



A G E N C E
FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES
PRODUITS DE SANTE

**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**

rapport de février 2002

TABLE DES MATIERES

Synthèse.....	3
Introduction.....	4
1. Infectiosité	4
2. Epidémiologie	6
3. Tests.....	7
4. Méthodes d'élimination et d'inactivation.....	8
5. Exclusion des donneurs qui ont séjourné dans les Iles Britanniques.....	9
6. Mesures mises en place en France depuis décembre 2000.....	10
7. Médicaments d'extraction urinaire	12
Conclusions	13
Références.....	15
Lexique.....	16
Annexe	17

- SYNTHESE -

Les données scientifiques disponibles depuis la publication en décembre 2000 du rapport du groupe d'experts multidisciplinaire et indépendant sur le risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) par le sang et ses dérivés, ont fait l'objet d'un examen régulier. Le présent rapport expose l'expertise actualisée à la date de février 2002.

Il n'y a pas de données nouvelles sur la physiopathologie de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ), sur les modes de transmission, sur la répartition et le niveau de l'infectiosité dans les différents tissus et sur l'estimation d'une éventuelle charge infectieuse dans le sang. La possibilité de transmission de la maladie par le sang reste une hypothèse. Il n'y a aucun élément nouveau permettant de modifier (à la hausse ou à la baisse) le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000.

Sur le plan épidémiologique, il n'a pas été observé d'augmentation significative de l'incidence de la v-MCJ. L'estimation du nombre de personnes susceptibles de développer la v-MCJ ne semble pas devoir être modifiée.

Aucun nouveau facteur de risque, qui pourrait être utilisé comme critère d'exclusion lors de la sélection clinique des donneurs de sang, n'a été identifié.

Aucun test de dépistage n'est, en l'état actuel des développements, applicable chez l'homme. Toutefois, les critères d'exclusion des donneurs, actuellement mis en place, resteront la mesure la plus appropriée pour la qualification des dons, au moins tant que des tests de dépistage validés utilisables en routine et applicables pendant toute la période asymptomatique ne seront pas disponibles.

La leucoréduction reste une mesure de précaution à prendre en compte et qui ne peut que contribuer à réduire le risque de transmission. Il est rappelé qu'il n'existe aucune méthode d'inactivation de l'agent de la v-MCJ qui soit applicable aux produits sanguins.

Il n'y a aucune raison de recommander une mesure d'exclusion, plus stricte que celle actuellement mise en place, pour les donneurs ayant séjourné dans les Iles Britanniques.

Les conclusions et les recommandations du rapport de décembre 2000 restent valides. Aucun des points abordés et discutés dans le rapport ne nécessite d'être modifié. Il n'y a pas de nouvelles mesures à proposer pour réduire encore le risque éventuel de transmission par les produits sanguins de la v-MCJ. Les mesures actuellement en vigueur semblent efficaces et proportionnées pour garantir le rapport bénéfice-risque des produits sanguins.

Introduction

Dans le cadre de la veille permanente exercée par l'Afssaps sur le risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) par le sang et ses dérivés, les données scientifiques disponibles depuis la publication en décembre 2000 du rapport du groupe d'experts multidisciplinaire et indépendant ont fait l'objet d'un examen régulier. Cet examen a été conduit tout au long de l'année 2001 par le groupe d'experts multidisciplinaire et indépendant. Le présent rapport expose l'expertise actualisée à la date de février 2002.

Seuls les aspects scientifiques ont fait l'objet d'une revue. Aucun élément nouveau n'a nécessité de réouvrir la discussion sur les autres aspects, telles que les considérations éthiques.

Les publications référencées dans ce rapport ont servi de support à la réflexion. Cette bibliographie ne prétend pas être exhaustive sur le sujet de la v-MCJ mais les articles qui pouvaient être les plus utiles dans le contexte de l'examen du risque de transmission par les produits sanguins ont été discutés. Le champ de l'expertise s'est étendu aux produits d'extraction urinaire humaine compte tenu d'une publication mettant en évidence une forme anormale de PrP dans l'urine, d'où l'intitulé plus large de ce rapport.

Les experts avaient pour objectif :

- d'examiner les données nouvellement publiées et d'en discuter les résultats,
- de proposer si nécessaire des mesures susceptibles de réduire le risque et d'analyser les conséquences,
- de déterminer si les conclusions et les recommandations du rapport du 11 décembre 2000 devaient être modifiées.

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

1- Infectiosité

1.1 Examen des données

Une étude relative à la transmission expérimentale de l'agent de l'ESB entre primates a notamment confirmé que les cas de la v-MCJ observés en France devaient, comme les cas britanniques, avoir pour origine l'agent de l'ESB (1). Il est rappelé que le rapport de décembre 2000 s'était notamment basé sur la consommation en France de produits bovins britanniques contaminés pour estimer le nombre de personnes susceptibles de développer la nv-MCJ et le risque théorique présenté par les produits sanguins.

Deux études ont étudié la répartition de l'infectiosité chez respectivement 4 et 2 sujets atteints de la v-MCJ (2,3).

Ces études montrent que la répartition de l'infectiosité dans les tissus humains correspond à celle qui, en l'état des connaissances sur l'agent de la v-MCJ, pouvait être supposée, c'est-à-dire circonscrite à un nombre limité d'organes et de tissus (cerveau, rétine, nerf optique, formations lymphoïdes secondaires i.e. amygdales, rate, ganglions lymphatiques). Le niveau d'infectiosité relativement élevé retrouvé dans les amygdales confirme l'intérêt potentiel de ce tissu facile à prélever dans le cadre du diagnostic. L'infectiosité des glandes surrénales constatée dans l'une des études (2) est vraisemblablement due à la médullo-surrénale, l'étude n'effectuant pas de mesure séparée entre médullo- et cortico-surrénale.

