocytaire (buffy coat) et le plasma [33]. Dans les modèles de primates, la présence d'une infectiosité dans le sang a également été démontrée dans le buffy coat (macaques infectés par une souche d'ESB, [34]), et plus particulièrement dans les leucocytes (chimpanzé infecté par l'agent de la MCJ familiale, [27]).

Les données utilisées dans les précédents calculs de risque restent par conséquent valables, soit 20-30 U-ic/ml de sang total [31] et une répartition de l'infectiosité se répartissant pour 30% dans le buffy-coat, et pour 50% dans le plasma [33, 35].

II.3.1.3 Infectiosité sanguine aux différents stades de l'infection

Il n'y a pas aujourd'hui suffisamment d'éléments pour décrire avec précision la cinétique d'apparition de l'infectiosité dans le sang, que ce soit dans les maladies naturelles ou dans les modèles expérimentaux. Cependant, les données épidémiologiques laissent à penser que pour la vMCJ chez l'Homme, l'infectiosité serait présente dans le sang au moins dans la deuxième moitié de la période d'incubation, sans pouvoir la quantifier précisément, mais probablement de même niveau que ce qui a été décrit jusqu'à présent dans les modèles rongeurs ou hamster.

En effet, le premier cas anglais, pour lequel la transfusion sanguine est probablement le mode de contamination, a reçu un produit sanguin collecté quarante mois avant la survenue des premiers signes cliniques de vMCJ chez le donneur. Les deux autres cas ont reçu des produits prélevés moins de deux ans avant la phase clinique chez le donneur. Rappelons qu'il n'est pas possible actuellement de quantifier avec précision la durée de l'incubation pour la forme vMCJ, après contamination alimentaire. L'estimation la plus récente de la durée d'incubation de la vMCJ, reposant sur l'épidémiologie de la maladie au Royaume Uni, est de 16 ans 7 mois en moyenne [intervalle de confiance : 12 ans-23 ans] (40).

Les travaux réalisés chez le mouton atteint de tremblante ou infecté par l'ESB avaient également montré la présence d'une infectiosité dans le sang dès la deuxième moitié de la phase d'incubation estimée [29].

De même, les essais réalisés chez les souris infectées par des souches humaines adaptées avaient permis de montrer la présence d'une infectiosité dans le sang des animaux encore asymptomatiques et prélevés au deux tiers de la période d'incubation [31].

Enfin, il faut citer les travaux de Soto réalisés sur le sang de hamsters infectés par la souche scrapie adaptée 263K, dans lequel il a mis en évidence la présence de la protéine PrP^{Sc} dans les phases très précoces de l'infection par sa technique de PMCA pour *Protein Misfolding Cyclic Amplification* [36, 37]. Ce

résultat ne permet pas de conclure, *stricto sensu*, à la présence d'infectiosité transmissible. En effet, outre que le hamster infecté par cette souche semble être un modèle très permissif à une dissémination très large de l'agent infectieux, des questions subsistent sur la nature du substrat amplifié et sur sa relation à l'infectiosité. La portée de ces travaux semble moins du domaine de la physiopathologie de l'infection humaine que du domaine technologique.

II.3.2 Transmissibilité par l'urine

Une communication récente (L. Gregori ; congrès Prion 2006, Turin) a mis en évidence une transmission d'infectiosité par l'urine de hamsters qui avaient été infectés expérimentalement par une souche de tremblante. Dans ce modèle, l'urine a été prélevée et inoculée par voie intra-cérébrale à des hamsters qui ont développé la maladie. De plus la vessie et les reins des hamsters cliniquement atteints contenaient également de l'infectiosité.

II.3.3 Conclusion sur les données de transmissibilité

Il n'y a pas de données sur la transmissibilité par le sang et la répartition de l'infectiosité dans les différents compartiments sanguins venant modifier les hypothèses retenues dans les précédentes actualisations.

Il n'y a toujours pas suffisamment d'éléments pour décrire avec précision l'évolution de l'infectiosité sanguine au cours des différents stades de la maladie, depuis la date de l'infection, durant la phase d'incubation et enfin la phase clinique.

II.4 Procédés d'élimination et d'inactivation

Il est rappelé que les procédés de préparation des produits sanguins labiles ne comportent pas d'étape suffisamment drastiques (compte-tenu de la résistance connue des prions aux agents physico-chimiques), pour garantir l'élimination de l'infectiosité potentiellement présente dans le sang. La leucoréduction du plasma ou des cellules de départ reste une approche nécessaire, qui, même si elle n'est peut-être pas suffisante à elle seule, ne peut que contribuer, par la réduction de la charge infectieuse, à diminuer le risque de transmission de la vMCJ par les produits sanguins labiles. Toutefois, elle ne peut être considérée comme suffisante pour garantir la sécurité des produits sanguins labiles au regard du risque de transmission de la vMCJ.

Aussi, les filtres à prions, pour la préparation des PSL à partir des dons de sang, pourraient contribuer à sécuriser davantage les produits sanguins labiles. Le développement de ces techniques reste cependant à un stade ne permettant pas d'envisager leur utilisation en routine actuellement (cf. IV.3).

Pour ce qui concerne les MDS, les procédés de préparation des médicaments dérivés du sang présentent des étapes d'élimination de l'infectiosité associée au plasma, étapes qui font l'objet d'une évaluation actualisée à chaque rapport. Pour mémoire, au plan moléculaire, il demeure des incertitudes sur les propriétés physico-chimiques de l'agent circulant dans le sang. Il peut être fait l'hypothèse que l'agent serait sous une forme différente de la forme, mieux connue, qu'il présente dans le système nerveux central (hydrophobe, insoluble, capacité d'aggrégation). Aussi, les études visant à valider la capacité des différentes étapes de fabrication des MDS à éliminer les prions sont sujettes à interprétation, d'une part sur la pertinence de l'inoculum utilisé pour surcharger le plasma de départ (souche et préparation utilisée : fraction microsomale, homogénat de cerveau) mais également sur les techniques employées pour mesurer la contribution de l'étape (recherche d'une infectiosité, détection de PrP). Aussi, les résultats doivent être discutés et analysés dans le contexte précis de l'étude réalisée, avant d'en tirer des conclusions en termes de capacité d'élimination pour le procédé étudié.

Toutefois, il faut souligner la richesse des publications à ce sujet et la convergence des résultats obtenus, malgré la diversité des protocoles expérimentaux (et notamment la nature des inocula utilisés), ce qui est de nature à étayer la pertinence des démonstrations [38].

Aussi, il n'y a pas de données nouvelles venant modifier l'état des connaissances dans ce domaine et il demeure raisonnable d'inclure, dans les calculs de réduction du risque, la contribution des différentes étapes du procédé de préparation des MDS à éliminer l'agent infectieux.

II.5 Produits de santé : expression du niveau de risque

II.5.1 *Produits sanguins labiles*

II.5.1.1 Rappel des précédentes évaluations du risque

En 2000, il n'existait aucun cas humain démontré ou suspect de transmission de la vMCJ par le sang. Toutefois, les résultats préliminaires des expériences de transmission de l'ESB par le sang de moutons infectés expérimentalement par voie orale avaient fait considérer le risque de transmission de la variante de la MCJ comme théorique [28]. De plus, dans la mesure où les procédés de préparation des produits sanguins labiles n'apportent pas de capacités d'élimination suffisante de l'agent infectieux, le risque de transmission par les PSL a été considéré dès 2000 comme assimilable au risque de prélever, dans la population des donneurs de sang, un sujet en phase d'incubation de la vMCJ au moment du don.

Dans ce contexte, le risque de transmission transfusionnelle a été déterminé en estimant le nombre de donneurs de sang qui pourraient, en France, être en phase d'incubation de la vMCJ, soit 1/120 000 (cf. II.5.1.2).

L'actualisation de février 2004 a été motivée par la publication du premier cas probable de transmission par transfusion de la vMCJ décrit au Royaume-Uni en décembre 2003 [8].

Cet évènement a constitué un signal d'alerte pour, dans une approche conservatoire, qualifier le risque de transmission transfusionnelle comme étant non plus théorique mais possible. Toutefois, compte-tenu des données épidémiologiques et scientifiques de l'époque, il n'était pas envisageable de modifier l'estimation du risque de contamination, tant du point de vue des estimations épidémiologiques utilisées que de l'approche utilisée pour son calcul. En effet, le risque de développer une vMCJ après transfusion réalisée à partir d'un don provenant d'un donneur en phase d'incubation de la maladie ne peut être mesuré avec précision compte tenu i) des incertitudes sur la cinétique d'apparition de la charge infectieuse dans les différents compartiments sanguins au cours de la phase pré-clinique de la maladie (cf. II.3.1.3), ii) de la méconnaissance de l'influence du génotype des donneurs et receveurs pour le développement de l'infection et sa transmission, et iii) des incertitudes sur la contribution de la leucoréduction à diminuer la charge infectieuse initiale éventuellement présente dans le don.

Une seconde réunion s'est tenue en novembre 2004 en urgence, après la notification d'un second cas probable de transmission de la vMCJ par transfusion au Royaume Uni [9] et la découverte des premiers cas de vMCJ chez des donneurs de sang en France (8 et 9^{ème} cas). Sur la base de ces nouvelles données, le groupe d'experts avaient requalifié le risque, en le considérant cette fois-ci comme probable [5].

Aussi depuis 2000, on a pu constater que la plausibilité de la transmission transfusionnelle de la vMCJ s'était renforcée. Dans le même temps, et compte tenu de données épidémiologiques peu précises (faible nombre de cas et méconnaissance du niveau exact de risque alimentaire auquel la population française a été exposée), l'estimation de la probabilité de prélever des donneurs en phase d'incubation de la maladie n'a pas été modifiée depuis 2000, l'hypothèse de 1/120 000 étant restée constante depuis cette date.

Afin d'envisager l'actualisation de l'expression du niveau de risque transfusionnel, il a été nécessaire de documenter l'estimation du nombre de personnes susceptibles de développer une vMCJ en France en tenant compte de l'influence du génotype sur la susceptibilité à la maladie/infection, le ratio d'exposition alimentaire France/Royaume Uni et la taille du réservoir de porteurs asymptomatiques qui pourrait en découler. La problématique des transmissions secondaires doit également être discutée.

II.5.1.2 Estimation du nombre de personnes susceptibles de développer une vMCJ (cas primaire) en France

L'estimation de 1 sur 120 000 donneurs de sang potentiellement en phase d'incubation de la vMCJ retenue dans le rapport de 2000 et conservée dans les actualisations ultérieures, reposait sur l'hypothèse d'une épidémie de 300 cas de vMCJ dans la population française de génotype Met-Met. Ce chiffre (N=300) avait été obtenu sur la base des données suivantes. Dans la publication de Ghani [39] qui prévoyait plusieurs estimations de l'épidémie de vMCJ au Royaume-Uni, sous différentes hypothèses de durée d'incubation, le nombre de 6000 cas Met-Met avait été retenu. Il correspondait à une durée moyenne d'incubation de 30 à 60 ans, les durées d'incubation supérieures ayant été considérées comme peu plausibles. Par ailleurs, à partir des données disponibles sur les importations françaises de viandes et produits bovins en provenance du RU, le niveau d'exposition à l'agent de l'ESB avait été considéré 20 fois inférieur en France qu'au Royaume-Uni. Ce rapport d'exposition était alors voisin du rapport des incidences de la vMCJ dans les deux pays. Ainsi, sur la totalité des donneurs de sang potentiels (soit 36 millions de personnes résidant en France et âgées de 18 à 65 ans), si tous les porteurs asymptomatiques étaient porteurs d'une infectiosité dans le sang, alors la prévalence était de 8,33 par million, soit un risque estimé à 1/120 000. Il y avait donc potentiellement 1 don sur 120 000 pouvant contenir au moins 1 Unité Infectieuse ; unité infectieuse considérée alors comme capable de transmettre la maladie.

Plusieurs travaux publiés depuis peuvent être utilisés pour revoir cette estimation. Ils concernent soit la seule population de génotype Met-Met, soit, pour les plus récents, l'ensemble des génotypes.

