



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## **Rapport**

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

*(composition du groupe : Annick Alperovitch, Elisabeth Bouvet, Jacques-Christian Darbord, Jean-Philippe Deslys, Marc Eloit (président), Claude Guérois, Jenny Goudemand, Joseph Hajjar, Norbert Ifrah, Corinne Lasmézas, André Lienhart, Claude Négrier, Yvette Sultan)*

**Février 2005**

<b>I-</b>	<b><i>Introduction</i></b>	<b>3</b>
<b>II-</b>	<b><i>Les faits nouveaux</i></b>	<b>4</b>
<b>II-1</b>	<b>Risque de transmission par transfusion : les deux cas "transfusionnels" rapportés au Royaume-Uni.</b>	<b>4</b>
<b>II-2</b>	<b>Autres données scientifiques</b>	<b>5</b>
<b>II-3</b>	<b>Données épidémiologiques</b>	<b>6</b>
<b>II-3-1</b>	Evolution des courbes épidémiques de vMCJ	6
<b>II-3-2</b>	Cas des porteurs asymptomatiques	6
<b>III-</b>	<b><i>Ré-analyse du risque de transmission de la vMCJ par le sang et ses composants, en France</i></b>	<b>8</b>
<b>III-1</b>	<b>Cas des produits transfusionnels</b>	<b>8</b>
<b>III-2</b>	<b>Cas des médicaments dérivés du sang</b>	<b>9</b>
<b>III-3</b>	<b>Expression du niveau de risque résiduel – Interprétation</b>	<b>10</b>
<b>III-4</b>	<b>Niveau de risque estimé au cas où deux dons issus de donneurs atteints de la vMCJ contribueraient à la préparation d'un même lot de produits sanguins</b>	<b>11</b>
<b>III-5</b>	<b>Hierarchisation du risque, en fonction des produits sanguins</b>	<b>11</b>
<b>III-5-1</b>	Produits transfusionnel versus MDS	11
<b>III-5-2</b>	Infectiosité et antériorité du don par rapport à la phase clinique	11
<b>III-5-3</b>	Risque des produits sanguins et risque alimentaire	12
<b>IV-</b>	<b><i>Exploitation de cette ré-actualisation - Mesures éventuelles à proposer</i></b>	<b>13</b>
<b>IV-1</b>	<b>Nécessité d'un suivi</b>	<b>13</b>
<b>IV-2</b>	<b>Mesures d'exclusion au don de sang, d'organes, de tissus et de cellules</b>	<b>13</b>
<b>IV-3</b>	<b>Mesures relatives aux pratiques de soins et aux actes chirurgicaux</b>	<b>14</b>
<b>IV-4</b>	<b>Efficacité comparée des mesures d'exclusion et des mesures relatives aux pratiques de soins et aux actes chirurgicaux</b>	<b>15</b>
<b>IV-5</b>	<b>Recommandations générales émises en 2000</b>	<b>15</b>

Annexe 1 : Revue bibliographique

Annexe 2 : Calcul du risque proposé par les autorités de santé Britanniques

Annexe 3 : Tableau résumé des valeurs de risque résiduel pour chacun des MDS (rapport de février 2004)

## I- Introduction

L'analyse du risque de transmission de l'agent de la vMCJ par les produits issus du corps humain et notamment le sang et ses composants, fait l'objet d'actualisations annuelles depuis le rapport initial de décembre 2000. La dernière actualisation, datée de février 2004 avait été motivée par la publication du premier cas probable de transmission de la vMCJ par transfusion, rapporté en Angleterre en décembre 2003.

Depuis février 2004, d'autres éléments sont intervenus et il convient de revoir, à la lumière de ces nouvelles données, l'évaluation du risque vMCJ. Parmi ces éléments il convient de rappeler :

- la publication d'un deuxième cas probable de transmission de l'agent de la vMCJ par transfusion chez un patient Britannique (cas publié en juillet 2004)
- la décision des autorités de santé britanniques, afin de diminuer le risque de "transmission secondaire" (transmission inter-humaine) de la vMCJ, de mettre en place des mesures d'exclusion pour certains patients receveurs de produits sanguins (produits sanguins labiles (PSL) et sous certaines conditions, médicaments dérivés du sang –MDS-) issus de donneurs ayant déclaré une vMCJ après un don, en les classant comme sujets "à risque" (at risk) vis à vis du don de sang, d'organe ou de tissu, et de certains actes chirurgicaux. La mise en place de ces mesures de précaution et d'exclusion autour de ces sujets "à risque" a conduit les autorités de santé britanniques à informer les patients ayant été traités avec ces produits.
- enfin, la notification des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> cas français de vMCJ, chacun de ces cas ayant été donneur de sang à plusieurs reprises, dans l'intervalle 1993-2003 et 1984-2002 respectivement. [NB: il faut noter que l'information du 9<sup>ème</sup> cas a été transmise aux experts en cours de réunion, le cas ayant été confirmé la veille de la réunion par le réseau de surveillance de la MCJ en France].