Le seul élément nouveau est la mise en évidence de PrPres dans le thymus et le rectum. Pour ce qui est du rectum, ces données sont toutefois encore trop parcellaires (1 sujet positif sur 3 patients étudiés) pour ajouter l'antécédent de chirurgie rectale comme critère d'exclusion au don de sang. Le Comité interministériel sur les ESST a toutefois proposé de compléter la liste des organes potentiellement vecteurs de l'infectiosité de la circulaire DGS/5C/DHOS/E2 n°2001-138 du 14 mars 2001 *relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels*.

Tous les autres tissus étudiés se sont, jusqu'à présent, révélés négatifs. En particulier, il n'a été retrouvé ni protéine anormale ni infectiosité dans le sang et dans le buffy coat.

Ces études sont cependant de portée limitée vu le faible nombre de malades testés et les limites des méthodes de détection utilisées (barrière d'espèce homme/souris pour les tests d'infectiosité) expliquent la faible sensibilité.

Un travail expérimental a comparé la cinétique et la distribution de l'infectiosité des agents du GSS et de la v-MCJ après inoculation à la souris. Les caractéristiques de l'infectiosité sanguine sont similaires entre les deux agents (4).

De nouveau, il est rappelé qu'il s'agit de cas de transmission expérimentale d'agents d'ESST dans des modèles animaux alors que la présence d'une infectiosité dans le sang n'a jamais été démontrée à ce jour pour les ESST naturelles.

Enfin, aucune donnée nouvelle n'est disponible sur l'étude de transmission expérimentale dans le modèle mouton (publication de Houston et al dans le Lancet du 16 septembre 2000).

La recherche de l'agent de l'ESB dans des cerveaux de moutons exposés aux protéines animales pendant la période d'épidémie d'ESB au Royaume-Uni n'a pas actuellement abouti car une contamination des échantillons de cerveaux de moutons par du matériel bovin a été mise en évidence. La question d'un éventuel recyclage de l'agent de l'ESB chez l'ovine reste posée. Toutefois, aucun cas clinique évocateur d'ESB n'a été observé à ce jour chez le mouton, même en faisant l'hypothèse d'une expression clinique identique à celle de la tremblante. Par ailleurs, l'absence de modification significative de l'incidence de tremblante dans le cheptel britannique plaide en faveur de l'absence de transmission massive de l'agent de l'ESB chez le mouton. Toutefois, il faut souligner que les systèmes d'épidémiosurveillance de la tremblante sont encore peu performants dans certains pays de l'Union européenne. Cette question reste donc posée, et compte tenu des conséquences possibles elle mérite une attention particulière.

Il n'y a donc pas d'élément nouveau relatif à la répartition et au niveau de l'infectiosité dans les différents tissus, en particulier pour ce qui concerne la présence d'une infectiosité dans le sang. L'existence d'une infectiosité transitoire ou permanente dans le sang des sujets atteints de la v-MCJ n'est toujours pas démontrée. Toutefois, les résultats d'études plus pertinentes, effectuées à l'aide des modèles primates, ne sont toujours pas disponibles. En l'attente, *i*) la présence de l'agent infectieux dans le sang durant toute la phase pré-clinique d'incubation et *ii*) la capacité de l'agent infectieux à se transmettre par voie sanguine, sont 2 hypothèses, *a priori* pessimistes, qui ne peuvent être formellement exclues et qui doivent toujours être prises pour des hypothèses de travail.

1.2 Conclusions

Il n'y a pas de données nouvelles qui pourraient modifier l'estimation d'une éventuelle charge infectieuse dans le sang. Dans l'hypothèse de l'existence d'une infectiosité dans le sang, l'état des connaissances continue de suggérer que la charge infectieuse serait faible.

L'existence d'éventuels sujets infectés asymptomatiques reste une hypothèse plausible (5). Elle justifie d'éliminer définitivement du don de sang les sujets antérieurement transfusés.

Il n'y a pas eu de résultat nouveau concernant le travail expérimental de transmission de l'ESB de mouton à mouton après injection IV, effectué par Houston et al. Aucun autre cas de transmission n'a été observé depuis celui publié en septembre 2000. Aussi, les remarques sur l'interprétation de cette étude restent inchangées. Une étude analogue est prévue avec l'agent de la tremblante.

En conclusion, la possibilité de transmission de la maladie par le sang reste une hypothèse. Il n'y a aucun élément nouveau permettant de modifier (à la hausse ou à la baisse) le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000.

2- Epidémiologie

L'évolution de l'épidémie de l'ESB dans le cheptel britannique montre que la décroissance du nombre de cas s'est poursuivie en 2001 (6). En France, le nombre de cas a un peu progressé mais il convient de rappeler que plus de la moitié des cas recensés en 2001 résultent de la mise en œuvre du programme de dépistage.

Le nombre de cas cumulés de la v-MCJ continue de progresser dans les Iles Britanniques (114 cas en février 2002 contre 85 cas en novembre 2000) et en France (5 cas certains ou probables au 1^{er} février 2002 contre 3 cas en novembre 2000) mais l'incidence n'a pas significativement augmentée (7,8). Le rapport d'incidence entre les deux pays s'est peu modifié.

Il n'y a pas de données nouvelles sur l'estimation du nombre de personnes susceptibles de développer la v-MCJ. Le génotypage, quand il a été effectué, a identifié jusqu'à présent uniquement des sujets Met-Met au codon 129. Il subsiste une incertitude sur la possibilité d'apparition ultérieure de v-MCJ chez des sujets génotypés Val-Val ou Met-Val sur ce codon, comme cela a été observé avec les cas iatrogènes de MCJ dus à l'administration d'hormone de croissance extractive, ainsi que dans le Kuru, et qui pourrait modifier les projections actuelles du nombre de cas.

