

RAPPORT DE SYNTHESE :
Révision des mesures de réduction du risque de transmission
des ESST par les produits sanguins

FEVRIER 2000

Rapport du groupe d'experts réuni sous l'égide de
l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
et de l'Etablissement Français du Sang

Experts :

H. Agut, A. Alperovitch, F. Barin, A.M. Couroucé, B. Danic, D. Dormont, M. Eloit, G. Folléa, C. Hannoun, F. Horaud, J. Leclerc et D. Sicard.

Pour les institutions :

Etablissement Français du Sang : G. Andreu, P. Hervé et D. Rebibo

Institut de Veille Sanitaire : I. Capek, J.C. Desenclos et J. Pillonel.

Etablissement Français des Greffes : B. Loty.

Afssaps : J.M. Alexandre, B. David, J.F. Legras, N. Ounnoughene, E. Pouchol, F. Rossi, I. Sainte-Marie, C. Saura, J.H. Trouvin, P. Zorzi-Morre.

RAPPORT DE SYNTHÈSE :
REVISION DES MESURES DE REDUCTION DU RISQUE DE TRANSMISSION
DES ESST PAR LES PRODUITS SANGUINS
FEVRIER 2000

Table des matières

Introduction	1
1- Analyse scientifique du risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins	3
1-1 Distribution périphérique du nv-MCJ.....	3
<i>1-1-1 Distribution périphérique de la PrPres dans le nv-MCJ</i>	<i>3</i>
<i>1-1-2 Présence de PrPres dans le sang et ses composants</i>	<i>4</i>
1-2 Données expérimentales sur la transmissibilité de la maladie par voie sanguine.....	5
1-3 Données épidémiologiques sur le risque de transmission des ESST par les produits sanguins.....	6
1-4 Conclusion de l'analyse scientifique du risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins.....	7
2- Analyse de l'exposition de la population des donneurs de sang à l'agent ESB	8
2-1 Mode de transmission de l'agent responsable de l'ESB à l'homme et facteurs d'exposition.....	8
<i>2-1-1 Preuves expérimentales de la transmission de l'agent ESB à l'homme.....</i>	<i>8</i>
<i>2-1-2 Epidémiologie du nv-MCJ dans le monde : évolution et facteurs de risque.....</i>	<i>8</i>
2-2 Période d'exposition de la population au danger ESB.....	9
2-3 Estimation de l'exposition de la population à l'agent de l'ESB entre 1980 et 1996	10
<i>2-3-1 Exposition des donneurs à l'occasion d'un séjour dans les îles britanniques.....</i>	<i>10</i>
<i>2-3-2 Exposition au danger ESB des donneurs en France</i>	<i>12</i>
2-4 Discussion	15
3- Analyse des méthodes de réduction du risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins.....	18
3-1 Produits sanguins labiles.....	18
<i>3-1-1 Etat des lieux dressé par l'EFS:</i>	<i>18</i>
<i>3-1-2 Analyse de l'impact de la déleucocytation des PSL sur la réduction du risque.....</i>	<i>19</i>
3-2 Médicaments dérivés du sang.....	19
<i>3-2-1 Bilan des connaissances disponibles</i>	<i>19</i>
<i>3-2-2 Analyse de l'impact des procédés de fabrication des MDS sur la réduction du risque</i>	<i>21</i>
3-3 Conclusion sur l'analyse de l'apport des procédés en place ou disponibles dans la réduction du risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins.....	21
4- Position des autres pays et des institutions européennes	22
4-1 Etats des décisions dans les autres pays.....	22
4-2 Discussion au Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP), Agence Européenne du Médicament (EMEA) :	22
5- Réflexions sur l'impact d'une mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les îles britanniques	23
6- Synthèse et recommandations	25
6-1 Synthèse	25
6-2 Recommandations.....	27
Références.....	29

Liste des abréviations utilisées

AFS :	Agence Française du Sang
Afssaps :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
DGDDI :	Direction Générale des Douanes et des Droits Indirects (Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie)
EFS :	Etablissement Français du Sang
EMA :	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Agence européenne du médicament)
FDA :	Food and Drug Administration (USA)
LFB :	Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
OFIVAL :	office national interprofessionnel des viandes, de l'élevage et de l'aviculture
ESB :	encéphalopathie spongiforme bovine (maladie de la vache folle)
ESST :	encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles
GB :	Grande-Bretagne
IB :	îles britanniques : Angleterre, Pays de Galles, Ecosse, Irlande du Nord, République d'Irlande, Iles anglo-normandes (Jersey, Guernesey).
MDS :	médicaments dérivés du sang
MCJ :	maladie de Creutzfeldt-Jakob
nv-MCJ :	nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
sp-MCJ :	formes classiques de la maladie de Creutzfeldt--Jakob (sporadiques, iatrogènes, familiales)
PSL :	produits sanguins labiles
PrPres :	ou PrPsc est une forme anormale de la protéine naturelle PrPc.
SGGS :	syndrome de Gerstmann- Sträussler-Scheinker
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine
VHB :	virus de l'hépatite B
VHC :	virus de l'hépatite C
VSM :	viande séparée mécaniquement

Rapport de Synthèse :
Révision des mesures de réduction du risque de transmission
des ESST par les produits sanguins

FEVRIER 2000

Introduction

Dans le cadre de la veille scientifique et technique, l'AFSSaPS et l'AFS ont réuni les experts des groupes "Sécurité" des deux institutions les 14 avril 1999, 22 juin 1999, 13 décembre 1999 et 4 février 2000 pour un travail commun sur la révision des mesures de précaution pour diminuer le risque de transmission, par les produits sanguins labiles (PSL) et les médicaments dérivés du sang (MDS), des agents responsables des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Aujourd'hui, ces mesures de précaution passent par l'exclusion définitive du don de sang des personnes présentant des facteurs de risque d'ESST (1) : antécédents de traitement par hormones pituitaires extractives, par glucocérebroside extractive d'origine placentaire, greffes de dure-mère, d'intervention ou d'exploration neuro-chirurgicale, antécédents familiaux d'ESST. D'autres mesures de portée plus large telles que, en 1997, l'exclusion définitive du don des donneurs transfusés ou greffés (2) et, depuis avril 1998, la déleucocytation¹ des produits sanguins labiles cellulaires, sont susceptibles de renforcer la sécurité au regard de ce risque. Trois points concernant les contre-indications au don en prévention des ESST classiques ont été clarifiés (antécédents de chirurgie ophtalmique, antécédents de greffe de tissus d'origine animale, antécédents de traitement impliquant un dispositif médical dans la fabrication duquel sont utilisés des produits d'origine bovine).

La principale question abordée au cours de ces réunions a concerné l'analyse du risque de transmission, par les produits sanguins, du nouveau variant de la MCJ (nv-MCJ), pathologie identifiée en Grande-Bretagne (GB) en 1995 (les premiers cas ont été officiellement déclarés en 1996) et qui semble résulter du passage à l'homme de l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

Dans le contexte où aux Etats-Unis, pour tenter de réduire le risque possible de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins, le Comité consultatif sur les ESST a recommandé, début juin 1999, à la FDA l'exclusion définitive du don de sang des donneurs ayant séjourné 6 mois ou plus au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 (3), le groupe d'experts a proposé une position transitoire sur cette question dès juin 1999. A cette date, le groupe d'experts considérait qu'il n'y avait pas d'urgence sanitaire à prendre en France des mesures d'exclusion du don pour les personnes ayant séjourné dans les îles britanniques (IB)². Cette position s'appuyait sur le fait que le risque de transmission du nv-MCJ, par les produits sanguins, n'était pas clairement documenté et que l'on ne disposait pas des données nécessaires pour évaluer l'exposition à l'agent de l'ESB liée aux

¹ Déleucocytation : opération qui consiste à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes d'un produit sanguin labile. Le contenu résiduel en leucocytes des PSL cellulaires déleucocytés est inférieur à 10⁶ leucocytes par produit.

² Iles britanniques = Angleterre, Pays de Galles, Ecosse, Irlande du Nord, République d'Irlande, Iles anglo-normandes (Jersey, Guernesey).

séjours dans les IB et l'exposition en France à ce même agent. De plus, aucune donnée sur les conséquences d'une mesure d'exclusion, sur l'approvisionnement en produits sanguins, n'était disponible. Des recommandations avaient alors été formulées par le groupe d'experts afin de faire progresser la réflexion. La position du groupe a été suivie et rendue publique par les autorités sanitaires le 18 août 1999 (4), suite à l'annonce de la décision officielle de la FDA d'exclure du don de sang toute personne ayant séjourné plus de 6 mois dans les IB.

Le présent rapport synthétise, après les 4 réunions, l'ensemble des données scientifiques et techniques discutées par le groupe et ses réflexions sur les points suivants :

- l'analyse scientifique du risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins,
- l'analyse de l'exposition de la population de donneurs à l'agent de l'ESB et de l'efficacité d'une mesure d'exclusion des personnes ayant séjourné dans les IB,
- l'analyse des mesures, en place ou à proposer, pour réduire le risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins.
- l'impact d'une éventuelle mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les IB (approvisionnement en produits sanguins, risques viraux résiduels).

1- Analyse scientifique du risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins

Les données scientifiques qui permettent d'analyser le risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins sont les suivantes :

- les données de distribution tissulaire de la protéine pathologique PrPres³, associée à l'infectiosité, ou l'agent lui-même dans l'hypothèse du prion, qui évoquent la présence de l'agent infectieux en périphérie et notamment dans le sang,
- les données expérimentales sur la transmissibilité de la maladie par voie sanguine,
- les données épidémiologiques sur le risque de transmission des ESST par les produits sanguins.

1-1 Distribution périphérique du nv-MCJ

Pour mettre en évidence l'infection par un agent responsable d'ESST, on détecte soit la présence de la protéine pathologique PrPres par des techniques physico-chimiques (test ELISA, Immunoblot, électrophorèse, etc.) soit l'infectiosité par des tests *in vivo* (bioessai) pour différentes souches animales et par différentes voies d'inoculation.

Ces méthodes d'étude ont été mises en œuvre pour la détection de l'agent responsable des formes "classiques" (origine sporadique, familiale ou iatrogène) de la MCJ (sp-MCJ) et pour la détection de l'agent nv-MCJ.

