

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

Septième actualisation des travaux
du groupe d'experts pluridisciplinaire

Rapport de juillet 2009

SOMMAIRE

Synthèse	3
I Contexte de l'actualisation	6
II Actualisation de l'analyse de risque pour les MDS produits en France	8
II.A <u>Données scientifiques récentes disponibles pour l'analyse de risque</u>	8
II.A.1 Rappel des thérapeutiques disponibles en France et de leur analyse de risque	8
II.A.2 Données épidémiologiques nationales et internationales sur la vMCJ	10
II.A.3 Bilan du suivi des receveurs de PSL issus des trois donneurs de sang atteints de vMCJ en France	13
II.A.4 Bibliographie récente en lien avec le risque de transmission de la vMCJ par les produits sanguins	14
II.A.5 Calcul de risque pour les fractions coagulantes produites en France avant 2000 à la lumière des hypothèses actuelles de l'analyse de risque	18
II.B <u>Analyse du cas britannique</u>	20
II.B.1 Rappel de l'événement	20
II.B.2 Analyse du rapport britannique sur les différentes sources de contamination possible du patient hémophile	21
II.B.3 Comparaison des approches britanniques et françaises pour l'analyse de risque	25
III Discussion relative à l'utilisation du plasma français pour le fractionnement	28
IV Discussion relative au suivi post-mortem des hémophiles dans l'analyse du risque iatrogène	32
V Conclusions	33
1. Validité des hypothèses de travail de l'analyse de risque conduite par l'Afssaps	33
2. Niveau de risque des MDS fabriqués actuellement en France	34
3. Perception du bénéfice/risque actuel pour les MDS fabriqués en France	35
4. Apports d'un suivi post-mortem des hémophiles dans l'analyse du risque iatrogène	35
Références	36
Lexique	39
Annexes	40

SYNTHESE

Dans le cadre de la veille exercée sur le risque de transmission de la variante de la MCJ (vMCJ) par le sang et ses dérivés, l'Afssaps a de nouveau réuni son groupe d'experts le 23 juin 2009, pour une septième actualisation de l'analyse depuis le rapport initial de décembre 2000.

Cette actualisation a été motivée par la découverte de PrP pathologique (marqueur d'une possible infection par l'agent de la vMCJ) dans un échantillon de rate examiné chez un patient hémophile décédé au Royaume-Uni, sans signes cliniques évocateurs de maladie neuro-dégénérative.

Conformément à la méthodologie adoptée pour les précédentes actualisations, les experts ont consigné et analysé les données récentes publiées en lien avec le risque de transmission de la vMCJ par les produits sanguins, et notamment celles communiquées par les autorités britanniques à propos du patient hémophile :

- Il n'y a pas de données nouvelles relatives à l'infectiosité du sang nécessitant de revoir à la baisse ou à la hausse les hypothèses actualisées en 2007, qui avaient été retenues pour l'estimation de l'infectiosité potentiellement présente dans le plasma pour fractionnement.
- L'interprétation des résultats des études de validation des étapes de nanofiltration a été particulièrement abordée dans la discussion relative aux procédés de préparation des MDS. Il demeure des incertitudes sur les surcharges infectieuses les plus pertinentes à utiliser pour valider ce type d'étape. Néanmoins, l'abondante littérature à ce sujet et la cohérence des résultats obtenus quelque soit le type de matériel infectieux utilisé pour la validation renforce la crédibilité des résultats obtenus.
- Le rapport britannique de juin 2009 ne détaille pas les éléments de diagnostic du cas et de ce fait n'apporte pas d'éléments pouvant servir à l'authentifier. Ce document présente une analyse comparative des probabilités que l'infection observée soit attribuable à chacune des sources iatrogènes potentielles. En effet, outre le traitement par des facteurs VIII provenant de dons issus d'un sujet ayant développé une vMCJ, ce patient avait d'autres facteurs de risque d'exposition iatrogène à la vMCJ (endoscopies, transfusion de CGR). De plus, on ne peut exclure que ce patient puisse avoir été contaminé par un MDS provenant d'un don d'un sujet en incubation n'ayant pas encore développé une vMCJ (MDS « non impactés »).

Selon le document britannique, la source iatrogène la plus probable est l'administration de doses de Facteur VIII issues des lots « non impactés ». Néanmoins, le risque alimentaire, auquel ce patient a été exposé entre 1980 et 1996 comme l'ensemble de la population britannique n'est pas discuté dans ce rapport, qui vise à explorer uniquement les différents sur-risques de transmission iatrogène. Aussi, il ne peut être exclu qu'il s'agisse d'un cas primaire attribuable à l'exposition alimentaire à l'ESB, et il n'y a actuellement aucune possibilité de distinguer, au plan anatomopathologique ou histologique, une contamination primaire d'une contamination secondaire.

En conséquence, l'implication du facteur VIII, si elle est la source la plus probable d'exposition au regard de l'analyse statistique de ce rapport sur les risques iatrogènes, ne peut pas être considérée comme certaine et ne constitue qu'un scénario possible ou probable de transmission secondaire de la vMCJ.

Dans ses conclusions, le rapport émet des recommandations en lien avec les quatre questions qui ont été spécifiquement posées aux experts :

1. Validité des hypothèses de travail de l'analyse de risque conduite par l'Afssaps

En admettant que le patient hémophile anglais soit effectivement un porteur asymptomatique de la vMCJ, et qu'il ait été contaminé par les lots de facteur VIII reçus entre 1980 et 2001 au Royaume-Uni, ce cas renvoie à la situation d'un risque passé au Royaume-Uni, mais il n'apporte rien de nouveau qui nécessite actuellement de reconsidérer le principe et les hypothèses de calcul de risque exposés dans les rapports antérieurs de l'Afssaps.

En effet, dans son approche très conservatoire, l'analyse de l'Afssaps a retenu dès 2000 l'hypothèse selon laquelle le plasma de donneurs en phase d'incubation de la vMCJ pouvait être infectieux et entrer dans la préparation de MDS. Ainsi, l'ensemble des calculs de risque sur les MDS ont pris en compte, comme l'analyse britannique, une charge infectieuse initiale du mélange de plasma. Cette dernière, proposée pour la première fois en 2000 a été actualisée en 2004 et en 2007, sans que les résultats des calculs de risque n'en soient modifiés de manière significative. De même, bien que l'estimation du nombre de donneurs de sang en phase d'incubation de la maladie se soit révélée pessimiste en 2000, son estimation à la baisse en 2007 (sur la base des données et projections épidémiologiques actualisées) n'a pas fait reconsidérer l'approche conservatoire initiale consistant à partir de l'hypothèse que chaque mélange de plasma renferme un don infectieux pour le calcul de risque.

En d'autres termes, la mise en évidence de PrP pathologique chez ce patient hémophile ne remet pas en cause les hypothèses de calcul retenues par le groupe d'experts dès 2000 et ne constitue pas un événement inattendu au regard des doses de facteur VIII qu'il a reçu entre 1980 et 2001 au Royaume-Uni et de l'état des procédures de sécurisation de fractionnement qui étaient alors appliquées.

Aussi, les hypothèses de travail de l'analyse de risque conduite par l'Afssaps restent valides.

2. Niveau de risque des MDS fabriqués actuellement en France et à un transfert des sources de plasma

Compte-tenu de ce qui précède, il n'y a pas lieu de revoir le niveau de risque des MDS fabriqués en France à ce jour. Le risque d'une transmission secondaire de la vMCJ par les MDS fabriqués actuellement en France reste donc théorique, si l'on considère à la fois :

- que les calculs de risque associés aux MDS fabriqués à partir de plasma collecté actuellement en France montrent des niveaux de risque très faibles alors même que les hypothèses retenues pour ces derniers sont conservatoires (fréquence d'un don contaminé par mélange de plasma, efficacité de transmission de la voie IV (considérée équivalente à la voie IC), calcul de risque pour une posologie maximale annuelle de traitement....) ;
- que les observations les plus récentes sur l'épidémie de vMCJ en France restent cohérentes avec les modélisations prévisionnelles antérieures, et suggéreraient plutôt que ces modélisations surestimaient la taille de l'épidémie ;
- que ces observations renforcent l'hypothèse d'une exposition majoritaire via la consommation de produits bovins britanniques dont la date d'arrêt est clairement connue (1996).

Sur la base de cette évaluation, il n'apparaît pas opportun à ce jour de rechercher une autre source de plasma en privilégiant des collectes à l'étranger :

- dans les pays déclarés à risque négligeable d'ESB (Australie, Argentine, Chili, Finlande, Islande, Nouvelle-Zélande, Norvège, Paraguay, Singapour, Suède, Uruguay), compte-tenu des volumes insuffisants de

plasma qui répondraient aux critères de qualité fixés dans l'AMM et notamment ceux en lien avec la sécurité virale ;

- dans les pays, autres que la France, classés dans la catégorie à risque maîtrisé d'ESB et disposant d'un réseau de collecte de plasma répondant aux critères évoqués ci-dessus, compte-tenu des incertitudes sur la survenue plausible de nouveaux cas primaires de vMCJ dans ces autres pays où la population a été exposée à l'ESB.

Cette préconisation s'appuie non seulement sur une analyse intrinsèque du risque en France mais aussi sur les hypothèses dont sont effectuées les sources substitutives possibles de plasma.

Le transfert vers d'autres sources de plasma que demande l'AFH en se prévalant du principe de précaution pour le risque vMCJ, ne doit pas risquer d'altérer les autres critères de qualité du plasma dont le non respect pourrait faire courir des risques bien identifiés.

3. Bénéfice/risque actuel pour les MDS fabriqués en France

Compte-tenu de leur origine plasmatique, le risque infectieux des MDS a toujours été pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque. En ce qui concerne le risque vMCJ, les conclusions de l'analyse menée depuis 2000 et régulièrement actualisée ne sont pas modifiées.

S'agissant du bénéfice thérapeutique apporté par l'ensemble des MDS, il est rappelé qu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques pour un grand nombre de receveurs de MDS.

Dans le cadre du traitement de l'hémophilie, il est souligné que les alternatives recombinantes actuellement disponibles sur le marché français, pouvant apporter une perception de sécurité supplémentaire par rapport au risque vMCJ, sont utilisables sans restriction particulière, conformément à leurs autorisations de mise sur le marché. Toutefois, la disponibilité des fractions coagulantes issues du plasma permet au prescripteur de disposer d'un arsenal thérapeutique suffisant pour adapter au mieux la conduite du traitement de l'hémophilie, en fonction des caractéristiques ou risques multidimensionnels de chaque patient.

Aussi, l'Afssaps estime qu'il n'y a pas lieu de modifier ou de restreindre les indications des fractions coagulantes plasmatiques.

4. Apports d'un suivi post-mortem des hémophiles dans l'analyse de risque iatrogène

Un suivi post-mortem, sur prélèvements d'organes ou de tissus lymphoïdes, restreint à la seule population des patients hémophiles ne présenterait qu'un intérêt limité, s'il était réalisé dans l'optique d'imputer des contaminations iatrogènes. En revanche, la mise en place d'une telle étude dans la population générale pourrait contribuer à la connaissance de la prévalence de l'infection en France. Dans cette perspective, une étude cas-témoin (population des patients hémophiles vs population générale) analysant en parallèle les mêmes échantillons devrait être privilégiée.

I. CONTEXTE DE L'ACTUALISATION

Dans le cadre de la veille exercée sur le risque de transmission de la variante de la MCJ (vMCJ) par le sang et ses dérivés, et à la suite de l'information transmise par les autorités de santé britanniques d'un possible cas de transmission de la vMCJ chez un patient hémophile, l'Afssaps a de nouveau réuni un groupe d'experts pluridisciplinaire (A. ALPEROVITCH, J.Y. BORG, A. BOREL-DERLON, J.P. BRANDEL, Président de séance, P. BROWN, J.Y. CESBRON, J.J. HAUW, S. HAIK, T. LAMBERT, C. NEGRIER, B. POLACK, I. QUADRIO, C. ROTHSCHILD, J-F. SCHVED, J.H. TROUVIN, A. VEYRADIER) pour actualiser l'analyse de risque conduite depuis 2000.

Il s'agit de la septième actualisation de l'analyse de risque (rédaction : Elodie Pouchol, Marc Martin) depuis le rapport initial de décembre 2000 [1-6].

Cette réunion fait suite à l'information communiquée par les autorités de santé britanniques de la découverte *post-mortem* de la protéine PrP pathologique, marqueur d'une possible infection par l'agent de la vMCJ, dans la rate d'un patient hémophile suivi au Royaume-Uni pour avoir reçu, entre 1980 et 2001, des fractions coagulantes issues de mélanges de plasmas collectés au Royaume-Uni.

En l'occurrence, ce patient a notamment reçu en 1994 et 1996 des doses de facteur VIII issues de deux lots, chacun fabriqué à partir d'un mélange de plasma dans lequel a été incorporé un don d'un sujet qui a par la suite développé une vMCJ.

La réunion qui s'est tenue le 23 juin 2009 a débuté en matinée en présence de l'Association Française des Hémophiles (AFH).

L'AFH a demandé à ce que les fractions coagulantes recombinantes, considérées comme exemptes du risque vMCJ, soient prescrites en priorité chaque fois que la situation du patient ne contre-indique pas cette utilisation.

Elle a rappelé la nécessité d'une information générale des patients sur les différents options de traitements possibles (fractions plasmatiques ou recombinantes) afin qu'ils puissent décider à tout moment du type de produits qu'ils souhaitent recevoir. L'AFH a par ailleurs confirmé son souhait qu'une information spécifique soit donnée aux patients qui ont reçu des doses de fractions coagulantes plasmatiques dans la fabrication desquelles est intervenu un don d'un sujet qui a développé une vMCJ.

Afin de disposer d'une meilleure connaissance du risque de transmission secondaire de la vMCJ chez les hémophiles, l'AFH a réitéré sa demande de mise en place d'une recherche post-mortem de signes d'infection par la vMCJ chez les hémophiles, et notamment un suivi spécifique des patients qui ont été traités par les fractions coagulantes issues des trois donneurs atteints de vMCJ en France. Ce suivi devrait être étendu à l'ensemble des hémophiles ayant reçu des fractions coagulantes dérivées du plasma.

Enfin, elle a exprimé de nouveau sa crainte vis-à-vis du plasma collecté en France et utilisé par les laboratoires LFB-Biomédicaments pour fractionner les MDS commercialisés en France. L'AFH a renouvelé sa demande, qu'en vertu du principe de précaution, il soit décidé officiellement de stopper le recours au plasma français pour le fractionnement des MDS, et que seul le plasma provenant de pays n'ayant pas rapporté de cas de vMCJ et notamment des pays réputés indemnes d'encéphalopathie spongiforme bovine ou « ESB free » soit utilisé dans les activités de fractionnement des laboratoires LFB-Biomédicaments (cf IV.).

La réunion s'est poursuivie en comité restreint aux experts, et aux institutions sanitaires principalement concernées (Afssaps, EFS, DGS, InVS).