En ce qui concerne la population Met-Met :

- La publication de Valleron en 2001 prédit 200 cas au Royaume-Uni (maximum 400 cas) ; cette prédiction a été effectuée juste après que l'épidémie ait atteint son pic [40].
- La publication de Ghani de 2003 prédit 40 nouveaux cas Met-Met après 2003 au Royaume-Uni, avec un total maximum de 540 cas, en incluant déjà les cas notifiés entre 1996 et 2003 [41].
- L'estimation de Chadeau publiée en 2005 prévoit 33 cas à venir en France (entre 2004 et 2020), avec une limite supérieure de l'intervalle de prédiction à 100 cas, avec 14 cas en 2004-2005 et 12 en 2006-2010 [42].

L'ensemble de ces publications permettent de réviser à la baisse le nombre de cas à venir de vMCJ (infection primaire alimentaire) dans la population Met-Met.

En ce qui concerne la population d'autres génotypes :

On dispose aujourd'hui de modélisations qui ont tenu compte d'une possible infection des personnes non Met-Met, développant tardivement ou jamais la maladie, mais pouvant néanmoins être transmetteurs de l'infection.

Pour le Royaume-Uni, la publication de Valleron de 2006 les estime à 250 cas [43], celle de Clarke en 2005 à 500 cas y compris les infections sub-cliniques, tous polymorphismes confondus [44]. La publication de Clarke fournit donc une estimation du nombre total de personnes infectées dans la population britannique.

L'étude conduite au Royaume-Uni visant à identifier des infections « pré-cliniques » par la recherche de PrP dans les appendices et les amygdales collectées de façon anonyme, a mis en évidence la PrP anormale dans 3 pièces anatomiques sur 12.674 exploitables [21]. Parmi ces trois pièces positives, deux provenaient de sujets homozygotes Val/Val au codon 129, rendant l'interprétation difficile compte tenu de l'absence de pièces opératoires homozygotes Met/Met (la troisième pièce anatomique positive pour la

PrPres - appendice - étant de génotype indéterminé). L'impact de ce résultat serait toutefois modéré sur les prédictions du modèle de Ghani, faisant passer de 40 à 100, le nombre de cas tous génotypes confondus survenant après 2003, avec un intervalle de confiance très large.

Si on confronte ces estimations aux données épidémiologiques, ces dernières montrent que le taux d'incidence pour les sujets Met-Met continue de diminuer au Royaume-Uni. De plus, en France, après le pic de 2004, le taux d'incidence a diminué en 2005 et 2006 et à ce jour (novembre 2007), aucun cas clinique ayant débuté en 2007 n'a été identifié. L'incidence observée en France est donc compatible avec le modèle de Chadeau. Par ailleurs, à plus de 11 ans du premier cas de vMCJ, Met-Met, déclaré en Angleterre, aucun cas Met-Val ou Val-Val n'a été déclaré au RU ou en France.

Aussi, de manière générale, les données épidémiologiques présentées sont en accord avec les estimations sus-mentionnées, ce qui conforte les prévisions et permet de réviser l'analyse. Les plus récentes modélisations prévoient au maximum 500 infections (tous génotypes confondus) au Royaume Uni (à rapporter pour la France au ratio d'exposition alimentaire à l'ESB : cf. II.5.1.3) et 100 infections Met-Met en France (la contribution des autres génotypes étant très faible sur le score total estimé actuellement).

Plus de 20 ans après le début de l'exposition, l'évolution de l'épidémie de la vMCJ est peu compatible avec une prévalence préoccupante de l'infection latente en population générale, quel que soit le génotype. De ce fait, il est raisonnable aussi de conclure que le "réservoir de porteurs asymptomatiques de l'infection" est lui-même limité.

II.5.1.3 Ratio d'exposition alimentaire France / Royaume Uni

Pour ce qui est du niveau d'exposition alimentaire à l'ESB entre la France et le Royaume-Uni, il faut noter qu'en lien direct, le rapport d'incidence cumulée de vMCJ est actuellement de 163/23 soit 7,4 (cas transfusionnels exclus). Ce rapport de 1/7 est très différent du 1/20 utilisé en 2000 pour l'estimation du risque transfusionnel. De plus, une analyse plus approfondie des données comparatives sur la consommation de produits bovins au RU et en France et sur les importations françaises de viande bovine en provenance du RU conduisent à un rapport d'exposition au risque alimentaire de l'ordre de 1/10. Par ailleurs, dans ces différentes estimations, on fait l'hypothèse que l'épidémie d'ESB dans le cheptel bovin français est pratiquement négligeable par rapport à l'épidémie dans le cheptel britannique. Cette hypothèse est cohérente avec les travaux de modélisation de l'épidémie d'ESB en France effectués par Donnelly [6] et Supervie [45]. Mais la sous-déclaration des cas bovins a peut-être été encore plus forte que celle supposée dans ces travaux. Il apparaît que la population française a été plus exposée que ce que l'on pensait. On peut en conclure que par rapport à 2000, le rapport d'exposition alimentaire entre la France et le Royaume-Uni serait plutôt de l'ordre de 1/10 (voire moins) que 1/20.

Aussi, sur la base des données disponibles en octobre 2007, il apparaît donc que le calcul de risque de 2000 a été optimiste quant au niveau d'exposition à l'ESB de la population française.

Pour ce qui est du calcul de risque actualisé en 2007, la prise en compte de nouvelles valeurs du ratio d'exposition alimentaire, dans l'exploitation des prévisions du nombre de cas au Royaume-Uni présentées dans le chapitre II.5.1.2, conduit à des prévisions d'épidémie pour la France allant de 50 à 100 cas.

Ces chiffres sont obtenus en retenant l'estimation de Clarke (N-500) et deux hypothèses de ratio d'exposition alimentaire qui encadrent la valeur 1/7 issue du rapport d'incidence cumulée de vMCJ entre la France et le Royaume-Uni, soit :

- une hypothèse, vraisemblablement pessimiste selon laquelle, la population française a finalement été 5 fois moins exposée que la population britannique (1/5)
- une hypothèse selon laquelle, la population française a finalement été 10 fois moins exposée que la population britannique (1/10).

Il est à noter la cohérence des estimations du nombre de cas attendus de vMCJ en France, selon que l'on utilise les publications se rapportant directement à la France (N =100 cas au maximum) et les publications relatives au Royaume-Uni (N=500) pondérées par un ratio d'exposition alimentaire de 1/5.

II.5.1.4 Discussion sur la prise en compte des cas secondaires dans l'analyse de risque

Les modélisations épidémiologiques ont porté sur les cas primaires et montrent que le passage de l'agent responsable de l'ESB à l'homme a été difficile, du fait de la barrière d'espèce, et que peu de cas "primaires" ont été observés (à la différence de l'épizootie bovine).

En revanche, pour la transmission inter-humaine (cas secondaires) on pourrait craindre une transmission beaucoup plus aisée, avec un agent (responsable de la vMCJ) adapté à son hôte humain.

Ces cas secondaires pourraient notamment avoir pour origine, une transmission à partir de sujets porteurs des génotypes autres que Met-Met, et dont la vMCJ aurait une phase d'incubation plus longue voire une expression clinique silencieuse ; ceci constituant alors un risque supplémentaire de prélever ces sujets.

On rappelle que sur la base des derniers travaux sur l'épidémie britannique de vMCJ, l'estimation du nombre de personnes en incubation – constituant le réservoir pouvant être à l'origine d'infections secondaires - serait, tous génotypes confondus, de l'ordre de 500 au Royaume-Uni.

a) A ce jour, on ne dispose d'aucune estimation prédictive du nombre d'infections par l'agent de la vMCJ d'origine transfusionnelle imputables à un don provenant de sujets Met-Met en incubation d'une vMCJ. Aucun travail de modélisation sur la transmission secondaire n'a encore été publié. Sur la base des 3 cas transfusionnels britanniques, on ne peut estimer de manière fiable ni la durée moyenne d'incubation des cas transfusionnels, ni la durée de la période pendant laquelle le sang d'un sujet Met-Met en incubation est infectieux, ni l'impact de la leucoréduction, ni la possible variabilité du risque et de la durée d'incubation d'une vMCJ transfusionnelle en fonction du génotype du receveur, etc.

A fortiori, il est impossible de faire la moindre estimation quantitative sur le risque transfusionnel théorique imputable à un donneur non Met-Met en incubation de la vMCJ. On ne peut que simplement constater i) qu'il n'y a, à ce jour, aucun cas de sujets non Met-Met ayant présenté des signes cliniques de vMCJ et ii) qu'il n'y a aucune suspicion concernant un cas atypique de MCJ qui pourrait être dû à une infection (primaire ou secondaire) de sujets non Met-Met par l'agent de la vMCJ. Quant à la modélisation dynamique des nouvelles infections dues aux infections secondaires (infections tertiaires à partir d'un cas secondaire de transmission inter-humaine), elle est sans objet pour le risque transfusionnel dans la mesure où les receveurs de produits sanguins labiles sont exclus du don.

b) D'autres actes médicaux (chirurgie, dentisterie, endoscopie) pourraient aussi être à l'origine d'infections secondaires. Ce risque pourrait être plus élevé pour la vMCJ que pour les autres formes de MCJ du fait de la distribution tissulaire de l'infectiosité dans la vMCJ. Toutefois, à ce jour, il n'y a ni cas documenté, ni même suspicion d'une possible transmission iatrogène de la vMCJ. En France, comme dans les autres pays européens, depuis l'apparition de la vMCJ, de nombreuses mesures ont été prises pour contrôler ce risque théorique. En l'absence de toute donnée, il serait extrêmement difficile aujourd'hui de modéliser cette transmission pour obtenir une estimation quantitative du risque.

En conclusion, si le risque transfusionnel de transmission de la vMCJ à partir de dons provenant de sujets Met-Met en incubation est avéré, si l'on ne peut exclure ni la possibilité de cas de vMCJ transfusionnels imputables à des dons provenant de sujets non Met-Met infectés par l'agent de la vMCJ, ni la possibilité d'infections secondaires par la vMCJ d'origine iatrogène via différents actes médicaux effectués chez des sujets de tous génotypes, il est impossible de fournir la moindre estimation quantitative du nombre de cas secondaires qui pourraient résulter de ces différents risques.

L'agent responsable de la vMCJ est maintenant présent dans la population depuis plus de 20 ans, L'évolution de l'épidémie de la vMCJ (cas primaires, cas transfusionnels, cas iatrogènes éventuels) dans les prochaines années lèvera les incertitudes qui persistent aujourd'hui.

II.5.1.5 Conclusion sur le risque transfusionnel

En conclusion, les prévisions épidémiologiques les plus récentes permettent de réviser à la baisse le nombre de cas à venir pour la France et la valeur retenue en 2000 apparaît d'autant plus comme un scénario extrêmement pessimiste (pour mémoire, 300 cas dans les 60 prochaines années).

Les données épidémiologiques observées confortent ces prévisions. L'existence éventuelle de sujets asymptomatiques, notamment du fait d'un génotype moins susceptible à l'infection, ne devrait pas modifier sensiblement le nombre de cas à venir.

De plus, il est raisonnable de conclure qu'aucun élément ne milite en faveur d'un grand réservoir de sujets génétiquement moins susceptibles à l'infection mais encore en phase d'incubation et porteur asymptomatiques de l'infection, et donc potentiellement transmetteurs.

En conséquence, le nombre de cas attendus de vMCJ en France peut être révisé à la baisse pour le calcul. Il est estimé entre 50 et 100 cas, au lieu de 300 cas, en retenant les estimations les plus récentes de la prévalence de l'infection par l'agent de la vMCJ dans la population britannique tous génotypes confondus (N=500), et en y appliquant deux hypothèses de ratio d'exposition encadrant la valeur actuelle du rapport d'incidence de vMCJ entre la France et le Royaume-Uni (1/7), soit 1/5 et 1/10.

Il est à noter la cohérence des estimations selon que l'on utilise les publications se rapportant directement à la France (borne supérieure de l'estimation de Chadeau : 100 cas) et les estimations relatives au Royaume-Uni, pondérées par un ratio d'exposition alimentaire de 1/5 entre la France et le Royaume-Uni.