1-1-1 Distribution périphérique de la PrPres dans le nv-MCJ

- L'argument scientifique le plus marquant en faveur d'un risque de transmission du nv-MCJ par le sang, comparativement à la sp-MCJ, est la détection de la PrPres dans les organes lymphoïdes (amygdales, ganglions lymphatiques, appendices) de 15 patients atteints de nv-MCJ, sur les 15 patients analysés, alors que celle-ci n'est jamais détectée dans les tissus lymphoïdes (ganglions, rates, amygdales, cellules immuno-compétentes) de 40 patients "contrôles", atteints de sp-MCJ ou d'autres maladies neurodégénératives (5). Par ailleurs, dans un cas de nv-MCJ, la pièce d'appendicectomie effectuée quelques mois avant l'apparition des signes cliniques a été analysée et la présence de PrPres a été mise en évidence. Cette distribution tissulaire différente peut être liée à la voie d'inoculation de l'agent infectieux qui, dans le cas du nv-MCJ, serait la voie orale si l'on admet l'hypothèse que la source de contamination initiale est alimentaire (consommation de produits bovins contaminés par l'agent de l'ESB). Deux interprétations sont possibles pour cette distribution tissulaire différente : soit la PrPres est absente des tissus lymphoïdes des individus atteints de sp-MCJ, soit son taux est inférieur au seuil de détection (la limite de détection correspond à la quantité de PrPres retrouvée dans 10^4 DL50 dans les modèles animaux stabilisés). La première hypothèse implique une réelle différence qualitative dans la distribution tissulaire de l'agent entre les deux formes de MCJ avec une distribution tissulaire périphérique plus marquée pour la forme nv-MCJ. Dans la seconde hypothèse, la différence quantitative du niveau d'infectiosité des tissus lymphoïdes entre les 2 formes d'ESST pourrait être moins importante et par conséquent leur risque de transmission par le sang pourrait être peu différent. On ne sait pas aujourd'hui quelle est l'hypothèse la plus probable. Mais dans l'une ou l'autre de ces hypothèses, il faut surtout retenir que le taux de PrPres, et par conséquent l'infectiosité

³ La PrPres, encore appelée PrPsc, est une forme anormale de la protéine naturelle PrPc ; cette dernière est ancrée à la surface de nombreuses cellules de mammifères. La PrPc et la PrPres ont une résistance différente au traitement par la protéinase K : la PrPc endogène est complètement dégradée par la protéinase K alors que la PrPres est partiellement résistante.

potentielle des tissus lymphoïdes et des tissus périphériques, apparaît supérieure chez les sujets atteints par le nv-MCJ.

- Une étude consistant à rechercher de manière anonyme et prospective la présence de PrPres dans les amygdales et appendices de sujets britanniques a été proposée. A ce stade, aucun résultat n'est disponible.
- Par ailleurs, des essais bovins/bovins sont en cours. Pour cela, des injections intracérébrales (ic) de buffy-coat⁴ et de broyats d'organes lymphoïdes (ganglions, rates) de bovins développant une ESB clinique ont été réalisées chez des bovins sains (6). A ce jour, aucun des animaux inoculés n'a présenté de signes cliniques de la maladie. Compte tenu du temps d'incubation de la maladie, qui peut être très long si l'agent est faiblement présent dans le matériel injecté, les résultats actuellement disponibles ne permettent pas encore de rejeter la possibilité d'une infectiosité dans le buffy coat et les organes lymphoïdes. Ces observations sont en faveur d'une infectiosité faible des organes lymphoïdes. Toutefois, les résultats obtenus chez les bovins ne sont pas généralisables à d'autres espèces ; pour un même agent, la distribution tissulaire de l'infectiosité peut varier d'une espèce à l'autre.

Les données disponibles semblent indiquer un comportement biologique différent de l'agent nv-MCJ. Elles indiquent une distribution périphérique de l'agent nv-MCJ plus marquée et un niveau d'infectiosité plus élevé par rapport à ceux de l'agent sp-MCJ. L'ensemble des données acquises sur la MCJ classique n'est donc pas totalement transposable au nv-MCJ.

1-1-2 Présence de PrPres dans le sang et ses composants

Il est à noter que les données actuellement disponibles quant à la présence d'agents des ESST dans le sang sont essentiellement basées sur les études expérimentales de l'infection par les agents de la tremblante, de l'ESB ou ceux de la sp-MCJ. Les données concernant le nv-MCJ sont encore en attente.

- Une publication récente de P. Brown (7) a montré que l'infectiosité pouvait être détectée dans le sang de souris infectées par une souche humaine de SGSS⁵ adaptée à la souris. Pour la première fois, il a été montré que le titre infectieux dans le sang était moins élevé au cours de la période d'incubation que pendant la phase clinique de la maladie. Toutefois, il faut noter que, dans ce modèle, le niveau d'infectiosité présent dans le sang pendant la phase asymptomatique serait insuffisant pour permettre la transmission de la maladie (cf. 1.2).
- Le sang total aurait une infectiosité faible, comme en témoigne le nombre très limité d'animaux développant la pathologie après inoculation intracérébrale de sang total, dans les bioessais réalisés jusqu'à ce jour (8). L'infectiosité associée aux concentrés de globules rouges et de plaquettes serait très faible voire nulle, significativement inférieure à celle du buffy-coat et du plasma. Les expériences réalisées à ce jour montrent que l'infectiosité du sang serait principalement associée au buffy-coat qui apparaît donc comme la fraction du sang la plus infectieuse. L'infectiosité du buffy-coat serait majoritairement liée aux leucocytes. Ainsi, la déleucocytation des PSL apparaît comme une méthode susceptible de réduire nettement l'infectiosité initiale du sang et des produits sanguins. Cependant, P. Brown a montré que

⁴ Buffy-coat : couche leucoplaquettaire

⁵ SGSS : syndrome de Gerstmann- Sträussler-Scheinker

l'infectiosité résiduelle faible retrouvée dans le plasma après centrifugation pourrait ne pas être associée en totalité à des débris cellulaires provenant de leucocytes lysés. Il serait cependant nécessaire de préciser, dans des conditions représentatives de la déleucocytation réalisée en routine par les ETS, la réduction quantitative de l'infectiosité d'un matériel de départ initialement infecté, notamment dans le modèle nv-MCJ (cf. 3-1).

- Des essais sont en cours dans plusieurs laboratoires pour évaluer l'infectiosité du sang et de ses composants issus de patients atteints de nv-MCJ. Cependant, ces essais seront limités par le nombre et les faibles volumes d'échantillons disponibles.
- Une nouvelle méthode d'électrophorèse capillaire (9) a récemment permis de détecter la PrPres, pendant la phase asymptomatique et la phase clinique de la maladie, dans le sang total d'animaux (hamster, mouton, ruminant sauvage) infectés naturellement ou expérimentalement par une souche de tremblante du mouton. Cependant, cette nouvelle technique doit être validée sur le plan de sa spécificité. Il conviendrait également de la calibrer contre des bioessais dans des modèles connus pour relier l'infectiosité avec la présence de PrPres. De plus, l'application de cette technique à des échantillons de sang issus de sujets atteints de MCJ sporadique et de nv-MCJ doit encore être validée, notamment pour vérifier la capacité de détection de la méthode, sa faisabilité en routine, et sa valeur prédictive pour chaque forme de MCJ. Cette technique, sous réserve de cette validation, pourrait constituer non seulement un outil diagnostic, mais aussi un outil pour obtenir des réponses plus rapides que les bioessais, à l'ensemble des questions relatives à l'infectiosité du sang et de ses composants, et notamment pour valider la capacité de la déleucocytation et de procédés comme la nanofiltration pour réduire la charge infectieuse initiale (cf. 3-2).

Les données disponibles indiquent la présence de PrPres et d'infectiosité dans le sang pendant la phase asymptomatique et clinique des ESST. Ces données sont en faveur d'une infectiosité faible, essentiellement associée aux leucocytes, alors que l'infectiosité associée aux globules rouges, aux plaquettes et au plasma pourrait être qualifiée de très faible. Ces données restent à préciser pour l'agent responsable du nv-MCJ.

1-2 Données expérimentales sur la transmissibilité de la maladie par voie sanguine

Si la présence suspectée de l'agent dans le sang peut être un élément en faveur d'un risque de transmission de la maladie, elle ne suffit pas pour établir que le nv-MCJ est transmissible par les produits sanguins. Pour préciser le risque de transmission de l'agent par voie sanguine, seuls des essais de transmission directe, par cette voie sanguine, apporteraient des éléments démonstratifs. Les éléments disponibles peuvent être résumés ainsi :

- De nombreux essais ont été réalisés pour tenter de transmettre les ESST par voie intraveineuse, à partir de sang d'animaux infectés. A ce jour, seules quelques expériences ont permis de montrer de façon inconstante la transmission de la maladie après injection de sang ou de fractions sanguines provenant d'animaux infectés expérimentalement par une souche d'ESST (7, 8, 10).
- Aujourd'hui, des essais de transmission du nv-MCJ, par voie périphérique ou intracérébrale, à partir d'échantillons de sang prélevés chez des sujets atteints par le nv-MCJ, sont en cours. Ces essais sont réalisés chez le primate et les souris transgéniques (PrP bovine et PrP

humaine). Chez les primates, l'administration par voie intracérébrale et périphérique, du sang de ces sujets a été réalisée récemment et les résultats ne seront disponibles que dans plusieurs années. Les essais chez les souris transgéniques sont en cours et les premiers résultats interprétables seront disponibles au plus tôt en avril 2000. L'absence, à ce jour, de résultats positifs de transmission chez les animaux déjà injectés ne permet pas encore de conclure à l'absence de risque de transmission car ces essais ne sont pas calibrés en terme de charge infectieuse (relation dose infectante / réponse).

- La voie intracérébrale reste la voie d'inoculation la plus efficace avant la voie intraveineuse et la voie orale. La voie intraveineuse est 7 à 10 fois moins efficace que la voie intracérébrale. Cependant, les volumes de matériel infectieux (même de faible titre infectieux) qui peuvent être administrés par voie orale sont très supérieurs aux doses infectieuses que l'on peut administrer par voie ic ou iv (11). Ainsi, un matériel à faible titre infectieux mais administré en grande quantité par voie orale, pourrait transmettre l'infection alors qu'il ne la transmettrait pas par voie ic ou iv, compte tenu du faible volume possible à injecter par ces deux dernières voies.

Les expériences en cours actuellement sur la transmission du nv-MCJ par le sang ne sont pas terminées et ne permettent pas de conclure sur l'existence et le niveau de ce risque.

1-3 Données épidémiologiques sur le risque de transmission des ESST par les produits sanguins

Les éléments suivants doivent être pris en considération pour analyser le risque de transmission d'agents responsables d'ESST, par les produits sanguins. Ce sont essentiellement les données sur la forme sp-MCJ qui sont disponibles aujourd'hui.

- Les enquêtes américaines et anglaises réalisées chez les receveurs de PSL et de MDS qui ont été préparés à partir de dons issus de donneurs ayant développé, *a posteriori*, une sp-MCJ n'ont pas mis en évidence de cas de transmission de MCJ (12a, 12b).
- Dans les groupes de patients comme les hémophiles recevant des doses importantes de PSL et de MDS, il n'y a pas d'augmentation du nombre de cas de MCJ. Des études plus précises incluant un examen neuropathologique ont été réalisées chez des hémophiles atteints de maladies neurologiques et n'ont pas permis de diagnostiquer de cas de MCJ (13). Il est à noter que dans les 15 ou 20 dernières années, alors que l'usage des produits sanguins était très répandu, l'incidence de la MCJ ne semble pas avoir été modifiée, ni dans la population générale, ni dans les populations de patients traités par les produits sanguins. Ces données sont d'interprétation limitée, compte tenu des petits effectifs et du niveau de risque qui, *a priori*, est faible.
- Les études épidémiologiques (de type cas-témoin) réalisées, tant en Europe (14) qu'en Australie (15) sur un nombre important de cas de MCJ n'ont pas fait ressortir de risque lié à l'utilisation des produits sanguins.
- Pour les cas de nv-MCJ décrits tant en GB qu'en France ou en Irlande, un facteur d'exposition par voie sanguine semble à exclure, des antécédents transfusionnels n'ayant pas été systématiquement retrouvés pour ces cas.