Conformément à la méthodologie adoptée pour les précédentes actualisations, les experts avaient pour objectifs :

- de consigner et d'exploiter les données nouvelles qui seraient de nature à modifier les hypothèses de l'analyse de risque conduite depuis 2000 et en particulier celles relatives à la possible transmission de la vMCJ par des médicaments dérivés du sang (MDS) ;
- d'identifier l'éventuel impact de ces modifications sur l'analyse du risque actuel appliquée aux fractions coagulantes ;
- de déterminer si les conclusions et les recommandations du rapport de décembre 2000 et de ses actualisations successives devaient être modifiées ;
- de proposer si nécessaire une modification des mesures mises en place ou toute autre mesure nécessaire à la maîtrise et au suivi de ce risque de transmission secondaire.

Pour mémoire, les mesures actuelles de minimisation du risque de transmission de la vMCJ par les produits sanguins sont rappelées en **annexe 1**.

Pour éclairer et organiser la discussion du groupe, les éléments listés ci-dessous ont fait l'objet de présentations formelles, pour certaines en présence de l'AFH. Toutefois, pour les besoins de présentation et de lisibilité du rapport, ces interventions ne sont pas reproduites dans leur intégralité ni dans l'ordre de déroulement de la réunion, mais l'ensemble des données présentées et discutées a été intégré dans les différents chapitres concernés. Par ailleurs, les publications référencées dans ce rapport représentent une sélection des plus importantes parmi toutes celles qui ont servi de support à la réflexion.

1. Rappel de l'analyse de risque conduite par l'Afssaps depuis 2000 (*M. Martin : Afssaps*)
2. Usage des fractions coagulantes en France en 2009 (*C. Ratignier : Afssaps*)
3. Point de vue de l'AFH (*E-L. Henry et T. Sannié : AFH*)
4. Données épidémiologiques récentes nationales et internationales sur la vMCJ et bilan du suivi national des receveurs de PSL issus des donneurs atteints de vMCJ (*Jean-Philippe Brandel : Cellule Nationale de référence des MCJ*)
5. Données récentes sur l'infectiosité du sang et le risque de transmission (*Marc Martin : Afssaps*)
6. Eléments factuels transmis par les autorités de santé britanniques au sujet de la découverte post-mortem de PrPres chez un sujet hémophile (*E. Pouchol : Afssaps*)
7. Comparaison des méthodes d'analyse de risque utilisées par les autorités de santé britanniques et par l'Afssaps respectivement, pour le calcul de risque associé aux MDS en général et au facteur VIII « procédé 8Y » reçu par le patient hémophile anglais en particulier (*M. Martin : Afssaps*)
8. Comparaison des niveaux de risque des fractions coagulantes issues du fractionnement des laboratoires LFB-Biomédicaments, actuelles et produites avant 2000 (*M. Martin : Afssaps*)

Note :

Les termes et abréviations utilisés dans le rapport de décembre 2000 et ses actualisations sont repris dans ce rapport et ne sont pas explicités. Pour rappel, le lexique des abréviations est donné à la fin du rapport.

II. ACTUALISATION DE L'ANALYSE DE RISQUE POUR LES MDS PRODUITS EN FRANCE

II.A DONNEES SCIENTIFIQUES RECENTES DISPONIBLES POUR L'ANALYSE DE RISQUE

II.A.1 Rappel des thérapeutiques disponibles en France et de leur analyse de risque

Facteur VIII

Pour l'hémophilie A, sont disponibles à ce jour en France, quatre facteurs VIII recombinants et 2 facteurs VIII plasmatiques (Tableau 1). Ces 6 spécialités sont indiquées dans le traitement curatif et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Seul le facteur VIII plasmatique des laboratoires LFB-Biomédicaments FACTANE® dispose également dans son autorisation de mise sur le marché (AMM), d'une indication pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune.

La répartition de la consommation en facteur VIII depuis janvier 2008 est à hauteur de 82 % (301 583 500 UI distribuées en 2008) pour les fractions recombinantes et de 18 % pour les fractions d'origine plasmatique (68 651 090 UI distribuées en 2008).

Tableau 1 : Spécialités pharmaceutiques de facteur VIII disponibles en France

	Nom de spécialité	Laboratoire	Date de l'AMM
Recombinants	Refacto ®	Wyeth	13 avril 1999
	Helixate Nexgen ®	CSL Behring	4 août 2000
	Kogenate ®	Bayer Healthcare	4 août 2000
	Advate ®	Baxter	2 mars 2004
Plasmatiques	Factane ®	LFB-Biomédicaments	30 décembre 1994
	Octanate ®	Octapharma	28 février 2006

FIX

Pour l'hémophilie B, un facteur IX recombinant et trois facteurs IX plasmatiques sont disponibles à ce jour en France (Tableau 2). Ces spécialités sont indiquées dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

La répartition de la consommation en facteur IX depuis janvier 2008 est à hauteur de 55 % (30 601 750 UI distribuées en 2008) pour les fractions recombinantes et de 45 % pour les fractions d'origine plasmatique (25 396 310 UI distribuées en 2008).

Tableau 2 : Spécialités pharmaceutiques de facteur IX disponibles en France

	Nom de spécialité	Laboratoire	Date de l'AMM
Recombinant	Benefix ®	Wyeth	27 août 1997
Plasmatiques	Betafact ®	LFB-Biomédicaments	30 décembre 1994
	Mononine ®	CSL Behring	8 juillet 1996
	Octafix ®	Octapharma France	23 janvier 2003

FVW

Deux spécialités contenant du facteur Willebrand plasmatique sont disponibles en France (Tableau 3).

La spécialité Wilfactin®, contenant du Facteur Willebrand seul, est indiquée dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand le traitement seul par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué. La spécialité Wilstart®, associant Facteur Willebrand et facteur VIII, est spécifiquement indiquée dans la phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand quand le traitement seul par la desmopressine est inefficace ou contre-indiqué.

Tableau 3 : Spécialités pharmaceutiques de facteur Willebrand disponibles en France

	Nom de spécialité	Laboratoire	Date de l'AMM
Facteur Willebrand	Wilfactin ®	LFB-Biomédicaments	30 septembre 2003
Facteur Willebrand + facteur VIII	Wilstart ®	LFB-Biomédicaments	24 novembre 2003

Pour ces fractions coagulantes issues du plasma, l'Afssaps a formalisé en 2000 une première méthode d'analyse qui a permis de proposer une évaluation du risque résiduel de transmission de la vMCJ par les MDS (dont font partie les fractions coagulantes plasmatiques). Cette analyse de risque a été actualisée à chaque fois que les données scientifiques nouvelles le justifiaient.

Dès cette première évaluation de risque, il avait été conclu que la collecte de plasma en France et son fractionnement pour la fabrication des MDS pouvaient être maintenus. Cette décision a été systématiquement réévaluée et confirmée à chaque actualisation de l'analyse de risque.

Pour mémoire, la sécurité des MDS au regard des ESST repose sur :

- la qualification du matériel de départ (critères d'exclusion des donneurs de sang à risque de développer une MCJ et déleucocytation du plasma pour fractionnement (norme $< 10^6$ leucocytes résiduels/ litre de plasma)) ;
- la capacité de certaines étapes du procédé de préparation des différents MDS à éliminer/réduire la charge infectieuse des prions potentiellement présents dans le plasma de départ.

Les paramètres utilisés pour le calcul de risque sont :

- le volume du mélange de plasmas de départ ;
- le nombre de mélanges de plasma supposés être contaminés par an. Dans un scénario pessimiste, il a été retenu que chaque mélange de plasma pouvait contenir un don contaminé, ce qui va au delà de l'estimation du nombre de donneurs potentiellement en incubation de la maladie en France qui fait considérer qu'un mélange sur 30 pourrait contenir un don contaminé.
- l'infectiosité apportée par un don (10 Unités inf.-iv/ml), soit pour un don de 280 ml de plasma, 2800 UI par mélange ;
- le rendement d'extraction des protéines à partir du plasma de départ ;
- les facteurs de réduction de l'infectiosité estimés ou mesurés sur chaque étape puis pour l'ensemble du procédé, en ne prenant en compte dans le calcul du facteur de réduction global, que des étapes faisant intervenir des mécanismes d'élimination distincts ;
- la dose annuelle totale de MDS reçue par un patient à la posologie maximale.

Sur la base de ce calcul, il a été déterminé pour chacun des MDS que le risque résiduel de recevoir un produit plasmatique potentiellement infectieux pour un sujet traité toute l'année à la posologie maximale était très faible (au plus égal à 1 pour 1000 traitements/année) [6].

II.A.2 Données épidémiologiques nationales et internationales sur la vMCJ

a) **vMCJ en France**

A la date du 23 juin 2009, 24 cas vMCJ sont notifiés en France (12 hommes et 12 femmes). Dans vingt trois cas, ces personnes sont décédées (17 cas certains, 6 cas probables).

Dans un cas probable, la personne est encore vivante. Le diagnostic de ce dernier cas en cours d'évolution a été posé sur la base des signes cliniques évocateurs de vMCJ, des anomalies caractéristiques à l'IRM (signe du «pulvinar» bilatéral) et des résultats de la biopsie d'amygdale positive pour la présence de PrP pathologique typique de la vMCJ.

Le délai moyen entre le début des signes cliniques et la notification des cas est de 8 mois. L'âge moyen de début des signes cliniques est de 36 ans avec des extrêmes allant de 18 à 57 ans. La durée moyenne d'évolution de la maladie (intervalle entre début des signes et décès) du patient est de 14,6 mois avec des extrêmes allant de 8 à 24 mois.

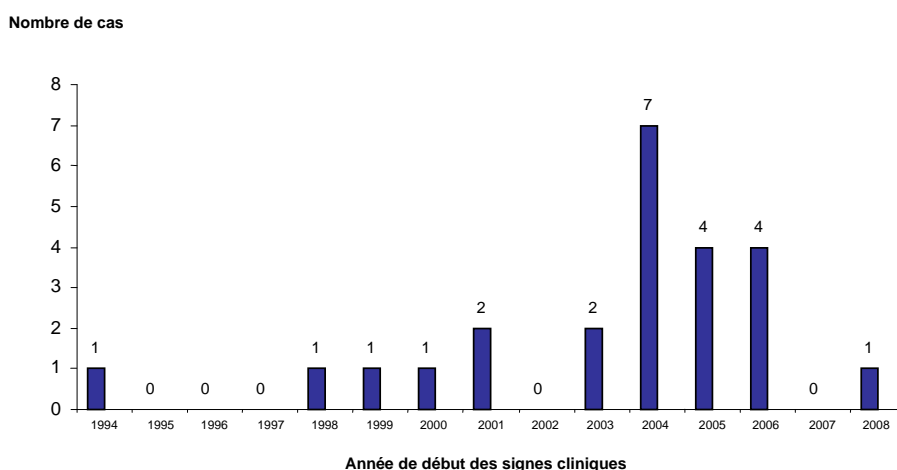
L'étude génétique, entreprise sur chacun des cas, montre qu'ils sont tous homozygotes Met-Met au codon 129.

Aucun ne présente un facteur de risque associé, tel qu'un traitement par hormone de croissance extractive d'origine humaine, une greffe de dure mère, un antécédent d'intervention neurochirurgicale ou un antécédent de transfusion postérieur au début de l'épizootie d'ESB. Un sujet a reçu une transfusion avant 1971, soit bien avant l'exposition alimentaire de la population générale à l'ESB. De même, aucun sujet n'avait une profession à risque.

Trois des patients français avaient fait des séjours courts au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 (9 jours, 30 jours et 90 jours respectivement). Seul un patient a effectué un long séjour (plus de 6 mois cumulés) entre 1986 et 1996.

Aucun cluster de cas n'a été observé comme cela a pu l'être en Grande Bretagne ou en Espagne. En effet, sur les 5 cas espagnols, 3 se sont déclarés dans une même région (Castille-Léon), parmi lesquels deux sont intrafamiliaux (mère et fils) et pourraient être associés à des habitudes alimentaires particulières.

Figure 1 : Cas de vMCJ en France par année de début de signes cliniques



b) vMCJ dans le monde

Le nombre de cas par pays en mai 2009 figurant dans le tableau 4 ci-dessous est repris du site *EuroCJD* (www.eurocjd.ed.ac.uk).

Tableau 4 : Nombre de cas de vMCJ dans le monde (EuroCJD mise à jours de mai 2009)

Pays	Nombre total de cas primaires (vivant)	Nombre total de cas secondaires : transfusion sanguine (vivant)	Résidence cumulée au RU supérieure à 6 mois durant la période 1980 -1996
Royaume-Uni	165 (4)	3 (0)	168
France	24 (1)	-	1
République d'Irlande	4 (0)	-	2
Italie	1 (0)	-	0
USA	3(0)	-	2
Canada	1 (0)	-	1
Arabie Saoudite	1 (1)	-	0
Japon	1 (0)	-	0
Pays-Bas	3 (0)	-	0
Portugal	2 (0)	-	0
Espagne	5 (0)	-	0

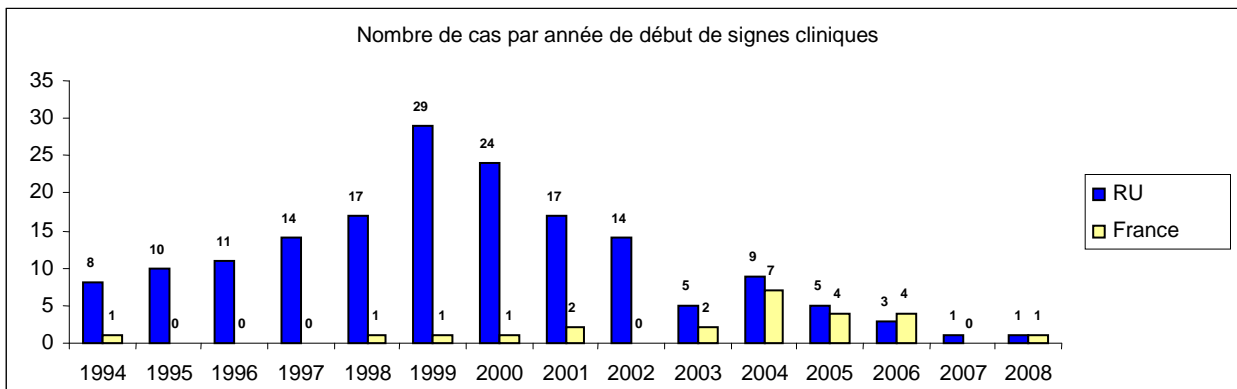
Pour les cas des USA, du Canada et d'Arabie Saoudite, la source de la contamination la plus probable est la consommation de produits bovins lors du séjour au Royaume-Uni. L'un des trois patients américains est né et a grandi en Arabie Saoudite. Il a vécu aux USA de manière permanente à partir de 2005. Selon les autorités américaines, il s'est probablement contaminé durant son enfance en Arabie Saoudite.

Le patient japonais a séjourné au Royaume-Uni 24 jours dans la période 1980-1996.

La figure 2 compare le nombre de cas entre le Royaume-Uni et la France, par année de début des signes cliniques. Il montre que le pic épidémique est retardé de 5 ans en France.