Il n'a pas été identifié de facteur de risque. Seul un gradient nord-sud du nombre de cas de la v-MCJ est observé dans les Iles Britanniques, reflétant probablement une corrélation avec le niveau socio-économique des sujets atteints (9). En tout état de cause, aucun facteur de risque utilisable en tant que critère d'exclusion lors de la sélection clinique des donneurs de sang ne peut être proposé.

Cependant, les dernières études publiées par les équipes britanniques revoient, à la baisse, les projections en nombre de cas attendus dans les prochaines années.

Pour mémoire, l'estimation du nombre de personnes susceptibles de développer la v-MCJ a été discutée dans le rapport de décembre 2000 sur la base de la modélisation publiée par Ghani et al. Le travail de Ghani et al (*Nature*, 2000) arrivait, pour les Iles Britanniques, à une estimation extrêmement large du nombre de cas (70 à 136 000 cas) du fait qu'il considérait un nombre particulièrement élevé de scénario. Pour mémoire, la modélisation publiée par Cousens et al (*Nature*, 1997) aboutissait également à une estimation très large du nombre de cas (75 à 80 000 cas). En limitant le modèle de Ghani et al à des hypothèses plus réalistes, le Dr A. Alperovitch avait proposé dans le rapport de décembre 2000 de retenir pour le Royaume-Uni une estimation de 110 à 2 800 cas (pour une durée moyenne d'incubation de 20 à 30 ans) et de 150 à 6 000 cas (pour une durée moyenne d'incubation de 30 à 60 ans).

En considérant cette dernière hypothèse (la plus pessimiste) et un niveau d'exposition au risque d'ESB 20 fois inférieur en France, le rapport indiquait que l'on arrivait à une prédiction de 6 à 300 cas en France qui développent une v-MCJ dans les 40 ans à venir.

Deux nouvelles modélisations ont été publiées depuis.

La modélisation de Huillard d'Aignaux et al (10) arrive à un nombre de cas cliniques cumulés au Royaume-Uni de l'ordre de quelques centaines seulement, selon les différentes hypothèses du modèle. L'épidémie de v-MCJ serait ainsi très proche de son pic. Toutefois, le nombre relativement faible de cas cliniques est compatible avec une durée d'incubation très longue, le nombre de personnes infectées, décédant avant d'avoir développé la maladie, pouvant alors être très élevé.

La modélisation de Valleron et al (11) arrive à des estimations du même ordre de grandeur pour le nombre de cas cumulés, qui serait de quelques centaines au Royaume-Uni avec un pic épidémique atteint en 2000/2001. La durée d'incubation de la maladie est estimée être de 16,7 ans, ce qui, en l'appliquant aux modélisations de Ghani et al et de Cousens et al, aboutit respectivement à 80-630 cas et 801 cas.

Ces études, comme les études précédentes qui étaient plus pessimistes, sont toutefois à considérer avec beaucoup de prudence compte tenu des nombreuses hypothèses de travail introduites dans les modèles de calcul. Néanmoins, on notera que la stabilité de l'incidence du v-MCJ au Royaume-Uni en 2000 et 2001, avec moins de décès en 2001 qu'en 2000, est en accord avec l'une des conclusions des travaux de Huillard d'Aignaux d'une part, et Valleron d'autre part, à savoir que le pic épidémique pourrait être atteint en 2000/2001.

Ces études vont dans le sens des hypothèses les moins pessimistes de la modélisation de Ghani et al, telles qu'elles avaient été considérées comme les plus réalistes dans le rapport de décembre 2000. Toutefois, ces hypothèses plus favorables ne concernent la totalité des cas (cliniques et asymptomatiques) que dans la modélisation de Valleron et al. En effet, la modélisation de Huillard d'Aignaux et al envisage un nombre élevé de cas asymptomatiques.

3 - Tests

Il est rappelé que les tests utilisés maintenant de manière systématique en France pour le dépistage de l'ESB chez les bovins ne sont pas utilisables chez l'homme pour le dépistage de la v-MCJ, (donc non applicable chez les donneurs de sang) et encore moins pour le contrôle des produits sanguins.

Il est devenu plus difficile de dresser un état des lieux du développement des tests de dépistage de la v-MCJ chez l'homme compte tenu des enjeux industriels. Plusieurs publications peuvent cependant être mentionnées.

Soto et al (12) ont proposé une méthode d'amplification de la PrP^{res} en présence de PrP^c. Le principe de la réaction est simple : les agrégats de PrP^{res} sont dissociés par sonication et les produits d'amplification PrP^{Sc} peuvent induire à leur tour le changement de conformation de PrP normale. Plusieurs cycles peuvent être ainsi effectués selon un principe qui rappelle celui d'une PCR. La méthode ne marche qu'avec de la PrP extraite de cerveau et non avec de la PrP recombinante, ce qui montre l'influence de facteurs d'origine cérébrale dans le phénomène de changement de conformation. La méthode est dans son principe simple et sensible. Elle a été appliquée non seulement à du tissu nerveux mais aussi à du tissu lymphoïde et il a été possible de la reproduire dans d'autres laboratoires. Aussi, ce travail est potentiellement intéressant pour le développement d'un test de dépistage. Elle pourrait en effet être proposée, en étape préliminaire de préparation de l'échantillon, pour amplifier de faibles quantités de PrP^{res} présentes dans les échantillons à analyser.

Le travail d'Aguzzi et al a identifié un ligand spécifique de la PrP^{SC}, le plasminogène (13). Ce travail, bien que disponible à la date du rapport de décembre 2000, n'avait pas été discuté. L'identification de ce ligand est intéressante pour le développement d'un test de dépistage (on pourrait imaginer de développer une étape de concentration des échantillons à analyser à l'aide du ligand spécifique) mais ce travail nécessite une actualisation car aucune donnée nouvelle n'a été publiée depuis.