- Parmi les 52 cas de nv-MCJ recensés en GB au 31 décembre 1999, 6 étaient donneurs de sang. Une enquête a été menée auprès des receveurs identifiés qui ont reçu des PSL préparés à partir de ces dons, mais aucun signe compatible avec le nv-MCJ n'a pu être, à ce jour, mis en évidence. Ces données sont cependant très limitées, en termes de taille d'échantillon et de recul d'observation.
- Compte tenu de la durée d'incubation de la maladie, on peut considérer que tous les cas de nv-MCJ observés chez l'homme à ce jour, correspondent à des infections primaires par transmission à l'homme de l'agent bovin. Il est cependant trop tôt pour observer d'éventuels cas de contamination secondaire qui résulteraient d'une transmission inter-humaine (mère-enfant, nosocomiale, iatrogène...).

Les données épidémiologiques ne font pas apparaître de lien entre l'utilisation des produits sanguins et les ESST. Ces données, d'interprétation limitée compte tenu des effectifs réduits, ne permettent cependant pas d'exclure formellement l'existence d'un risque faible, notamment pour le nv-MCJ compte tenu du peu de recul.

1-4 Conclusion de l'analyse scientifique du risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins

En ce qui concerne les formes "classiques" de la MCJ, les experts considèrent que les données expérimentales et épidémiologiques ainsi que le recul disponible pour l'analyse sont en faveur d'un risque qui peut être considéré aujourd'hui comme très faible et possiblement nul. En effet, de nombreuses données sont maintenant cohérentes pour expliquer que l'observation d'un cas de transmission de sp-MCJ par les produits sanguins est hautement improbable (7). A ce titre, les mesures de précaution actuellement en vigueur mériteraient d'être revues (mesures d'exclusion du don de sang, retrait de lots de médicaments dérivés du sang, information des prescripteurs).

En revanche, l'existence d'un risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins est une hypothèse compatible avec la présence de l'agent dans les formations lymphoïdes (distribution périphérique plus marquée témoignant d'un niveau d'infectiosité potentiellement supérieur). Cependant, aucune donnée expérimentale chez l'animal ou épidémiologique chez l'homme ne documente aujourd'hui la transmission de l'agent par les produits sanguins (à partir du sang comme tissu infectieux et par voie intraveineuse). Les expériences en cours actuellement sur la transmission du nv-MCJ par le sang, ne permettent pas de conclure encore sur l'existence et le niveau de ce risque : il s'agit donc d'un risque potentiel qu'il convient de prendre en considération par le maintien d'une veille scientifique et épidémiologique attentive et rigoureuse.

2- Analyse de l'exposition de la population des donneurs de sang à l'agent ESB

Afin d'estimer l'intérêt d'une éventuelle mesure d'exclusion des donneurs de sang ayant été exposés à l'agent de l'ESB, il est nécessaire de rappeler les données actuellement disponibles sur le mode de transmission de cet agent à l'homme, sur les facteurs de risque, la période d'exposition de la population à cet agent et enfin de mettre en perspective les différentes sources d'exposition des donneurs de sang à cet agent.

2-1 Mode de transmission de l'agent responsable de l'ESB à l'homme et facteurs d'exposition.

2-1-1 Preuves expérimentales de la transmission de l'agent ESB à l'homme

Le lien entre l'agent causal de la maladie nv-MCJ chez l'homme et l'agent responsable de l'ESB chez les bovins est basé sur différentes expérimentations animales. Par exemple, une étude récente de l'équipe de S. Prusiner (16) a montré que l'injection intracérébrale d'extraits de cerveau de sujets atteints de nv-MCJ à des souris transgéniques exprimant la PrP humaine entraînait le développement de la maladie, et que la durée de l'incubation était encore plus courte chez les souris transgéniques exprimant la PrP bovine ; dans ce dernier modèle, les lésions neuropathologiques observées sont strictement superposables à celles présentes chez les patients atteints de nv-MCJ. Cet élément, associé aux données antérieures telles que les typages biochimiques (17) et des propriétés biologiques des souches (18), est en faveur de l'origine bovine de l'agent nv-MCJ retrouvé chez l'homme.

2-1-2 Epidémiologie du nv-MCJ dans le monde : évolution et facteurs de risque

D'après les données expérimentales exposées ci-dessus, il semble que la barrière d'espèce pourrait réduire, dans une certaine mesure, la transmission de l'agent ESB à l'homme. Cette résistance relative à la transmission de l'agent bovin à l'homme pourrait se traduire par une durée d'incubation très longue, ce qui signifierait que les 55 cas de nv-MCJ observés à ce jour dans le monde (52 en GB, 1 en Irlande, 2 en France) seraient des cas à incubation courte précédant peut-être la majorité des cas, à incubation plus longue, qui resteraient à venir. D'autres suspicions de cas sont en cours d'investigation tant en GB qu'en France.

En Grande-Bretagne, des données publiées à la fin de l'année 1998 étaient compatibles avec une augmentation de l'incidence du nv-MCJ (l'incidence annuelle était de 17 pour 1998, contre 10 pour 1996 et 1997). Seulement 11 cas ont été enregistrés pour l'année 1999. Au plan épidémiologique et à ce stade, il reste très difficile de tirer des conclusions valides sur l'évolution de l'incidence, sur de si petits nombres.

Aucun facteur d'exposition alimentaire susceptible d'expliquer la contamination n'a encore été identifié dans le cadre de l'étude cas-témoins réalisée en Grande-Bretagne compte tenu du faible effectif d'une part et que les témoins ont été soumis globalement au même régime alimentaire que les sujets atteints de nv-MCJ.

Ainsi, il n'est toujours pas établi formellement que la transmission de cet agent passe par l'ingestion de tissus bovins infectieux et que, dans cette hypothèse, l'alimentation soit le seul facteur d'exposition à l'ESB.

L'âge des sujets atteints de nv-MCJ varie entre 14 et 51 ans. Les données épidémiologiques et les cas très jeunes ne permettent pas de tirer des conclusions sur la date d'exposition et la durée de la période d'incubation. Le jeune âge des sujets atteints de nv-MCJ (moyenne d'âge à l'apparition des

signes cliniques, 28 ans) reste inexpliqué : peut-être un cofacteur lié au mode de vie ou d'alimentation ou un facteur de susceptibilité lié à l'âge serait nécessaire à la transmission.

A ce jour, l'équipe de R. WILL en charge de l'épidémiologie de cette nouvelle maladie en GB considère que les facteurs de risque identifiés sont i) la résidence en GB, ii) l'homozygotie Met/Met au codon 129 du gène de la PrP et iii) l'âge. Cette équipe propose actuellement l'hypothèse selon laquelle les viandes séparées mécaniquement (VSM) pourraient avoir constitué un des véhicules privilégiés de la transmission alimentaire de cet agent.

Ainsi, les données épidémiologiques actuelles ne donnent aucune indication exploitable aujourd'hui sinon celle d'une exposition à un agent encore mal identifié (nature du matériel infectieux, voie d'administration, dose infectante unique ou répétée) pendant une période d'exposition et d'incubation inconnue.

Un premier cas de nv-MCJ en République d'Irlande a été rapporté en juin 1999 (19). Ce pays aurait 377 cas cumulés d'ESB depuis 1989 soit un total du même ordre que le Portugal ou la Suisse. D'après les informations recueillies auprès des autorités sanitaires irlandaises, ce cas de nv-MCJ concerne une femme de 30-40 ans qui aurait vécu longtemps en Angleterre. Ainsi, ce cas ne serait pas surprenant compte tenu d'une part de la proximité de l'Irlande et la GB (voyage) mais aussi de l'exposition par l'importation de produits bovins en provenance de GB. Ce cas irlandais n'est pas confirmé à ce jour (selon la définition "confirmé" et "probable" utilisée par l'équipe européenne d'épidémiologie de la nv-MCJ).

En France, deux cas ont été officiellement déclarés à ce jour en 1996 et 1999 respectivement. Ces deux cas ne présentent aucun facteur d'exposition particulier et n'ont pas séjourné dans les IB. Il faut rappeler que, d'après des données publiées par la GB (HM Customs and Excise), la France a été pendant la période 1980-1996, au premier rang des pays européens importateurs de produits bovins (tous types de produits confondus tels que bétail, carcasses, abats, farine de viande). Ainsi, sous l'hypothèse d'un mode de transmission de l'agent par la chaîne alimentaire, ces deux cas révéleraient une exposition endogène globale de la population française, liée à la consommation de produits bovins britanniques avant la mise en place de l'embargo.

Aucun autre cas (suspectés ou confirmés) de nv-MCJ n'a été à ce jour déclaré dans les autres pays européens qui disposent tous aujourd'hui d'un dispositif de surveillance des ESST de même qualité.

Enfin, il est important de noter que les caractéristiques épidémiologiques des ESST (toutes formes confondues) n'ont pas sensiblement évolué ces dernières années en Europe, ce qui tend à montrer que les cas de nv-MCJ constituent, pour les pays concernés, des clusters bien particuliers et identifiés.

2-2 Période d'exposition de la population au danger ESB

Les experts identifient deux périodes dans l'exposition à l'agent de l'ESB. La première va de 1980 à 1989 et la seconde de 1990 à 1996. L'année 1980 correspond à la date probable de début du développement de l'épizootie chez les bovins. Ainsi, 1980 marque, dans l'hypothèse des farines de viande contaminées, le début de l'introduction possible, dans la chaîne alimentaire, de bovins en phase d'incubation préclinique de la maladie, et non encore identifiés. L'année 1989 est la date à laquelle les premières mesures préventives pour la chaîne alimentaire ont été décidées en GB, et notamment l'interdiction de la consommation des abats à risque.

Des mesures préventives complémentaires ont été prises entre 1990 et 1996 en France, en Grande-Bretagne et en Europe (interdiction des abats, interdiction des farines de viandes, etc.). L'année 1996 correspond d'une part à la mise en place de l'embargo pour la viande bovine britannique en France et d'autre part, à la date à partir de laquelle les autorités britanniques considèrent que toutes les mesures en place sont de nature à stopper le développement des cas d'ESB et à assurer la non introduction de matériels bovins contaminés dans la chaîne alimentaire britannique.

Par conséquent, la période d'exposition alimentaire au risque de transmission de l'ESB à l'homme retenue par les experts est comprise entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 décembre 1996, même si on peut considérer qu'il y a eu une baisse de l'exposition à l'agent de l'ESB à partir de 1990 par l'adoption d'une série de mesures successives de protection. La période la plus à risque peut être située entre 1985 et 1990 qui correspond à une période où le nombre de bovins atteints d'ESB était élevé alors que les abats à risque spécifiés n'avaient pas encore été retirés de la chaîne alimentaire.

2-3 Estimation de l'exposition de la population à l'agent de l'ESB entre 1980 et 1996

Le mécanisme de transmission de l'agent de l'ESB à l'homme n'est pas connu à ce jour. L'hypothèse alimentaire reste la plus probable, la plus facile à avancer aujourd'hui mais elle ne doit pas faire exclure d'autres modes de transmission pour lesquels aucun fait scientifique n'a été documenté. Malgré ces incertitudes, il existe une certaine cohérence des données épidémiologiques du nv-MCJ et de l'exposition au danger. La période d'exposition au risque alimentaire non seulement en Grande-Bretagne mais aussi en France (ou d'autres pays européens importateurs de produits bovins britanniques) est la période 1980-1996 avec une période de risque maximal entre 1985 et 1990.