Ce décalage apparent du pic d'incidence pourrait s'expliquer par un décalage du pic d'exposition de la population, plus tardif en France en raison d'une augmentation de l'importation de produits bovins britanniques entre le début des années 1990 et 1995. Ces importations semblent constituer une part importante de l'exposition de la population française à l'agent de l'ESB, comparativement à l'épizootie autochtone d'ESB [7]. Le nombre de cas de vMCJ décline au Royaume-Uni avec un seul cas notifié en 2008.

Figure 2 : Comparaison du nombre de cas de vMCJ entre le Royaume-Uni et la France



c) **Porteurs asymptomatiques**

A ce jour, les cas ayant développé une vMCJ clinique, qu'ils soient primaires ou secondaires à une transfusion sanguine, ont tous été identifiés chez des sujets homozygotes Met-Met au codon 129 du gène de la PrP. Néanmoins, au Royaume-Uni, on observe que pour les sujets trouvés porteurs de la PrP pathologique dans un tissu périphérique (amygdale, appendice, rate), mais qui n'ont pas développé de signes cliniques de la vMCJ, le génotype est homozygote Va-Val ou hétérozygote Met-Val au codon 129. C'est le cas de l'un des transfusés britanniques, hétérozygote Met-Val au codon 129, qui a reçu un PSL issu d'un donneur atteint de vMCJ. Ce transfusé a été trouvé porteur de la protéine pathologique dans la rate et les ganglions cervicaux, mais il n'a pas été comptabilisé dans les cas de vMCJ primaire ou secondaire car il ne présentait pas de signes cliniques évocateurs de vMCJ à son décès [8-10]. Ce cas, comme le cas du sujet hémophile britannique, a été identifié car il faisait partie de la cohorte anglaise des 66 receveurs de produits sanguins labiles issus de 18 donneurs de sang ayant développé une vMCJ post-don [11].

Deux études visant à estimer la prévalence des porteurs asymptomatiques au Royaume-Uni ont été publiées :

- La première a permis d'identifier 3 échantillons d'appendice fixée positifs sur 12674 échantillons testés, ce qui fait estimer la prévalence à 237 porteurs par million d'habitants (IC 95 % 49-692) [12]. Parmi les trois échantillons d'appendice positifs de la première étude, deux prélèvements ont pu être étudiés sur le plan génétique. Ces deux prélèvements étaient issus de personne homozygote Val/Val au codon 129 [14].
- La seconde portant sur des échantillons d'amygdales (dépistage rapide *Microsens* ou *Biorad* + WB en test de confirmation si échantillon positif) ne relève aucune amygdale positive sur 12753 échantillons testés sur la cohorte des sujets nés entre 1961 et 1985, ce qui fait estimer la prévalence pour cette classe d'âge à 0 porteur par million d'habitants (IC 95 % 0-289) [13].

Ces deux études ont porté sur des cohortes d'âge de sujets nés entre 1961 et 1985. Ces données permettent de suspecter l'existence, au sein de la population générale, de porteurs asymptomatiques de PrP anormale au sein du tissu lymphoïde. On ne sait pas, actuellement, si ces patients sont susceptibles de développer une vMCJ.

Il faut rappeler que ces études de prévalence en population générale n'ont pas été construites dans le but de connaître le devenir (suivi post-mortem) des sujets dont les tissus prélevés ont été trouvés positifs.

De plus, il est important de souligner que ces études reposent sur l'exploitation de tissus lymphoïdes (amygdale, appendice) autres que la rate (pour mémoire, seul tissu trouvé positif pour la présence de PrP pathologique chez le patient hémophile). A ce titre, les données de prévalence qui en sont déduites ne peuvent pas servir de base de référence pour le cas du sujet hémophile et par extension pour la population des hémophiles. De plus, ces études ne permettent pas d'estimer dans la population générale britannique et dans la classe d'âge du patient hémophile, la prévalence des sujets porteurs de PrP pathologique dans la rate.

II.A.3 Bilan du suivi des receveurs de PSL issus des trois donneurs de sang atteints de vMCJ en France

Actuellement, aucun cas de vMCJ post-transfusionnelle n'a été identifié en France. Il a été identifié trois donneurs de sang parmi les 24 patients atteints de vMCJ. Pour chacun d'entre eux la maladie a débuté en 2004.

L'enquête de traçabilité a permis d'identifier 42 sujets transfusés à partir des dons de ces trois donneurs : 38 transfusés entre 1991 et 2004 et 4 transfusés avant 1984.

La Cellule Nationale de Référence des MCJ dispose des identités de ces différents receveurs de PSL. Elle a été chargée de recueillir des informations sur les patients receveurs, qu'ils soient décédés ou vivants. Ces informations ont été obtenues auprès des structures d'hémovigilance (pour l'identité des receveurs), des médecins prescripteurs de PSL et dans certains cas des médecins traitants.

Aucun des receveurs de PSL ne figure dans le registre des cas de MCJ du réseau national de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées (RNS-MCJ).

Un suivi spécifique a été entrepris sur les 38 patients transfusés entre 1991 et 2004 puisqu'il est exclu que les 4 autres patients aient pu être exposés au risque de vMCJ transfusionnelle, compte tenu de la période de transfusion qui est antérieure à la période à risque.

Parmi les 38 patients, 27 sont décédés et 11 sont *a priori* vivants au 23 juin 2009 :

- Les causes du décès sont connues pour 21 sujets. En aucun cas, on ne peut suspecter une vMCJ. Pour les 6 autres sujets, il n'a pas été possible d'identifier la cause du décès, mais pour 5 d'entre eux, le décès est survenu dans l'année suivant la transfusion, ce qui exclut une cause de décès liée à une transmission transfusionnelle de la vMCJ (incubation moyenne de 8 ans pour les trois cas transfusionnels décrits au Royaume-Uni). Pour un sujet cependant, il n'a pas été possible à ce jour d'identifier la cause du décès. Ce dernier est décédé en 1996, 5 ans après une transfusion d'un CGR non déleucocyté issu d'un donneur, qui pour mémoire, a déclaré une vMCJ en 2004.
- Parmi les 11 sujets vivants, 7 ont fait l'objet d'un suivi et 4 étaient perdus de vue au moment où leur identité a été communiquée à la cellule nationale de référence. Pour l'un des sept sujets suivis, la cellule ne dispose d'aucune information complémentaire depuis cette date. Pour les six autres, les informations complémentaires les plus récentes sur leur devenir ont été obtenues en 2007 (N=1), 2008 (N =1) et 2009 (N =4).

Le bilan des receveurs de PSL issus des donneurs de sang atteints de vMCJ en France (source : CNR des MCJ) figure en **annexe 3**. Par ailleurs, un récapitulatif des cas transfusionnels anglais est fourni pour mémoire en **annexe 4**.

II.A.4 Bibliographie récente en lien avec le risque de transmission de la vMCJ par les produits sanguins

a) *Infectiosité dans le sang*

La survenue de cas de vMCJ post-transfusionnels au Royaume Uni ne laisse pas de doute sur la présence d'une infectiosité dans le sang de sujets en incubation d'une vMCJ. Cependant, la nature moléculaire et la conformation précise de l'agent circulant dans le sang ne sont toujours pas connues. Chez l'Homme, le nombre de cas de vMCJ probablement liés à la transfusion est trop limité (n=4 dont 1 cas asymptomatique) pour estimer avec précision la cinétique d'apparition de l'infectiosité sanguine au cours de la période d'incubation avant émergence des premiers signes cliniques. Dans les cas observés au Royaume-Uni, la transmission a pu avoir lieu avec un produit sanguin collecté jusqu'à 40 mois avant l'apparition des signes cliniques [11]. Par comparaison, il est rappelé que la durée d'incubation d'une vMCJ après exposition alimentaire est estimée à 16,7 ans en moyenne avec un intervalle de confiance à 95% de 12 ans à 23 ans [15].

En ce qui concerne les modèles expérimentaux utilisant des souches de vMCJ, il n'y a pas, depuis les études de Cervenakova et al. publiées en 2003 [16], de données nouvelles relatives à l'infectiosité dans le sang. C'est sur la base de ces données que les hypothèses d'infectiosité dans le sang ont été posées pour les calculs de risque des analyses précédemment actualisées. L'étude menée par C. Lasmezas évoquée par P. Brown en 2007 au congrès Neuroprion d'Edimbourg et mentionnée dans le précédent rapport, suggérant la transmission par transfusion de l'agent de la vMCJ dans le modèle macaque, n'a pas encore été publiée [6]. Cette étude ne modifie cependant pas la connaissance du risque infectieux au niveau du sang.

Les travaux réalisés chez le mouton, dont les premiers résultats ont été cruciaux pour la prise en compte du risque de transmission par le sang dès le début de l'année 2000, ont fait l'objet de publications intérimaires prises en compte au cours des mises à jour du rapport [17, 18]. La dernière publication de l'équipe de F. Houston confirme la présence d'une infectiosité dans le sang dès la deuxième moitié de la période d'incubation et montre des taux de transmission par transfusion élevés aussi bien dans l'infection expérimentale par l'ESB que dans la tremblante naturelle (36% et 43% respectivement) [19]. Les essais réalisés chez la souris infectée par des souches humaines adaptées montraient une cinétique d'apparition de l'infectiosité dans le sang similaire à celle observée dans les travaux de Houston [16]. Enfin, la mise en évidence de PrPsc dans les phases très précoces de l'infection dans le modèle hamster par la technique d'amplification de la PrP (PMCA pour Protein Misfolding Cyclic Amplification) n'a pas été confirmée depuis, par la mise en évidence de l'infectiosité dans ce modèle ou dans des modèles plus proches de la situation humaine [20]. En conséquence, les réserves émises dans le dernier rapport subsistent aujourd'hui (nature du substrat amplifié, relation à l'infectiosité, pertinence du modèle).

En ce qui concerne la répartition de l'infectiosité dans les différents compartiments sanguins, le niveau d'infectiosité dans le plasma et la permissivité de la voie intraveineuse versus la voie intracérébrale, il n'y a pas de données supplémentaires par rapport à celles prises en compte en 2007 qui pourraient conduire à revoir à la hausse ou à la baisse les hypothèses retenues à cette date. Les études de référence demeurent celles menées chez la souris et chez le hamster, suggérant une infectiosité de 20-30 U.Inf.-ic/ml de sang total [16], une répartition de l'infectiosité de 30% dans le buffy-coat et de 50% dans le plasma [21, 22].

L'efficacité relative de la voie intraveineuse par rapport à la voie intracérébrale pour transmettre une infection ne fait pas l'objet d'un consensus entre les analyses de risque entreprises par différents pays. Les études menées chez la souris montrent une différence dans la permissivité de la voie intraveineuse par rapport à la voie intracérébrale pour la transmission de l'infectiosité contenue dans le plasma [23]. Cependant, la similitude des durées d'incubation de la maladie chez le macaque infecté par l'ESB soit par voie intracérébrale soit par voie

intraveineuse, suggère une équivalence d'efficacité entre les deux voies d'inoculation pour induire l'ESST [24]. Cette dernière hypothèse, la plus défavorable, est donc retenue par le groupe d'experts de l'Afssaps depuis la mise à jour du rapport de Février 2004.

En conclusion, même si l'incertitude persiste quant à la cinétique d'apparition de l'infectiosité dans le sang d'un sujet en incubation de la vMCJ et la nature même de l'agent, il n'y a pas de données nouvelles nécessitant de revoir à la hausse ou à la baisse les hypothèses actualisées en 2007 qui ont été retenues pour l'estimation de l'infectiosité potentiellement présente dans le plasma pour fractionnement.

b) Données sur les procédés de préparation des médicaments dérivés du sang

Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont préparés suivant des procédés qui incluent des étapes susceptibles d'éliminer, par différents mécanismes, une charge infectieuse qui serait associée au plasma. Lors des premières évaluations du risque de transmission de la vMCJ lié à l'administration de ces MDS, l'estimation des capacités d'élimination des procédés était fondée sur les données de la littérature.

Deux types d'études étaient disponibles :

- celles de P. Brown dont l'objectif était de montrer comment une charge infectieuse présente dans le plasma d'un animal (hamster) atteint d'une ESST se répartissait (partition) au décours des différentes étapes du procédé d'obtention de chaque MDS [23, 25].
- celles de P. Foster dont l'objectif était de montrer l'efficacité des différentes étapes de purification à éliminer une charge infectieuse de prion, préparée à partir du cerveau d'un animal (hamster également) expérimentalement infecté par un agent d'ESST, inoculée à un intermédiaire de production soumis alors à l'étape de purification étudiée [26].

Les études de P. Brown présentent l'intérêt de montrer le comportement d'une charge infectieuse présente "naturellement" dans le plasma (infectiosité endogène), et le désavantage de ne pas être en mesure de montrer les capacités réelles d'élimination des étapes en aval d'un procédé compte tenu du niveau faible d'infectiosité dans le plasma de départ (l'infectiosité devient rapidement indétectable). A l'inverse, les études dites de surcharge (infectiosité exogène) permettent de mesurer des réductions de charge infectieuse importantes, mais les résultats obtenus avec ce modèle expérimental (inoculum préparé à partir de cerveau) doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où ils pourraient ne pas être totalement transposables à la situation naturelle d'une infection présente dans le sang d'un patient en incubation d'une vMCJ.

Pour mémoire, au plan moléculaire, les propriétés physico-chimiques de l'agent circulant dans le sang sont toujours inconnues. Il pourrait être sous une forme différente de la forme, mieux connue, qu'il présente dans le système nerveux central (SNC) (hydrophobe, insoluble, avec des capacités d'agrégation).

Toutes les études publiées ou présentées dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des MDS ces dernières années, ont utilisé des préparations de prion obtenues à partir d'extraits du SNC. Ces études sont donc sujettes à interprétation, d'une part sur la pertinence de l'inoculum utilisé mais également sur les techniques employées pour mesurer l'efficacité d'élimination/inactivation de l'étape étudiée (mesure d'une infectiosité, mesure de la quantité de PrP^{Sc}). Les résultats doivent être discutés et analysés dans le contexte précis de l'étude réalisée, avant d'en tirer des conclusions en termes d'élimination pour le procédé étudié.

Pour ce qui concerne la nature de la surcharge infectieuse, ont été utilisés des broyats de cerveau clarifiés, des préparations microsomales, des préparations traitées par des détergents (sarkosyl, lysolécithine), des Caveolae-like domain (CLDs), et de la PrP^{Sc} purifiée. Ces préparations peuvent également être soumises à une étape de

traitement par ultrasons (sonication) pour disperser les agrégats que semble former spontanément le prion. Compte tenu de la relative résistance physico-chimique du prion, ce sont surtout les systèmes d'élimination par filtration, les étapes de précipitations suivies parfois de filtration, et les adsorptions aspécifiques ou spécifiques qui ont été étudiés. L'efficacité des systèmes de nanofiltration a été particulièrement étudiée à l'aide de préparations variées d'inoculum. Les études utilisant des broyats de cerveau ont montré l'élimination à des niveaux très élevés des charges de prion. Ces résultats sont cependant discutables compte tenu de la taille des particules contenant la charge infectieuse dans ces préparations. Des études ont utilisé des préparations dans lesquelles les formes infectieuses sont de plus petites tailles, obtenues à l'aide de détergents et soumises à la sonication pour une dispersion plus importante des agrégats. Ces préparations sont plus pertinentes dans le cadre d'un procédé dont le mécanisme principal repose sur la rétention en fonction de la taille des particules.