Gabizon et al ont mis en évidence dans l'urine une forme de PrP résistante à la protéinase K mais de poids moléculaire différent de la PrP^{SC}, dénommée «UPrP^{SC}» (14). Ce travail nécessite d'être confirmé et la signification physiopathologique de la «UPrP^{SC}» explicitée. S'il s'avère que cette forme de PrP apparaît spécifiquement au cours de la période d'incubation de certaines formes de MCJ, cela pourrait permettre le développement d'un test de dépistage effectué sur les urines.

La publication de Miele et al montre que la PrP^{SC} n'est pas le seul marqueur utilisable pour le diagnostic (15). Les auteurs ont identifié un gène codant pour un marqueur spécifique de la lignée érythrocytaire dont l'expression est diminuée dans des modèles expérimentaux animaux d'ESST. Ce travail n'a pas été appliqué à l'homme et la valeur prédictive de ce marqueur n'est pas connue.

En conclusion, ces articles indiquent que la recherche progresse vers la mise au point de tests de dépistage mais sans que l'on puisse dire si elle va aboutir à la mise au point de tests effectivement applicables en routine chez l'homme.

Les experts attirent l'attention sur le fait que la mise à disposition d'un test de dépistage n'est probablement pas l'unique solution la plus efficace pour la qualification des dons et la sécurisation des produits sanguins, à la différence de ce qui s'est produit pour le VIH. Les critères d'exclusion des donneurs resteront vraisemblablement la mesure de base, même si des tests applicables en routine et performants sont utilisables. Les tests de dépistage viendront compléter les critères d'exclusion et seront surtout utiles pour mieux cibler et identifier les populations à risque. Aussi, à court et moyen terme, il est important de souligner que les critères d'exclusion mis en place ne sont pas des mesures par défaut en l'absence d'un test mais qu'ils représentent la mesure la plus appropriée.

4 - Méthodes d'élimination et d'inactivation

4.1 Méthodes d'élimination/inactivation pour les MDS

En ce qui concerne les méthodes d'élimination de l'agent de la v-MCJ dans les procédés de préparation des MDS, la seule étude référencée, relative à la nanofiltration, n'apporte pas d'élément nouveau (16). Elle ne fait que confirmer l'efficacité de la nanofiltration pour éliminer les agents d'ESST, en particulier si le filtre est de porosité suffisamment petite (15 nm). L'étude confirme également l'influence de l'état d'agrégation de l'agent.

Il n'existe pas de nouvelle méthode spécifique d'élimination ou d'inactivation en cours de développement.

La contribution des procédés de préparation des MDS à la réduction de l'infectiosité théorique vis à vis de la v-MCJ est maintenant implicitement reconnue par la FDA. En effet, le renforcement des critères d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les Iles Britanniques vise plus particulièrement les PSL ; le texte de la FDA mentionne d'ailleurs « ...*plasma derivative products are highly processed, reducing risks of infectious diseases...* ».

Les experts tiennent à souligner, de nouveau, qu'il n'existe aucune méthode d'inactivation de l'agent de la v-MCJ qui soit applicable aux produits sanguins ; les procédés d'inactivation de l'agent (autoclavage, oxydation, précipitation par l'urée) sont incompatibles avec la fragilité et la stabilité relative des protéines extraites du sang.

4.2 Leucoréduction

L'intérêt potentiel de la leucoréduction repose sur la constatation que, dans les modèles expérimentaux d'ESST animales, l'infectiosité sanguine est essentiellement associée (90%) aux leucocytes. Les experts considèrent que l'hypothèse de cette répartition de l'infectiosité de la v-MCJ, utilisée dans le rapport de décembre 2000 pour le calcul de la charge infectieuse résiduelle théorique des produits sanguins, reste valide, tout en rappelant que la présence de l'agent de la v-MCJ n'a été démontrée ni dans le sang total ni dans ses fractions. Il n'y a pas d'élément nouveau en ce qui concerne la présence d'une infectiosité dans les plaquettes.

Différents types de filtres sont utilisés dans le contexte actuel de la généralisation de la leucoréduction. Il n'existe pas de données chiffrées sur la proportion et la nature des leucocytes détruits par les filtres utilisés. Il est rappelé que cet effet pourrait être délétère, du moins si une proportion importante de lymphocytes B et de cellules dendritiques était détruite ; l'infectiosité sera cependant moins importante que celle du produit non filtré. Les experts recommandent que l'effet des différentes catégories de filtres soit étudiée. En l'attente de ces études, rien n'indique que cet effet puisse être tel qu'il remette en cause le bénéfice potentiel apporté par la leucoréduction.

En conclusion, dans le contexte d'une mesure de précaution, la leucoréduction du matériel de départ (éléments cellulaires, plasma pour fractionnement) reste une approche à prendre en compte et elle ne peut que contribuer à réduire le risque de transmission de la v-MCJ par les produits sanguins.

5 - Exclusion des donneurs qui ont séjourné dans les Iles Britanniques

L'exclusion des donneurs ayant séjourné de manière prolongée dans un pays à forte exposition au risque d'ESB n'avait pas fait l'objet d'un consensus du groupe d'experts réuni en décembre 2000. A titre de précaution, la mesure d'exclusion a toutefois été proposée et mise en place en janvier 2001 (exclusion des donneurs ayant séjourné dans les Iles Britanniques pendant une durée supérieure ou égale à 1 an, exprimée en période cumulée, entre 1980 et 1996).

Des mesures d'exclusion analogues ont également été prises dans plusieurs pays européens. Ces mesures ne sont pas harmonisées quant à la durée cumulée du séjour, ce qui s'explique par la situation différente d'un pays européen à l'autre en terme de niveau d'exposition relatif au risque d'ESB entre chacun de ces pays et les Iles Britanniques, et la répartition des durées cumulées de séjour des donneurs de ces pays dans les Iles Britanniques.