Il convient donc, avant d'envisager une mesure d'exclusion des donneurs de sang pour cause d'exposition à l'agent ESB, lors de leurs séjours dans les IB, d'estimer pour la même période, non seulement l'exposition résultant de ces séjours dans les IB mais aussi l'exposition résultant de la résidence en France.

A cette fin, nous avons considéré que les deux sources majeures d'exposition sont respectivement les séjours dans les IB entre 1980 et 1996 et la consommation de produits bovins britanniques importés en France au cours de la même période.

2-3-1 Exposition des donneurs à l'occasion d'un séjour dans les îles britanniques

Conformément aux recommandations faites par les experts à l'issue de la réunion de juin 1999, une enquête a été réalisée auprès de 10 établissements de transfusion sanguine (ETS)⁶ répartis sur le territoire français afin de mesurer l'exposition des donneurs de sang à l'agent de l'ESB à l'occasion de séjours dans les IB. Cette enquête a été coordonnée par G. FOLLEA, après approbation du protocole par C. BERR et A. ALPEROVITCH (unité INSERM U 360), l'AFS et l'AFSSaPS. L'enquête est basée sur un auto-questionnaire remis à chaque personne qui s'est présentée au don de sang dans la semaine du 18 au 24 octobre 1999. Pour chaque candidat au don, les données suivantes étaient recueillies : le sexe, l'âge, le statut du donneur (nouveau, connu), le type de don, le nombre de dons dans les 2 années précédentes, les durées cumulées de séjours dans les IB sur 2 périodes (1980-1989 et 1990 – 1996).

⁶ ETS Alpes-Provence, ETS APHP, ETS Bretagne-Est, ETS Bourgogne-Franche-Comté, ETS Haute Savoie, ETS Loire Atlantique Vendée, ETS Nord Pas de Calais, ETS Ouest Francilien, ETS Pyrénées Garonne et ETS Strasbourg.

Les principaux résultats indiquent :

- Les 17 596 donneurs interrogés ne sont pas parfaitement représentatifs de la population nationale des donneurs (année 1998) notamment en ce qui concerne la répartition par statut de donneurs et par sexe. Dans l'enquête, la proportion de nouveaux donneurs est plus faible (12.6 % versus 26.8 %) et la proportion d'hommes plus élevée (57,5 % versus 53,5 %). Cependant, les taux observés dans l'enquête sont très proches des taux redressés selon la répartition par sexe, groupe d'âge, et statut de donneurs.
- 20,5 % des donneurs ont séjourné au moins un jour dans les IB entre 1980 et 1989 et 25.2 % entre 1990 et 1996 soit un total cumulé de 34.6 % pour la période 1980–1996,
- le facteur le plus lié à la fréquence des séjours est l'âge : 55,3 % des donneurs entre 18 et 29 ans ont séjourné, 28 à 29 % des donneurs entre 30 et 49 ans et 23,2 % des donneurs de plus de 50 ans,
- une grande variabilité dans les réponses entre les ETS : 17 % des donneurs en Franche Comté-Bourgogne annonce un voyage dans les IB, plus de 40 % à Rennes et à Lille, plus de 50 % en région parisienne et même 100 % à Versailles.

Ces données permettent d'estimer l'exposition cumulée de la population de donneurs de sang lors des séjours dans les IB.

Pour le calcul cumulé de l'exposition, il faut considérer que le séjour dans les IB correspond, pour une journée, à une unité arbitraire de risque de 1 personne-jour (PJ), et en posant l'hypothèse d'un risque cumulé, un séjour de 10 jours représente un risque de 10 personne-jours. De même, une personne séjournant 30 jours apporte un même risque cumulatif que 30 personnes séjournant chacune 1 jour.

Sur cette base de calcul (qui est identique à celle adoptée aux USA), A. Alperovitch a calculé la courbe d'exposition cumulée pour la population de donneurs interrogés et la contribution relative de chaque période de séjour. (voir tableau ci-après).

Durée cumulée de séjour	Pourcentage de donneurs concernés	% de l'exposition liée aux séjours en GB
≥ 1 jour	33,28 %	100 %
≥ 7 jours	20,37 %	96,85 %
≥ 15 jours	11,38 %	91,46 %
≥ 1 mois	5,58 %	83,66 %
≥ 3 mois	2,28 %	70,82 %
≥ 6 mois	1,29 %	63,04 %
≥ 1 an	0,71 %	54,33 %
≥ 2 ans	0,39 %	43,51 %
≥ 5 ans	0,12 %	22,04 %

Sur la base de ces données d'exposition, si l'on veut réduire de 90 % l'exposition cumulée au risque ESB liée aux séjours dans les IB, il faudrait exclure tous les donneurs qui ont séjourné plus de 15 jours dans les IB, soit environ 11% d'entre eux.

Ce critère de 90% d'exclusion de la surface totale de risque, retenu par la FDA, entraîne aux USA l'exclusion de 2,2 % des donneurs américains car il ne concerne que la population des donneurs ayant séjourné plus de 6 mois en GB. En d'autres termes, compte tenu du mode de voyage des donneurs américains, les donneurs séjournant plus de 6 mois dans les IB contribuent à eux seuls à 90% de l'exposition totale des donneurs américains au risque ESB.

2-3-2 Exposition au danger ESB des donneurs en France

Comme rappelé plus haut, après avoir estimé l'exposition au risque ESB des donneurs français lors de séjours dans les IB, il faut aussi estimer l'exposition au risque ESB par le séjour en France lié à la consommation de produits bovins britanniques importés.

Plusieurs hypothèses doivent être formulées pour entreprendre cette estimation et avant de mettre en relation le taux d'exposition résultant du séjour en France avec le taux d'exposition résultant des séjours dans les IB, pour la même population de donneurs de sang.

2-3-2-A- Hypothèses

L'estimation de l'exposition au risque ESB en France repose sur les hypothèses suivantes :

Hypothèse 1 : le risque d'infection par le nv-MCJ est lié à la consommation de produits bovins britanniques contaminés par l'agent de l'ESB pendant la période 1980-1996 en l'absence d'autres hypothèses valides en matière de facteurs d'exposition,

Hypothèse 2 : le risque d'exposition à l'ESB par la consommation de produits bovins britanniques dans les IB et le risque lié à la consommation de produits bovins britanniques en France sont considérés comme équivalents. Cette hypothèse ne prend pas en compte les éventuelles différences sur la nature des produits bovins britanniques, en particulier certains abats, entrant dans la chaîne alimentaire dans les IB et en France, ni celles pouvant résulter des modalités d'abattage et de préparation des viandes dans les deux pays, ni enfin les différences dans la distribution des âges des animaux consommés.

Hypothèse 3 : le risque lié à la consommation de viande française contaminée par l'ESB n'a pas été pris en compte car i) il n'est pas actuellement quantifiable et ii) sa contribution reste probablement limitée par rapport au risque lié à la consommation en France de produits bovins britanniques entre 1980 et 1996. Cette hypothèse sous-estime l'exposition à l'ESB en France et par conséquent, surestime le poids de l'exposition apportée par les séjours dans les IB.

Hypothèse 4 : le risque lié à la consommation de viande britannique importée à l'occasion de séjours dans d'autres pays étrangers est considéré comme négligeable compte tenu du fait que la France a été le premier importateur de produits bovins en provenance de GB. Cette hypothèse ne prend pas en compte la qualité des importations respectives des produits bovins dans les différents pays qui pourrait modifier l'exposition au risque. L'exposition à l'ESB des donneurs ayant séjourné hors de France et des IB pendant cette période, a été considérée comme négligeable et n'a pas été évaluée et retranchée à l'exposition globale de la population. En d'autres termes, les autres voyages en Europe sont considérés comme un risque négligeable.

Hypothèse 5 : le risque pour un individu d'être infecté par l'agent de l'ESB, et donc éventuellement susceptible de le transmettre ultérieurement, est proportionnel :

- à la durée d'exposition (en jours)

- au niveau d'exposition, lui-même proportionnel à la quantité consommée de viandes ou produits bovins originaires de GB. En fonction de ce niveau, une personne exposée une journée dans les Iles britanniques aura un risque **rib** d'être infecté tandis qu'une personne exposée en France aura un risque **rf**.

Hypothèse 6 : le rapport des niveaux d'exposition en France et dans les Iles Britanniques est constant pour toute la période considérée. Il résulte de cette hypothèse et des précédentes que le rapport des risques d'infection par l'agent de l'ESB pour une même durée d'exposition est lui aussi constant au cours de la période.

2-3-2-B- Méthode d'estimation du risque lié aux séjours des donneurs dans les Iles Britanniques par rapport au risque lié à la résidence en France

Sous l'ensemble des hypothèses précédentes, le risque a été calculé comme suit :

- L'exposition des donneurs a été estimée en personnes-jours. La durée totale de l'exposition étant de 6 205 jours (17 ans) et le nombre de donneurs ayant répondu au questionnaire de 16 787, le nombre total de personnes-jours (PJT) est donc de 104 163 335 PJ.
- ce nombre peut être séparé en deux parties, correspondant respectivement à l'exposition dans les Iles britanniques et en France. Ainsi, un donneur qui aurait séjourné 3 mois dans les IB est exposé :
 - à un risque d'infection rib pendant 90 jours
 - à un risque d'infection rf pendant 6 205 – 90 jours soit 6 115 jours
 - Son risque d'infection est donc : $6115 \text{ rf} + 90 \text{ rib}$
- Sachant que dans l'échantillon étudié (**N = 16 787**), les donneurs ont séjourné au total 275 434 personnes-jours dans les Iles Britanniques (PJib) et que le nombre total de personnes-jours (PJT) est de 104 163 335, on peut écrire le risque total Rt :

$$Rt = (PJT - PJib) \text{ rf} + (PJib \cdot \text{rib})$$
- Sachant que rf est une fraction de rib ($\text{rf} = a \cdot \text{rib}$), la part du risque total liée à l'exposition des donneurs dans les Iles Britanniques peut être calculée comme suit :

$(PJib \cdot \text{rib}) / Rt = PJib / [a \cdot (PJT - PJib) + PJib]$

Deux approches peuvent être utilisées pour fixer la valeur de **rf** à utiliser dans le calcul :

- **A partir des quantités de produits bovins britanniques importés en France**

Des données globalement concordantes de sources françaises (OFIVAL⁷, DGDDI⁸) et britannique (HM Customs and Excise) indiquent que 5 à 10 % environ de la viande bovine consommée en France dans la période considérée provenait de Grande-Bretagne. Pour l'analyse comparative des niveaux d'exposition en France et dans les Iles Britanniques, il serait utile de connaître aussi ce que représentent les exportations bovines vers la France par rapport à la consommation des mêmes produits dans les Iles britanniques. Les calculs reposent sur l'hypothèse que la consommation

⁷ OFIVAL : office national interprofessionnel des viandes, de l'élevage et de l'aviculture.