En résumé, les traitements par des concentrations élevées en détergents (Sarkosyl, lysolécitine) suivis par une sonication rendent possible le passage de l'agent selon le filtre et la matrice utilisés [27, 28]. La réduction de la charge par le filtre Planova 15N reste néanmoins significative même dans les conditions les plus dispersantes. En 2005, Silveira et al. ont rapporté la mise en évidence d'une forme infectieuse minimale qui correspondrait à un oligomère de 14 à 28 molécules de PrP d'une taille de 17 à 27 nm, dans des conditions particulières de détergence [29]. L'efficacité du filtre Planova 15N est cohérente avec ces résultats. La réduction obtenue avec le filtre Planova 35N varie selon les conditions expérimentales, de très modeste (environ $1 \log_{10}$) [28, 30] à relativement élevée ($>3,5 \log_{10}$) [31]. Il faut rappeler que ces conditions de détergence sont différentes de celles rencontrées dans l'étape de traitement solvant/détergent (S/D) utilisé dans certains procédés de préparation des MDS. A cet égard, une étude du LFB montre que la surcharge par une suspension de broyat infectieux en amont du traitement S/D n'altère pas les capacités d'élimination d'une préparation microsomale par les étapes de chromatographie et de nanofiltration qui suivent dans le procédé de préparation du Facteur VIII. Des auteurs mentionnent également l'efficacité de chromatographies anioniques dans les conditions de traitement S/D d'un procédé de préparation d'un MDS [26, 32]. S'agissant des nanofiltrations mises en œuvre dans les phases finales des procédés de purification, il est important de noter que la forme infectieuse présente dans le plasma pourrait être modifiée par les conditions physico-chimiques imposées par les procédés de fractionnement et de purification des MDS.

En 2006, Berardi et al. décrivaient une préparation infectieuse soluble obtenue à partir de cerveaux de hamsters infectés et la possibilité d'utiliser cette préparation pour évaluer l'efficacité des procédés de préparation des MDS [33]. En effet, l'infectiosité isolée dans le surnageant d'une préparation ultra-centrifugée et traitée par ultrasons pourrait être plus ressemblante à l'infectiosité plasmatique, que celles habituellement employées pour générer des échantillons infectieux à partir de matériel cérébral. Avec cette préparation « soluble », il apparaît que l'efficacité de la nanofiltration serait moins élevée qu'avec les autres préparations utilisées à ce jour (Homogénat de cerveau, Fraction microsomale). Cependant, il n'y a pas de données disponibles à ce jour permettant d'évaluer le comportement de cette forme infectieuse au cours des procédés de préparation des MDS et de le comparer aux données actuelles.

En conclusion, en l'absence de données sur la forme infectieuse présente dans le sang, l'étude des capacités relatives des différentes étapes des procédés de fractionnement à éliminer différentes formes infectieuses présente un intérêt majeur pour disposer d'une vue aussi exhaustive que possible des différents résultats et proposer des conclusions indiscutables sur les capacités d'élimination des étapes du fractionnement. A cet égard, il faut souligner la richesse des publications établissant les données d'efficacité des procédés de préparation des MDS actuellement appliqués et la convergence des résultats obtenus, malgré la diversité des protocoles expérimentaux (notamment la nature des inocula utilisés). [26-

28, 32, 34-43]. Ainsi, en 2009, il n'y a pas de nouvelles données susceptibles de modifier les facteurs de réduction retenus pour les analyses de risque pour les MDS.

c) *Suivi de cohorte*

L'unité de surveillance des MCJ au Royaume-Uni (NCJDSU) collecte les informations relatives aux facteurs de risque de tous les cas de MCJ. Une analyse a été publiée récemment sur les cas de vMCJ déclarés au Royaume-Uni concernant des personnes qui avaient été traitées avec des MDS. Cette étude concerne 9 des 168 sujets ayant déclaré une vMCJ au Royaume-Uni [44].

Le tableau 5, repris de cette publication, détaille pour chacun des 9 cas, les produits reçus (l'origine du plasma est renseignée quand disponible), l'année de traitement et l'année de début des signes cliniques.

Tableau 5: liste des MDS reçus par les 9 cas de vMCJ britanniques

Cas de vMCJ	MDS reçus	Année de traitement	Année de début des signes cliniques	Origine du plasma
1	Gammaglobulines (IM)	1990	1994	Hors RU
2	Immunoglobulines anti-D (IM) Gammaglobulines (IM)	1992 1993	1995	Non connue Hors RU
3	Immunoglobulines anti D (IM)	1991	1996	RU
4	Albumine	1993	1998	Non connue
5	Immunoglobulines anti-D (IM) Immunoglobulines anti-D (IM) Immunoglobulines anti-D (IM)	1989 1993 1998	1998	Non connue RU Non connue
6	Gammaglobulines (IM)	1993	1999	Hors RU
7	Immunoglobulines humaines (IM)		2000	RU
8	Immunoglobulines anti D (IM)	1970, soit avant la période à risque de vMCJ	2001	Non connue
9	Immunoglobulines anti D (IM)	1997	2006	Non connue

Lots d'Immunoglobulines anti-D

Les numéros de lots ont été retrouvés pour 2 des 7 lots utilisés pour les 5 patients. Les deux lots tracés étaient issus de plasma britannique. Il est à noter que le patient n°8 avait reçu ce produit en 1970, soit avant la période à risque de vMCJ et que le patient n°9 avait également reçu du plasma frais congelé.

Lots d'Immunoglobulines non spécifiques

Les numéros de lots ont été retrouvés pour l'ensemble des 4 lots (un seul d'origine britannique).

Lot d'albumine

Le numéro de lot d'albumine n'a pas été retrouvé.

Il n'a pas été identifié de dons de sujets ayant développé ultérieurement une vMCJ dans la fabrication des 6 lots tracés.

Huit patients sur 9 ont reçu des produits considérés comme à risque faible par le « *CJD incident panel* » et un patient a reçu de l'albumine considérée comme à risque moyen/ faible par le « *CJD incident panel* ».

L'étude conclut qu'aucun de ces 9 sujets n'a développé une vMCJ du fait de son traitement par des MDS.

II.A.5 Calcul de risque pour les fractions coagulantes produites en France avant 2000 à la lumière des hypothèses actuelles de l'analyse de risque

S'agissant de l'analyse de risque conduite en 2000 par l'Afssaps, la conclusion proposée par les experts, sur la base d'hypothèses de travail très conservatoires, était de considérer l'infectiosité résiduelle théorique comme très faible pour chacun des MDS, ne justifiant ni l'importation de plasma pour fractionnement, ni l'interdiction d'aucun des produits autorisés à cette époque en France.

Toutefois, pour le facteur VIII, bien que préparé avec une technique distincte de celle utilisée au Royaume-Uni (Facteur VIII traité par solvant-détergent purifié), il avait été considéré qu'il présentait, en risque relatif par rapport à l'ensemble des fractions protéiques issues du fractionnement du plasma, l'une des marges de sécurité la plus faible. Aussi, pour le cas spécifique du Facteur VIII plasmatique français, en l'attente de l'introduction d'une étape de sécurisation supplémentaire (nanofiltration 15 nm), le groupe d'experts avait recommandé de faciliter la mise à disposition des deux alternatives thérapeutiques représentées par les Facteur VIII recombinants et les Facteurs VIII plasmatiques d'importation, pour maintenir un choix thérapeutique notamment vis-à-vis du risque d'apparition d'inhibiteurs [1].

Depuis la première analyse en 2000, certaines hypothèses ont évolué, et ont été prises en compte dans chacune des actualisations du rapport. L'estimation du risque des produits en cours de commercialisation à la date de publication des rapports a évolué en conséquence.

Aujourd'hui, considérant les éléments fournis par les autorités de santé britanniques autour de la possible transmission de la vMCJ par un Facteur VIII plasmatique (cf § II.B) et l'ensemble des données scientifiques relatives à l'infectiosité dans le plasma (cf § II.A.4 a) et à la capacité des procédés de préparation à éliminer une charge infectieuse (cf .§ II.A.4 b), l'estimation du risque lié aux fractions coagulantes commercialisées actuellement en France a été revue. De plus, une estimation du risque lié aux produits commercialisés depuis 1993 a été conduite de manière rétrospective à la lumière des hypothèses actuelles (Tableau 6) :

- L'analyse des fractions coagulantes commercialisées actuellement n'est pas modifiée par rapport à celle de Novembre 2007 [6].
- L'estimation rétrospective du niveau de risque résiduel pour les produits commercialisés depuis 1993 ne modifie pas l'analyse initiale de ces trois produits réalisée en 2000. Elle souligne en revanche, le gain de sécurité apporté par l'introduction de la nanofiltration pour le Facteur IX en juillet 1997, pour le Facteur VIII en janvier 2001, et pour le Facteur von Willebrand en janvier 2004.

Il est nécessaire de rappeler que **le calcul repose sur des hypothèses pessimistes pour chacun des paramètres**. En particulier, il retient l'hypothèse extrêmement conservatoire que tous les mélanges de plasmas nécessaires à l'obtention des doses pour un traitement annuel contiendraient un don provenant d'un sujet en incubation de la maladie. Or, compte tenu de l'estimation du nombre de cas en incubation de la maladie en France, le nombre de mélanges de plasma impactés par un don contaminant serait moindre (1 sur 30 mélanges) [6].

Tableau 6 : Risque résiduel des fractions coagulantes en France depuis 1993 suivant les hypothèses actuelles

Année	Log U.Inf-iv/dose annuelle/patient		
	FVIII	FIX	FvW
1993	-0,12	-3,44	-4,69
> Juillet 1997		-6,14	
> Janvier 2001	-3,21		
> Janvier 2004			-7,18
> 2007	-3,21	-5,51	-7,18

U.Inf : Unité infectieuse ; iv : intraveineuse

II.B ANALYSE DU CAS BRITANNIQUE

II.B.1 Rappel de l'évènement

En février 2009, les autorités de santé britanniques (HPA) ont rapporté la mise en évidence post-mortem de PrP pathologique typique de la vMCJ dans un échantillon de rate d'un patient hémophile ayant reçu des fractions coagulantes (facteur VIII) issues de plasma collecté au Royaume-Uni [45].

On rappelle qu'un suivi de tous les patients hémophiles ayant reçu un MDS produit à partir d'un don provenant d'un sujet ayant développé ultérieurement une vMCJ a été mis en place en 2001 par une collaboration entre les centres de traitement de l'hémophilie et l'unité de surveillance de la MCJ.

Depuis 2004, année de publication du premier cas probable de transmission transfusionnelle de la vMCJ, tous les patients atteints de troubles de la coagulation qui ont été traités au Royaume-Uni avec des fractions coagulantes plasmatiques (ou de l'antithrombine) entre 1980 et fin 2001, sont considérés à sur-risque de développer une vMCJ par rapport au risque de base lié à l'exposition alimentaire de la population générale britannique. Cette analyse de risque avait été conduite par le consultant Det Norske Veritas (DNV) pour le compte des autorités de santé britanniques [46]. Au total, le « UK CJD incidents Panel » a identifié plus de 4000 patients présentant ce sur-risque (de développer une vMCJ du fait d'avoir reçu ces produits [44]).

Le cas rapporté en février 2009 constituerait la première mise en évidence de PrP pathologique chez un patient hémophile, et de manière plus générale chez un patient traité avec des MDS. Il faut cependant souligner qu'à ce stade de la communication autour de ce cas par les autorités britanniques, aucun élément scientifique formel de confirmation anatomopathologique ou histologique n'a été publié.

Ce patient hémophile est décédé dans sa 74^{ème} année d'une autre cause que la vMCJ et sans signes neurologiques pouvant évoquer une maladie neuro-dégénérative. Il avait reçu 11 ans plus tôt du facteur VIII provenant d'un mélange de plasmas contenant un don d'un sujet ayant ultérieurement développé une vMCJ.

Ce donneur décédé de vMCJ en 1996, a fait un dernier don 6 mois avant la déclaration de sa maladie. Les dons issus de ce donneur ont notamment contribué à la préparation de 4 lots de MDS :

- don de mai 1996 pour produire un lot de Facteur VIII 8Y et un lot de Facteur VIII Replenate ;
- don de janvier 1993 pour produire un lot de Facteur VIII 8Y ;
- don de janvier 1993 pour produire un lot de Facteur IX 9A.

Le patient hémophile a reçu des doses (environ 9000 unités) issues des deux lots de facteur VIII 8 Y mentionnés ci-dessus.

Le facteur VIII 8Y (Bio Products Laboratory ou BPL) est un **produit de pureté intermédiaire** obtenu par traitement à l'héparine du cryoprécipité, puis filtration stérilisante et répartition aseptique suivies d'une lyophilisation et d'un chauffage dans le conditionnement final. L'étape de précipitation à l'héparine ne peut être considérée comme contributive à l'élimination de l'infectiosité du prion potentiellement présente dans le cryoprécipité de départ. Ce type de préparation n'est plus produit depuis janvier 2000.

Les tissus explorés en post-mortem chez ce sujet sont d'une part, des échantillons fixés de cerveau, cœur, foie, vaisseaux sanguins, appendice, rate, ganglions lymphatiques et d'autre part, des échantillons congelés de lobe frontal, lobe occipital, cervelet, ganglions lymphatiques et rate. Les analyses de l'ensemble de ces différents tissus ont mis en évidence **la présence de PrP pathologique dans un seul échantillon de rate sur les 24 échantillons de rate analysés** [47].

L'étude génétique du patient hémophile a révélé qu'il était hétérozygote Met-Val au codon 129 du gène de la PrP (communication orale au Congrès ISTH, Boston, juillet 2009). Par ailleurs, concernant la traçabilité des dons de sang/plasma des sujets britanniques ayant développé une vMCJ, à la date de fin mars 2009, les autorités de santé britanniques avaient identifié 11 donateurs de plasma pour fractionnement parmi les 168 cas de vMCJ. Ces 11 donateurs ont été à l'origine de 25 dons de plasma pour fractionnement, utilisés pour la préparation de 191 lots de MDS avant l'arrêt total du fractionnement du plasma collecté au Royaume-Uni en 1998 [44].

II.B.2 Analyse du rapport britannique sur les différentes sources de contamination possible du patient hémophile

a) Conclusions du rapport de juin 2009 [47]

Le rapport préparé par la HPA n'a pas pour objet d'établir la réalité de l'observation et du cas, ni d'apporter des éléments de preuve quant à l'authenticité de cette transmission.

Ce document part du postulat que la présence de PrP pathologique déclarée « typique de la vMCJ » par les autorités britanniques, dans un échantillon de rate signe l'existence d'une infection asymptomatique chez le patient hémophile.

Outre le traitement par des facteurs VIII 8Y provenant de dons issus d'un sujet ayant développé une vMCJ, ce patient avait d'autres facteurs de risque d'exposition iatrogène à la vMCJ (endoscopies, transfusion de CGR). De plus, on ne peut exclure que ce patient puisse avoir été contaminé par un MDS provenant d'un don d'un sujet en incubation n'ayant pas encore développé une vMCJ.