Les Etats-Unis et le Canada ont renforcé les mesures d'exclusion initialement mises en place en 1999 (17,18). Ces mesures sont plus strictes que celles mises en place dans les pays européens. En particulier, la durée cumulée de séjour dans les Iles Britanniques, motivant l'exclusion des donneurs, passe de 6 mois à 3 mois. Les Etats-Unis proposent même (mesures non encore en vigueur) des critères d'exclusion à moduler en fonction du temps de séjour, des pays de séjour, de la période d'exposition (1980-1996 ou 1980 à nos jours), et enfin du type de produit sanguin utilisé (produit pour transfusion ou plasma pour fractionnement).

Les experts considèrent que le resserrement des critères d'exclusion aux Etats-Unis et au Canada ne repose sur aucun rationnel scientifique et aucune donnée nouvelle. Ces critères, plus stricts, ont été définis par rapport à des critères initiaux qui eux-mêmes n'avaient pas été scientifiquement évalués. La mesure doit être considérée comme une simple mesure de précaution. Il n'y a aucune raison de recommander une mesure d'exclusion plus stricte en France, en particulier en abaissant la durée cumulée de séjour de 1 an à 6 mois, en miroir de ce qui est proposé aux Etats-Unis et au Canada. Une telle mesure donnerait à penser qu'il existe des éléments nouveaux montrant que le risque apparaît plus grand qu'il ne l'était en octobre 2000.

Aussi, les experts considèrent qu'il n'y a aucun argument nouveau, tant au plan de l'épidémiologie, des modes de transmission et des calculs d'infectiosité développés dans le rapport, pour reconsidérer la stratégie d'exclusion des donneurs mise en place en France. Il est utile de rappeler qu'en terme de faisabilité, la mesure n'a entraîné qu'une réduction très limitée du nombre de donneurs (de -1 à -2%), ce qui n'a pas mis en difficulté l'autosuffisance en produits sanguins transfusionnels, d'autant que la consommation de PSL aurait diminuée en 2001.

6 - Mesures mises en place en France depuis décembre 2000

Les mesures suivantes ont été mises en place suite aux recommandations du rapport de décembre 2000 :

- Exclusion des donneurs ayant séjourné dans les Iles Britanniques :

La mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les Iles Britanniques pendant une durée supérieure ou égale à 1 an (période cumulée) entre 1980 et 1996 est effective depuis janvier 2001. Il n'y a pas eu de difficulté majeure pour la mise en place de cette mesure.

- Leucoréduction :

Suite à la recommandation de mettre en place la leucoréduction des plasmas utilisés pour la préparation des PSL et des MDS, un avis complémentaire du groupe d'experts sur la sécurité virale de l'Afssaps a été sollicité le 11 janvier 2001. Ce groupe d'experts a confirmé le principe d'une leucoréduction maximale pour tous les plasmas (à usage thérapeutique direct et pour fractionnement), même si a été reconnu qu'une leucoréduction au-delà de 10^6 leucocytes résiduels par litre ne réduit que de façon minimale et non mesurable la charge infectieuse potentielle. Cependant, il a proposé cette mesure d'extrême précaution, compte tenu des incertitudes sur la nature des cellules qui véhiculent l'infectiosité dans le sang et de l'efficacité des filtres à les éliminer spécifiquement (voir 4.2).

La généralisation de la leucoréduction du plasma (PFC sécurisé, PFC pour préparation de PVA, PFC pour préparation de PCS, PPF) est effective depuis le 15 avril 2001, avec une valeur cible d'environ $< 10^6$ leucocytes résiduels/L (en l'attente de la norme).

La norme en terme de leucocytes résiduels est en cours de définition, sur la base des dossiers évalués et des résultats des contrôles de qualité de la production de l'EFS. La norme sera fixée pour la fin du premier trimestre 2002. Il est rappelé qu'en l'attente de fixation de la norme, les produits sanguins labiles, y compris le plasma pour fractionnement, sont déjà leucoréduits depuis plusieurs mois.

Compte tenu des délais de production, la mise à disposition par le LFB de MDS préparés exclusivement à partir de plasmas leucoréduits à $< 10^6$ /L a pris place début 2002 pour la majeure partie des médicaments.

La généralisation de la leucoréduction n'a pas entraîné de difficulté majeure. Toutefois, l'approvisionnement en PPF français a été réduit de 8% (perte en plasma sur les filtres, données EFS).

Il a été rappelé qu'au niveau européen, il n'y a pas de position harmonisée, la leucoréduction systématique des PSL cellulaires et/ou des plasmas n'étant mise en place que dans certains pays. Il n'existe pas non plus de position européenne sur le bénéfice de la leucoréduction du plasma pour la réduction du risque.

- Révision des recommandations sur l'utilisation des PSL :

Les recommandations émises par l'ANAES en 1997 font l'objet d'une révision par un groupe de travail *ad hoc* de l'Afssaps. Elles seront publiées au 2^{ème} trimestre 2002 pour le plasma et pour les concentrés de globules rouges et au 4^{ème} trimestre 2002 pour les concentrés plaquettaires et les concentrés de granulocytes.

- Expertise complémentaire sur le niveau de sécurité du PVA par rapport au PFC unitaire :

L'évaluation du niveau de sécurité respectif du PVA et du PFC unitaire était conditionnée par une étude de validation du procédé de fabrication du PVA au regard des ATNC. Cette étude (recommandée par les experts en décembre 2000) est en cours.

- Amélioration des procédés de préparation des MDS du LFB :

Pour le Facteur VIII (FACTANE), le produit nanofiltré 35+15 nm est mis à disposition depuis le 28 janvier 2001, avec suppression simultanée du facteur VIII non nanofiltré.