⁸ DGDDI : direction générale des douanes et des droits indirects (Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie)

moyenne de viande et produits bovins par habitant est la même en France et dans les Iles Britanniques et n'a pas évolué au cours de la période. Sur la base de ces données, 2 valeurs peuvent être proposées pour rf :

- **rf = 0.05 rib**, en considérant la borne inférieure du taux de produits bovins britanniques entrant dans la consommation de produits bovins en France entre 1980 et 1996

Sous cette hypothèse, le risque lié à l'exposition des donneurs lors d'un séjour dans les IB ($P_{Jib} \cdot rib$) / R_t représente 5% du risque total (France + séjours dans les IB). Ainsi, si on excluait tous les donneurs ayant séjourné au moins un jour dans les IB, – soit 33 % des donneurs – la réduction du risque serait de 5 % et le risque résiduel d'exposition à l'agent ESB par la résidence en France, reste de **95 %** de l'exposition totale estimée pour les donneurs français.

- **rf = 0.10 rib**, borne supérieure du taux de produits bovins britanniques entrant dans la consommation de produits bovins en France entre 1980 et 1996

Sous cette hypothèse et selon le même calcul que précédemment, si on excluait tous les donneurs ayant séjourné au moins un jour dans les IB, la réduction du risque serait de 2.6 % et le risque résiduel, serait encore de **97.4 %**.

En prenant ces 2 bornes, et en considérant différentes durées de séjours dans les IB comme critères d'exclusion du don, la réduction de l'exposition totale au risque ESB peut être synthétisée dans le tableau suivant :

Risque Résiduel	Exclusion > 1 jour	Exclusion > 7 jours	Exclusion > 15 jours	Exclusion > 1mois	Exclusion > 3 mois	Exclusion > 6 mois	Exclusion > 1 an
%de donneurs exclus	33.3 %	20.4 %	11.4 %	5.6 %	2.3 %	1.3 %	0.7 %
Rf = 0.1 rib	97.4 %	97.5 %	97.6 %	97.8 %	98.2 %	98.4 %	98.6 %
Rf = 0.05 rib	95.0 %	95.1 %	95.4 %	95.8 %	96.5 %	96.8 %	97.3 %

- **A partir de l'incidence du nv MCJ en France et en GB**

Si on calcule les risques (rf et rib) comme des fonctions du taux d'incidence du nv-MCJ dans la population française et britannique et de la période asymptomatique de la maladie pendant laquelle le donneur peut être prélevé sachant que le nombre d'habitants des 2 pays est sensiblement le même (60 millions) et que les cas sont observés sur la même période (1996-1999), on obtient :

$$rib = I_{ib} \cdot FS \text{ et } rf = I_f \cdot FS$$

I_{ib} = taux d'incidence du nv-MCJ en GB et I_f = taux d'incidence du nv-MCJ en France

FS = période asymptomatique de la maladie pendant laquelle le donneur est susceptible d'être prélevé .

Alors $rf/rib = I_f/I_{ib} = 2 / 52$ et $rf = 0.04 rib$

Ce résultat n'est pas différent de **rf = 0.05** qui est la borne inférieure du taux de produits bovins britanniques entrant dans la consommation de produits bovins en France entre 1980 et 1996.

Ainsi, l'hypothèse qui apparaît comme la plus pertinente serait $rf = 0.05$ rib dans la mesure où elle est cohérente à la fois avec les données quantitatives disponibles en matière d'importations qui indiquent qu'en moyenne 6 % des produits bovins consommés en France entre 1980 et 1996 étaient d'origine britannique et les données d'incidence du nv-MCJ en France et en GB.

Quelle que soit l'hypothèse retenue, ces estimations témoignent de la part limitée de l'exposition des donneurs à l'agent ESB par leurs séjours dans les IB qui représente environ 5% de l'exposition totale. Cet impact limité sur l'exposition globale s'explique par le fait que la consommation de produits bovins britanniques concerne l'ensemble de la population française pendant toute la période (1980-1996) même si cette exposition est 20 fois inférieure à celle de la GB, alors que les séjours dans les IB ne concernent qu'un tiers de la population sur des durées beaucoup plus limitées.

2-4 Discussion

- ***Prise en compte de l'exposition en France à l'agent ESB par la consommation de produits bovins importés de GB dans l'analyse de l'exposition au danger***

Au plan épidémiologique, les 2 premiers cas de nv-MCJ rapportés en France n'ont pas voyagé dans les IB. Ceci est en faveur de l'existence d'autres sources d'exposition à l'agent ESB que le fait d'avoir séjourné en GB. Il faut rappeler les données de source britannique (HM Customs and Excise, cf. supra) qui précisent que la France a été le premier importateur de produits bovins en provenance du Royaume-Uni. Ceci est également cohérent avec l'hypothèse de l'exposition alimentaire en France via les produits bovins d'importation en l'absence actuelle de cas de nv-MCJ dans les autres pays européens.

- ***Discussion des hypothèses d'estimation de l'exposition à l'agent ESB***

L'hypothèse la plus critique est celle qui relie le risque d'exposition en France par rapport au risque d'exposition en Grande-Bretagne ($rf = 0.05$ rib). Ce rapport est fondé sur les données quantitatives d'importation de produits bovins britanniques et de consommation globale de produits bovins en France sur toute la période.

En effet, ces hypothèses ne prennent pas en compte les facteurs susceptibles de modifier l'exposition à l'ESB et qui ont pu être différents en France et en GB tels que la consommation en produits bovins, la nature des produits consommés, les méthodes d'abattage, l'âge des animaux (cf. hypothèse 2). De même, elles ne prennent pas en compte une modification possible du rapport de risque entre la France et la GB pour la période 1990-1996 résultant des mesures de protection de la santé humaine adoptées dès 1989 (interdiction de consommation ou d'importation d'abats à risque en GB et en France, limitation sur la qualité des veaux importés de GB, qualité des viandes et carcasses importées de GB, renforcement de l'épidémiosurveillance, des contrôles et des mesures répressives).

Cependant, s'il est vraisemblable que ces mesures aient pu contribuer à réduire l'exposition au danger ESB, l'état actuel des données sur la qualité des produits importés ne permet pas d'estimer, le différentiel de risque entre la consommation de produits bovins britanniques en GB et en France sur la période 1990-1996. Les données qualitatives actuellement disponibles, bien

que limitées, montrent en particulier que des VSM ont été préparées en France à partir de matières premières d'origine britannique. Seule une analyse détaillée de la consommation qualitative des produits bovins en France et en GB et des données complémentaires en matière de transmission de l'ESB à l'homme, permettraient une réelle évaluation de l'exposition de la population à l'ESB et de proposer des hypothèses plus précises.

Même si, par exemple, le risque d'exposition était 100 fois inférieur en France ($r_f = 0.01$ rib). la part de l'exposition à l'ESB des donneurs du fait de leurs séjours dans les IB, représenterait 21 % de l'exposition totale au risque ESB sur la période 1980-1996. En prenant un facteur d'exposition de 0.05 pour la période 1980-1989 et de 0.01 pour 1990-1996, la part de l'exposition à l'ESB des donneurs du fait de leurs séjours dans les IB, représenterait alors environ 7 % de l'exposition totale. Ces chiffres montrent que même avec des hypothèses extrêmes, la part du risque liée aux séjours en GB reste limitée.

Enfin, il faut souligner que, même s'il ne prend pas en compte ces facteurs qualitatifs, le rapport de risque 0.05 est cohérent avec l'épidémiologie actuelle des cas de nv-MCJ dans les deux pays. S'il existe un biais, les données disponibles ne permettent pas de l'estimer. De plus, si les produits bovins britanniques importés en France étaient moins à risque que ceux consommés en GB, conduisant alors à prendre un rapport de risque inférieur comme 0.01 ou 0.001, les cas déclarés en France pourraient suggérer l'existence d'une source d'exposition au risque autre que la consommation de produits britanniques en France ou qu'un séjour en GB.

En conséquence, les experts considèrent le rapport 0,05 cohérent et raisonnable pour la suite de la réflexion.

- ***Discussion sur l'efficacité d'une mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné un temps prolongé en GB***

Dans l'état actuel des données d'exposition à l'agent ESB en France, il apparaît qu'une mesure d'exclusion des donneurs au motif d'un séjour plus ou moins prolongé dans les IB, ne réduirait qu'à la marge (voir tableau précédent) l'exposition globale de l'ensemble des donneurs à l'ESB et par conséquent, présenterait une efficacité limitée en terme de réduction du risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins.

Toutefois, certains experts ont posé la question de l'exclusion du don des individus ayant séjourné un temps prolongé dans les IB.

L'une des hypothèses retenues pour l'estimation de l'exposition globale à l'ESB en France, est que le séjour en GB au cours de la période considérée, entraîne une augmentation de l'exposition proportionnelle à la durée du séjour. Ainsi, les individus ayant séjourné un temps prolongé dans les IB présentent un risque individuel augmenté par rapport aux sujets n'ayant pas séjourné en GB.

A titre d'exemples, sous l'hypothèse aujourd'hui la plus cohérente d'un rapport de 0.05 entre l'exposition en France et en GB, une personne qui a séjourné un an en GB, a une exposition en personnes-jours multipliée par deux par rapport à celle d'un individu n'ayant pas séjourné en GB. L'exclusion du don des personnes ayant séjourné plus d'un an en GB, ne réduirait que de 2.7 % l'exposition globale de la population de donneurs. Pour un séjour de 5 ans, l'exposition est multipliée par 7 environ et l'exclusion des personnes ayant voyagé plus de 5 ans ne réduirait que

de 1.1 % l'exposition globale. Dans l'hypothèse extrême où le rapport de risque serait égal à 0.01, l'exposition des personnes ayant séjourné au moins 1 an serait multipliée au moins par 7 et l'exclusion du don de ces donneurs diminuerait l'exposition de la population des donneurs de 12%.

La question qui se pose alors est de savoir si ces individus présentant une surexposition doivent être ou non exclus du don. Même s'il est possible de mesurer en personnes-jours la surexposition de ces personnes, il n'est pas possible de dire si cette surexposition est significative en terme de probabilité d'être porteur de l'agent et par ailleurs de risque potentiel de transmettre la maladie. En effet, les données en matière de transmission de l'ESB à l'homme sont aujourd'hui insuffisantes pour permettre une analyse individuelle du risque et pour corrélérer une durée de séjour en GB avec une augmentation de la probabilité pour un individu de développer la maladie. En particulier, on ne sait pas si la transmission s'effectue après une exposition répétée ou après une seule dose infectieuse unique (il faut rappeler que la quasi-totalité des données expérimentales repose sur des contaminations par administration d'une dose unique).

Contrairement aux facteurs d'exposition au VIH ou au VHC recherchés chez les donneurs de sang dans le cadre d'une analyse individuelle de risque qui se fonde sur des données épidémiologiques, le facteur de risque "séjour en GB", même s'il est associé à une augmentation de l'exposition, n'est pas corrélé au plan épidémiologique avec une augmentation significative du risque de développer un nv-MCJ. Ainsi, pendant la période à risque, des millions d'étrangers venant en particulier des pays européens ont séjourné en GB. L'absence actuelle de cas de nv-MCJ chez ces voyageurs est un élément à prendre en compte dans l'évaluation du risque de nv-MCJ lié aux séjours en GB. A l'inverse, le facteur de risque "vie en GB" est corrélé au risque de développer un nv-MCJ. La durée du séjour, parmi d'autres critères, est un des facteurs qui distinguent la vie et le séjour en GB, sans qu'il soit possible actuellement de définir des limites de durée, ou d'autres facteurs d'exposition en GB indépendants de la durée, significatifs en terme de sur-risque.