Aussi, alors que la plausibilité du risque transfusionnel qui serait dû à l'utilisation d'un don de sang prélevé chez un donneur en phase d'incubation de la maladie s'est renforcée depuis 2000 (considéré comme théorique en 2000), la probabilité de prélever un tel donneur en phase d'incubation de la maladie est divisée par trois (voire six), ce qui conduit à revoir le risque transfusionnel, estimé dans sa fourchette haute à 1/360 000, au lieu de 1/120 000. En effet, les 100 cas à venir sont rapportés à la totalité des donneurs de sang potentiels (soit environ 36 millions de sujets résidant en France et âgés de 18 à 65 ans). Cela conduit à une prévalence de l'infection par l'agent du vMCJ chez les donneurs de sang de 2,78 par million, soit potentiellement 1 don sur 360 000 pouvant contenir au moins 1 Unité Infectieuse ; unité infectieuse considérée alors comme capable de transmettre la maladie. Avec une estimation de 50 cas à venir, le risque peut encore être divisé par deux, soit 1 don sur 720 000.

II.5.2 Médicaments Dérivés du Sang

II.5.2.1 Niveaux de risque résiduel pour les différents MDS : calculs de risque *a priori*

Dès 2000, l'éventualité d'un risque de transmission de la vMCJ par les MDS avait été pris en compte *a priori*, en prenant l'hypothèse de l'introduction d'un don potentiellement contaminé par pool de plasma [1]. Il avait motivé le renforcement de leur sécurisation en introduisant la leucoréduction initiale du plasma pour fractionnement et de nouvelles étapes de sécurisation (nanofiltration) au cours du procédé de préparation des produits pour lesquels les calculs de risque résiduel donnaient un niveau de sécurité le moins important. Toutefois, à ce jour, aucun cas de transmission de la vMCJ n'est associé à l'utilisation de MDS et le risque de transmission secondaire par ces produits est considéré depuis 2000 comme théorique.

L'actualisation de février 2004 a cependant été l'occasion de réviser les calculs de risque résiduel de transmission de la vMCJ par les MDS, en prenant en compte des données nouvelles issues de modèles expérimentaux sur :

- la répartition de l'infectiosité dans les différents compartiments sanguins (30% de l'infectiosité étant associée à la couche leuco-plaquettaire -buffy coat- au lieu des 90% évoqués en 2000, 50% associée au plasma et le reste aux globules rouges) ;
- l'efficacité à transmettre l'infection par la voie IV considérée comme aussi efficace que la voie IC (ce qui signifiait que 1 UInf/ml en IC = 1 UInf/ml en IV) mais aussi les données montrant qu'il ne pouvait pas y avoir plus de 20 à 30 UInf/ml IC dans le sang.

En plus de l'évolution des hypothèses de départ, le calcul actualisé en 2004 a également pris en compte, selon les produits :

- la modification de la taille minimale du pool de plasma de départ,
- la modification du rendement d'extraction,
- l'évolution des procédés avec notamment la mise en place de la nanofiltration,
- la réalisation d'études de validation conduites spécifiquement pour certaines étapes du procédé mis en œuvre par le LFB, et les valeurs de facteurs de réduction obtenus.

En effet, en 2004, les fabricants et notamment le LFB avaient été en mesure de fournir les premiers résultats d'études de validation de l'élimination des ESST qu'ils avaient conduites depuis 2000, date à laquelle seuls des résultats "génériques" issus de la littérature avaient pu être utilisés dans le calcul de risque. Ces données expérimentales acquises spécifiquement pour les MDS et les procédés concernés, permettent d'étayer les calculs de risque résiduels sur des données objectives et non plus théoriques, pour chacun des MDS fractionnés à partir de plasma collecté en France.

De plus, les résultats des études de validation ont amené à revoir le mode d'estimation du facteur de réduction cumulé du procédé de préparation avec :

- prise en compte de la valeur estimée la plus faible d'après les données de la littérature pour les étapes non validées (reprise des valeurs de 2000) ;
- addition de facteurs de réduction uniquement lorsque les étapes font intervenir des mécanismes de partition différents (soit au maximum 1 cryoprécipitation + 1 filtration + 1 précipitation + 1 adsorption + n chromatographies de n mécanismes différents, en retenant l'étape la plus significative pour chaque type de mécanisme) ;
- prise en compte de la valeur obtenue dans l'étude de validation pour les étapes validées, en lieu et place de la valeur théorique proposée dans la littérature.

Les études de validation distinguent souvent, pour une même étape, un facteur de réduction (FR) et un facteur de clairance (CF), ainsi que des résultats obtenus selon différentes méthodes de titrage. Aussi, et en tenant compte des incertitudes sur l'interprétation de ces études de validation (cf. II.4), la valeur retenue pour chaque étape est le plus petit FR.

Aujourd'hui, si de nouvelles données incitent à réviser l'estimation de la fréquence des dons potentiellement contaminés et de ce fait la fréquence du nombre de pools de plasmas contenant potentiellement l'agent infectieux, il n'apparaît cependant pas nécessaire de modifier les hypothèses prises pour les calculs de risque résiduel de transmission de la vMCJ par les MDS. Il faut en effet rappeler que ce calcul correspond au risque pour un patient de recevoir une unité infectieuse pour une année de traitement avec l'hypothèse que tous les mélanges de plasma contiennent un don contaminé. Jusqu'à la dernière actualisation, il avait été considéré que compte tenu des données épidémiologiques, et la fréquence de dons potentiellement contaminés qui en découlait (1/120 000), un mélange de plasma sur dix pourrait contenir un don contaminé. La révision à la baisse de la fréquence des dons potentiellement contaminés (fourchette haute de 1/360 000) conduit à considérer qu'un pool de plasma sur trente pourrait contenir un don contaminé. Toutefois, à titre conservatoire, l'hypothèse d'un don contaminé par pool de plasma de départ est conservée pour les calculs. Le principe de calcul est détaillé en **annexe 5**.

En conclusion, il faut continuer à considérer le risque de transmission de la vMCJ par les MDS comme théorique. Le principe des calculs de 2004 restent valides.

Pour 2007, la modification de l'estimation de la fréquence des dons potentiellement contaminés n'intervient pas dans le calcul puisque à titre conservatoire, le calcul part de l'hypothèse d'un don contaminé par mélange. Aussi, ce calcul très conservatoire aboutit à un niveau de risque résiduel du même ordre de grandeur que celui considéré dans le rapport de 2000. En tout état de cause, le risque résiduel demeure très faible pour l'ensemble de ces produits. Les calculs actualisés avec les nouvelles données techniques du LFB et pour les nouveaux produits sont récapitulés en **annexe 6**.

II.5.2.2 Calculs à posteriori d'une alerte : cas des excipients et adjuvants de fabrication

A l'occasion de la notification d'un cas de vMCJ chez un patient qui a été identifié donneur de sang, la question des excipients et adjuvants de fabrication s'est posée. En effet, un des dons de ce donneur avait été incorporé dans le pool de plasma qui a permis d'obtenir, soit l'excipient, soit l'adjuvant de fabrication, mais n'a pas servi à la production de la substance active elle-même (facteur de la coagulation).

Aussi, afin de compléter l'analyse lorsqu'un cas de vMCJ est notifié pour un donneur dont le plasma a contribué à la préparation des MDS, il a semblé nécessaire de solliciter l'avis des experts afin de compléter les calculs de risque résiduels pour les trois spécialités du LFB qui ont été concernées par la contribution de deux produits dérivés du sang utilisés en tant qu'excipient ou adjuvant de fabrication lors de cette alerte.

Dans le contexte de l'alerte, l'Afssaps a été amenée à conduire une estimation au cas par cas en tenant compte à la fois, de la nature du produit dérivé du sang (et donc de son infectiosité intrinsèque), de l'étape de fabrication au cours de laquelle il avait été introduit dans le procédé de préparation de la substance active, et de sa quantité faible voire résiduelle dans le produit fini.

Ainsi, la préparation du Facteur VIII nécessite l'utilisation d'un inhibiteur de la C1 estérase extrait du plasma humain en tant qu'adjuvant de fabrication. En tenant compte de la quantité de plasma nécessaire à

la production de la C1 estérase, de l'infectiosité qui lui est théoriquement liée compte tenu des étapes de purification qui lui sont appliquées, la charge résiduelle potentielle associée à la C1 estérase dans un lot de Facteur VIII est de $10^{-8,29}$ U.inf-iv. Si l'on rapporte ce calcul à un flacon de Facteur VIII, le risque résiduel associé est de $10^{-11,1}$ U.inf-iv.

Dans le même esprit, mais s'agissant de l'utilisation d'un MDS comme excipient pour la formulation d'un MDS, il faut évoquer la préparation du Facteur von Willebrand utilisé dans deux spécialités. Il nécessite l'utilisation de l'albumine humaine en tant qu'excipient. En tenant compte de la quantité de plasma nécessaire à la production de l'albumine, de l'infectiosité qui lui est théoriquement liée et des étapes de purification qui lui sont appliquées, la charge résiduelle potentielle associée à l'albumine dans un lot de Facteur von Willebrand est de $10^{-8,28}$ U.inf-iv. Si l'on rapporte ce calcul à un flacon de Facteur von Willebrand, le risque résiduel associé est de $10^{-10,1}$ U.inf-iv.

Ces calculs ont conduit à considérer le risque lié aux excipients et aux adjuvants de fabrication comme négligeable pour les lots de MDS (produits finis) concernés. Il est en effet en deçà des niveaux de risque résiduel liés aux substances actives qui ont été calculés *à priori* pour les produits finis et qui ont été admis dans le cadre de l'AMM pour les MDS concernés (**annexe 6**).

En conséquence, dans ces circonstances particulières, il n'y a pas lieu de préconiser un retrait des lots de MDS concernés.

II.5.3 Médicaments extraits de l'urine

Ce point n'a pas été abordé compte tenu d'une réflexion en cours à l'EMA, initiée à la suite de la communication récente de L. Gregori (cf. II.3.2).

II.5.4 Greffons

Considérant que les donneurs potentiels de greffons (tissus ou organes) sont issus, comme les donneurs de sang, de la même population générale, le risque de prélever un greffon chez un sujet en phase d'incubation de la maladie, peut être estimé comme étant comparable à celui des PSL, soit pour un receveur un risque de 1 sur 360 000 par greffon (hypothèse haute du risque), sur la base des données et des prévisions épidémiologiques, du moins pour les greffons susceptibles d'être infectieux.

Il faut toutefois rappeler que la question de la distribution précise de l'agent infectieux dans les différents tissus et organes humains, objets des dons, reste entière.

La sélection clinique des donneurs de greffons prend en compte les seuls risques d'antécédents familiaux ou personnels d'ESST, et ne prévoit pas d'exclusion pour des séjours au Royaume-Uni.

Pour l'heure aucun cas de vMCJ n'a été notifié chez des donneurs de tissus ou de greffon. Toutefois, il n'est pas certain que cette déclaration soit exhaustive. En effet, à la différence du don de sang qui est systématiquement recherché chez un patient développant une MCJ (variante ou sporadique), le don de tissus ou de greffon osseux n'est pas systématiquement recherché par le neurologue qui effectue la déclaration obligatoire de la maladie. La recherche systématique porte uniquement sur les antécédents de don de sang ou de transfusion.

Cependant, en cas de découverte d'une telle situation, les greffons non encore utilisés ne devraient, par précaution, pas être utilisés. De plus, l'avis du CCNE (Comité Consultatif National d'Ethique) pourrait être requis, quant à l'information à délivrer aux patients receveurs de ces greffons, lorsque ces tissus/greffons ont été implantés.

A ce jour, compte tenu de l'âge moyen d'apparition de la vMCJ, la probabilité que les sujets atteints aient été en situation de don de tissus ou de greffons est très faible. Cependant, des réponses formelles à ces situations exceptionnelles devraient être apportées, afin de prévoir en tant que de besoin, les procédures de traçabilité visant à identifier les receveurs et d'information.