Dans ce contexte, le rapport présente une analyse comparative des probabilités que l'infection observée soit attribuable à chacune de ces sources potentielles. **Le risque alimentaire, auquel ce patient a été exposé entre 1980 et 1996 comme l'ensemble de la population britannique, n'est pas discuté dans le rapport qui vise à explorer uniquement les différents sur-risques de transmission iatrogène.**

- Exploration par endoscopie

Avant son décès, le patient a subi de nombreuses endoscopies, dont cinq avec biopsie. L'analyse indique que le risque relatif à l'endoscopie sans biopsie peut être considéré comme négligeable. S'agissant du risque relatif aux 5 endoscopies avec biopsie, l'analyse conclut que cette pratique ne constitue pas un sur-risque d'exposition en comparaison du risque alimentaire de la population britannique.

- Transfusion de CGR

Le patient a reçu 14 unités de CGR issues de donateurs différents. Aucune n'est associée à un donneur identifié comme ayant développé une vMCJ après don. L'analyse conclut à une imputabilité peu vraisemblable de cette source de contamination en comparaison avec les autres produits sanguins reçus par ailleurs, tels que les fractions coagulantes administrées entre 1980 et 2001.

- Traitements avec des fractions coagulantes d'origine plasmatique entre 1980 et 2001

L'année 1980 correspond à la date du début de l'exposition alimentaire à l'ESB de la population britannique. L'année 2001 correspond quant à elle, à la date de péremption et donc de fin de distribution des derniers MDS fabriqués à partir de plasmas collectés au Royaume-Uni (fabrication à partir de cette source de plasma stoppée à partir de mai 1998).

Ce patient a reçu d'une part 391 000 unités de fractions coagulantes issues de lots associés à des donneurs non connus pour avoir développé une vMCJ et d'autre part, environ 9000 unités de fractions coagulantes issues de deux lots associés pour chacun d'eux à un sujet qui a ultérieurement développé une vMCJ post-don. Les deux lots de facteur VIII 8Y (BPL) dans la fabrication desquels est intervenu pour chacun, un don d'un sujet en incubation de la vMCJ, ont été **préparés en 1994 (don de 1993) et 1996** :

- Le lot de 1994 est issu d'un mélange contenant 1 don potentiellement contaminé sur 21330 dons.
- Le lot de 1996 est issu d'un mélange contenant 1 don potentiellement contaminé sur 26303 dons.

Les quelques 9000 unités reçues se répartissent en 8025 unités d'un lot et 1000 unités de l'autre.

Considérant les proportions relatives des unités de Facteur VIII dont le mélange de plasma de départ est impacté et non impacté par un donneur ayant développé une vMCJ post-don, et reçues par le patient, **l'analyse statistique suggère que la source la plus probable d'exposition est constituée par les MDS fabriqués à partir des mélanges de plasmas non impactés.**

En effet, compte-tenu de la prévalence estimée des donneurs infectés (1/10 000) et de la taille des mélanges de plasmas (20 000 dons) impliqués dans la préparation des fractions coagulantes, le différentiel de risque entre les MDS associés au donneur ayant ultérieurement développé une vMCJ (MDS « impactés ») et les MDS non associés à un donneur ayant développé une vMCJ (MDS « non impactés ») a été considéré comme non significatif :

- 3 dons contaminés par mélange de plasmas associé à un donneur ayant développé une vMCJ
- 2 dons contaminés par mélange de plasmas non associé à un donneur ayant développé une vMCJ

Ainsi, en considérant que les lots non impactés sont également potentiellement infectés, et ceci sans différence notable avec les lots « impactés », la variable déterminante considérée a donc été l'exposition répétée au produit.

Dans ses conclusions, le rapport de juin 2009 souligne la cohérence avec l'analyse du DNV qui indiquait déjà en 2004 que les patients traités avec des fractions coagulantes d'origine plasmatique (et de l'Antithrombine) au Royaume-Uni entre 1980 et 2001 devaient être considérés à sur-risque de développer une vMCJ par rapport à la population générale britannique uniquement exposée au risque alimentaire.

b) Questions soulevées par le rapport des autorités de santé britanniques de juin 2009

Comme indiqué plus haut, ce rapport n'a pas pour objet d'établir les preuves scientifiques de la « transmission secondaire » mais d'analyser de manière comparative les probabilités des différentes "sources possibles" de contamination iatrogène.

De plus, le rapport part de l'hypothèse que la présence de PrP pathologique dans un seul échantillon de rate signe l'existence d'une infection asymptomatique du patient hémophile. Toutefois, ce rapport ne détaille pas les éléments de diagnostic de ce cas et n'établit donc pas sa certitude. **Ces données de confirmation ne sont à ce jour pas publiées et il ne faut donc pas inférer de ce rapport que l'imputabilité à une source la plus probable d'infection, signe et/ou confirme une transmission secondaire.**

A ce jour, ils demeurent donc des inconnues sur :

- les techniques employées pour explorer les différents échantillons post-mortem et notamment celles qui ont conduit à considérer un échantillon comme positif ;
- l'existence de PSL (et receveurs associés) issus du donneur à l'origine des dons de plasma utilisés pour la préparation des MDS reçus par l'hémophile ;

- le nombre de patients qui ont également été traités par les fractions coagulantes issues de ce donneur et le nombre d'entre eux qui ont fait l'objet d'un suivi post-mortem similaire ;
- les procédés de préparation des fractions coagulantes qualifiées de « non impactées » qui ont également été reçues par ce patient hémophile afin de savoir si elles ont toutes été préparées selon le même procédé que les deux lots de facteur VIII 8Y « impactés » ;
- la préparation d'autres MDS à partir de ces mélanges de plasma « impactés » et notamment l'obtention d'immunoglobulines et la population de patients traités avec ces produits.

Certitude du cas

Sur la base des données actuellement publiées, **il n'est pas encore possible de conclure si le patient hémophile est porteur de l'agent infectieux et si oui s'il s'agit de la vMCJ.**

En effet, la preuve de la contamination reposerait sur un seul Western blot positif typique d'une vMCJ (sur les 24 différents échantillons de rate examinés) sans précision cependant sur le profil de migration du WB. Il faut rappeler que tous les autres WB réalisés sur les autres tissus incluant le cerveau, étaient négatifs. Enfin, si l'on considère la totalité des tissus fixés explorés qui sont mentionnés dans le rapport de juin 2009, tous les examens d'immunohistochimie étaient négatifs, y compris ceux pratiqués sur la rate.

Au final, en l'absence de publication sur les données détaillées des investigations menées chez le sujet hémophile, le groupe d'experts a mené sa réflexion dans l'hypothèse qu'il s'agit bien d'un cas porteur asymptomatique, mais cette information reste à confirmer à la lumière des détails attendus sur les éléments du diagnostic. Enfin, il est noté que les résultats de cette analyse poussée sur un grand nombre d'échantillons suggèrent que la présence de PrP pathologique n'aurait vraisemblablement pas été retrouvée dans le contexte d'une enquête de prévalence de la vMCJ menée en population générale.

Imputabilité des MDS dans la contamination iatrogène

Les éléments en faveur d'une vMCJ secondaire à un traitement par le facteur VIII sont :

- l'âge avancé du patient, atypique pour une infection primaire ;
- le fait qu'il ait reçu du facteur VIII provenant d'un grand nombre de lots différents, incluant 2 lots potentiellement contaminés par l'agent de la vMCJ ;
- le fait que le procédé de préparation aboutisse à un facteur VIII relativement peu purifié, c'est-à-dire sans étapes de chromatographie, identifiées comme contribuant à l'élimination des prions (Cf. II.B.3);
- le délai entre la survenue de la maladie chez le donneur (1996 avec des dons en 1993 et 1996) et la mise en évidence de PrP pathologique chez le receveur (2009), observation compatible avec une contamination iatrogène. Il est à noter que l'exposition via des « lots non impactés », possible jusqu'à fin 2001, est aussi compatible avec une contamination iatrogène.

Néanmoins, ce rapport conçu dans le but d'estimer le sur-risque d'avoir été contaminé par voie iatrogène ne discute pas du risque alimentaire considéré comme équivalent pour l'ensemble de la population britannique.

Aussi, ce rapport conclut sur la source iatrogène la plus probable (administration de Facteur VIII), mais ne peut exclure qu'il s'agisse d'un cas primaire attribuable à l'exposition alimentaire à l'ESB. L'âge du patient est atypique pour une infection primaire, mais au moins un cas primaire est survenu au Royaume-Uni chez un sujet de plus de 70 ans. Et il faut rappeler que l'hétérozygotie au codon 129 est associée à des périodes d'incubation parfois très longues comme observées dans les cas de contamination par hormones de croissance extractives et l'épidémie de Kuru [48, 49]. Par ailleurs, il n'y a actuellement aucune possibilité de distinguer, au plan anatomopathologique ou histologique, une contamination primaire d'une contamination secondaire. De plus, les deux études visant à

estimer la prévalence de la vMCJ dans la population générale britannique montrent que le réservoir de porteur asymptomatique dans ce pays n'est pas cantonné à la population des hémophiles [12, 13].

Aussi, même si le rapport britannique, conçu pour analyser et comparer au plan des probabilités les sources possibles iatrogènes, désigne les lots de Facteur VIII reçus par ce patient hémophile pendant plusieurs années, comme la source la plus probable d'exposition, cette imputabilité ne peut pas être considérée comme certaine et ne constitue qu'un scénario possible ou probable de transmission secondaire de la vMCJ.

Imputabilité des MDS non impactés dans la contamination iatrogène

Le rapport ne précise pas si les autres lots de MDS reçus par le patient hémophile ont été produits selon le même procédé ou s'il s'agit d'un procédé de préparation du facteur VIII plus purifié.

En effet, BPL produisait également à l'époque un autre facteur VIII plus purifié (facteur VIII Replenate) obtenu après traitement solvant/détergent d'une fraction du cryoprécipité purifié par chromatographie successive (affinité et échanges d'ions). S'agissant du facteur VIII 8Y obtenu par précipitation à l'héparine du cryoprécipité, il n'y a pas de données publiées permettant de prendre en compte la précipitation à l'héparine en tant qu'étape de préparation contribuant à l'élimination des prions.

Ainsi, le fait que cet élément n'ait pas été pris en compte dans l'analyse suggèrerait que les autres lots reçus par ce patient, soient également des lots de facteur VIII 8Y. Néanmoins, ce point n'est pas précisé dans le rapport.

Enfin, la conclusion du rapport qui considère que la source d'exposition la plus probable pour la transmission de l'agent infectieux serait les lots de facteurs VIII issus des mélanges de plasma "non impactés", quoi que non discutable sur la méthode de calcul, part d'une hypothèse pessimiste de la prévalence des donneurs de sang en incubation de la vMCJ au Royaume-Uni (1/10 000).

II.B.3 Comparaison des approches britanniques et françaises pour l'analyse de risque

Les différences de calcul de risque entre l'approche DNV et l'approche de l'Afssaps ont été exposées tant sur le plan méthodologique qu'au niveau des hypothèses de travail.

Sur le plan méthodologique, les deux approches sont fondées sur le même principe d'une analyse déterministe dans laquelle les scénarii les plus défavorables pour chacun des paramètres ont été retenus. Les analyses prennent en compte un niveau d'infectiosité qui correspond aux niveaux les plus élevés qui peuvent être rencontrés dans le plasma dans les modèles animaux les plus permissifs à une infectiosité périphérique et en particulier sanguine, en phase préclinique. La charge infectieuse correspondant au volume de plasma nécessaire à la préparation d'un flacon de MDS a été calculée, en admettant qu'une charge infectieuse provenant d'un don contaminé serait répartie de façon homogène dans un mélange de plasmas pour fractionnement. Les capacités du procédé de préparation à éliminer la charge infectieuse de la fraction d'intérêt ont été prises en compte ou non suivant les deux analyses. Enfin, les deux approches ont calculé le niveau de risque pour une administration annuelle maximale de chaque MDS.

Les différences entre les deux approches se situent donc essentiellement au niveau des valeurs des paramètres (Tableau 7).

En ce qui concerne les hypothèses prises en compte pour la charge infectieuse présente dans le plasma de départ, l'analyse française est plus défavorable que l'analyse britannique. En effet, les valeurs retenues pour le niveau d'infectiosité dans le sang et la permissivité de la voie d'administration sont plus pessimistes.

En ce qui concerne l'efficacité des procédés, les britanniques ont choisi de ne pas tenir compte de l'efficacité des procédés en aval de la cryoprécipitation. En effet, ils ont retenu une réduction de la charge infectieuse d'un facteur 10 pour les produits issus du cryoprécipité suivant les études menées par P. Brown [23, 25]. A l'inverse, en France, depuis 2000, le groupe d'experts de l'Afssaps a fait le choix de prendre en compte les facteurs de réduction publiés par différents auteurs et mesurés spécifiquement pour les produits des laboratoires LFB-Biomédicaments. La cryoprécipitation n'a, en revanche, pas été considérée comme une étape participant de façon significative à l'élimination d'une charge infectieuse.

Tableau 7 : Différences entre l'analyse Britannique et Française dans les paramètres pris en compte pour l'estimation du risque

	France	Royaume-Uni	
Fréquence de dons potentiellement contaminés	1 sur 360 000 dons	ND	
Nombre de dons potentiellement contaminés par pool	au maximum 1 don	au maximum 1 don	
Proportion de pools potentiellement contaminés	dans une approche conservatoire, tous les pools (en réalité 1 sur 30)	ND	
Nombre d'UInf-ic par ml de sang total	20 U.Inf-ic	5 U.Inf-ic	
Proportion de l'infectiosité plasma / buffy-coat	50 % / 33 %	ND	
Nombre d'UInf-ic par ml de plasma déleucocyté	10 U.Inf-ic	5 U.Inf-ic	
Pondération de l'efficacité de la voie IV / voie IC	1 U.Inf-ic = 1 U.Inf-iv	5 U.Inf-ic = 1 U.Inf-iv	
Nombre d'UInf-iv par ml de plasma déleucocyté	10 U.Inf-iv	1 U.Inf-iv	
Nombre d'UInf-iv par don de 280 ml : 10 UInf-iv x 280 ml	2800 U.Inf-iv	240 U.Inf-iv	
Nombre d'UInf-iv par pool (au maximum un don par pool)	2800 U.Inf-iv	240 U.Inf-iv	
<i>Nombre d'U.inf/fraction</i>			<i>Cryoprécipité 30 U.Inf-iv a'</i>
Volume minimal du pool (L)	a	idem	-
Rendement d'extraction : nombre d'UI de substance active par L	b	idem	Nombre de flacon/Fraction b'
Nombre d'UInf-iv pour 1 UI de substance active	$2800 / (a \times b) = c$	$240 / (a \times b) = c$	Nombre d'U.Inf-iv/flacon c' = a' / b'
Posologie annuelle maximale en substance active (UI)	d	idem	Nombre de flacon/an d'
Exposition annuelle exprimée en UInf-iv	$c \times d = 10^e$	idem	$c' \times d' = 10^e$
Facteur de réduction cumulé du procédé (hypothèse basse)	10^f	FC le plus élevé	-
Exposition pondérée par le procédé : risque résiduel mentionné dans le rapport exprimé en UInf-iv	$10^e - 10^f = 10^g$	idem	-

U.Inf : Unité infectieuse ; iv : intraveineuse ; ic : intracérébrale ; UI: unité internationale

Lorsque les deux approches sont appliquées au facteur VIII anglais (procédé de préparation F8Y), les calculs aboutissent à des niveaux de risque du même ordre (Tableau 8).