De plus, il est nécessaire de rappeler que même s'il reste beaucoup d'incertitudes sur le nombre attendu de cas de nv-MCJ en GB, les données actuellement disponibles suggèrent que le risque d'infection induit par une exposition sur toute la durée de la période à risque est très faible. S'il devait y avoir 1000 cas de nv-MCJ en GB dans les années à venir, le dénominateur du risque serait exprimé en milliards de personnes-jours (plusieurs dizaines de millions de personnes exposées plusieurs milliers de jours). Le risque de nv-MCJ correspondant à quelques mois passés en GB est évidemment encore plus faible. A ce jour, les cas de nv-MCJ ne sont présents que dans les pays dont on sait que la population a été globalement exposée à l'agent de l'ESB. L'évolution des données épidémiologiques susceptibles de modifier dans l'avenir cette analyse, devra être suivie attentivement.

En conclusion, les experts considèrent que les séjours dans les IB et notamment les séjours prolongés, représentent une sur-exposition au risque ESB. Toutefois, sur la base des éléments épidémiologiques aujourd'hui disponibles, cette sur-exposition au risque ESB du fait d'un séjour prolongé en GB ne peut être corrélée à une augmentation significative du risque individuel de développer un nv-MCJ. Ainsi, les données disponibles sont insuffisantes pour définir la durée au-delà de laquelle la sur-exposition pourrait devenir significative pour l'individu et pour considérer que la sur-exposition apportée par les personnes ayant séjourné un temps prolongé en GB est significative en terme de risque pour la collectivité.

3- Analyse des méthodes de réduction du risque de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins

Compte tenu d'une exposition globale au risque ESB et qu'une mesure d'exclusion aurait, au mieux, une efficacité limitée sur la réduction de l'exposition globale, l'expertise des autres mesures, en place ou à proposer, pour réduire le risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins, est nécessaire. Aujourd'hui, en l'absence d'outils validés pour la détection de l'agent infectieux dans le sang, ces mesures concernent les méthodes de préparation des produits sanguins.

Ce chapitre dresse un état des lieux des méthodes aujourd'hui en place ou disponibles, qui sont susceptibles de réduire la charge infectieuse potentiellement présente dans le sang ou ses composants.

3-1 Produits sanguins labiles

3-1-1 Etat des lieux dressé par l'EFS:

Tous les PSL cellulaires (Concentrés de globules rouges -CGR-, plaquettes) sont déleucocytés depuis le 1^{er} avril 1998.

Deux méthodes sont aujourd'hui utilisées : l'une consiste à filtrer le sang total, l'autre à filtrer les concentrés cellulaires.

Pour les deux méthodes, la réduction du nombre de leucocytes (norme de $<10^6$ leucocytes résiduels/unité transfusée) dans les PSL cellulaires est d'au moins 3 logs par rapport à la teneur initiale qui est de l'ordre de $3 \cdot 10^9$ leucocytes/unité

Pour le plasma, il est nécessaire de distinguer :

- le plasma d'aphérèse principalement destiné à une utilisation thérapeutique directe pour lequel aucun dispositif de filtration n'a été évalué à ce jour : le contenu en leucocytes résiduels du plasma d'aphérèse est compris entre 10^6 à 10^8 par unité de 600 ml.
- le plasma issu de sang total destiné au fractionnement dont :
 - environ 50% sont issus de filtration de sang total et ont un contenu moyen en leucocytes résiduels de $3 \cdot 10^4$ par poche de 250 ml,
 - environ 50 % sont issus de séparation de sang total sans filtration et ont un contenu moyen en leucocytes résiduels de 10^7 leucocytes par unité de 250 ml.

Depuis début 1998, le LFB et l'AFS ont défini un programme d'actions communes visant la mise en place de la déleucocytation de l'ensemble du plasma. Trois dispositifs ont été évalués pour la filtration du plasma obtenu par séparation de sang total. D'autres dispositifs doivent être évalués courant 2000 dont au moins deux sont destinés à la filtration du plasma d'aphérèse. Le délai estimé nécessaire à l'évaluation et l'enregistrement auprès de l'AFSSaPS des PSL obtenus au moyen de ces dispositifs qui permettront la généralisation de la filtration du plasma, est estimé à un an (fin 2000).

Il est par ailleurs rappelé que l'actuelle utilisation exclusive de plasma d'aphérèse pour usage thérapeutique direct repose sur la réduction du nombre de donneurs impliqués dans la prise en charge des patients. Il existe actuellement des plasmas déleucocytés issus de la filtration de sang total dont le contenu moyen en leucocytes est de 3.10^4 /unité.

3-1-2 Analyse de l'impact de la déleucocytation des PSL sur la réduction du risque

L'infectiosité du sang serait majoritairement associée aux leucocytes (cf1-1-2) et par conséquent, la déleucocytation des PSL cellulaires serait une mesure efficace pour réduire le risque potentiel de transmission des ESST par les PSL. Toutefois, la réduction quantitative de l'infectiosité potentiellement présente dans le sang apportée par la déleucocytation n'a pas été évaluée dans les conditions représentatives de la déleucocytation des produits sanguins en routine.

En l'état actuel des données, les experts considèrent que la déleucocytation des PSL est certainement efficace pour réduire l'infectiosité même si les cellules mononucléées, reconnues comme associées à l'infectiosité, ne sont pas celles majoritairement retenues par les filtres (la population leucocytaire résiduelle après filtration est essentiellement composée de lymphocytes T).

Pour réaliser des études de validation, l'EFS a pris contact avec le service de neurovirologie du CEA. La difficulté aujourd'hui est que, pour mener ce type d'étude, il faudrait disposer d'un prélèvement de sang issu d'une personne atteinte de nv-MCJ, ce qui pose des problèmes éthiques. Des essais utilisant le sang de souris infectées par la souche SGSS poseraient également problème compte tenu d'une part du faible titre infectieux du sang prélevé chez ces souris, il serait difficile de montrer une réduction et compte tenu d'autre part que le sang de souris n'a pas le même comportement (taille des éléments figurés, rhéologie) vis à vis du filtre à déleucocyter. Ces difficultés méthodologiques sont majeures. Il faut surtout attendre les résultats des études en cours sur des modèles animaux pour rechercher l'infectiosité associée au sang de sujets atteints du nv-MCJ. Ces résultats permettront d'optimiser la méthodologie des études à réaliser pour évaluer l'apport de la déleucocytation dans la réduction de l'infectiosité du sang (dans l'hypothèse où l'agent nv-MCJ est présent dans le sang).

3-2 Médicaments dérivés du sang

3-2-1 Bilan des connaissances disponibles

Pour les médicaments dérivés du sang (MDS), c'est à dire les fractions protéiques spécifiquement fractionnées à partir de mélanges de plasma, les éléments de sécurisation au regard du risque lié à la présence d'agents d'ESST humaine dans le plasma de départ des donneurs, ont été discutés :

- Il est reconnu que compte tenu de la relative fragilité des protéines plasmatiques d'intérêt thérapeutique et de la grande résistance des agents d'ESST aux procédures d'inactivation (traitement alcalin, chaleur), il apparaît difficile aujourd'hui, dans l'état des techniques de purification des protéines, d'envisager une méthode d'inactivation de ces agents s'ils sont présents dans le matériel de départ.
- En revanche, il peut être envisagé d'éliminer l'agent par différentes méthodes de partition ou de filtration. Cependant, il faut vérifier la capacité de ces méthodes à éliminer l'agent. Dans ce

but, un certain nombre d'études ont déjà été conduites et leurs résultats ont été publiés ou présentés à l'occasion de congrès. Une analyse globale de ces premiers résultats (20, 21) montre que :

- les étapes du fractionnement qui font appel à des précipitations suivies de centrifugation ou filtration sont capables de réduire d'environ 1 à 3 logs l'agent infectieux surchargé.
- des étapes de chromatographie sont aussi capables de réduire la charge d'agent infectieux. Les facteurs de réductions sont toutefois essentiellement fonction du type de chromatographie et du matériel chromatographié.
- les filtres de faible porosité (nanofiltration) apportent aussi une réduction de la charge en agent infectieux. Il y aurait une relation étroite entre la porosité du filtre et le facteur de réduction. Les filtres de 15 nm, de type Planova, semblent présenter une efficacité satisfaisante. L'état d'agrégation de l'agent infectieux est aussi un paramètre à prendre en compte dans l'efficacité de l'étape de nanofiltration.

L'ensemble de ces résultats reste toutefois préliminaire et présente aujourd'hui des limites d'interprétation :

- Nature de l'agent surchargé ; les facteurs de réduction sont sous la dépendance du matériel infectieux ajouté (broyat de cerveau, concentré de protéines fibrillaires, sang provenant de sujets infectés par l'ESST). Les résultats doivent donc être pondérés d'un facteur d'interprétation
- Méthode de détection et de suivi de l'agent au cours de l'étape d'élimination étudiée. Actuellement, deux approches sont possibles :
 - i) titrage de l'agent par un essai d'infectiosité sur l'animal (bioessai). Cette méthode est la plus valide, mais ses résultats ne sont exploitables qu'après plusieurs mois, lorsque le bioessai est interprétable (fonction de la durée d'incubation chez l'animal et du titre infectieux)
 - ii) quantification de la protéine PrPres par techniques de type Western-Blot (WB) ou toute autre méthode d'immunodétection (Elisa, Delfia, etc.). Ces méthodes sont plus rapides mais ne suivent pas l'infectiosité de l'agent surchargé. Les résultats fournis par ces méthodes doivent être corrélés avec des résultats en bioessai, avant de pouvoir les utiliser dans l'interprétation. Des résultats de réduction de la charge en agent infectieux, acquis en WB ont déjà été validés et corrélés avec des résultats acquis en bioessai. Le recours aux techniques biochimiques de détection de la PrPres est donc possible aujourd'hui, notamment pour une première estimation et analyse d'un procédé de fractionnement, afin d'identifier les étapes qui contribuent significativement à l'élimination ; étapes qui seront alors dûment validées par une étude en bioessai.
- Comme pour les études de validation virale, chaque procédé de fractionnement devrait faire l'objet d'étude spécifique de validation de ses capacités à éliminer l'agent ESST. Les résultats présentés ici ne sont que des indications globales de la capacité des procédés de fractionnement dans leur ensemble, car ils utilisent tous, à quelques variantes techniques près, les mêmes étapes de fractionnement et chromatographie.

3-2-2 Analyse de l'impact des procédés de fabrication des MDS sur la réduction du risque

Malgré les difficultés techniques listées ci-dessus, les experts considèrent qu'il est raisonnable de conclure aujourd'hui à un apport certain des techniques de fractionnement dans l'élimination des agents ESST qui seraient potentiellement présents dans le plasma de départ. Aujourd'hui, sur la seule base d'une estimation d'une charge infectieuse initiale a priori faible (cf. 1-1-1), l'efficacité des étapes de partition surpasse la charge initiale potentielle.

Les experts recommandent toutefois que les études soient poursuivies pour pouvoir, pour chaque procédé et produit résultant, avoir une connaissance précise des capacités de réduction de l'infectiosité. Ces capacités de réduction devront être mises en relation avec les données sur l'infectiosité initiale, au fur et à mesure que les connaissances dans ce domaine progresseront. En fonction de l'évaluation respective de la charge initiale et de la capacité de réduction apportée par le procédé, des recommandations complémentaires d'ajout d'une étape d'élimination (par ex. nanofiltration) pourront être envisagées.