III. DONNÉES SCIENTIFIQUES ACTUELLES POUR L'ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA MCJ SPORADIQUE

Il a été demandé aux experts si, compte tenu des éléments scientifiques actuellement disponibles, exposés ci-après, il était nécessaire de considérer un risque de transmission de la MCJ sporadique par les produits sanguins notamment.

III.1 Epidémiologie

III.1.1 Données épidémiologiques nationales et internationales sur la MCJ sporadique

Description des cas de MCJ sporadique:

Comme mentionné en II.1.2 pour la vMCJ, le haut niveau de surveillance mise en place en France engendre une déclaration importante de suspicions cliniques. Le diagnostic final de MCJ sporadique repose sur l'examen neuropathologique (MCJ certaine) ou, en l'absence d'autopsie, sur les critères cliniques adoptés par tous les pays européens (critères EuroCJD de MCJ probable). Depuis 1997, il y a en moyenne 100 sujets qui décèdent de MCJ sporadique par an en France.

Le taux annuel de mortalité est relativement homogène entre les différents pays ayant mis en place un dispositif de surveillance (Euro-CJD et Neuro-CJD). La comparaison de la mortalité par MCJ (hors vMCJ) entre plusieurs pays européens (Italie, Allemagne, Royaume-Uni et France) montre une augmentation de l'incidence annuelle jusqu'en 2001 (effet réseau) puis une stabilisation à un niveau de 1 à 2 cas par million d'habitants. Le taux est un peu plus élevé en France, ce qui pourrait être dû à une plus grande exhaustivité de la surveillance de la MCJ et des critères diagnostics, en raison notamment d'un recours à la recherche de la protéine 14.3.3 dans le LCR beaucoup plus fréquent en France que dans d'autres pays.

Lien entre la survenue d'une MCJ sporadique et un antécédent de transfusion :

Dans le cadre de l'évaluation du risque transfusionnel, aucune donnée épidémiologique disponible n'est en faveur d'une transmission de la MCJ sporadique par transfusion. Si une telle transmission existe, elle reste alors à une fréquence si faible qu'elle n'a pas pu être détectée par les dispositifs de surveillance.

Les données épidémiologiques actuelles anglaises accumulées dans le cadre de l'étude TMER (Transfusion Medecine Epidemiological Rewiew) ne fournissent pas non plus d'élément de preuve d'une transmission de la MCJ sporadique, ni même de la MCJ génétique par transfusion sanguine, bien que les auteurs soulignent la nécessité d'approfondir cet aspect [11].

M. Pocchiari a présenté dans des congrès internationaux, les résultats intérimaires d'une étude cas-témoins qui tendrait à mettre en évidence une plus grande fréquence d'antécédents de transfusion, datant de plus de 10 ans, chez les sujets atteints de MCJ sporadique, en comparaison avec un groupe contrôle. Toutefois, cette étude présentait de grandes limites méthodologiques et ces résultats préliminaires ne semblent pas avoir été confirmés sur un nombre de cas et de témoins plus important.

III.1.2 Receveurs de PSL issus des donneurs atteints de MCJ sporadique

En cas d'information par le RNS-MCJ d'un cas de MCJ sporadique, l'EFS et le CTSA sont amenés à rechercher si le patient a été donneur de sang, lorsque la fiche de déclaration obligatoire de la maladie reçue à l'InVS précise que le patient a été possiblement donneur de sang. En l'absence de fichier national des donneurs de sang, la recherche est entreprise au niveau du ou (des) ETS où les dons sont susceptibles

d'avoir été collectés. Sur 72 patients signalés par l'InVS entre 2000 et 2006, comme ayant été possiblement donneurs de sang, 38 ont été effectivement retrouvés dans les fichiers informatiques des donneurs. Au moins 2 patients ont fait un don peu de temps avant l'apparition des symptômes de la maladie.

Du fait de la faible spécificité de la question sur les antécédents de dons de sang et de l'absence totale d'information sur sa sensibilité, il est impossible de faire une analyse épidémiologique pertinente de ces données.

III.1.3 Conclusion sur les données épidémiologiques

Le nombre de cas annuels de MCJ sporadique est stable et homogène depuis plusieurs années, pour les pays qui ont mis en place un dispositif de surveillance. Aucune donnée épidémiologique n'a permis à ce jour d'établir un lien entre l'apparition d'une MCJ sporadique et un antécédent de transfusion.

III.2 Distribution tissulaire de l'infectiosité/ PrPres

Comme mentionné en II.2, la classification OMS 2005-2006 permet d'identifier trois catégories de tissus/organes et fluides biologiques en fonction du niveau d'infectiosité (bioessai) ou de détection de PrPres, à la fois pour les ESST humaines (vMCJ et autre ESST) et animale (BSE et tremblante) et ceci indépendamment de la phase d'évolution de la maladie [24].

- Pour la catégorie IA qui correspond aux tissus hautement infectieux, la distribution de la MCJ sporadique est superposable à celle de la vMCJ.
- Pour la catégorie IB qui correspond aux tissus de plus faible infectiosité, il est à noter une distribution moins large de la MCJ sporadique. Ainsi, pour le sang, qui fait partie de cette catégorie, la PrPres a été détectée plus rarement dans les tissus lymphoïdes des patients atteints de MCJ sporadique [25].
- La catégorie IC correspond aux tissus pour lesquels la recherche d'infectiosité ou de PrPres a été entreprise avec des résultats négatifs.

La mise en évidence de PrPres hors du SNC de plusieurs patients atteints de MCJ sporadique pose la question de la possibilité de sous-populations de patients ayant une hétérogénéité de présentation de l'agent. En effet, l'étude de Glatzel et al. décrit une positivité dans le système lymphoïde chez un quart des 35 cas de MCJ sporadique inclus dans l'étude, et dans le muscle squelettique chez certains d'entre eux [25]. Ces données mettent en évidence une répartition tissulaire plus large de l'infectiosité chez certains patients atteints de MCJ sporadique, par rapport à ce qui était initialement décrit et en comparaison avec l'agent de la vMCJ pour lequel la distribution tissulaire périphérique est connue comme étant plus large. Cela pourrait permettre d'envisager la présence d'une infectiosité sanguine à un moment de la phase d'incubation de la MCJ sporadique. Cependant aucun élément disponible, et notamment aucun cas de transmission, ne suggère que ce niveau d'infectiosité soit suffisant pour transmettre l'infection.

En conclusion, il y a peu de données nouvelles sur la distribution tissulaire de l'agent de la MCJ sporadique, ce qui permet de maintenir la notion d'une distribution plus restreinte que dans le cas de la vMCJ.

III.3 Transmissibilité

III.3.1 *Transmissibilité par le sang*

III.3.1.1 Transmission de l'infectiosité sanguine

Pour mémoire, le tableau récapitulatif des différents essais d'infectiosité (bioessais, par infection, donneur, inoculum, voies) publié par Brown et al en 2005, figure en **annexe 3**.

En ce qui concerne la MCJ sporadique, aucun modèle expérimental n'a pu mettre en évidence l'agent infectieux dans le sang de sujets atteints de cette forme de la maladie ou d'animaux infectés expérimentalement, aussi bien par voies IV ou IC.

Les travaux de Houston ont montré la possibilité d'une transmission de la maladie naturelle du mouton (treiblante) par voie sanguine à des moutons génétiquement susceptibles. Les résultats intérimaires publiés en 2002 pour la treiblante, décrivant un taux de transmission de 19% [29], n'ont pas fait l'objet de nouvelles publications depuis. Il semble cependant que de nouveaux cas de treiblante soient apparus dans la colonie des animaux ayant reçu les produits sanguins, portant le taux de transmission à plus de 40% [27].

Aussi, la démonstration d'une transmission de l'infectiosité sanguine par voie IV (avec un taux de 40 %), de la treiblante en situation d'infection naturelle pose question sur la capacité de transmission des ESST naturelles par voie sanguine, notamment pour la MCJ sporadique. Ce modèle suggère que l'agent infectieux pourrait circuler dans le sang périphérique pendant une grande partie de la phase asymptomatique [29]. Toutefois, il faut rappeler la différence qui existe entre la MCJ sporadique et la treiblante en ce qui concerne la distribution de l'agent infectieux : très limitée en périphérie pour la MCJ sporadique et très largement répandue en périphérie pour la treiblante.

De plus, aucun des modèles utilisés n'a démontré de transmission d'une infectiosité sanguine dans des modèles expérimentaux de MCJ sporadique (singe/singe et homme/singe) [27].

Enfin, la présence d'une infectiosité dans le sang de sujets atteints de MCJ sporadique n'a jamais été mise en évidence de façon indiscutable, y compris en utilisant les modèles animaux les plus sensibles et les plus adaptés à la situation humaine (modèle souris transgénique qui exprime le gène de la PrP humaine).

Aussi, un ensemble de modèles expérimentaux renseignent sur la transmissibilité de l'infectiosité sanguine des ESST, mais aucun de ceux-ci ne concerne directement la MCJ sporadique.

III.3.1.2 Charge infectieuse et répartition de l'infectiosité dans les différents compartiments sanguins

Aucune donnée ne permet d'établir l'existence d'une infectiosité sanguine. Par conséquent la charge infectieuse ne peut être quantifiée dans le sang total ni dans les différents compartiments sanguins. Néanmoins, si il y avait de l'infectiosité, ce que l'on ne peut pas formellement exclure, celle-ci serait, en toute occurrence faible, voire très faible, et inférieure encore à la charge infectieuse estimée pour la vMCJ.

III.3.1.3 Infectiosité sanguine aux différents stades de l'infection

Il n'y a pas aujourd'hui d'éléments pour décrire la cinétique d'apparition de l'infectiosité sanguine au décours de l'évolution de la maladie, dans l'hypothèse où l'agent de la MCJ sporadique circulerait dans le sang.

III.3.2 Transmissibilité par les autres tissus et fluides biologiques

Les cas iatrogènes décrits dans les années 80 provoqués par des greffes de dure mère et des traitement par des hormones de croissance d'origine hypophysaire humaine ont objectivé le caractère transmissible inter-humain de la MCJ sporadique à partir des tissus du SNC et motivés l'arrêt de ces pratiques médicales. Ces différents cas sont mentionnés pour mémoire **en annexe 4** du présent rapport.

S'agissant de l'urine, les experts n'ont pas été réinterrogés spécifiquement compte tenu de la réflexion entreprise à l'EMA (cf. II.5.3).

III.3.3 Conclusion sur les données de transmissibilité

Aucun modèle expérimental n'a pu mettre en évidence l'agent infectieux dans le sang de sujets atteint de la maladie ou d'animaux infectés expérimentalement, aussi bien par voie IV que voie IC. Cependant, la question de la capacité de transmission des ESST naturelles par voie sanguine, notamment pour la MCJ sporadique, reste ouverte du fait de la démonstration d'une transmission de l'infectiosité sanguine par voie IV de la tremblante en situation d'infection naturelle, bien qu'il faille souligner la différence de répartition tissulaire de l'agent entre ces deux maladies : restreinte pour la MCJ sporadique, étendue pour la tremblante.

S'agissant des autres tissus, la transmissibilité a été démontrée avec les tissus du SNC par l'apparition de cas iatrogènes décrits dans les années 80 et provoqués par des greffes de dure mère et des traitement par des hormones de croissance d'origine hypophysaire, montrant effectivement la présence de l'agents dans les formations nerveuses. Ces cas ont motivé l'arrêt de ces pratiques médicales.

III.4 Procédé d'élimination et d'inactivation

Dans l'éventualité de la mise en évidence d'une infectiosité présente dans le sang de sujets en incubation de MCJ sporadique, il est rappelé que, comme pour l'agent de la vMCJ, les procédés de préparation des produits sanguins labiles ne comporteraient pas d'étape suffisante pour garantir son élimination. La leucoréduction du plasma ou des cellules de départ resterait une approche nécessaire, qui, même si elle n'est peut-être pas suffisante à elle seule, ne pourrait que contribuer, par la réduction de la charge infectieuse, à diminuer le risque de transmission de la MCJ par les produits sanguins labiles. De plus, les filtres à prions pourraient contribuer à sécuriser davantage les produits sanguins labiles. Le développement de ces techniques reste cependant à un stade ne permettant pas d'envisager leur utilisation en routine actuellement (cf IV.3).