Pour les Immunoglobulines polyvalentes IV (TEGELINE), le produit nanofiltré 75+35 nm a été mis à disposition courant 2001 pour les patients atteints de PTI (purpura thrombopénique idiopathique), sous contrôle d'une surveillance des patients. La démonstration de l'efficacité d'élimination des ATNC par ce type de filtration (75+35 nm) n'a cependant pas été apportée dans le dossier d'A.M.M., et les résultats obtenus pour certaines familles virales (et notamment les virus de petite taille) suggèrent une efficacité limitée vis-à-vis des ATNC.

- Mise à disposition de MDS importés :

Pour les MDS qui avaient été identifiés comme présentant le niveau de sécurité le moins important (facteur VIII, anti-thrombine III, facteur VII, fibrinogène et fibrinogène pour colle biologique), l'Afssaps a recherché la disponibilité de produits, issus de plasma prélevé dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB ou de v-MCJ et qui pourraient être importés en France.

Deux des trois facteurs VIII pour lesquels des dossiers ont été versés ne répondent pas à toutes les exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité permettant de les autoriser. Il en est de même pour l'anti-thrombine III étudiée.

Pour ce qui est du fibrinogène de colle biologique, la commercialisation de la colle biologique du LFB (BIOCOL) a cessé.

Il n'a pas été trouvé de médicament susceptible d'être importé pour le facteur VII et pour le fibrinogène.

Il faut rappeler que le groupe d'experts de décembre 2000 avait encouragé la mise à disposition de MDS issus de plasmas collectés dans des pays, *a priori*, à plus faible risque d'ESB ou de v-MCJ. Il avait cependant clairement recommandé que cette mesure de précaution ne devait pas être prise au détriment de la qualité intrinsèque des produits proposés.

- Information des prescripteurs, des patients et des donneurs :

Une lettre d'information a été adressée à l'ensemble des médecins, et notamment les prescripteurs de produits sanguins, datée du 29 janvier 2001, faisant état de l'évaluation du risque et du rappel de la nécessité d'utiliser ces produits dans le strict respect des indications.

L'Afssaps a reçu le 30 mars 2001 les associations de patients et les associations de donneurs représentées à la réunion d'information du 17 novembre 2000.

7 - Médicaments d'extraction urinaire

Une étude (14) a recherché la présence de PrP^{res} dans les urines d'animaux ou de sujets humains atteints de différents types d'ESST. Une forme de PrP résistante à la protéinase K mais de poids moléculaire différent de la PrP^{SC}, dénommée «UPrP^{SC}» par les auteurs de l'étude, a été identifiée. Les sujets humains étudiés étaient atteints de formes classiques de MCJ, essentiellement familiales.

L'origine de la «UPrP^{SC}» n'est pas connue et rien ne démontre qu'elle puisse être la preuve indirecte de la présence de PrP^{SC} dans le sang. La «UPrP^{SC}» apparaît avant l'apparition des signes cliniques, au cours de la seconde moitié de la période d'incubation. Le caractère infectieux de cette UPrP^{SC} est en cours d'évaluation.

Les experts estiment que ce travail est de qualité mais qu'il est nécessaire de le reproduire dans d'autres laboratoires, préalablement à toute discussion de fond sur l'interprétation de ses résultats. L'étude ne renseigne pas sur la signification physiopathologique, sur l'origine ni sur l'infectiosité de cette «UPrP^{SC}».

Pour les produits sanguins, cette étude ne permet pas d'étayer la présence de PrP^{SC} dans le sang, que ce soit dans les formes classiques de MCJ ou la v-MCJ. Elle apporte en revanche une possible voie de recherche pour la mise au point d'un test de dépistage utilisable en routine.

Pour les médicaments d'extraction urinaire, gonadotrophines et urokinases, il est utile de rappeler qu'ils sont préparés à partir de « donneurs » qui ne peuvent pas faire l'objet d'une sélection clinique compte tenu des conditions particulières du « don » d'urine (fréquence élevée du don, très grand nombre de « donneurs »). La sélection clinique, en particulier dans le cas des formes sporadiques de MCJ, n'écarterait cependant pas du « don » les sujets en fin d'incubation durant laquelle la «UPrP^{SC}» est présente dans l'urine. Dans l'hypothèse de l'existence effective de la «UPrP^{SC}» et de son caractère infectieux, la pharmacovigilance aurait probablement déjà dû observer des cas de transmission avec les gonadotrophines, d'autant plus que les urines proviennent notamment de femmes ménopausées, donc âgées et ainsi plus à risque d'être en fin d'incubation de la maladie, et que les receveuses sont des femmes jeunes, surveillées et d'espérance de vie normale chez lesquelles la maladie devrait être détectable. De plus, les procédés de préparation des gonadotrophines et des urokinases sont des procédés complexes d'extraction et de purification qui pourraient comprendre, sous réserve d'un examen plus détaillé de chacun des procédés de préparation, plusieurs étapes capables d'éliminer ou d'inactiver les agents d'ESST, telles que des traitements à pH élevé, des adsorptions, des chromatographies. Dans le cas de la v-MCJ, un critère de sécurité supplémentaire est le fait que les «donneurs» ne sont pas originaires de pays présentant des cas de v-MCJ ou d'incidence élevée d'ESB. En conclusion, la sécurité des médicaments d'origine urinaire au regard du risque de transmission des agents d'ESST humaines ne semble pas devoir être remise en cause.

Conclusions

Les informations disponibles depuis le rapport du groupe d'experts multidisciplinaire et indépendant sur l'analyse du risque de transmission de la v-MCJ par le sang et ses dérivés n'apportent aucun élément scientifique nouveau ni aucun argument de nature à modifier les conclusions du rapport de décembre 2000 (19).