Pour ce qui concerne les MDS préparés par le LFB, en plus des étapes d'élimination apportées par les différents procédés mis en œuvre, il faut aussi souligner que le plasma de départ est lui-même en partie déleucocyté (cf. 3-1-1), ce qui renforce la qualité du matériel de départ, au regard du risque ESST.

3-3 Conclusion sur l'analyse de l'apport des procédés en place ou disponibles dans la réduction du risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins

L'analyse des procédés utilisés tant pour la préparation des PSL que des MDS montre qu'ils contribuent significativement à réduire le risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins même si les actions suivantes doivent être menées :

- généralisation de la déleucocytation à l'ensemble des plasmas préparés notamment ceux issus de plasmaphérèse,
- validation de la réduction de la charge infectieuse potentielle des produits sanguins labiles par la déleucocytation dans des conditions représentatives de leur préparation en routine et si possible avec le nv-MCJ
- poursuite des travaux de validation des étapes de réduction de la charge infectieuse au cours des procédés de fractionnement des MDS avec, lorsque justifié, introduction de la nanofiltration des solutions de protéines purifiées.

4- Position des autres pays et des institutions européennes

4-1 Etats des décisions dans les autres pays

Aux Etats-Unis, la FDA a annoncé le 17 août 1999 sa décision d'exclure du don tous les donneurs ayant séjourné plus de 6 mois au Royaume-Uni et en Irlande entre 1980 et 1996. En novembre 1999, la date limite de mise en œuvre de la mesure a été reportée de 2 mois (17 avril 2000).

Le Canada a annoncé la même décision en août 1999 avec, toutefois pour le Québec, une durée de séjour maximale de 1 mois et non de 6 mois comme pour les autres régions nord-américaines.

Le Japon et la Nouvelle-Zélande auraient également introduit le séjour en GB parmi les critères d'exclusion du don de sang.

En Europe, d'après les informations recueillies lors de réunions organisées par la Commission Européenne en octobre 1999 et février 2000 au cours desquelles la position des états-membres sur cette question a été abordée, deux états-membres ont fait part des décisions arrêtées dans leur pays. D'une part, l'Autriche a pris la décision d'exclure du don les donneurs ayant séjourné plus de 6 mois au Royaume-Uni mais à ce stade, cette mesure ne s'applique pas aux donneurs de plasma pour fractionnement. D'autre part, le Danemark a annoncé sa décision de ne pas introduire le séjour en GB parmi ses critères d'exclusion du don de sang. Dans les autres états-membres, les réflexions sur l'opportunité d'une mesure se poursuivent. Il est à noter que 5 pays européens aujourd'hui ont mis en place la déleucocytation systématique des PSL cellulaires et 3 autres envisagent de la mettre en place prochainement.

Les décisions prises par les Etats-Unis et le Canada s'inscrivent dans un contexte où l'exposition à l'ESB des populations de ces pays est très différente de celle de la population française. En effet, en l'absence d'importation de produits bovins britanniques, la source majeure d'exposition dans ces pays est constituée par les séjours dans les IB. Aux USA, la déleucocytation systématique des PSL a été recommandée par les experts, en dehors de la question de la transmission possible du nv-MCJ par le sang, mais cette mesure n'est pas généralisée à ce jour.

4-2 Discussion au Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP), Agence Européenne du Médicament (EMA) :

Dès le mois de juillet, en prévision d'une officialisation de la décision des américains, la France avait saisi le CSP de cette question afin que si possible, et au moins dans le domaine des médicaments dérivés du sang (qui sont de la compétence de l'EMA), une attitude européenne consensuelle soit dégagée. Cette harmonisation devait au moins se faire au plan de l'évaluation des risques, même si les décisions et l'application de toute mesure revient, *in fine*, à chaque autorité nationale.

Pour traiter de cette question, le CSP a organisé, en décembre 1999 une réunion de son groupe d'experts sur les ESST. Le groupe a essentiellement conclu que des mesures de précaution, pour limiter le risque de transmission par les produits sanguins devaient être envisagées. Toutefois, avant de se prononcer sur l'opportunité d'une mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans en GB, il convenait de connaître l'exposition relative au risque ESB des donneurs de chacun des pays et d'analyser l'efficacité des mesures alternatives (déleucocytation, filtration, fractionnement) pour la réduction du risque de transmission par les produits sanguins.

5- Réflexions sur l'impact d'une mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les îles britanniques

Dans l'hypothèse où une mesure d'exclusion serait envisagée, le groupe a souligné l'importance de mener au préalable les actions suivantes :

- **fixer la durée minimale de séjour dans les IB au-delà de laquelle les donneurs seraient exclus.** En l'état actuel des données épidémiologiques, ce critère d'exclusion ne peut pas être corrélé à une réduction significative de l'exposition à l'ESB et la durée de séjour minimale qui pourrait être retenue comme critère d'exclusion, ne peut pas aujourd'hui reposer sur des arguments scientifiques objectifs.
- **évaluer l'impact de cette mesure sur l'approvisionnement national en nombre de PSL** car un pourcentage de donneurs exclus entraîne un pourcentage plus élevé de perte en nombre de dons.

- **prendre en compte les conséquences sur les risques résiduels VIH, VHC, VHB liés à l'augmentation des dons issus de nouveaux donneurs :** J. Pillonel et A.M. Couroucé ont évalué l'impact sur le risque résiduel VIH du recrutement d'un pourcentage supplémentaire de nouveaux donneurs qu'impliquerait l'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les IB.

Ces estimations des risques résiduels liés aux dons effectués pendant la fenêtre sérologique sont basées, pour les dons issus de donneurs connus, sur le modèle de Schreiber (22) et pour les dons issus de donneurs nouveaux, sur le modèle de Janssen (23). Ces estimations sont basées sur l'hypothèse que le taux d'incidence de l'infection VIH chez les donneurs reste stable quel que soit le pourcentage de nouveaux donneurs supplémentaires recrutés.

Dans l'hypothèse où tous les donneurs ayant séjourné dans les IB seraient exclus du don (35 %), la diminution du nombre de dons issus de donneurs connus nécessiterait d'augmenter de 170 % le nombre de dons issus de nouveaux donneurs. Dans cette hypothèse, les résultats des estimations montrent que le risque résiduel VIH serait augmenté d'environ 24 %, ce qui ferait passer de 5,6 à 6,9 le nombre de dons infectieux prélevés pendant la fenêtre sérologique et induirait une ou deux infections post-transfusionnelles par le VIH supplémentaires sur une période de 3 ans. Dans l'hypothèse où 20% des donneurs seraient exclus (séjours de plus de 8 jours), le risque résiduel serait augmenté de 14 %, ce qui correspondrait à une infection post-transfusionnelle par le VIH supplémentaire sur une période de 3 ans.

Pour le VHB et le VHC, ces simulations sont plus difficiles à réaliser dans la mesure où il n'existe pas de méthode spécifique pour estimer l'incidence chez les nouveaux donneurs pour ces deux virus.

Pour le VHB, cependant, une méthode mise au point par A.M. COUROUCE, basée sur l'identification de marqueurs révélant une infection récente, montrerait que l'impact serait très faible.

Cet impact semblerait plus important pour le VHC, de l'ordre de celui observé pour le VIH (25 % d'augmentation du risque résiduel si 35 % des donneurs connus étaient exclus) mais l'absence de méthode spécifique rend la quantification de l'augmentation de ce risque plus discutable.

- ***rédigier un message cohérent pour rassurer les personnes concernées par cette mesure*** ainsi que leur entourage notamment à l'égard des séjours passés et à venir dans les IB. Ce message devrait être rédigé dans le contexte de refus de levée de l'embargo sur l'importation de viande bovine britannique en France. Les conséquences prévisibles d'une mesure d'exclusion de ce type ont été évoquées :
 - préjudice psychologique pour les donneurs qui seraient exclus par une telle mesure : ils peuvent vivre cette situation dans l'angoisse d'une maladie pour laquelle on ne dispose pas de test et qui peut survenir dans un avenir très lointain,
 - inquiétude pour les enfants qui ont séjourné en GB dans leur jeune âge et surtout, pour les séjours à venir alors que la France a refusé de lever l'embargo.

- ***définir la conduite à tenir à l'égard de cette population***, désignée comme ayant une exposition majorée au danger de développer un nv-MCJ, dans les autres domaines de la santé (dons de tissus, cellules, organes ; gestion du risque nosocomial pour le traitement de ces personnes : soins dentaires, ophtalmologie...)

- ***mener une étude de faisabilité préalable*** pour établir et valider les conditions d'application de la mesure d'exclusion par l'EFS et ses conséquences en terme d'approvisionnement à l'échelon régional compte tenu des variations de fréquence des séjours dans les IB observées dans l'enquête menée auprès de 10 ETS.

Il faut de plus rappeler que si une mesure d'exclusion était prise, il est vraisemblable que le pourcentage de donneurs à recruter serait supérieur au pourcentage des donneurs exclus, tel qu'il a été évalué par l'enquête. En effet :

 - l'exclusion d'un donneur entraîne souvent la démotivation d'autres donneurs dans l'entourage proche du donneur exclu (le don est un acte qui motive la famille ou l'entourage du donneur)
 - il y a un risque d'auto-exclusion pour certains donneurs qui vont se considérer d'emblée exclus compte tenu de leurs séjours dans les IB, même si, en fait, ils ne remplissent pas les critères définis en terme de délais,
 - les nouveaux donneurs sont le plus souvent recrutés parmi les jeunes qui ont eux-mêmes une fréquence de séjours dans les IB supérieure,
 - le pourcentage de donneurs exclus est susceptible d'évoluer à la hausse dans le temps puisque les jeunes ont une fréquence de séjours dans les IB supérieure (déplacement vers les tranches d'âge supérieures).

- ***demander une analyse des conséquences éthiques et sociales*** d'une mesure d'exclusion de ce type (DGS, Comité National Consultatif d'Ethique) .

6- Synthèse et recommandations

6-1 Synthèse

Afin d'adapter les mesures de sécurité sanitaire aux nouvelles données disponibles, l'AFSSaPS et l'AFS ont réuni leurs experts en avril, juin, décembre 1999 et février 2000 pour réviser les mesures en vigueur concernant le risque de transmission des ESST par les produits sanguins labiles et les médicaments dérivés du sang.

La principale question abordée au cours de ces réunions a concerné le risque de transmission par les produits sanguins du nouveau variant de la MCJ (nv-MCJ) qui résulterait du passage à l'homme de l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

En ce qui concerne les formes "classiques" de la MCJ (sp-MCJ), les experts considèrent que les données expérimentales et épidémiologiques ainsi que le recul disponible pour l'analyse du risque, sont en faveur d'un risque considéré aujourd'hui comme très faible voire nul qui fait que l'observation d'un cas de transmission de sp-MCJ par le sang ou les produits sanguins est hautement improbable. A ce titre, les mesures de précaution actuellement en vigueur mériteraient d'être revues (contre-indications au don, retrait de lots, information des prescripteurs et des patients).