La dernière actualisation du rapport (février 2004) indique que *"..le risque de transmission [par le sang] ne peut pas être exclu et, dans une approche conservatoire, il doit être considéré comme un risque non plus théorique mais possible"*. En ce qui concerne les différents types de produits sanguins, le rapport précise que *"..sur l'échelle de risque le positionnement respectif des PSL [produits sanguins labiles utilisés en transfusion] et des MDS [médicaments dérivés du sang, issus du fractionnement du plasma] reste inchangé. Les PSL apparaissent les plus à risque, les procédés de préparation n'étant pas suffisants pour affirmer la sécurité du produit, si un don initial s'avérait contaminant .... Les MDS préparés à partir du plasma subissent au cours du fractionnement un certain nombre d'étapes qui augmentent d'autant leur niveau de sécurité"*.

Toutefois, le fait de disposer de l'information selon laquelle un don issu d'un donneur ayant développé ultérieurement une vMCJ a été utilisé en transfusion et est entré dans le fractionnement nécessite à nouveau d'ouvrir la discussion sur d'une part, la question du risque de transmission secondaire, par les patients transfusés et par les patients traités par les MDS, et d'autre part celle de la gestion de ce risque, notamment en termes d'information des prescripteurs et des patients ayant reçu les différents produits dérivés du sang obtenus à partir des dons identifiés aujourd'hui comme "à risque".

Les autorités Britanniques ont finalement adopté, avec pour objectif de réduire le risque de transmission secondaire à partir des sujets exposés aux produits sanguins, une stratégie de communication systématique de l'information aux sujets transfusés. Elles ont aussi décidé d'informer, rétrospectivement les patients traités au long cours avec les MDS préparés à partir

du plasma collecté au Royaume-Uni entre 1980 et 1997 (date à laquelle le fractionnement des MDS a été réalisé à partir du seul plasma collecté aux USA).

Dans ce contexte, un groupe d'experts, multidisciplinaires et indépendants, (*Annick Alpérovitch, Elisabeth Bouvet, Jacques-Christian Darbord, Jean-Philippe Deslys, Marc Eloit (président), Claude Guérois, Jenny Goudemand, Joseph Hajjar, Norbert Ifrah, Corinne Lasmézas, André Lienhart, Claude Négrier, Yvette Sultan*) a été réuni le 16 novembre 2004 et a été à nouveau interrogé sur l'évaluation du risque de transmission de la vMCJ par les produits issus du corps humain, et notamment les produits sanguins, pour proposer, si nécessaire, toute nouvelle mesure jugée utile pour diminuer le risque de transmission secondaire de cet agent responsable d'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible (ESST).

A la suite de la réunion, ce présent rapport a été préparé par l'Afssaps et validé par les experts.

## II- Les faits nouveaux

### II-1 Risque de transmission par transfusion : les deux cas "transfusionnels" rapportés au Royaume-Uni.

Les deux cas "transfusionnels" britanniques constituent le fait essentiel à prendre en compte pour ré-évaluer le risque de transmission de la protéine pathologique (PrPres ou prion<sup>1</sup>).

Le 1<sup>er</sup> cas a déjà été discuté dans le rapport de février 2004. Il a été interprété par les britanniques comme étant très vraisemblablement d'origine transfusionnelle et non pas alimentaire. En effet, il y a eu conjonction de deux événements suffisamment rares pour que la probabilité d'une origine alimentaire soit très faible : le donneur a développé une vMCJ et le receveur également. De plus, l'âge relativement inhabituel (receveur âgé de plus de 60 ans, alors que l'âge moyen d'apparition d'une vMCJ est de 28 ans) oriente vers une origine transfusionnelle. La dernière actualisation du rapport, en février 2004, avait été motivée par ce cas. Aussi, alors que dans le rapport de février 2000, le risque de transmission avait été qualifié de théorique, le rapport de février 2004, sur la base de ce premier cas avait re-qualifié le risque comme "possible".