Il n'y a pas, à ce jour, de données nouvelles sur la physiopathologie de la v-MCJ, sur les modes de transmission, sur la répartition et le niveau de l'infectiosité dans les différents tissus et sur l'estimation d'une éventuelle charge infectieuse dans le sang. De ce fait, la possibilité de transmission de la maladie par le sang reste également une hypothèse. De plus, aucun élément nouveau ne permet d'affirmer que le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000 soit modifié.

Sur le plan épidémiologique, il n'a pas été observé, en France et dans les Iles Britanniques, d'augmentation significative de l'incidence de la v-MCJ. L'estimation du nombre de personnes susceptibles de développer la v-MCJ ne semble pas devoir être modifiée.

Aucun nouveau facteur de risque utilisable en tant que critère d'exclusion lors de la sélection clinique des donneurs de sang n'a été identifié.

Des travaux intéressants ont été publiés sur des méthodes utilisables pour le développement de tests de dépistage, en particulier sur l'amplification cyclique du changement de conformation de la PrP. Toutefois, aucun test de dépistage n'est à présent applicable chez l'homme. De plus, les critères d'exclusion des donneurs actuellement mis en place sont, et resteront vraisemblablement, au moins à court terme, la mesure la plus appropriée pour la qualification des dons, mesure que viendront compléter des tests de dépistage utilisables en routine quand les outils biotechnologiques le permettront.

Il n'y a pas d'élément nouveau sur la capacité des procédés de préparation des MDS à éliminer l'agent de la v-MCJ. Les données de décembre 2000 restent donc inchangées.

Pour les PSL, la leucoréduction reste une mesure de précaution à prendre en compte et qui ne peut que contribuer à réduire le risque de transmission.

Il est rappelé qu'il n'existe aucune méthode d'inactivation de l'agent de la v-MCJ qui soit applicable aux produits sanguins.

Plusieurs pays ont mis en place ou ont renforcé la mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné de manière prolongée dans un pays à forte exposition au risque d'ESB. Toutefois, ces mesures ont été prises sans rationnel scientifique particulier ni nouvelles données. De ce fait, il n'y a aucune raison de recommander une mesure d'exclusion plus stricte en France, qui donnerait faussement à penser qu'il existe des éléments nouveaux montrant que le niveau de risque s'est accru depuis décembre 2000.

Les conclusions et les recommandations du rapport de décembre 2000 restent valides. Aucun des points abordés et discutés dans le rapport ne nécessite d'être modifié. Il n'y a pas de nouvelles mesures à proposer pour réduire le risque éventuel de transmission par les produits sanguins de la v-MCJ. Les mesures actuellement en vigueur semblent efficaces et proportionnées pour garantir le rapport bénéfice-risque des produits sanguins.

En annexe figurent les données actualisées relatives au nombre de cas d'ESB et de v-MCJ. De plus, un *erratum* relatif au calcul du niveau de risque du facteur VIII y est intégré.

Enfin, il convient de suivre les développements éventuels relatifs à la présence d'une forme de PrP résistante dans les urines. En l'attente, il n'y a pas lieu d'anticiper une réévaluation de la sécurité des médicaments d'origine urinaire au regard du risque de transmission des agents de la MCJ et de la v-MCJ.

Références

- 1 - Lasmézas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marcé D, Lamoury F. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease : Implications for human health. *PNAS* 2001 ; **98** : 4142-4147.
- 2 - Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001 ; **358** : 171-180.
- 3 - Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001; **358** : 208-209.
- 4 – Cervenakova L. Communication. ISBT, VII European Congress, Paris, July 15-18, 2001.
- 5 - Race R, Raines A, Raymond GJ, Caughey B, Chesebro B. Long-term subclinical state precedes scrapie replication and adaptation in a resistant species : analogies to bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Journal of Virology* 2001 ; **75** :10106-10112.
- 6 - Nombre de cas d'ESB signalés dans le monde et au Royaume-Uni. OIE. Mises à jour : 31 janvier 2002 (monde), 21 novembre 2001 (Royaume-Uni).
- 7 - Monthly Creutzfeldt-Jakob disease statistics (UK). UK Department of Health. Last updated : 4 février 2002.
- 8 - Nombre de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (France). InVS. Mise à jour : 1^{er} février 2002.
- 9 – Kerr C. North-South divide in vCJD cases. *Trends in Microbiology* 2001 ; **9** :470.
- 10 – Huillard d' Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001, **294** :1729-1731.
- 11 – Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 2001, **294** :1726-1728.
- 12 - Saborio PG, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001 ; **411** : 810-813.
- 13 – Fischer MB, Roeckl C, Parizek P, Schwarz HP, Aguzzi A. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* 2000 ; **408**:479-483.
- 14 - Shaked GM, Shaked Y, Kariv Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease resistant PrP isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J. Biol. Chem* 2001, **276** : 31479-31482.
- 15 - Miele G, Manson J, Clinton M. A novel erythroid-specific marker of transmissible spongiform encephalopathies. *Nature Medicine* 2001 ; **7** :361-364.
- 16 - Tateishi J, Kitamoto T, Mohri S, Satoh S, Sato T, Shepherd A, MacNaughton MR. Scrapie Removal using Planova Virus Removal Filters. *Biologicals* 2001 ; **29** : 17-25.
- 17 - Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products. Guidance for Industry. FDA. January 2002.
- 18 - Canadian Blood services expands donor deferral policy. News Release. August 2001.
- 19 - Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés – Recommandations. Afssaps. 11 décembre 2000.