Pour les MDS, les données acquises et exploitées pour la vMCJ seraient également *a priori* applicables pour la MCJ sporadique. En effet, la diversité des types d'inoculum qui ont été utilisés dans les études de validation de l'efficacité des étapes de fabrication des MDS et la concordance des résultats par type d'étape de purification sont en faveur d'une extension des conclusions acquises pour la vMCJ à l'agent de la MCJ sporadique même si celui-ci était de nature sensiblement différente de l'agent de la vMCJ.

III.5 Produits de santé : expression du niveau de risque

III.5.1 *Produits sanguins labiles*

La MCJ sporadique existe depuis longtemps, de nombreux sujets sont en permanence en incubation, mais aucun cas de transmission par transfusion n'a jamais été observé.

Des données relativement isolées mettent en évidence une distribution de la PrPres non circonscrite au SNC chez certains sujets atteints de MCJ sporadique. Toutefois, aucun élément disponible ne suggère que cette distribution tissulaire périphérique soit suffisante pour transmettre l'infection. En effet, les données expérimentales ne sont pas en faveur d'une telle transmission car aucun modèle expérimental utilisant la MCJ sporadique n'a fait la preuve d'une transmission de l'infectiosité par voie sanguine, ni même la preuve de la présence d'une telle infectiosité dans le sang des animaux contaminés expérimentalement. Seuls des modèles indirects, concernant d'autres ESST (ESB, tremblante, vMCJ), attestent de la transmission possible d'une infectiosité sanguine.

En tout état de cause, il n'y a aucune donnée sur un risque mesurable de transmission par transfusion. Aussi, si le risque existe, il est probablement très faible, non détectable jusqu'à ce jour.

En conclusion, la situation concernant la MCJ sporadique est inchangée et le niveau de risque non modifié. Les données actuelles permettent de maintenir une dichotomie entre le risque de transmission par transfusion associée à la vMCJ, risque qualifié maintenant de probable et le risque associé à la MCJ sporadique qui demeure théorique.

Ce contexte ne justifie pas la mise en œuvre de nouvelles mesures de réduction du risque de transmission de la MCJ sporadique.

III.5.2 *Médicaments Dérivés du Sang*

III.5.2.1 Niveaux de risque résiduel pour les différents MDS : calculs a priori

Aucun élément ne permet d'établir l'existence d'une infectiosité présente dans le sang et transmissible par voie intraveineuse pour la MCJ sporadique. De plus, aucun cas de transmission de MCJ sporadique, ni d'ailleurs de vMCJ n'a été décrit avec les MDS, pour lesquels il existe des étapes d'élimination ayant été validées pour leur contribution à réduire la charge infectieuse potentiellement présente dans le plasma de départ.

Pour l'essentiel, le principe de calcul effectué en 2000 pour la vMCJ serait valide pour la MCJ sporadique et conduirait à des niveaux de risque du même ordre de grandeur, si ce n'est qu'ils seraient encore plus théoriques, en l'absence de tout élément établissant la présence d'une infectiosité sanguine transmissible de la MCJ sporadique, à la différence de la vMCJ et d'un niveau d'infectiosité potentielle dans le sang, en toute occurrence, inférieure à celui de la vMCJ.

En conséquence, il n'est pas apparu opportun de présenter des calculs détaillés.

Il est à noter que le nombre de cas de MCJ sporadique étant un peu plus élevé que celui de la vMCJ, il faudrait notamment pour les calculs, s'assurer que l'estimation du nombre de dons de sujets en incubation de MCJ sporadique pouvant être introduit dans un pool de PPF n'excède pas un, hypothèse retenue pour le risque vMCJ. Toutefois, en retenant une valeur supérieure à un don, cela ne changerait pas significativement les résultats des calculs.

III.5.2.2 Calculs à posteriori d'une alerte MCJ sporadique : cas des excipients et adjuvants de fabrication

En situation d'alerte impliquant des excipients et adjuvants de fabrication, il semble cohérent d'appliquer de même, l'analyse de risque conduite pour la vMCJ à la situation de la MCJ sporadique. En effet, cette analyse ne repose pas sur une estimation de la fréquence des dons provenant de sujets en incubation de MCJ sporadique ou de vMCJ mais d'une situation donnée où il a été identifié que le don provient effectivement d'un sujet atteint. Dans ce contexte, les mesures proposées devraient être analogues afin de garantir la cohérence des décisions.

III.5.3 **Médicaments extraits de l'urine**

Ce point n'a pas été abordé compte tenu de la réflexion en cours à l'EMA.

III.5.4 **Greffons**

Mesures de réduction du risque :

Comme pour les donneurs de sang, la sélection clinique des donneurs de greffons prend en compte les risques d'antécédents familiaux ou personnels d'ESST.

Informations post-don relatives à des têtes fémorales :

Dans le cadre de la biovigilance, trois incidents relatifs à des têtes fémorales prélevées en phase d'incubation de la MCJ sporadique chez des donneurs (2 cas certains et 1 cas probable) ont été signalés.

- Le premier incident survenu en 2003 a concerné un donneur âgé de 75 ans au moment du don, qui a développé la maladie 5 mois après le don. La tête fémorale avait subi un traitement de viro-atténuation par l'hypochlorite de sodium au sein d'un lot de 96 têtes fémorales. Le greffon en question n'avait pas été implanté et a fait l'objet d'un rappel. De même, les autres greffons non implantés qui avaient été traités conjointement dans le bain d'hypochlorite ont été rappelés par précaution du fait que le risque de contamination croisée ne pouvait pas être écarté. Pour les greffons implantés, une analyse de risque a été réalisée pour les sujets ayant reçu une tête fémorale issue de ce lot de traitement. Elle a pris en compte l'infectiosité de l'os, la revue détaillée du procédé de viro-atténuation, le contrôle de la concentration en chlore actif dans le bain de traitement des 96 têtes fémorales au bout de deux heures, la validation des tests de pénétration et de diffusion du solvant aqueux dans le tissu osseux.

Les données disponibles ont permis de conclure à un risque très faible de transmission de la MCJ ne justifiant pas la l'explantation des greffons osseux, avec tous les risques opératoires et infectieux que cela comportait.

- Le second incident survenu en 2005 a concerné un donneur de 73 ans au moment du don de tête fémorale qui a développé la maladie 43 mois après le don.
- Le troisième incident survenu en 2006 a concerné un donneur de 77 ans au moment du don de tête fémorale qui a développé la maladie 26 mois après le don.

Pour ces deux derniers incidents, il s'agissait de greffons cryo-conservés à -80°C, (absence de risque de contamination croisée avec d'autres greffons) qui avaient été implantés. Aucun autre tissu n'avait été prélevé chez ces deux donneurs. Les prescripteurs ont été prévenus mais pas les patients greffés.

Il faut noter que ces cas de MCJ sporadique chez des donneurs de greffons ont été recueillis de manière fortuite. De plus, il n'existait pas de directive quant à l'information à délivrer aux patients, aux greffeurs,

aux banques de tissus dans les situations décrites plus haut. Par défaut, la circulaire DGS d'avril 1998 [47], portant notamment sur l'information des prescripteurs de produits sanguins et des transfusés a été utilisée dans cette situation.

Aussi, l'avis des experts a été sollicité pour proposer une démarche formelle, dans l'éventualité où des nouveaux cas de donneurs de greffons, développant une MCJ sporadique soient détectés.

Il en ressort que l'os est classé en catégorie IC de l'OMS (**annexe 2**) ; tissus sans infectiosité ou PrP pathologique détectable. Dès lors, la situation est de celle d'un risque théorique. Toutefois, les greffons non encore utilisés ne devraient, par précaution, pas être utilisés. De plus, l'avis du CCNE pourrait être requis lorsque les tissus ont été implantés.

IV. PERSPECTIVES

Le présent chapitre vise à lister les éléments scientifiques ou les démarches prospectives nouvellement initiées qui pourraient à terme contribuer à actualiser l'analyse de risque, que ce soit pour la vMCJ ou la MCJ sporadique.

IV.1 Epidémiologie

IV.1.1 ***Souches atypiques d'ESB***

Dans ce contexte de maîtrise d'un risque ESB devenu aujourd'hui très faible en France, voire en Europe et dans la majorité des pays exportateurs de produits bovins, la seule incertitude tient aux cas associés à des souches atypiques d'ESB dont les caractéristiques biochimiques et la pathogénèse lors de la transmission à l'animal de laboratoire différent de celles de l'ESB classique [48-50]. Ce risque ne concerne cependant qu'un nombre limité de cas identifiés au cours du dépistage systématique des bovins. Le manque de recul sur le plan épidémiologique et sur la biologie de ces souches ne permet pas de mesurer un risque pour l'Homme, si toutefois il existe. A ce jour, les données épidémiologiques concernant les ESST humaines n'évoquent pas l'apparition d'un nouveau risque en liaison avec ces souches atypiques.

IV.1.2 ***Projection du nombre de cas de vMCJ et porteurs asymptomatiques***

Dans la mesure où ces projections font partie intégrante du calcul de risque transfusionnel, toutes les données nouvelles qui pourraient réviser à la hausse, ou à la baisse, les estimations retenues, devront être prises en compte dans une future évaluation. L'éventualité d'un réservoir de porteurs asymptomatiques constitué par des sujets d'autres génotypes que Met-Met, devra également continuer à prise en compte.

IV.2 Tests de diagnostic et de dépistage

Les tests de diagnostic *ante-mortem* actuellement en développement reposent sur la mise en évidence de PrP pathologique, essentiellement dans le sang. Toutefois, le développement de ces tests se heurte à plusieurs difficultés et notamment la concentration circulante de l'agent à détecter et la connaissance de sa nature exacte. En effet, si elle est présente dans le sang, *a fortiori*, en phase pré-symptomatique, sa concentration est très inférieure à celle, présente dans les tissus atteints en phase clinique de la maladie. De plus, circulant sous forme soluble, elle présenterait une conformation et une résistance à la protéinase K distinctes de la forme extraite du SNC.

Aussi, les principes des différents tests reposent sur des techniques de concentration de la PrP pathologique, afin d'augmenter son signal permettant sa détection par des techniques biochimiques.

Six tests sont actuellement en développement [24] :

- Un premier test utilise un ligand polypeptidique capable de détecter la PrP pathologique sans traitement préalable par la protéinase K. Les résultats préliminaires sont limités à des expérimentations sur des échantillons prélevés à des stades cliniques de la maladie animale (moutons et hamster infectés par une souche de tremblante, bovins infectés par une souche d'ESB, singes et souris infectés par une souche humaine de MCJ) ou de la maladie humaine (14 sujets atteints de MCJ sporadique).
- Un second test repose sur une technique de concentration des oligomères solubles de PrP pathologique dans le plasma suivi d'un traitement par la protéinase K, d'une précipitation à la

streptomycine puis d'une centrifugation. Après dénaturation, la PrP restante est détectée par une technique ELISA sandwich par capture des agrégats de PrP à l'aide de molécules de calix-arènes et révélation par des anticorps anti-PrP. Dans les études préliminaires, la PrP pathologique a été détectée dans des échantillons de plasma de sujets atteints de MCJ sporadique. Ces résultats n'ont pas été reproduits avec des échantillons de sang surchargés expérimentalement par une souche d'ESST humaine.