Le 2<sup>ème</sup> cas "transfusionnel" a été rapporté au Royaume-Uni au cours du mois de juillet 2004. Ce cas se présente différemment du premier, dans la mesure où la cause du décès n'étant pas imputable à la vMCJ, il n'y pas de signes cliniques de la maladie et donc d'infectiosité. C'est seulement la présence de PrPres dans des pièces anatomiques de tissus lymphoïdes périphérique (avec absence de prion dans le système nerveux central) qui a permis de confirmer que le sujet était porteur de l'agent, et cliniquement "asymptomatique". De plus, et pour la première fois dans la cohorte des sujets porteurs de la protéine pathologique, le sujet est hétérozygote au codon 129. Les experts considèrent que ce cas, au-delà des questions qu'il pose quant à l'imputabilité effective de la transfusion, ne vient pas renforcer la démonstration de la transmission par transfusion et n'apporte pas d'élément nouveau dans cette problématique où le seul événement qui importe est le fait que des sujets transfusés avec du sang de donneurs qui ont développé une vMCJ post-don, développent la pathologie ou soient positifs, dans leur tissu lymphoïde, pour la PrPres. En revanche, ce cas probable de transmission de l'agent par transfusion chez un sujet hétérozygote pourrait confirmer que la

---

<sup>1</sup> Ce rapport utilisera toutes les abréviations et les données physiopathologiques sur l'agent sans les redéfinir. Ces abréviations et données ont été établies dans le rapport de décembre 2000.

voie intraveineuse est efficace pour la transmission de l'agent, confortant ainsi l'hypothèse de travail de février 2004 qui avait attribué à la voie intraveineuse la même efficacité que la voie intra-cérébrale.

La survenue de ces deux cas transfusionnels, qu'il faut, dans une approche conservatoire et malgré les différentes réserves qui ont été évoquées, considérer comme avérés, conduisent les experts à qualifier de manière plus explicite, le risque de transmission par les produits sanguins en le considérant comme probable et non plus comme possible.

Deux précisions doivent cependant être apportées :

- ces cas britanniques concernent la transfusion de PSL non déleucocytés. Toutefois, compte tenu de ce qui est maintenant décrit quant à l'efficacité modérée de la leucoréduction (cf. III-1) pour diminuer la charge infectieuse qui semble être répartie non seulement dans les globules blancs (buffy coat) mais aussi dans le plasma, il faut considérer que le risque (de présence de l'agent infectieux dans le sang, et donc de transmission) s'applique aux PSL en général qu'ils soient ou non déleucocytés.
- ces cas ne permettent cependant pas d'estimer avec précision le risque de transmission de la vMCJ par les PSL. A ce jour, on a diagnostiqué deux cas probables de transmission (dont un seul avait développé la maladie), dans la cohorte des 48 receveurs anglais de PSL issus de donneurs atteints de la vMCJ. La quantification plus précise du risque de transmission de la vMCJ par les PSL nécessite une période d'observation plus longue et une prise en compte de la censure liée à la mortalité rapide des patients transfusés (pour mémoire en France, environ la moitié des patients décèdent dans l'année qui suit une transfusion). En France, aucun cas de transmission n'a été rapporté dans la cohorte des 26 patients transfusés avec des produits sanguins labiles issus des dons des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> cas vMCJ français (certaines transfusions ont été effectuées depuis plus de 10 ans). Enfin, on peut rappeler que dans les modèles animaux où une transmission par transfusion a été recherché (notamment travaux de Houston et al.), le taux de transmission varie de 0 à 40%.

Ainsi, pour les PSL, la qualification du risque de transmission comme "probable" doit être comprise comme le fait qu'il y a des cas transfusionnels considérés comme "avérés" et sans qu'on puisse se prononcer sur la fréquence de cette transmission, ni sur les facteurs de risque, notamment la date du don par rapport à la date d'apparition des symptômes chez le donneur (cf. III-5-2).

En ce qui concerne les MDS, aucun cas avéré de transmission n'a été constaté, tant au Royaume-Uni qu'en France ou dans tout autre pays, alors que ce sont plusieurs centaines de lots de MDS et milliers d'unités qui ont été administrées. Ceci maintient la hiérarchie établie dans le rapport de 2000 entre PSL et MDS, ces derniers présentant un moindre niveau de risque.