En effet, l'élément qui distingue de façon majeure les deux analyses est la prise en compte ou non de facteurs de réduction apportées par les différentes étapes du procédé. Aussi, les deux approches aboutissent à des différences importantes lorsque les procédés de préparation incluent des étapes dont l'efficacité a été démontrée dans la littérature. A l'inverse, le procédé de préparation du facteur 8Y ne comportant pas d'étapes théoriquement efficaces (chromatographie, nanofiltration), il n'y a pas de différence notable entre les deux calculs de risque pour ce produit en particulier.

En conséquence, pour le facteur VIII, type 8Y, quelle que soit l'approche utilisée, le calcul, réalisé en tenant compte des doses de Facteur VIII « impacté » reçus par le patient, aboutit à la conclusion que si l'agent infectieux est présent dans le mélange de plasma de départ (1 donneur contaminant, niveau d'infectiosité faible, procédé d'extraction sans capacité réelle à éliminer le prion) une transmission iatrogène ne peut pas être exclue.

Tableau 8 : Estimation du risque lié à la dose de Facteur VIII (8Y) **impacté** et reçu par le patient hémophile

	DNV (Méthode 2)		Afssaps
Infectiosité par mélange de plasma	480 DI ₅₀ -iv		2800 U.Inf-iv
Infectiosité/fraction	Cryoprécipité 60 DI ₅₀ -iv		2800 U.Inf-iv
	Lot FHB4547	Lot FHC4237	
Infectiosité/sous fraction (A)	60/(21,58/70,45) =18,38 DI ₅₀ -iv	60 DI ₅₀ -iv	2800 U.Inf-iv
Quantité de substance active produite (B)	922.000 UI	1.268.500 UI	900.000 UI
Infectiosité par UI de substance active (C=A/B)	2,0x10 ⁻⁵ DI ₅₀	4,7x10 ⁻⁵ DI ₅₀	3,0x10 ⁻³
Dose administrée D	8025 UI	1000 UI	9025 UI
Exposition (E=DxC)	0,16 DI₅₀	0,05 DI₅₀	28 U.Inf-iv
Facteur de réduction (Précipitation Héparine)	-	-	? (<2,0)
Exposition après procédé	10^{-0,6} DI₅₀-iv (0,21) 10⁻¹ U.Inf-iv (0,105)*		10^{-0,55} à 10^{+1,45} U.Inf (0,28 à 28)

U.Inf : Unité infectieuse ; DI₅₀ : Dose infectieuse 50% ; iv : intraveineuse ; UI: unité internationale

* Sous l'approximation que deux DI₅₀ équivalent à 1 U.Inf

III. DISCUSSION RELATIVE A L'UTILISATION DU PLASMA FRANÇAIS POUR LE FRACTIONNEMENT

La discussion a essentiellement porté sur l'évaluation du niveau de risque d'avoir, dans la population générale des différents pays (Europe et hors Europe), des sujets infectés par l'agent de l'ESB (exposition alimentaire pendant la période 1980 – 2000) et donc porteur potentiel de l'agent infectieux lors d'un don de sang.

Les critères utilisés par l'OIE (*Office International des Epizooties*) pour déterminer le statut d'un pays au regard du risque d'encéphalopathie spongiforme bovine sont décrits dans le chapitre 11.6 du code sanitaire pour les animaux terrestres adopté par les membres de l'OIE en 2006. Pour classer les pays, l'OIE prend notamment en compte :

- la présence ou l'absence de l'agent de l'ESB dans la population autochtone de ruminants du pays et, en cas de présence de cet agent, la détermination de sa prévalence ;
- la préparation de produits dérivés pour la consommation animale, à partir de la population autochtone de ruminants ;
- les importations de farine de viande, d'animaux (bovins, d'ovins caprins), de produits dérivés destinés à la consommation humaine susceptibles de contenir un des tissus à risque et d'avoir été introduits dans l'alimentation de bovins.
- le recyclage de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine et son amplification par l'intermédiaire de la consommation par des bovins, de produits provenant de ruminants ;
- l'usage des carcasses de ruminants (y compris celles d'animaux trouvés morts), des sous-produits et des déchets d'*abattoir et les* procédés de traitement de ces déchets ...;
- l'alimentation ou non de ruminants avec des produits provenant de ruminants et les mesures visant à prévenir la contamination croisée des aliments destinés aux animaux ;
- le niveau de surveillance de la population bovine au regard de l'encéphalopathie spongiforme bovine jusqu'à la date de l'évaluation et les résultats de cette surveillance.

Conformément au code sanitaire terrestre, il existe trois catégories distinctes de pays (ou zones). La dernière catégorisation de mai 2009 fait état de la répartition suivante :

- Risque d'encéphalopathie spongiforme bovine négligeable : Australie, Argentine, Chili, Finlande, Islande, Nouvelle-Zélande, Norvège, Paraguay, Singapour, Suède, Uruguay
- Risque d'encéphalopathie spongiforme bovine maîtrisé : 32 pays dont la France, les USA, le Canada, le Royaume-Uni...
- Risque d'encéphalopathie spongiforme bovine indéterminé : pays pour lesquels les données disponibles ne permettent pas d'établir une catégorisation

Le détail des critères ainsi que la liste des pays par catégorie sont précisés **en annexe 2**.

La classification OIE place actuellement la France, comme la majorité des pays européens, les USA et le Canada, dans la **catégorie des pays à risque d'ESB maîtrisé** ce qui signifie que le risque de vMCJ lié à une exposition actuelle à l'ESB est très limité dans tous ces pays, y compris la France et le Royaume-Uni. Aussi, le critère « ESB Free » n'est pas le plus pertinent, à ce jour, dans le choix géographique pour la collecte du plasma puisqu'il faut prendre aussi en considération le risque passé et le niveau d'exposition passée.

En effet, le risque de voir apparaître des cas de vMCJ est davantage lié à une exposition de la population à l'ESB, avant la mise en place des mesures efficaces visant à contrôler l'épizootie d'ESB et à prévenir la transmission à l'Homme, via des tissus hautement contaminés. Il est clair qu'aujourd'hui **le « réservoir » de sujets sains porteurs d'une possible infection par l'agent de la vMCJ résulte majoritairement de l'exposition de la population au risque ESB alimentaire pendant la période 1980-2000**. Ce risque d'exposition est apporté d'une part, par les taux d'importation de produits bovins britanniques et d'autre part, par le niveau d'épizootie sur le territoire national concerné.

Pour ce qui concerne la France, les analyses les plus récentes montrent que l'exposition de la population française au risque alimentaire est essentiellement corrélée au taux d'importation de viandes et produits bovins britanniques [50]. De plus, cette source d'exposition par produits importés du Royaume-Uni est commune à plusieurs des pays ayant déclaré des cas de vMCJ, au premier rang desquels la France, les Pays-Bas et la République d'Irlande [51]. On peut donc considérer que les mesures d'embargo, prises en 1996 et confirmées en 2000, ont permis de supprimer une fraction importante du risque de contamination alimentaire de la population française par l'agent de la vMCJ.

Par ailleurs, une étude récente apporte des arguments indiquant que les souches à l'origine des épidémies de vMCJ au Royaume-Uni et en France sont identiques. Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle le décalage du pic épidémique entre les deux pays (en 1999 au Royaume-Uni et en 2004 en France, par date de début de signes cliniques cf figures 1 et 2), est corrélé à l'augmentation du volume d'importation de produits bovins en provenance du Royaume-Uni entre le début des années 1990 et 1995 ; la population française ayant été majoritairement exposée via la consommation de ces produits en comparaison avec la consommation de la viande issue des cheptels bovins autochtones [7].

Si l'on considère que la source majoritaire d'exposition de la population française a été stoppée au moment de l'embargo en 1996, la probabilité de survenue de nouveaux cas primaires (c'est à dire liés à une contamination alimentaire) s'amenuise au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date de fin de cette exposition. Ce recul est actuellement de plus de 13 ans, délai proche de la durée d'incubation moyenne d'un cas de vMCJ primaire [15].

Le déclin du nombre annuel de cas de vMCJ déclarés en France corrobore cette interprétation et est en cohérence avec les estimations prévisionnelles de l'épidémie française de vMCJ réalisées en 2005 [50].

Pour beaucoup de pays, et en particulier les pays qui n'ont pas fait l'objet de l'étude précise sur la source d'exposition majoritaire [51], l'exposition à l'ESB est souvent mal connue, dans la mesure où la consommation de viande bovine provenant du Royaume-Uni tant sur le plan des volumes que sa distribution dans le temps n'est pas documentée avec précision. Aussi, il est difficile de disposer d'une estimation précise du nombre de cas susceptibles de survenir dans ces autres pays.

En observant le nombre absolu de cas déclarés dans le Monde, les pays peuvent être classés en trois groupes : le Royaume-Uni (une centaine de cas), la France (en dizaine) et les autres pays (quelques unités).

Cependant, le nombre absolu de cas observés n'est pas un bon indicateur pour comparer le niveau d'exposition de différentes populations. Ce nombre doit être rapporté à la population totale de chaque pays. De fait, ce calcul montre que la différence d'exposition entre pays, notamment européens, est vraisemblablement moindre que la perception que l'on peut en avoir à partir du nombre absolu de cas de vMCJ (Tableau 9).

Le tableau ci-dessous rapporte le nombre de cas déclarés en mai 2009 à la population totale pour chacun des pays ayant déclaré des cas de vMCJ.

Tableau 9 : ratio cas / population par pays ayant déclaré des cas de vMCJ

Pays	Population totale (en milliers) ¹	Nombre total de cas primaires (vivant) en mai 2009	Nombre de cas par million d'habitant
Royaume-Uni	61 627	165 (4)	2,68
République d'Irlande	4 456	4 (0)	0,898
France (métropolitaine)	62 231	24 (1)	0,386
Portugal	10 695	2 (0)	0,187
Pays-Bas	16 477	3 (0)	0,182
Espagne	44 861	5 (0)	0,111
Arabie Saoudite	25 853	1 (1)	0,039
Canada	33 461	1 (0)	0,030
Italie	58 995	1 (0)	0,017
USA	311 754	3(0)	0,006
Japon	127 868	1 (0)	0,008

Enfin, dans la mesure où tous les pays, en particulier européens ont été exposés à l'agent de l'ESB à des degrés divers, il n'est pas exclu de voir apparaître plus tardivement des cas primaires dans des pays n'en ayant pas identifié jusqu'ici.

Ainsi, sur la base de ces critères d'exposition, s'il fallait restreindre la source de plasma aux pays figurant dans la catégorie de risque ESB négligeable, les capacités d'approvisionnement possibles en plasma seraient très limitées. Il faut considérer aussi le fait que le volume de plasma disponible à l'échelle mondiale est un volume fini se restreignant régulièrement.

Cet équilibre fragile dans l'approvisionnement est inhérent aux critères stricts de sélection clinique et biologique des donneurs retenus par les différents pays pour accepter un centre de collecte, ceci de manière à assurer la fiabilité des prélèvements et par voie de conséquence, la qualité du plasma de départ et du produit fini issu du fractionnement de ce plasma.

Parmi les critères retenus en France, l'EFS a rappelé l'obligation légale du don non rémunéré². Ainsi la modification de l'origine du plasma exposerait à avoir recours à des donneurs rémunérés, ce qui va à l'encontre de l'éthique du don national. Par ailleurs, il relève que la politique de gratuité du don peut être considérée comme une mesure de sécurité pour les receveurs de PSL puisque l'absence d'enjeu financier concourt à la fiabilité des informations recueillies au cours de l'entretien pré-don. Pour autant, la gratuité ne dispense aucunement d'une approche globale de la sécurité qui exige de faire intervenir toute une série de mesures.

En conclusion, considérant à la fois :

- que les calculs de risque associés aux MDS fabriqués à partir de plasma collecté actuellement en France montrent des niveaux de risque très faibles alors même que les hypothèses retenues pour ces derniers sont conservatoires (fréquence d'un don contaminé par mélange de plasma, efficacité de transmission de la voie

¹ Source Institut National d'Etudes Démographiques (estimation 2009)

² Pour mémoire, les dons rémunérés peuvent être utilisés dans le contexte des AMM dérogatoires de MDS. Ces dernières sont délivrées si le produit faisant l'objet de la demande répond à un besoin thérapeutique non couvert par les produits déjà disponibles en France.

intraveineuse (considérée équivalente à la voie intracérébrale), calcul de risque pour une posologie maximale annuelle de traitement....) ;

- que les observations les plus récentes sur l'épidémie de vMCJ en France restent cohérentes avec les modélisations prévisionnelles antérieures, et suggéreraient plutôt que ces modélisations surestimaient la taille de l'épidémie ;
- que ces observations renforcent l'hypothèse d'une exposition majoritaire via la consommation de produits bovins britanniques dont la date d'arrêt est clairement connue (1996) ;
- qu'il demeure une incertitude sur la survenue de nouveaux cas primaires dans les pays où la population a été exposée à l'ESB,

il n'apparaît pas opportun à ce jour de rechercher une autre source de plasma en privilégiant des collectes à l'étranger i) compte-tenu des volumes insuffisants de plasma qui répondraient aux critères de qualité fixés dans l'AMM dans les pays déclarés à risque négligeable d'ESB (Australie, Argentine, Chili, Finlande, Islande, Nouvelle-Zélande, Norvège, Paraguay, Singapour, Suède, Uruguay) et ii) compte-tenu des incertitudes sur l'épidémie de vMCJ à venir dans les pays, autres que la France, classés dans la catégorie à risque maîtrisé d'ESB.

Cette préconisation s'appuie non seulement sur une analyse intrinsèque du risque en France, mais aussi sur les hypothèses dont sont affectées les sources substitutives possibles de plasma.

Le transfert vers d'autres sources de plasma que préconise l'AFH en vertu du principe de précaution pour le risque vMCJ, ne doit pas risquer d'altérer les autres critères de qualité du plasma dont le non respect pourrait faire courir des risques bien identifiés.

IV. DISCUSSION RELATIVE AU SUIVI POST-MORTEM DES HÉMOPHILES DANS L'ANALYSE DU RISQUE IATROGENE

A plusieurs reprises les patients hémophiles ont interrogé les autorités compétentes sur l'opportunité de mettre en place un suivi spécifique des patients traités par des produits d'origine humaine, alors que dans le même temps émergeaient des cas d'infection à vMCJ dans la population générale et parmi les donneurs de sang.