- Un troisième test utilise des billes magnétiques recouvertes d'un peptide pour la capture de la PrP pathologique potentiellement présente dans le plasma, ceci sans dénaturation préalable par la protéinase K. Après dissociation de la liaison avec les billes magnétiques, le signal de PrP est révélé par une technique ELISA sandwich. La sensibilité du test a été déterminée à partir d'échantillons de plasmas surchargés avec des homogénats de cerveau humain et de moutons infectés. Le test a été validé avec des échantillons de sang de moutons atteints de tremblante.
- Un quatrième test comparable dans son principe au précédent, utilise également un support magnétique recouvert d'un ligand pour la capture de la PrP potentiellement présente dans le plasma, ceci sans dénaturation préalable par la protéinase K et avec révélation du signal par une technique ELISA. Ce test a été éprouvé avec des échantillons de plasma surchargés avec des extraits de rate prélevée chez des sujets atteints de vMCJ. Cette technique a également été testée avec des échantillons de plasma de moutons atteints de tremblante.
- Un cinquième test utilise un anticorps (IgM 15B3) dirigé spécifiquement contre la PrP pathologique en vue de sa capture et un second anticorps anti-PrP pour révéler le signal. La PrP pathologique a été détectée dans des échantillons de cerveau et de plasma de moutons atteints de tremblante.
- Enfin, une technique développée par C. Soto consiste à amplifier le signal de la PrP en catalysant *in vitro* la conversion de PrP normale en PrP pathologique (PMCA pour Protein Misfolding Cyclic Amplification) et en sonicant successivement les agrégats obtenus. Comparé à un immunoblot, il est revendiqué qu'un cycle d'amplification permettrait de multiplier par 2500 le seuil de détection pour un même échantillon. Cette technique a permis la détection de PrP pathologique dans le sang de la majorité des hamsters infectés expérimentalement par une souche de tremblante, au bout de 20 jours après inoculation par voie intra-péritonéale et chez des animaux cliniquement atteints. Cette technique a pu être reproduite dans d'autres laboratoires mais n'a pas encore été développée pour la recherche de PrP pathologique humaine [36].

En conclusion, compte tenu d'une part, des données actuellement disponibles sur l'état de développement de ces tests de détection/dépistage, et d'autre part, des données présentées sur le niveau d'infectiosité circulant dans le sang, il semble qu'un saut technologique soit encore nécessaire avant qu'un de ces tests ne puisse être envisagé pour l'usage clinique, notamment dans une finalité de qualification biologique des dons de sang.

L'un des points limitant le développement de ces tests est l'accessibilité à des échantillons de sang total humain de patients atteints de MCJ en tant que témoins positifs. De plus, il n'existe pas de panel de référence d'échantillons de sang d'origine humaine ou animale disponibles pour la validation des performances des tests (échantillons négatifs, positifs, de titres croissants, classiquement utilisés dans les procédures de validation des tests de diagnostic ou dépistage). Une procédure renforcée doit être envisagée en vue de l'obtention du marquage CE pour ce type de test.

Enfin, si ces tests devaient être utilisés à des fins de dépistage, il serait nécessaire auparavant d'évaluer la valeur prédictive positive et négative et, en l'absence de traitement en cas de découverte de l'infection, d'envisager les nombreuses questions d'ordre éthique que poseraient leur utilisation dans la population générale, et en particulier dans une finalité de qualification biologique des dons de sang. Il est rappelé qu'en l'attente, les mesures d'exclusion des donneurs au regard des facteurs de risque restent la mesure la plus appropriée.

IV.3 Filtres à prions

Les données sur le développement de filtres à prions sont encore préliminaires. Ces filtres pourraient notamment présenter un intérêt pour les produits sanguins labiles, en réduisant la charge infectieuse initiale. En effet, ces produits ne font l'objet d'aucune étape d'élimination, mis à part la leucoréduction, entre la collecte et la transfusion. Une veille doit être maintenue sur les éventuelles avancées technologiques dans ce domaine.

IV.4 Suivi des receveurs et croisement de données

IV.4.1 *Produits sanguins*

IV.4.1.1 vMCJ

Le suivi initialement mis en place et décrit au paragraphe II.1.2, présentait certaines limites.

En effet, pour les receveurs qui étaient vivants au moment de l'enquête de traçabilité, on ignorait la proportion de ceux qui avaient été réellement convoqués par leur médecin transfuseur en 2005, car deux receveurs seulement avaient contacté la cellule nationale de référence des MCJ. De plus, la cellule ne disposait pas des coordonnées des receveurs, ce qui ne permettait pas un suivi actif de ces derniers.

Pour les receveurs décédés au moment de l'enquête de traçabilité, la date du décès était parfois inconnue, et la cause du décès n'était jamais connue.

Face à ce constat, l'unité INSERM 708 et la cellule nationale de référence des MCJ vont mettre en place un suivi de cohorte i) rétrospectif des receveurs identifiés aux cours des trois enquêtes de traçabilité et ii) prospectif en cas de nouvelle identification d'un donneur atteint de vMCJ.

Les 12 receveurs encore vivants seront contactés via leur médecin traitant. La procédure de suivi qui leur sera proposée n'est pas encore complètement finalisée et, quelle qu'elle soit, devra recueillir l'avis d'un comité d'éthique. En cas de refus d'un des receveurs, la commune de naissance sera identifiée afin de pouvoir connaître, lorsque des bilans périodiques sur la cohorte seront établis, le statut vital du receveur et, le cas échéant, la date de son décès.

Pour les receveurs décédés à la date de mise en place de la cohorte ou au cours du suivi, la cause sera recherchée à partir des dossiers médicaux des établissements de soin ou par interrogation du Cepi-DC.

Pour entreprendre ce suivi, une autorisation de la CNIL est nécessaire ainsi qu'une communication à l'INSERM U708 et à la Cellule nationale des MCJ de données nominatives sur le receveur par l'EFS et le CTSA.

Compte tenu de l'estimation du risque, ce suivi concernera les receveurs de PSL associés aux donneurs atteints de vMCJ. Enfin, les patients traités par les MDS ne sont pas concernés.

IV.4.1.2 MCJ sporadique

Il n'est pour l'heure pas prévu de suivi pour les receveurs de PSL issus d'un donneur atteint de MCJ sporadique. Les patients traités par les MDS ne sont pas non plus concernés.

Les données épidémiologiques montrent que si le niveau de risque s'est déplacé pour la vMCJ (cas transfusionnels anglais dûment identifiés et confirmés), ce n'est pas le cas pour le MCJ sporadique. Toutefois, les données expérimentales pourraient inciter à mettre en place une évaluation épidémiologique du risque transfusionnel de la MCJ sporadique. Cette évaluation peut être abordée avec différentes méthodologies. Un projet scientifique de type suivi de cohorte pourrait être envisagé, non pas dans un contexte de mesures de santé publique, mais pour acquérir des connaissances de manière à quantifier le risque, s'il existe. Toutefois un tel suivi de cohorte des receveurs de PSL issus de dons de sujets atteints d'une MCJ sporadique suppose d'informer les receveurs ce qui n'est pas sans poser des questions d'ordre éthique difficiles. Compte-tenu de la faiblesse du risque, si tant est qu'il existe, un tel projet n'est concevable qu'au niveau européen.

En l'absence d'une telle étude, il pourrait à *minima* être effectuée une confrontation entre les données rétrospectives de l'EFS et du CTSA sur les receveurs concernés et les données relatives aux cas de MCJ sporadique enregistrés par le Réseau national de surveillance.

IV.4.2 Greffons

Il n'est pas certain que les informations post-don recueillies par l'intermédiaire de la biovigilance (cf. III.5.4) soient exhaustives. En effet, il n'est pas systématiquement prévu que le neurologue recueille une information sur un éventuel don de tissus, d'organes ou de cellules dans la déclaration obligatoire de la maladie. La recherche systématique porte uniquement sur les antécédents de don de sang ou de transfusion.

D'un point de vue prospectif, il serait utile de comparer la liste des donneurs de greffons avec celle des patients ayant déclaré une MCJ sporadique. Cette démarche devrait *a fortiori* s'initier pour les 23 cas de vMCJ, afin de confirmer que ceux-ci n'ont pas été donneur de tissus ou de greffons.

REFERENCES

1. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés - Recommandations - Décembre 2000*. 2000.
2. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000 - Février 2002*. 2002.
3. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000 - Mars 2003*. 2003.
4. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé et par les tissus et fluides d'origine humaine - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000 - Février 2004*. 2004.
5. Afssaps, *Evaluation du risque de transmission de l'agent de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses composants - Réunion du groupe d'experts du 16 novembre 2004 - Février 2005*. 2005.
6. Donnelly, C.A., et al., *Extending backcalculation to analyse BSE data*. Stat Methods Med Res, 2003. **12**(3): p. 177-90.
7. *HPA press statement 18 january 2007*. 2007.
8. Llewelyn, C.A., et al., *Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion*. Lancet, 2004. **363**(9407): p. 417-21.
9. Peden, A.H., et al., *Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient*. Lancet, 2004. **364**(9433): p. 527-9.
10. Wroe, S.J., et al., *Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report*. Lancet, 2006. **368**(9552): p. 2061-7.
11. Hewitt, P.E., et al., *Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study*. Vox Sang, 2006. **91**(3): p. 221-30.
12. Joiner, S., et al., *High levels of disease related prion protein in the ileum in variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Gut, 2005. **54**(10): p. 1506-8.
13. Wadsworth, J.D., et al., *Prion infectivity in vCJD rectum*. Gut, 2006.
14. Peden, A.H., et al., *Detection and localization of PrPSc in the skeletal muscle of patients with variant, iatrogenic, and sporadic forms of Creutzfeldt-Jakob disease*. Am J Pathol, 2006. **168**(3): p. 927-35.
15. Herzog, C., et al., *PrPTSE distribution in a primate model of variant, sporadic, and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease*. J Virol, 2005. **79**(22): p. 14339-45.
16. Herzog, C., et al., *Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection*. Lancet, 2004. **363**(9407): p. 422-8.
17. Lasmezas, C.I., et al., *Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates*. Lancet, 2005. **365**(9461): p. 781-3.
18. Bruce, M.E., et al., *Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues*. Lancet, 2001. **358**(9277): p. 208-9.
19. Head, M.W., et al., *Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study*. Am J Pathol, 2004. **164**(1): p. 143-53.

20. Hilton, D.A., et al., *Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples*. *Bmj*, 2002. **325**(7365): p. 633-4.
21. Hilton, D.A., et al., *Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples*. *J Pathol*, 2004. **203**(3): p. 733-9.
22. Koperek, O., et al., *Disease-associated prion protein in vessel walls*. *Am J Pathol*, 2002. **161**(6): p. 1979-84.
23. Wadsworth, J.D., et al., *Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay*. *Lancet*, 2001. **358**(9277): p. 171-80.
24. WHO, *WHO guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies*. WHO press, 2006.
25. Glatzel, M., et al., *Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(19): p. 1812-20.
26. *Circulaire N°DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soin en vue de réduire les risque de transmission d'agents tranmissibles non conventionnels*. 2001.
27. Brown, P., *Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy*. *Vox Sang*, 2005. **89**(2): p. 63-70.
28. Houston, F., et al., *Transmission of BSE by blood transfusion in sheep*. *Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 999-1000.
29. Hunter, N., et al., *Transmission of prion diseases by blood transfusion*. *J Gen Virol*, 2002. **83**(Pt 11): p. 2897-905.
30. Siso, S., et al., *The neuropathologic phenotype of experimental ovine BSE is maintained after blood transfusion*. *Blood*, 2006. **108**(2): p. 745-8.
31. Cervenakova, L., et al., *Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy*. *Transfusion*, 2003. **43**(12): p. 1687-94.
32. Holada, K., et al., *Scrapie infectivity in hamster blood is not associated with platelets*. *J Virol*, 2002. **76**(9): p. 4649-50.
33. Gregori, L., et al., *Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood*. *Lancet*, 2004. **364**(9433): p. 529-31.
34. Bons, N., et al., *Brain and buffy coat transmission of bovine spongiform encephalopathy to the primate *Microcebus murinus**. *Transfusion*, 2002. **42**(5): p. 513-6.
35. Gregori, L., et al., *Reduction in infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins*. *Lancet*, 2006. **368**(9554): p. 2226-30.
36. Castilla, J., P. Saa, and C. Soto, *Detection of prions in blood*. *Nat Med*, 2005. **11**(9): p. 982-5.
37. Saa, P., J. Castilla, and C. Soto, *Presymptomatic detection of prions in blood*. *Science*, 2006. **313**(5783): p. 92-4.
38. Flan, B. and S. Arrabal, *Manufacture of plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission: precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal*. *Transfus Clin Biol*, 2007. **14**(1): p. 51-62.
39. Ghani, A.C., et al., *Predicted vCJD mortality in Great Britain*. *Nature*, 2000. **406**(6796): p. 583-4.
40. Valleron, A.J., et al., *Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom*. *Science*, 2001. **294**(5547): p. 1726-8.
41. Ghani, A.C., *Commentary: Predicting the unpredictable: the future incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease*. *Int J Epidemiol*, 2003. **32**(5): p. 792-3.