Lexique

ESB :

Encéphalopathie Spongiforme Bovine

ESST :

Encéphalopathie Subaiguës Spongiformes Transmissibles

GSS :

Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

Leucoréduction :

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

MDS :

Médicaments dérivés du Sang

MCJ :

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

PCS :

Plasma Cryodesséché Sécurisé

PFC :

Plasma Frais Congelé

PPF :

Plasma Pour Fractionnement

PrP^{SC} :

Forme anormale de la protéine naturelle PrP

PVA :

Plasma Viro-Atténué

PSL :

Produits Sanguins Labiles

v-MCJ :

Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob

ANNEXE

Actualisation des données chiffrées figurant dans le rapport du 11 décembre 2000 :

- Nombre de cas d'ESB :

- Royaume-Uni (au 21/11/2001) : 181 368 cas cumulés (*179 256 cas en octobre 2000*) et 526 cas rapportés pour l'année 2001 au 30/09/2001 (*1443 cas pour l'année 2000*).

- France (au 31/01/2002) : 258 cas pour l'année 2001 (au 18/12/2001) répartis entre 89 cas cliniques, 94 cas résultant du programme de recherche et 75 cas découlant du dépistage systématique à l'abattoir (*161 cas au total pour l'année 2000*).

- Nombre de cas de la v-MCJ :

- Royaume-Uni (au 4/02/2002) : 114 cas cumulés certains ou probables (*85 cas cumulés en novembre 2000*), avec 20 cas confirmés pour l'année 2001 et 2 cas confirmés au 4/02/2002 pour l'année 2002 (*28 cas confirmés pour l'année 2000*).

- France (au 1er/02/2002) : 5 cas certains ou probables cumulés (*3 cas certains ou probables cumulés en novembre 2000*).

Erratum relatif au calcul du niveau de risque du facteur VIII :

ANALYSE DU RISQUE DE TRANSMISSION DU NOUVEAU VARIANT DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT JAKOB PAR LE SANG ET SES DERIVES

3- Analyse du risque et recommandations spécifiques pour chacun des produits sanguins

3.2 Médicaments dérivés du sang (MDS)

3.2.1 Facteur VIII

Correction de la phrase, p 14 : "Dans une autre interprétation, les doses ne seraient pas fractionnables en dessous d'une U. Inf-iv. Cela signifierait que 2,4 U. Inf-iv seraient réparties dans l'équivalent de 100 doses annuelles, pouvant permettre la contamination de 2,4 % des receveurs traités annuellement à la dose cumulée de 500 000 UI de facteur VIII, **ou d'un patient tous les 42 ans.**"

1- Estimation du degré d'erreur de la proposition telle que rédigée dans le rapport

Il existe deux erreurs dans cette formulation

- a) La proposition "ou d'un patient tous les 42 ans" signifie que seul un patient tous les 42 ans sera contaminé. Or, sur 60 ans d'incubation, on pourrait donc observer 1,5 patients environ qui seraient atteints. Ceci est contradictoire avec la proposition précédente : "la contamination de 2,4 % des receveurs traités annuellement", car une estimation des 2,4 % serait donc d'environ 3000 patients x

$$0,024 = 72$$

- b) La proposition "ou d'un patient tous les 42 ans" signifie également que chaque patient a 100% de chance d'être contaminé au bout de 42 ans.

Or le calcul du nombre de chances *de n'avoir pas été infecté au bout de 42 ans* peut être fait en calculant le nombre de chances de n'avoir pas été infecté à chacune des années, entre 1 et l'infini.

nombre de chances de n'avoir pas été infecté la première année = $1 - 0,024 = 0,976$

nombre de chances de n'avoir pas été infecté la deuxième année = $(0,976)^2 = 0,953$

nombre de chances de n'avoir pas été infecté la troisième année = $(0,976)^3 = 0,929$

nombre de chances de n'avoir pas été infecté la quatrième année = $(0,976)^4 = 0,907$

nombre de chances de n'avoir pas été infecté la 42ème année = $(0,976)^{42} = 0,384 = 38,4 \%$

nombre de chances de n'avoir pas été infecté la centième année = $(0,976)^{100} = 0,14$

Dire que le nombre de chances de n'avoir pas été infecté la 42ème année est de 38,4 % revient à dire que le nombre de chances d'être infecté est de 1- 38,4%, **soit 61,6 % et non 100 %**.

2- Calcul de l'espérance de contamination

Il est possible de calculer ce qui nous intéresse, c'est à dire l'espérance du nombre de traitements annuels avant la transmission de la première unité infectieuse, c'est à dire la moyenne du nombre de traitements avant la transmission de la première unité infectieuse.

Pour ce faire, nous avons à notre disposition

- a- un moyen qui consiste à raisonner sur un très grand nombre fini de traitements

On peut calculer le nombre moyen de traitements entre 2 U.Inf. C'est le nombre de traitements divisé par le nombre d'U.Inf.

Ceci, on le connaît, c'est : $\frac{\text{nombre de traitements}}{2,4} = 100 / 2,4$ c'est à dire 42.
2,4 % du nombre de traitements

On dit donc que la moyenne du nombre de traitements entre 2 U.Inf est de 42 ans.

- b- un autre moyen est le calcul exact de la moyenne, calcul de l'espérance

à l'aide de l'équation : $\sum_{n=0}^{\text{infini}} n \times p(A_n)$,

où A_n est l'événement suivant : il y a exactement n traitements avant la première U.Inf.

La Loi des grands nombres dit que quand le nombre de traitements tend vers l'infini, la moyenne pour ce nombre (fini) tend vers la moyenne calculée par la formule, c'est à dire que l'utilisation du moyen intuitif est correcte.

Ainsi, on est bien d'accord que le calcul exact de la moyenne de traitements annuels avant la première U.Inf donnera également 42 ans, car ici, la proportion d'U.Inf établie auparavant (à partir des prévalence,

réduction, doses) est indépendante du nombre de traitements (c'est toujours 2,4%).

3- Il convient donc de corriger la proposition ", ou d'un patient tous les 42 ans." En la remplaçant par :

", ou pour chaque patient, le nombre de traitements annuels moyen avant une contamination est de 42 ans."

Ou bien par

", ou en moyenne, chaque patient recevrait une U.Inf, tous les 42 ans de traitements annuels".