Une analyse post-mortem d'organes (rate et éventuellement autres organes) prélevés en population générale pourrait permettre de compléter les connaissances encore manquantes sur la taille du réservoir potentiel de porteurs asymptomatiques. Dans ce même esprit, l'évaluation d'un éventuel sur-risque d'exposition pour les hémophiles au travers d'un suivi post mortem, pourrait être envisagée. Cependant, il apparaît i) que ce suivi devrait être organisé sur un nombre limité de tissus à collecter et à examiner, pour que l'étude reste faisable et interprétable (le choix du ou des tissus à examiner est à préciser), et ii) qu'il ne devrait s'envisager que si des témoins, non receveurs de MDS, sont inclus dans l'étude. **En effet, un suivi restreint à la population des hémophiles ne serait pas suffisamment informatif, s'il n'est pas introduit en comparaison une population témoin supposée représenter les cas primaires**, ceci dans un contexte où la découverte de PrP pathologique posera toujours la question de l'imputabilité des produits reçus versus le risque alimentaire.

Ainsi, si la décision était prise de mettre en place un tel suivi post mortem des hémophiles, il serait indispensable de mettre en place en parallèle, une étude en population générale sur prélèvement lymphoïde.

Sachant qu'en moyenne environ 30 patients hémophiles décèdent tous les ans, dont une partie seulement pourra être prélevée dans le cadre de ce suivi, il faudra donc plusieurs années pour inclure suffisamment de patients hémophiles par rapport aux témoins pour obtenir des résultats interprétables au regard de l'éventuel « sur-risque » observable chez les patients hémophiles ayant été traités par des MDS. Il a cependant été noté que l'obtention de résultats positifs dans le bras test « sujets potentiellement exposés à un risque » sur une cohorte forcément plus réduite pèsera de manière significative. Par ailleurs, et compte tenu du taux de recrutement, les données en population générale seront acquises plus rapidement.

S'agissant de la mise en place de ce suivi, la coordination du réseau de neuropathologie pour la MCJ a souligné, compte tenu de la réglementation actuelle concernant ces autopsies, la grande difficulté opérationnelle de la réalisation d'autopsies dans les délais imposés, nécessitant la disponibilité de personnel spécialisé et de moyens financiers. Aussi, il convient que la pertinence de l'étude proposée soit indiscutable.

V. CONCLUSIONS

L'épidémiologie de la vMCJ est étroitement reliée à des sources d'exposition alimentaire maintenant clairement identifiées et étroitement surveillées, de sorte qu'il est raisonnable de conclure que cette épidémie est associée à une source d'exposition maintenant maîtrisée. C'est essentiellement la phase de transmission secondaire qu'il convient de surveiller.

Bien qu'il ne soit pas exclu que d'autres cas cliniques de vMCJ primaires soient identifiés dans les prochaines années, les données d'observation de la maladie sont maintenant obtenues avec un recul sur l'exposition passée qui devient du même ordre de grandeur que la durée d'incubation moyenne de la maladie, de sorte que la probabilité de survenue de nouveaux cas s'amenuise au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'exposition.

Le déclin actuel des cas cliniques au Royaume-Uni et en France, tous de génotype homozygote Met/Met, est également en défaveur de l'apparition prochaine d'une seconde vague de grande ampleur de cas cliniques chez les sujets homozygotes Val/Val ou les hétérozygotes Met/Val (en supposant que l'homozygotie Met/Met soit un facteur de susceptibilité à développer rapidement la maladie) ; vague redoutée depuis la détection de quelques sujets porteurs asymptomatiques de la protéine pathologique dans un tissu lymphoïde (absence de signes cliniques à la date du prélèvement ou du décès) et tous hétérozygotes ou homozygotes Val/Val.

Aussi, les réserves qui avaient été émises par le passé sur le potentiel épidémique de la maladie s'amenuisent au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la période d'exposition alimentaire majoritaire. De même, ces observations ne suggèrent pas de revoir à la hausse les estimations actuelles de l'épidémiologie en France, ni de revoir à la hausse les hypothèses sur le réservoir de porteurs asymptomatiques de l'agent du vMCJ, et ce quel que soit le génotype de ces potentiels porteurs sains [50].

1. Validité des hypothèses de travail de l'analyse de risque conduite par l'Afssaps

Deux éléments majeurs distinguent le niveau de risque lié aux fractions coagulantes produites à l'époque au Royaume-Uni de celui lié aux fractions coagulantes produites actuellement en France.

Premièrement, le pic de l'épidémie au Royaume-Uni se situant autour de 2000, la période de préparation des MDS entre 1980 et 2001 à partir de plasma collecté au Royaume-Uni correspond à une période où la majorité des cas étaient en période d'incubation et donc étaient des donneurs de sang potentiels.

Deuxièmement, **les facteurs VIII préparés à cette époque au Royaume-Uni ne comptaient que peu d'étapes dans leurs procédés de fractionnement (facteur VIII de pureté intermédiaire) qui pouvaient contribuer à l'élimination/réduction de la charge infectieuse en PrP pathologique si elle était présente et surtout ne comportaient pas d'étape de nanofiltration maintenant reconnue comme majoritairement contributive à l'élimination de l'infectiosité potentiellement présente dans le plasma de départ.** En particulier, le facteur VIII 8Y, préparé à partir de mélanges de plasmas « impactés » par les dons du donneur « vMCJ », et administré au patient hémophile correspondait à un concentré de pureté intermédiaire obtenu sans étape de préparation reconnue efficace pour l'élimination de l'infectiosité potentielle du plasma de départ. Les données actuelles indiquent que ce patient a reçu au moins 9000 UI de ce produit (fractions issues des deux lots impactés par un donneur qui a développé une vMCJ). Le calcul de risque appliqué à cette dose suffit à considérer une transmission comme possible (cf.§ II.B.3). En outre, il n'est pas exclu qu'il ait reçu d'autres doses issus de ce type de préparation parmi les lots qualifiés de non impactés dans le rapport britannique.

Aussi, en admettant que le patient soit effectivement un porteur asymptomatique de la vMCJ, et qu'il ait été contaminé par les lots de facteur VIII reçus entre 1980 et 2001 au Royaume-Uni, il peut être considéré que ce cas renvoie à la situation d'un risque passé au Royaume-Uni, mais qu'il n'apporte rien de nouveau qui nécessite actuellement de reconsidérer le principe et les hypothèses de calcul de risque de l'Afssaps.

En effet, dans son approche très conservatoire, l'analyse de l'Afssaps a retenu dès 2000 l'hypothèse selon laquelle le plasma de donneurs en phase d'incubation de la vMCJ pouvait être infectieux et entrer dans la préparation de MDS.

Ainsi, **l'ensemble des calculs de risque sur les MDS ont pris en compte, comme l'analyse britannique, une charge infectieuse initiale du mélange de plasma.** Cette dernière, proposée pour la première fois en 2000 a été actualisée en 2004 et en 2007, sans que les résultats des calculs de risque n'en soient modifiés de manière significative.

De même, bien que l'estimation du nombre de donneurs de sang en phase d'incubation de la maladie se soit révélée pessimiste en 2000, son estimation à la baisse en 2007 (sur la base des données et projections épidémiologiques actualisées) n'a pas fait reconsidérer l'approche conservatoire initiale consistant à partir de l'hypothèse que chaque mélange de plasma renferme un don infectieux pour le calcul de risque.

En d'autres termes, la mise en évidence de PrP pathologique chez ce patient hémophile ne remet pas en cause les hypothèses de calcul retenues par le groupe d'expert dès 2000 et ne constitue pas un événement inattendu au regard des doses de facteur VIII qu'il a reçu entre 1980 et 2001 au Royaume-Uni.

En conclusion, les hypothèses de travail de l'analyse de risque conduite par l'Afssaps restent valides.

2. Niveau de risque des MDS fabriqués actuellement en France

Compte-tenu de ce qui précède, il n'y a pas lieu de revoir le niveau de risque des MDS fabriqués en France à ce jour. Le risque d'une transmission secondaire de la vMCJ par les MDS fabriqués actuellement en France reste donc théorique, si l'on considère à la fois :

- que les calculs de risque associés aux MDS fabriqués à partir de plasma collecté actuellement en France montrent des niveaux de risque très faibles alors même que les hypothèses retenues pour ces derniers sont conservatoires (fréquence d'un don contaminé par mélange de plasma, efficacité de transmission de la voie IV (considérée équivalente à la voie IC), calcul de risque pour une posologie maximale annuelle de traitement...);
- que les observations les plus récentes sur l'épidémie de vMCJ en France restent cohérentes avec les modélisations prévisionnelles antérieures, et suggéreraient plutôt que ces modélisations surestimaient la taille de l'épidémie ;
- que ces observations renforcent l'hypothèse d'une exposition majoritaire via la consommation de produits bovins britanniques dont la date d'arrêt est clairement connue (1996).

Sur la base de cette évaluation, il n'apparaît pas opportun à ce jour de rechercher une autre source de plasma en privilégiant des collectes à l'étranger :

- dans les pays déclarés à risque négligeable d'ESB (Australie, Argentine, Chili, Finlande, Islande, Nouvelle-Zélande, Norvège, Paraguay, Singapour, Suède, Uruguay), compte-tenu des volumes insuffisants de plasma qui répondraient aux critères de qualité fixés dans l'AMM et notamment ceux en lien avec la sécurité virale ;

- dans les pays, autres que la France, classés dans la catégorie à risque maîtrisé d'ESB et disposant d'un réseau de collecte de plasma répondant aux critères évoqués ci-dessus, compte-tenu des incertitudes sur la survenue plausible de nouveaux cas primaires de vMCJ dans ces autres pays où la population a été exposée à l'ESB.

3. Perception du bénéfice/risque actuel pour les MDS fabriqués en France

Compte-tenu de leur origine plasmatique, le risque infectieux des MDS a toujours été pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque. En ce qui concerne le risque vMCJ, les conclusions de l'analyse menée depuis 2000 et régulièrement actualisée ne sont pas modifiées.

S'agissant du bénéfice thérapeutique apporté par l'ensemble des MDS, il est rappelé qu'**il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques pour un grand nombre de receveurs de MDS** (fractions coagulantes sans alternatives recombinantes, immunoglobulines, albumine).

Dans le cadre du traitement de l'hémophilie, il est souligné que les alternatives recombinantes actuellement disponibles sur le marché français, pouvant apporter une perception de sécurité supplémentaire par rapport au risque vMCJ, sont utilisables sans restriction particulière, conformément à leurs autorisations de mise sur le marché. Toutefois, **la disponibilité des fractions coagulantes issues du plasma permet au prescripteur de disposer d'un arsenal thérapeutique suffisant pour adapter au mieux la conduite du traitement de l'hémophilie, en fonction des caractéristiques ou risques multidimensionnels de chaque patient.**

Aussi, l'abandon de l'utilisation des facteurs VIII et IX plasmatiques sur la base d'un évènement pouvant être considéré comme un risque passé dans une population de patients traités au Royaume-Uni entre 1980 et 2001, serait en décalage avec l'analyse conduite avec un recul de 9 ans sur les produits préparés en France.

Compte-tenu de ce qui précède, il n'y a pas lieu de modifier ou restreindre les indications des fractions coagulantes plasmatiques.

4. Apports d'un suivi post-mortem des hémophiles dans l'analyse du risque iatrogène

Un suivi post-mortem, sur prélèvements d'organes ou de tissus lymphoïdes, restreint à la seule population des patients hémophiles ne présenterait qu'un intérêt limité s'il était réalisé dans l'optique d'imputer des contaminations iatrogènes. En revanche, la mise en place d'une telle étude dans la population générale pourrait contribuer à la connaissance de la prévalence de l'infection en France. Dans cette perspective, une étude cas-témoin (population des patients hémophiles vs population générale) analysant en parallèle les mêmes échantillons devrait être privilégiée. Cette recommandation peut être entendue comme une première étape de la démarche prospective plus large d'un suivi de cohorte.

REFERENCES

1. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés - Recommandations - Décembre 2000*. 2000.
2. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000 - Février 2002*. 2002.
3. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000 - Mars 2003*. 2003.
4. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé et par les tissus et fluides d'origine humaine - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000 - Février 2004*. 2004.
5. Afssaps, *Evaluation du risque de transmission de l'agent de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses composants - Réunion du groupe d'experts du 16 novembre 2004 - Février 2005*. 2005.
6. Afssaps, *Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et de la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé d'origine humaine : sixième actualisation des données du rapport du groupe d'experts adHoc de décembre 2000 (rapport de novembre 2007)*. 2007.
7. Brandel, J.P., et al., *Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain*. *Ann Neurol*, 2009. **65**(3): p. 249-56.
8. Llewelyn, C.A., et al., *Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion*. *Lancet*, 2004. **363**(9407): p. 417-21.
9. Peden, A.H., et al., *Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient*. *Lancet*, 2004. **364**(9433): p. 527-9.
10. Wroe, S.J., et al., *Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report*. *Lancet*, 2006. **368**(9552): p. 2061-7.
11. Hewitt, P.E., et al., *Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study*. *Vox Sang*, 2006. **91**(3): p. 221-30.
12. Hilton, D.A., et al., *Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples*. *J Pathol*, 2004. **203**(3): p. 733-9.
13. Clewley, J.P., et al., *Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey*. *Bmj*, 2009. **338**: p. b1442.
14. Ironside, J.W., et al., *Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study*. *Bmj*, 2006. **332**(7551): p. 1186-8.
15. Valleron, A.J., et al., *Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom*. *Science*, 2001. **294**(5547): p. 1726-8.
16. Cervenakova, L., et al., *Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy*. *Transfusion*, 2003. **43**(12): p. 1687-94.
17. Houston, F., et al., *Transmission of BSE by blood transfusion in sheep*. *Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 999-1000.
18. Hunter, N., et al., *Transmission of prion diseases by blood transfusion*. *J Gen Virol*, 2002. **83**(Pt 11): p. 2897-905.

19. Houston, F., et al., *Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep*. Blood, 2008. **112**(12): p. 4739-45.
20. Saa, P., J. Castilla, and C. Soto, *Presymptomatic detection of prions in blood*. Science, 2006. **313**(5783): p. 92-4.
21. Gregori, L., et al., *Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from human red blood cells with prion protein affinity ligands*. Transfusion, 2006. **46**(7): p. 1152-61.
22. Gregori, L., et al., *Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood*. Lancet, 2004. **364**(9433): p. 529-31.
23. Brown, P., 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 Creutzfeldt-Jakob disease in humans*. Transfusion, 1999. **39**(11-12): p. 1169-78.
24. Herzog, C., et al., *Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection*. Lancet, 2004. **363**(9407): p. 422-8.
25. Brown, P., et al., *The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy*. Transfusion, 1998. **38**(9): p. 810-6.
26. Foster, P.R., et al., *Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manufacture of human plasma products*. Vox Sang, 2000. **78**(2): p. 86-95.
27. Tateishi, J., et al., *Removal of causative agent of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) through membrane filtration method*. Membrane, 1993. **18**(6): p. 357-362.
28. Tateishi, J., et al., *Scrapie removal using Planova virus removal filters*. Biologicals, 2001. **29**(1): p. 17-25.
29. Silveira, J.R., et al., *The most infectious prion protein particles*. Nature, 2005. **437**(7056): p. 257-61.
30. Rohwer, R.G., *Measurements of the TSE Agent Operational Size by the Planova Nanofilters*. CHI conference, Washington DC, 10-11 February 2003., 2003.
31. Sato, T., 3rd IPFA International scientific workshop on TSEs and the safety of blood components and plasma derivatives, Paris, 11-12 April 2006., 2006.
32. Foster, P.R., et al., *Distribution of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent over ion-exchange chromatography used in the preparation of concentrates of fibrinogen and factor VIII*. Vox Sang, 2004. **86**(2): p. 92-9.
33. Berardi, V.A., et al., *Preparation of soluble infectious samples from scrapie-infected brain: a new tool to study the clearance of transmissible spongiform encephalopathy agents during plasma fractionation*. Transfusion, 2006. **46**(4): p. 652-8.
34. Cervenakova, L., et al., *Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety*. Haemophilia, 2002. **8**(2): p. 63-75.
35. Flan, B. and S. Arrabal, *Manufacture of plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission: precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal*. Transfus Clin Biol, 2007. **14**(1): p. 51-62.
36. Gregori, L., et al., *Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma*. Biologicals, 2004. **32**(1): p. 1-10.
37. Lee, D.C., et al., *A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins*. Transfusion, 2001. **41**(4): p. 449-55.
38. Reichl, H.E., et al., *Studies on the removal of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent by processes used in the manufacture of human immunoglobulin*. Vox Sang, 2002. **83**(2): p. 137-45.