42. Chadeau-Hyam, M. and A. Alperovitch, *Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(1): p. 46-52.
43. Valleron, A.J., et al., *Can a second wave of new variant of the CJD be discarded in absence of observation of clinical non Met-Met cases?* Rev Epidemiol Sante Publique, 2006. **54**(2): p. 111-5.
44. Clarke, P. and A. Ghani, *Projections of the future course of the primary vCJD epidemic in the UK: inclusion of subclinical infection and the possibility of wider genetic susceptibility*. J. R. Soc. Interface, 2005. **2**: p. 19-31.
45. Supervie, V. and D. Costagliola, *The unrecognised French BSE epidemic*. Vet Res, 2004. **35**(3): p. 349-62.
46. Clarke, P., R.G. Will, and A.C. Ghani, *Is there the potential for an epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease via blood transfusion in the UK?* J R Soc Interface, 2007. **4**(15): p. 675-84.
47. N°98/931, C., *Circulaire N°98/931 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins*. 1998.
48. Biacabe, A.G., et al., *Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases*. EMBO Rep, 2004. **5**(1): p. 110-5.
49. Buschmann, A., et al., *Atypical BSE in Germany--proof of transmissibility and biochemical characterization*. Vet Microbiol, 2006. **117**(2-4): p. 103-16.
50. Casalone, C., et al., *Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(9): p. 3065-70.

LEXIQUE

CPA : Concentrés plaquettaires d'aphérèse

CP : Concentrés de Plaquettes

CTSA : Centre de Transfusion Sanguine des Armées

DGS : Direction Générale de la Santé

DM : Dispositifs Médicaux

EFS : Etablissement Français du Sang

EMA : European Medicinal Evaluation Agency

ESB : Encéphalopathie Spongiforme Bovine

ESST : Encéphalopathie Subaiguës Spongiformes Transmissibles

CGR : Concentrés de globules rouges

GSS : Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

Leucoréduction : Opération qui consiste à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes d'un produit sanguin labile. Pour des raisons techniques, cette soustraction est le plus souvent incomplète ; dans ce cas, le terme de leucoréduction est préférable au terme de déleucocytation.

MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob (formes sporadiques, iatrogènes, familiales)

MCPS : Mélange de Concentrés de Plaquettes Standards

MDS : Médicaments Dérivés du Sang

PFC : Plasma Frais Congelé

PPF : Plasma Pour Fractionnement

PrPres : Forme anormale de la protéine naturelle PrP

PSL : Produits Sanguins Labiles

RNS-MCJ : Réseau national de surveillance de la MCJ

SNC : Système Nerveux Central

vMCJ : Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob

ANNEXE 1 :

RAPPEL DES MESURES PRISES DEPUIS 1992

Prévention de la transmission de la MCJ par les produits sanguins

1992	Contre-indications au don des donneurs à risque de MCJ : <ul style="list-style-type: none">- Antécédents familiaux de maladie neurodégénératives- Interventions neurochirurgicales- Traitement par hormone de croissances extractives d'origine humaine hypophysaire- Greffe avec des tissus du SNC
1997	Exclusion définitive des donneurs antérieurement transfusés
1998	Généralisation de la leucoréduction des PSL cellulaires (limite : $\leq 10^6$ leucocytes résiduels/ unité de PSL)
2001(janvier)	Exclusion des donneurs ayant séjourné plus d'un an cumulé au Royaume-Uni entre 1980 et 1996
Depuis 2001	Amélioration des procédés de préparation des MDS mis à disposition par le LFB
2001 (avril)	Extension de la leucoréduction au plasma thérapeutique ou pour fractionnement (limite : $\leq 10^6$ leucocytes résiduels / litre de plasma)
2002-2003	Révision des recommandations sur l'utilisation des PSL : août 2002 pour le plasma et les CGR, juin 2003 pour les CP et les concentrés de granulocytes
2003	Modification de la norme de leucoréduction des plasmas homologues à usage thérapeutique (limites $\leq 10^4$ leucocytes résiduels / litre de plasma)
2003	Réduction de la quantité de plasma dans les PSL cellulaires par la mise à disposition de solution additive de conservation

Mesures prises en cas de MCJ chez un donneur de sang

1994	<i>Retrait des produits sanguins</i> Retrait des MDS (et le cas échéant des PSL) non encore consommés au motif d'un risque MCJ (facteur de risque identifié a posteriori chez un donneur, cas déclarés)
1995	<i>Arrêt du retrait des lots de MDS en cas de facteur de risque MCJ détecté a posteriori d'un don chez un donneur, mais maintien de la mesure pour les cas déclarés</i>
Mars 2001	<i>Gestion du risque nosocomial</i> Les receveurs de PSL issus de sang prélevé chez un donneur atteint de vMCJ sont classés dans une catégorie analogue à celle des patients présentant des facteurs de risque individuel d'ESST classique. Des procédures de destruction et nettoyage du matériel utilisé chez ces patients sont mises en œuvre (33).
Février 2005	<i>Informations nominatives des personnes exposées</i> <ul style="list-style-type: none">- Les receveurs de PSL sont informés individuellement par leur médecin lorsque le donneur est atteint de vMCJ. Dans cette situation, ils sont exclus du don d'organes, de tissus ou de cellules.- Les patients hémophiles ayant reçu un MDS dans la fabrication duquel est intervenu un don prélevé chez un donneur atteint de vMCJ sont informés nominativement. Cette information est justifiée par le fait qu'ils peuvent exercer un choix thérapeutique, entre l'origine plasmatique ou recombinante des fractions anti-hémophiliques, et non par le niveau de risque.

ANNEXE 2 :

CLASSIFICATION OMS 2006 DE L'INFECTIOSITE DES TISSUS ET FLUIDES BIOLOGIQUES

Source : WHO guidelines on tissue infectivity in TSE (2006)

Table IA: High-infectivity tissues

CNS tissues that attain a high titre of infectivity in the later stages of TSE and certain tissues anatomically associated with the CNS								
Tissues	Human TSEs				Cattle		Sheep & goats	
	vCJD		Other TSEs		BSE		Scrapie	
	Infectivity ¹	PrP ^{TSE}	Infectivity ¹	PrP ^{TSE}	Infectivity ¹	PrP ^{TSE}	Infectivity ¹	PrP ^{TSE}
Brain	+	+	+	+	+	+	+	+
Spinal cord	+	+	+	+	+	+	+	+
Retina	NT	+	+	+	+	NT	NT	+
Optic nerve ²	NT	+	NT	+	+	NT	NT	+
Spinal ganglia	+	+	NT	+	+	NT	NT	+
Trigeminal ganglia	+	+	NT	+	+	NT	NT	+
Pituitary gland ³	NT	+	+	+	-	NT	+	NT
Dura mater ³	NT	-	+	-	NT	NT	NT	NT

Table IB: Lower-infectivity tissues

Peripheral tissues that have tested positive for infectivity and/or PrP ^{Sc} in at least one form of TSE								
Tissues	Human TSEs				Cattle		Sheep & goats	
	vCJD		Other TSEs		BSE		Scrapie	
	Infectivity	PrP ^{Sc}	Infectivity	PrP ^{Sc}	Infectivity	PrP ^{Sc}	Infectivity	PrP ^{Sc}
Peripheral Nervous system								
Peripheral nerves	+	+	(-)	+	+	+	+	+
Enteric plexuses ^a	NT	+	NT	(-)	NT	+	NT	+
Lymphoreticular tissues								
Spleen	+	+	+	+	-	-	+	+
Lymph nodes	+	+	+	-	-	-	+	+
Tonsil	+	+	NT	-	+	-	+	+
Nictitating membrane	NA	NA	NA	NA	+	-	NT	+
Thymus	NT	+	NT	-	-	NT	+	NT
Alimentary tract								
Esophagus	NT	-	NT	-	-	NT	NT	+
Fore-stomach ^a (ruminants only)	NA	NA	NA	NA	-	NT	NT	+
Stomach/abomasum ^b	NT	-	NT	NT	-	NT	NT	+
Duodenum	NT	-	NT	NT	-	NT	NT	+
Jejunum ^c	NT	+	NT	-	-	NT	NT	+
Ileum ^d	NT	+	NT	-	+	+	+	+
Appendix	-	+	NT	-	NA	NA	NA	NA
Large intestine ^e	+	+	NT	-	-	NT	+	+
Reproductive tissues								
Placenta ^f	NT	-	(+)	-	-	NT	+	+
Other tissues								
Lung	NT	-	+	-	-	NT	-	-
Liver	NT	-	+	-	-	NT	+	NT
Kidney	NT	-	+	-	-	-	-	-
Adrenal	NT	+	-	-	NT	NT	+	NT
Pancreas	NT	-	NT	-	-	NT	+	NT
Bone marrow	-	-	(-)	-	(+)	NT	+	NT
Skeletal muscle ^g	NT	+	(-)	+	(+)	NT	-	+
Tongue ^h	NT	-	NT	-	-	NT	NT	+
Blood vessels	NT	+	NT	+	-	NT	NT	+
Nasal mucosa ⁱ	NT	NT	NT	+	-	NT	+	+
Salivary gland	NT	-	NT	NT	-	NT	+	NT
Cornea ^j	NT	-	+	-	NT	NT	NT	NT
Body fluids								
CSF	-	-	+	-	-	NT	+	NT
Blood ^k	+	?	-	?	-	?	+	?

WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies

Table IC: Tissues with no detected infectivity or PrP^{TSE}

Tissues	Human TSEs				Cattle		Sheep & goats	
	vCJD		Other TSEs		BSE		Scrapie	
	Infectivity	PrP ^{TSE}	Infectivity	PrP ^{TSE}	Infectivity	PrP ^{TSE}	Infectivity	PrP ^{TSE}
Reproductive tissues								
Testis	NT	-	(-)	-	-	NT	-	NT
Prostate/Epididymis/ Seminal vesicle	NT	-	(-)	-	-	NT	-	NT
Semen	NT	-	(-)	-	-	NT	NT	NT
Ovary	NT	-	NT	-	-	NT	-	NT
Uterus (non-gravid)	NT	-	NT	-	-	NT	-	NT
Placenta fluids	NT	NT	(-)	NT	-	NT	NT	NT
Fetus ¹⁴	NT	NT	NT	NT	-	NT	-	-
Embryos ¹⁴	NT	NT	NT	NT	-	NT	?	NT
Musculo-skeletal tissues								
Bone	NT	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
Heart/pericardium	NT	-	-	-	-	NT	-	NT
Tendon	NT	NT	NT	NT	-	NT	NT	NT
Other tissues								
Gingival tissue	NT	-	-	-	NT	NT	NT	NT
Dental pulp	NT	-	NT	-	NT	NT	NT	NT
Trachea	NT	-	NT	-	-	NT	NT	NT
Skin	NT	-	NT	-	-	NT	-	NT
Adipose tissue	NT	-	(-)	-	-	NT	NT	NT
Thyroid gland	NT	-	(-)	-	NT	NT	-	NT
Mammary gland/udder	NT	NT	NT	NT	-	NT	-	NT
Body fluids, secretions and excretions								
Milk ¹⁵	NT	NT	(-)	NT	-	-	-	NT
Colostrum ¹⁶	NT	NT	(-)	NT	(-)	-	-	NT
Cord blood ¹⁷	NT	NT	(-)	NT	-	NT	NT	NT
Saliva	NT	-	-	NT	NT	NT	-	NT
Sweat	NT	NT	-	NT	NT	NT	NT	NT
Tears	NT	NT	-	NT	NT	NT	NT	NT
Nasal mucus	NT	-	-	NT	NT	NT	NT	NT
Bile	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Urine ^{16,17}	NT	NT	-	-	-	NT	NT	NT
Feces	NT	NT	-	NT	-	NT	-	NT