En revanche, l'existence d'un danger de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins est une hypothèse compatible avec la présence de l'agent dans les formations lymphoïdes qui suggère sa présence dans le sang. Cependant, compte tenu de l'apparition récente du nv-MCJ et de la durée d'incubation des ESST, aucune donnée expérimentale chez l'animal ou épidémiologique chez l'homme ne permet de documenter aujourd'hui la transmission de l'agent par les produits sanguins.

L'analyse de l'exposition au danger ESB des donneurs de sang en France montre qu'en l'état actuel des données, la source majeure d'exposition serait la consommation en France de produits bovins importés de GB plutôt que leurs séjours dans les IB entre 1980 et 1996. D'après l'analyse fondée sur l'hypothèse la plus plausible d'une transmission alimentaire de l'agent ESB en l'absence d'autre facteur d'exposition identifié à ce jour, l'exclusion de tous les donneurs ayant séjourné dans les IB entre 1980 et 1996, soit environ 35 % d'entre eux, ne réduirait que de 5 % l'exposition totale des donneurs à l'ESB. Cette contribution limitée des séjours en GB à l'exposition globale à l'ESB, s'explique par le fait que la consommation de produits bovins britanniques concerne l'ensemble de la population française pendant toute la période même si l'exposition à l'ESB par l'alimentation en France est estimée 20 fois moindre qu'en GB, alors que les séjours dans les IB ne concernent qu'un tiers de la population sur des durées beaucoup plus limitées. Même si les hypothèses sur lesquelles reposent ces estimations sont incomplètes, cette analyse est compatible avec l'épidémiologie du nv-MCJ en France, en GB et dans le monde.

Cette analyse montre que toute mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné en GB ne réduirait qu'à la marge l'exposition globale des donneurs à l'ESB et par conséquent, aurait au mieux une efficacité limitée dans la réduction du risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins.

Si les donneurs ayant séjourné un temps prolongé en GB présentent, par définition, une sur-exposition, les données épidémiologiques aujourd'hui disponibles, ne permettent pas de corréliser cette sur-exposition à une augmentation significative du risque individuel de développer un nv-MCJ. Ainsi, les données disponibles sont insuffisantes pour définir la durée au-delà de laquelle la sur-exposition pourrait devenir significative pour l'individu et pour considérer que la sur-exposition apportée par les personnes ayant séjourné un temps prolongé en GB est significative en terme de risque pour la collectivité.

Compte tenu de l'exposition globale au risque ESB et de l'efficacité limitée qu'aurait une mesure d'exclusion, le risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins requiert l'analyse d'autres mesures, en place ou à proposer, pour réduire ce risque. Aujourd'hui, en l'absence d'outils de détection validés pour la détection de l'agent infectieux dans le sang, ces mesures concernent les méthodes de préparation des produits sanguins.

L'analyse des données relatives à la déleucocytation des PSL et aux procédés utilisés pour la fabrication des MDS montre que certaines étapes en place (déleucocytation, fractionnement) contribuent significativement aujourd'hui à réduire le risque potentiel de transmission du nv-MCJ pour les produits sanguins. Ces éléments sont considérés par les experts comme positifs pour la sécurité des produits sanguins.

Si les analyses précédentes sont globalement partagées par la majorité du groupe, un expert souhaite que les points suivants, bien que déjà discutés par le groupe et intégrés dans l'ensemble des éléments à prendre en compte, soient rappelés ici :

- bien que les donneurs ayant séjourné un temps prolongé en GB contribuent faiblement à l'exposition globale des donneurs à l'ESB, ils présentent une sur-exposition individuelle qui, selon les hypothèses retenues, peut être égale à 7 fois celle des personnes n'ayant pas séjourné en GB,
- l'efficacité des procédés de préparation des PSL et des MDS en terme de réduction de l'infectiosité des produits sanguins n'est pas suffisamment établie, tant que les facteurs de réduction de cette infectiosité n'ont pas été validés produit par produit,
- des options de sécurisation des sources, en fonction des produits sanguins (MDS, PSL), telles que l'exclusion des donneurs ayant séjourné en GB ou la non-utilisation du plasma collecté en France, pour le fractionnement, parallèlement aux améliorations technologiques des procédés de fabrication, méritent d'être envisagées dans la gestion de ce risque.

Enfin, deux experts souhaitent rappeler que l'estimation de l'exposition telle qu'elle a été conduite au chapitre 2, suggère que la population française a été globalement exposée à l'ESB par les importations de produits bovins britanniques et que les dons de sang français pourraient présenter un risque "géographique" spécifique susceptible de favoriser une adaptation de l'agent nv-MCJ et une transmission inter-humaine qui, notamment dans le cadre des actes médicaux, pourrait s'avérer difficile à maîtriser.

En conclusion, pour la majorité des experts, considérant l'exposition globale de la population des donneurs au risque ESB, et considérant que l'exclusion des donneurs aurait au mieux une efficacité limitée sur la réduction de l'exposition, les mesures qui apparaissent aujourd'hui comme efficaces pour réduire le risque potentiel de transmission du nv-MCJ par les produits sanguins sont les mesures de réduction de la charge infectieuse au stade de la préparation des ces produits.

6-2 Recommandations

Sur la base du rapport de synthèse, le groupe d'experts recommande :

1. ***de compléter les mesures de réduction de la charge infectieuse*** comme la déleucocytation du plasma en complément de la déleucocytation des PSL cellulaires, en vigueur depuis avril 1998, et, en fonction des produits, l'ajout de procédés de nanofiltration dans la fabrication des médicaments dérivés du sang ;
2. ***de poursuivre les validations de ces procédés de réduction de la charge infectieuse tant pour la préparation des PSL que des MDS.***
3. ***le maintien d'une veille scientifique et épidémiologique rigoureuse pour permettre*** l'analyse de toute donnée nouvelle qui serait susceptible de modifier l'analyse actuelle du risque y compris les données qui remettraient en question les différentes sources d'exposition à l'agent ESB de la population française. Il convient de suivre tout particulièrement les développements actuellement en cours :
 - essais d'infectiosité du sang issus de sujets atteints par le nv-MCJ
 - essais britanniques bovins/bovins,
 - essais de transmission du nv-MCJ chez les primates et les souris transgéniques
 - tests de détection de la PrPres qui permettraient de déterminer l'incidence de l'infection dans la population et d'envisager leur possible application dans la sélection des donneurs. Il est à noter que ces tests ne seront pas disponibles avant plusieurs années.
4. ***La conduite des actions suivantes :***
 - la révision des mesures de précaution en vigueur relatives au risque ESST classiques (contre-indications au don, retraits de produits, informations des prescripteurs et des patients)
 - l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour les autres produits biologiques d'origine humaine notamment les tissus et organes qui pourraient être importés de GB
 - l'information des prescripteurs sur le rapport bénéfice/risque des PSL non déleucocytés utilisés dans le cadre des programmes de transfusion pré-greffes
 - la conduite d'enquêtes épidémiologiques sur les habitudes alimentaires et sur les séjours en GB des populations en Europe. De telles enquêtes seraient utiles pour connaître l'exposition à l'ESB et définir la relation entre l'exposition et l'incidence du nv-MCJ.

Dans l'hypothèse où une décision d'exclusion des donneurs ayant séjourné un temps prolongé dans les IB pendant la période la plus à risque serait retenue, le groupe d'experts souligne la nécessité de faire précéder cette décision d'un certain nombre d'actions listées au chapitre 5 et dont les principales sont rappelées :

- l'évaluation de l'impact quantifiable de la mesure retenue sur les risques résiduels (VIH, VHB, VHC) liés de l'augmentation des dons issus de nouveaux donneurs en fonction du critère d'exclusion retenu.

- L'analyse des conséquences éthiques et sociales d'une mesure d'exclusion de ce type (DGS, Comité National Consultatif d'Ethique)
- L'élaboration d'un plan de communication cohérent permettant d'expliquer la mesure, de rassurer les personnes concernées ainsi que leur entourage, et de définir la conduite à tenir à l'égard de cette population, désignée comme ayant un risque majoré de développer un nv-MCJ, dans les autres domaines de la santé.
- une étude de faisabilité pour valider les conditions d'application de la mesure d'exclusion par l'EFS et ses conséquences en terme d'approvisionnement à l'échelon régional avant de fixer une date de généralisation de la mesure à l'ensemble des ETS.
- une concertation avec les autres pays de l'Union Européenne, la Commission européenne et l'EMA.

Références

- 1- Note AFS-97103 du 22 octobre 1997 : Actualisation des contre-indications au don à l'égard du risque possible de transmission des ESST par les produits sanguins labiles.
- 2- Note AFS-9758 du 30 mai 1997 : Mesure d'ajournement définitif du don des receveurs de produits biologiques d'origine humaine non sécurisés.
- 3- Proceedings of the meeting of the Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee 2 juin 1999. DHHS PHS- FDA.
- 4- Communiqué de presse, Ministère de la Santé, 18 août 1999
- 5- A.F. Hill et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*, 1999, 353, 1983-189.
- 6- J. Willesmith, Communication to the EU ESST committee, 1999
- 7- P. Brown et al. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy with an explanation of why blood components do not transmit CJD in humans. *Transfusion*, 1999, 39, 1169-1178.
- 8- Opinion on the risk quantification for CJD transmission via substances of human origin. Scientific Committee on Medicinal products and medical devices, European Commission, DG XXIV, October 1998
- 9- M.J. Schmerr et al. Use of capillary electrophoresis and fluorescent labeled peptides to detect the abnormal prion protein in the blood of animals that are infected with a transmissible spongiform encephalopathy. *J. Chromatogr. A* 853, 1999, 207-214.
- 10- R.G. Rohwer : Communication personnelle, 1999.
- 11- D. Dormont. Le risque de transmission sanguine des agents transmissibles non conventionnels ou prions. Xème colloque de virologie de Versailles le Chesnay, 1996, 21-33.
- 12a- T.F.G. Esmonde et al., Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet*, 1993, 341, 205-207.
- 12b- N. Heye et al., Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet*, 1994, 343, 298-299.
- 13- B. Evatt et al. Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion*, 1998, 38, 817-820.
- 14- C. van Duijn et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. *Lancet*, 1998, 351, 1081-85.
- 15- S. Collins et al. Surgical treatment and risk of sporadic CJD : a case control study. *The Lancet*, 1999, 353, 693-697.
- 16- MR Scott et al., Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans, *PNAS*, 1999, 96, 15137-15142.

- 17- J. Collinge et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aethiology of « new variant CJD. Nature, 1996, 383, 685-690.
- 18- M.E. Bruce et al. Transmissions to mice indicate that « new variant » CJD is caused by the BSE agent. Nature, 1997, 389, 498-501.
- 19- K. Birchard. Variant CJD found in Ireland. Lancet, 1999, 353,2221.
- 20- J. Tateishi et al., Removal of causative agent of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) through membrane filtration method. Membrane, 1993, 18 (6), 357-362.
- 21- Communications et présentations au cours de divers congrés.: Dr. Sato à Francfort en 1997 et Mac Lean en 1998 ; Dr. Morgenthaler à Lisbonne en 1998 ; Dr. Rohwer à Washington en 1999. Dr. Foster à Edinburgh en 1999, Dr. Petteway à Londres en 1998 et 1999.
- 22- G.B. Schreiber et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N. Engl. J. Med.,1996, 334, 1685-90.
- 23- R.S. Janssen et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and clinical and prevention purposes. JAMA, 1998, 280, 42-48.