39. Stucki, M., et al., *Investigations of prion and virus safety of a new liquid IVIG product*. Biologicals, 2008. **36**(4): p. 239-47.
40. Thyer, J., et al., *Prion-removal capacity of chromatographic and ethanol precipitation steps used in the production of albumin and immunoglobulins*. Vox Sang, 2006. **91**(4): p. 292-300.
41. Truchot, L., et al., *CJD PrPsc removal by nanofiltration process: application to a therapeutic immunoglobulin solution (Lymphoglobuline)*. Biologicals, 2006. **34**(3): p. 227-31.
42. Van Holten, R.W., et al., *Removal of prion challenge from an immune globulin preparation by use of a size-exclusion filter*. Transfusion, 2002. **42**(8): p. 999-1004.
43. Vey, M., et al., *Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification*. Biologicals, 2002. **30**(3): p. 187-96.
44. Ward, H.J., et al., *Variant Creutzfeldt-Jakob disease and exposure to fractionated plasma products*. Vox Sang, 2009.
45. HPA, *Health protection Agency, 17 Feb 2009. Variant CJD abnormal prion protein found in a patient with haemophilia at post mortem*. 2009.
46. DNV, *Rapport du consultant Det Norske Veritas pour les autorités de santé britannique : Risk Assesement of exposure to vCJD infectivity in blood and blood products (February 2003)*. 2003.
47. Bennet, P. and J. Ball, *Department of Health : vCJD Risk Assessment calculations for a patient with Multiple routes of exposure*. 5 juin 2009.
48. Brandel, J.P., et al., *Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 128-30.
49. Collinge, J., et al., *Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods*. Lancet, 2006. **367**(9528): p. 2068-74.
50. Chadeau-Hyam, M. and A. Alperovitch, *Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(1): p. 46-52.
51. Sanchez-Juan, P., et al., *Source of variant Creutzfeldt-Jakob disease outside United Kingdom*. Emerg Infect Dis, 2007. **13**(8): p. 1166-9.
52. HPA, *Health Protection Agency: press statement 18 january 2007*. 2007.

LEXIQUE

AFH :	Association Française des Hémophiles
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
Buffy-Coat :	Couche leuco-plaquettaire
CPA :	Concentrés plaquettaires d'aphérèse
CP :	Concentrés de Plaquettes
CGR :	Concentrés de globules rouges
DGS :	Direction Générale de la Santé
EFS :	Etablissement Français du Sang
ESB :	Encéphalopathie Spongiforme Bovine
ESST :	Encéphalopathie Subaiguës Spongiformes Transmissibles
GSS :	Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker
HPA :	Health Protection Agency
InVs :	Institut de veille sanitaire
Leucoréduction :	Opération qui consiste à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes d'un produit sanguin labile. Pour des raisons techniques, cette soustraction est le plus souvent incomplète ; dans ce cas, le terme de leucoréduction est préférable au terme de déleucocytation.
Met :	Méthionine
MCJ :	Maladie de Creutzfeldt-Jakob (formes sporadiques, iatrogènes, familiales)
MCPS :	Mélange de Concentrés de Plaquettes Standards
MDS :	Médicaments Dérivés du Sang
PFC :	Plasma Frais Congelé
PPF :	Plasma Pour Fractionnement
PrPres :	Forme anormale de la protéine naturelle PrP (indiquée aussi PrP pathologique dans le rapport)
PSL :	Produit Sanguin Labile
RNS-MCJ :	Réseau national de surveillance de la MCJ
SNC :	Système Nerveux Central
Val :	Valine
vMCJ :	Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob
WB :	Western Blot

ANNEXE 1

RAPPEL DES MESURES PRISES DEPUIS 1992

Prévention de la transmission de la MCJ par les produits sanguins

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

Mesures prises en cas de MCJ chez un donneur de sang

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

ANNEXE 2

STATUT DES MEMBRES AU REGARD DE L'ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVINE (OIE – MISE A JOUR 11 - 06 - 2009) (http://www.oie.int/fr/Status/BSE/fr_BSE_free.htm#2)

Pour déterminer le statut d'un pays (ou d'une zone) au regard du risque ESB, l'OIE utilise des critères et une classification en trois catégories de risque : Risque négligeable, maîtrisé, indéterminé. Ces critères et catégorisation figurent dans le code sanitaire pour les animaux terrestres (OIE-2008).

Détermination du statut d'un pays (ou d'une zone) au regard du risque d'ESB

Le statut de la population bovine d'un pays au regard du risque d'encéphalopathie spongiforme bovine doit être déterminé en fonction des critères suivants :

- 1) *le résultat d'une appréciation du risque (examen annuel pour voir si la situation a changé) prenant en compte :*
 - a. L'appréciation de l'émission consiste à estimer la probabilité d'introduction de l'agent de l'ESB dans le pays par l'intermédiaire des marchandises potentiellement contaminées ou la probabilité de présence de cet agent dans le dit pays en prenant en compte les éléments suivants :
 - la présence ou l'absence de l'agent de l'ESB dans la population autochtone de ruminants du pays et, en cas de présence de cet agent, détermination de sa prévalence ;
 - la production de *farines de viande et d'os*³ ou de *cretons*⁴ à partir de la population autochtone de ruminants ;
 - l'importation de *farines de viande et d'os* ou de *cretons* ;
 - l'importation de bovins, d'ovins et de caprins ;
 - l'importation d'aliments pour animaux et ingrédients entrant dans la composition d'aliments pour animaux ;
 - l'importation de produits dérivés de ruminants destinés à la consommation humaine qui sont susceptibles de contenir un des tissus à risque et d'avoir été introduits dans l'alimentation de bovins ;
 - l'importation de produits dérivés de ruminants destinés à des applications *in vivo* chez le bovin.
 - b. L'appréciation de l'exposition est réalisée si l'appréciation de l'émission fait apparaître un facteur de risque. Elle consiste à apprécier la probabilité que des bovins soient exposés à l'agent de l'ESB, en prenant en considération les éléments suivants :
 - le recyclage de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine et son amplification par l'intermédiaire de la consommation, par des bovins de produits provenant de ruminants, ou d'autres aliments pour animaux ou ingrédients entrant dans la composition d'aliments pour animaux contaminés par des *farines de viande et d'os* ou des *cretons* ;
 - l'usage des carcasses de ruminants (y compris celles d'animaux trouvés morts), des sous-produits et des déchets d'*abattoir*, les paramètres des procédés de traitement de ces déchets et les méthodes de fabrication d'aliments pour le bétail ;
 - l'alimentation ou non de ruminants avec des *farines de viande et d'os* ou des *cretons* provenant de ruminants et les mesures visant à prévenir la contamination croisée des aliments destinés aux animaux ;
 - le niveau de *surveillance* de la population bovine au regard de l'encéphalopathie spongiforme bovine jusqu'à cette date et les résultats de la *surveillance* ;
- 2) *l'existence d'un programme continu de sensibilisation destiné aux vétérinaires, éleveurs, professionnels du transport, du commerce de l'abattage de bovins, visant à les encourager à déclarer les cas d'animaux présentant des signes cliniques évoquant l'ESB.*
- 3) *la déclaration et examen obligatoires de tous les bovins présentant des signes cliniques évoquant l'ESB*
- 4) *l'examen réalisé dans un laboratoire conformément aux mornes fixées dans le manuel terrestre, de prélèvement d'encéphales ou autres tissus collectés dans le cadre du système de surveillance et de suivi mentionnés ci-dessus*

³ produits protéiques solides obtenus par traitement thermique (à l'équarrissage) des tissus d'animaux, ainsi que tous les produits protéiques intermédiaires autres que les peptides d'un poids moléculaire inférieur à 10 000 daltons et les acides aminés.

⁴ résidus protéiques obtenus après séparation partielle de la graisse et de l'eau durant le processus d'équarrissage.

Risque d'encéphalopathie spongiforme bovine négligeable

Les membres reconnus en mai 2009 comme présentant un risque négligeable à l'égard de l'ESB, conformément au Chapitre 11.6. du Code sanitaire des animaux terrestres sont les suivants :

Australie	Islande	Singapour
Argentine	Nouvelle-Zélande	Suède
Chili	Norvège	Uruguay
Finlande	Paraguay	

Risque d'encéphalopathie spongiforme bovine maîtrisé

Les membres reconnus en mai 2009 comme présentant un risque maîtrisé à l'égard de l'ESB, conformément au Chapitre 11.6. du Code sanitaire des animaux terrestres sont les suivants :

Allemagne	France	Mexique
Autriche	Grèce	Pays-Bas
Belgique	Hongrie	Pologne
Brésil	Irlande	Portugal
Canada	Italie	Slovaquie
Chypre	Japon	Slovénie
Colombie	Lettonie	Suisse
Danemark	Lichtenstein	Royaume-Uni
Espagne	Lituanie	Taipei chinois
Estonie	Luxembourg	Tchèque (Rép.)
États-Unis d'Amérique	Malte	

Risque d'encéphalopathie spongiforme bovine indéterminé

Le risque d'encéphalopathie spongiforme bovine que comporte la population bovine d'un pays est indéterminé s'il ne peut être démontré que ce pays satisfait aux conditions énoncées pour être classé(e) dans une autre catégorie.

La reconnaissance officielle du statut des pays au regard de l'ESB faisant suite à une démarche volontaire de chaque pays, ceux qui ne figurent pas sur les listes ayant un risque d'ESB négligeable ou ayant un risque d'ESB maîtrisé peuvent par conséquent être considérés comme pays ayant un risque d'ESB indéterminé.

ANNEXE 3

BILAN DES RECEVEURS DE PSL ISSUS DES DONNEURS DE SANG ATTEINTS DE vMCJ EN FRANCE (source : Cellule Nationale de Référence des MCJ)

Donneur	Naissance du receveur	PSL transfusé	Année de la transfusion	Année du décès	Evolution du receveur	Vivant	Perdu de vue
Receveurs décédés							
8 ^{ème} cas	1900	CGR D	1999	1999	Post-intervention fracture col du fémur		
8 ^{ème} cas	1938	CGR D	2001	2005	Médiastinite		
8 ^{ème} cas	1928	CGR D	2002	2002	Myélome		
8 ^{ème} cas	1921	CGR D	1998	1998	Cancer du sigmoïde		
8 ^{ème} cas	1969	CGR D	1998	1998	Leucémie		
8 ^{ème} cas	1956	CGR ND	1993	2000	Myélome		
8 ^{ème} cas	1951	CGR D	2000	2000	Cancer ovarien		
8 ^{ème} cas	1975	CPA	1995	1995	Cause ?		
8 ^{ème} cas	1918	MCPS	1995	1995	Cause ?		
8 ^{ème} cas	1941	CGR D	2001	2002	Cause ?		
8 ^{ème} cas	1921	CGR D	1999	1999	Cause ?		
8 ^{ème} cas	1947	CGR D	2003	2008	Lymphome		
9 ^{ème} cas	1944	CP D	2002	2002	Engagement cérébral		
9 ^{ème} cas	1914	CGR D CP ND	2002	2002	Hémorragie digestive		
9 ^{ème} cas	1918	CGR D	1996	1996	Cancer ovarien		
13 ^{ème} cas	1943	CGR D	1997	1998	Aspergillose		
13 ^{ème} cas	1927	CGR D	2001	2001	Cancer		
13 ^{ème} cas	1986	CGR ND	1994	1994	AVP, hémorragie		
13 ^{ème} cas	1924	CGR ND	1995	1995	Fissuration anévrisme		
13 ^{ème} cas	1928	CGR D	2000	2000	Hémorragie digestive		
13 ^{ème} cas	1924	PFC ND	1995	1995	Cancer estomac		
13 ^{ème} cas	1941	CGR D	2003	2003	Cancer vessie		
13 ^{ème} cas	1928	CGR D	1999	1999	Myélome		
13 ^{ème} cas	1927	CGR D	2003	2004	Syndrome lymphoprolifératif		
13 ^{ème} cas	1928	CGR ND	1996	1996	Cause ?		
13 ^{ème} cas	1959	CGR D	1999	2007	Cancer poumon		
13 ^{ème} cas	1908	CGR ND	1991	1996	Cause ?		
Receveurs vivants							
8 ^{ème} cas	1972	CGR	1994		Vivant en 2009 a contacté CNR	Oui	
8 ^{ème} cas	1944	CGR D	2000		Vivant en 2007 a contacté CNR	Oui	
9 ^{ème} cas	1955	CGR D	1999		Vivant en 2009	Oui	
9 ^{ème} cas	1933	CGR D	1997		Vivant en aout 2008	Oui	
13 ^{ème} cas	1994	CGR D	2004		Vivant en 2009	Oui	
13 ^{ème} cas	1925	CGR ND	1991		Vivant en 2009	Oui	
13 ^{ème} cas	1927	CGR D	1998		Pas de renseignement	Oui	
8 ^{ème} cas	1958	CGR	1994		Vivant en 2006 perdu de vue depuis		Oui
9 ^{ème} cas	1996	CP D	1997		Perdu de vue malgré enquête poussée		Oui
9 ^{ème} cas	1965	CGR D	2002		Perdu de vue depuis 2003		Oui
13 ^{ème} cas	1951	CGR ND	1993		Jamais répondu aux différents contacts		Oui

D : déleucocyté

ND : non déleucocyté

CGR : concentrés de globules rouge

CP : concentré plaquettaire

MCPS : mélange de concentré de plaquettes standard

CPA : concentré de plaquettes d'aphérèse

PFC : plasma frais congelé

ANNEXE 4

RECAPITULATIF DES TROIS CAS TRANSFUSIONNELS ANGLAIS

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

* Le cas n°2 en italique décrit le cas d'un sujet porteur asymptomatique qui est décédé d'une autre cause qu'une vMCJ. En l'absence de signes cliniques évocateurs de la maladie, ce cas n'est pas comptabilisé en tant que cas de vMCJ [8-10, 52].