ANNEXE 3 :

RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENTS BIOESSAIS, PAR INFECTION, DONNEUR, INOCULUM, VOIES DEPUIS 2000

Source : Brown P, Blood infectivity, processing and screening test in TSE : Vox Sanguinis, 2005 (89) 63-70

donneur	bioessai	inoculum	voies	sujets infectés /total	référence
MCJ sporadique (modèle d'infection expérimentale)					
singe	singe	sang total	I.V.	0/4	P. Brown, 2005 données non publiées
chimpanzé	singe	leucocytes	I.C. + I.V.	0/2	
		plasma	I.C. + I.V.	0/2	
		plaquettes	I.C. + I.V.	0/2	
Homme	singe	buffy coat	I.C. + I.V.	0/2 (pools)	
		plasma	I.C. + I.V.	0/2 (pools)	
Homme	chimpanzé	buffy coat	I.C.	0/3	
VMCJ (modèle d'infection expérimentale)					
souris	souris	buffy coat	I.C.	2/2 (pools)	Cervenakova,2003
			I.V.	2/2 (pools)	
		plasma	I.C.	2/2 (pools)	
			I.V.	2/2 (pools)	
singe	singe	sang total	I.V.	0/4	P. Brown, 2005 données non publiées
Homme	singe	buffy coat	I.C. + I.V.	0/3 (pools)	
		plasma	I.C. + I.V.	0/3 (pools)	
GSS (modèle d'infection expérimentale)					
chimpanzé	singe	leucocytes	I.C. + I.V.	1/1	P. Brown, 2005 données non publiées
		plasma	I.C. + I.V.	0/1	
		plaquettes	I.C. + I.V.	0/1	
Tremblante (infection naturelle)					
mouton	mouton	sang total	I.V.	4/10	Houston 2005
		Buffy coat	I.V.	4/11	
Tremblante (modèle d'infection expérimentale)					
hamster	hamster	sang total	I.C.	21/124	Rohwer, 2000 Données non publiées
		sang total	I.V.	3/108 GroupWise.Ink	
BSE (modèle d'infection expérimentale)					
vache	souris	buffy coat	I.C. + I.P.	0/11	Wells, 2000
	vache	buffy coat	I.C.	0/4	
souris	souris	plasma	I.C.	4/48	Taylor, 2000
microcebe	microcebe	buffy coat	I.C.	1/1	Bons, 2002
mouton	mouton	sang total	I.V.	5/11	Houston, 2005
		buffy coat	I.V.	1/7	

ANNEXE 4 :

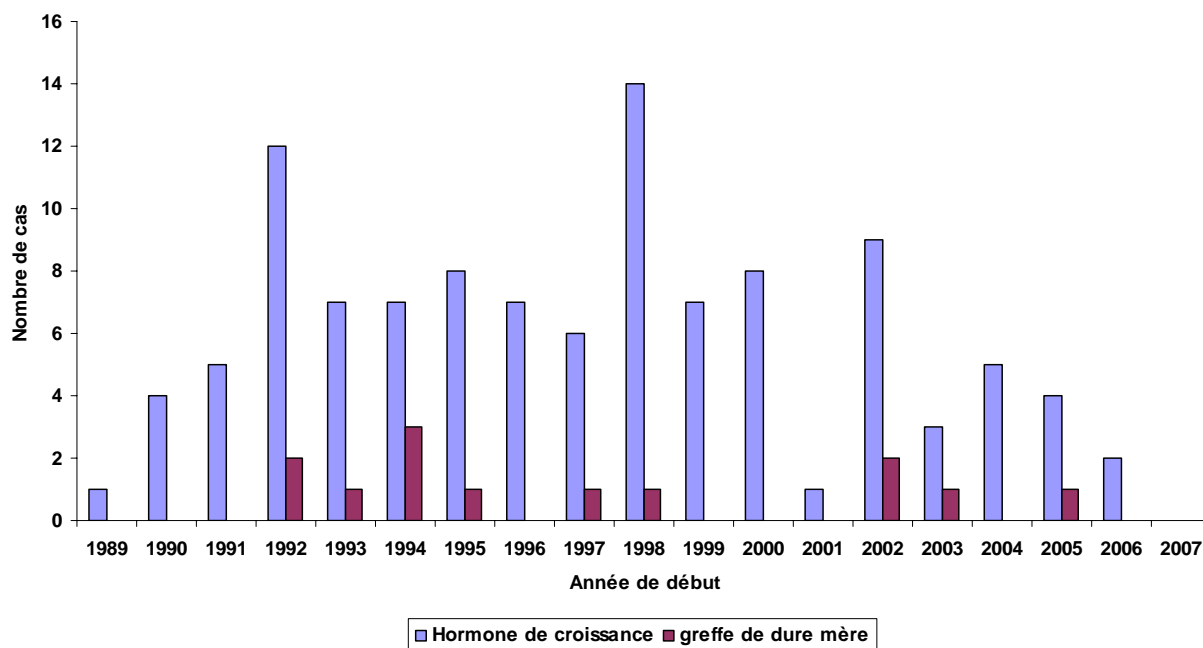
DESCRIPTION DES CAS IATROGENES EN France

Source : Cellule nationale de référence des MCJ

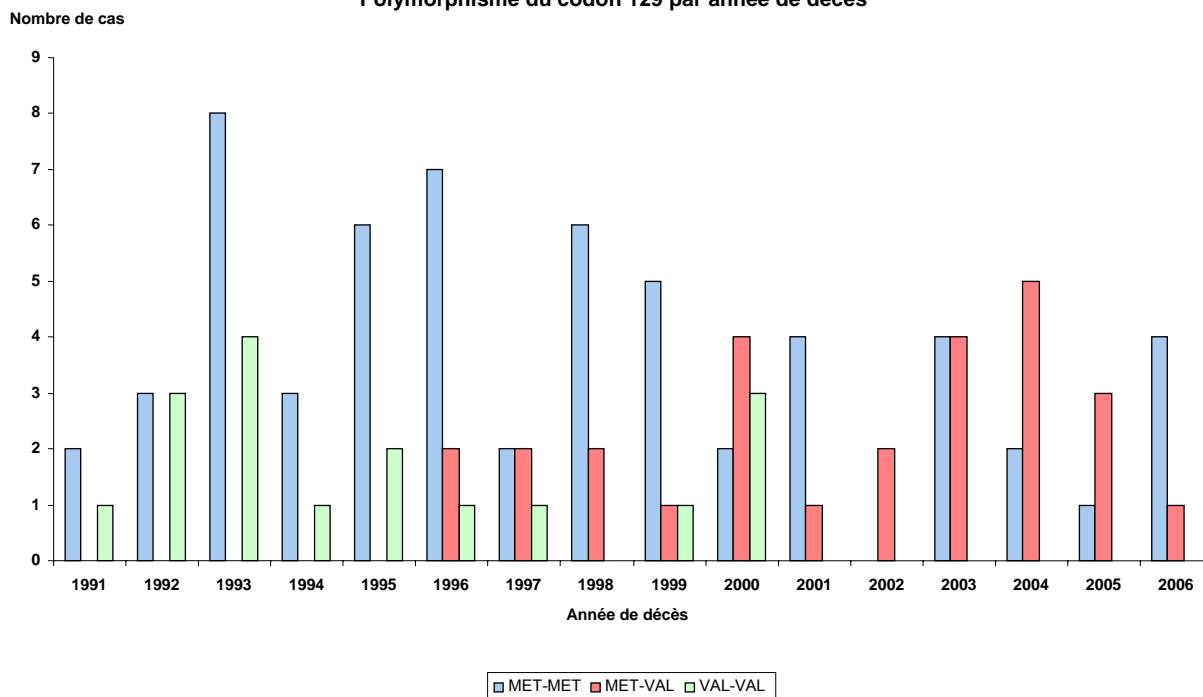
Deux sources de contamination ont été à l'origine de cas iatrogènes.

La greffe de dure mère a induit 13 cas de MCJ en France depuis 1992, mais la principale cause a été le traitement par hormone de croissance d'origine hypophysaire, avec un total de 109 cas décédés.

Evolution des cas iatrogènes en France



Polymorphisme du codon 129 par année de décès



L'incidence actuelle des cas iatrogènes provoqués par l'hormone de croissance semble en diminution sur les toutes dernières années. La période d'exposition à ce risque date de plus d'une vingtaine d'année (années 84-85).

Les cas iatrogènes provoqués par l'hormone de croissance ont eu des durées d'incubation plus ou moins longues en fonction du polymorphisme du sujet. Les premiers cas ont été identifiés chez des sujets homozygotes Met-Met au codon 129 du gène de la PrP, puis l'année suivante chez des sujets Val-Val et enfin, 5 ans plus tard la troisième vague de sujets Met-Val a débutée. Depuis six ans, il n'y a plus de cas notifiés chez des sujets Val-Val. Aussi, la durée d'incubation peut être variable selon le génotype. En revanche, le tableau clinique ne varierait pas en fonction du polymorphisme au codon 129. Les cas de Kuru amèneraient aux mêmes conclusions.

Au niveau mondial, des cas iatrogènes impliquant la greffe de dure mère et le traitement par hormone de croissance d'origine hypophysaire ont également été décrits. Le nombre de cas imputable à une greffe de dure-mère est très élevé au Japon comparativement aux autres pays. En ce qui concerne l'hormone de croissance extractive, c'est en France que leur incidence est la plus forte.

ANNEXE 5 :
PRINCIPE DES CALCULS DE RISQUE RÉSIDUEL ACTUALISÉ EN 2007
Source : Unité sécurité virale

Fréquence de dons potentiellement contaminés	1 sur 360 000 dons
Nombre de dons potentiellement contaminés par pool	au maximum 1 don
Proportion de pools potentiellement contaminés	dans une approche conservatoire, tous les pools (en réalité 1 sur 30)
Nombre d'UInf-ic par ml de sang total	20 UInf-ic
Proportion de l'infectiosité plasma / buffy-coat	50 % / 33 %
Nombre d'UInf-ic par ml de plasma déleucocyté	10 UInf-ic
Pondération de l'efficacité de la voie IV / voie IC	1 UInf-ic = 1 UInf-iv
Nombre d'UInf-iv par ml de plasma déleucocyté	10 UInf-iv
Nombre d'UInf-iv par don de 280 ml : 10 UInf-iv x 280 ml	2800 UInf-iv
Nombre d'UInf-iv par pool (au maximum un don par pool)	2800 UInf-iv
Volume minimal du pool (L)	a
Rendement d'extraction : nombre d'UI de substance active par L	b
Nombre d'UInf-iv pour 1 UI de substance active	$\frac{2800}{a \times b} = c$
Posologie annuelle maximale en substance active (UI)	d
Exposition annuelle exprimée en UInf-iv	$c \times d = 10^e$
Facteur de réduction cumulé du procédé (hypothèse basse)	10^f
Exposition pondérée par le procédé : risque résiduel mentionné dans le rapport exprimé en UInf-iv	$10^e - 10^f$

ANNEXE 6 :

NIVEAU DE RISQUE RÉSIDUEL, EN 2007, POUR LES MDS COMMERCIALISÉS EN FRANCE PAR LE LFB
Source : Unité sécurité virale

Substance active	Risque résiduel (UI) en log ₁₀
Facteur VIII	-3,21
Facteur VII	-1,65
Facteur IX	-5,51
Facteur XI	-3,04
Facteur von Willebrand	-7,18
Fibrinogène	-3,63
Fibrinogène T1 (AMM en cours)	-7,55
PPSB	-3,57
Antithrombine III	-3,43 (-1,43 en 2004)
Protéine C	-4,85
Albumine 4%	-3,25
Albumine 20%	-3,55
Alpha 1 antitrypsine	-4,81
Immunoglobulines polyvalentes (I.V.)	-6,03
Immunoglobulines anti-hépatite B (I.V.)	-2,97
Immunoglobulines anti-hépatite B (I.M.)	-7,46
Immunoglobulines anti-D	-5,79
Immunoglobulines anti-tétanos	-7,58