## **II-2 Autres données scientifiques**

Globalement, au plan scientifique, il n'y a pas de données expérimentales ou épidémiologiques nouvelles qui viendraient, depuis février 2004 modifier considérablement la connaissance de l'agent, de sa physiopathologie ou de son mode de transmission.

Ainsi, les données sur lesquelles s'appuyait l'évaluation du risque de transmission par les produits issus du corps humain, faite en février 2004, restent valides (même si les hypothèses

posées étaient volontairement pessimistes et restent toujours pessimistes malgré l'évolution des données épidémiologiques (cf. II-3)).

Pour mémoire, l'annexe 1 cite les principales publications intervenues entre février et novembre 2004.

## **II-3 Données épidémiologiques**

### II-3-1 Evolution des courbes épidémiques de vMCJ

L'incidence annuelle de la vMCJ au Royaume-Uni a tendance à diminuer depuis maintenant trois ans consécutifs, après un pic qui semble avoir été atteint en 2000. A ce jour, tous les cas sont homozygotes Met/Met au codon 129. En France, du fait du faible nombre de cas, il n'est pas possible de dégager une tendance de la courbe d'incidence ou de détecter un pic (9 cas cumulés en France contre 151 au Royaume-Uni, au 16 novembre 2004). Les données d'exposition à l'agent de l'ESB suggèrent que le "pic" pourrait être plus tardif en France et il sera vraisemblablement plus difficile à apprécier compte tenu du petit nombre de cas.

Le fait que trois cas de vMCJ aient été notifiés en France dans les 11 derniers mois écoulés à la date de novembre 2004 ne signifie pas que la situation épidémiologique comparée entre la France et le Royaume-Uni soit modifiée. Le rapport de 1 à 20, entre la France et le Royaume-Uni, résultant probablement d'une différence d'exposition alimentaire, reste globalement conservé. Ce rapport doit être estimé sur le nombre total de cas rapportés dans les deux pays au cours des neuf dernières années, et non pas sur le rapport des cas notifiés dans l'année. Les très petits effectifs notifiés en France exposent naturellement à des fluctuations qui ne doivent pas être interprétées, à tort, comme une modification majeure de la tendance en France.

Très récemment, en utilisant les estimations des distributions et les valeurs des paramètres établies pour la population britannique, Chadeau a estimé le nombre attendu de cas de vMCJ dans la population française par cohorte d'âges (Int J Epidemiol, sous presse). Le modèle prédit quelques dizaines de cas (nombre moyen 33, limite supérieure de l'IC95% : 98), dont 2/3 dans la population née après 1969 et 1/3 chez les personnes nées entre 1940 et 1969. Ces nouvelles estimations sont moins pessimistes encore que l'estimation faite dans le rapport de décembre 2000 qui envisageait environ 300 cas sur les 60 prochaines années.

### II-3-2 Cas des porteurs asymptomatiques

Le 2<sup>ème</sup> cas britannique, signalé en juillet 2004, présente deux particularités qui nécessitent d'être discutées ici.

- i) la contamination du receveur n'a pas été identifiée parce qu'il a développé la maladie, mais par la mise en évidence de PrPres dans une pièce d'autopsie ; autopsie qui avait été effectuée parce que ce sujet figurait parmi la cohorte très suivie des 48 receveurs de PSL issus de donneurs atteints de la vMCJ.
- ii) de plus, le sujet est hétérozygote au codon 129, et rien n'indique qu'il aurait finalement développé la maladie et après quel délai d'incubation.

Ce cas soulève donc la question de l'existence possible de "porteurs silencieux", et notamment chez les sujets hétérozygotes; porteurs qui pourraient constituer un réservoir inconnu de la maladie.

Compte tenu de la relative efficacité de la voie transfusionnelle, un réservoir inconnu parmi des donneurs (hétérozygotes ou non), en cours d'incubation, aurait déjà entraîné un plus grand nombre de cas de transmission dans la population des transfusés que les deux seuls cas issus de la cohorte anglaise des 48 receveurs de PSL issus de donneurs atteints de la vMCJ.

La taille de cette population de sujets asymptomatiques infectés est inconnue. Les éléments suivants peuvent aider à faire quelques hypothèses sur son ordre de grandeur :

1. Pour la population Met-Met au codon 129, plusieurs études (Huillard d'Aignaux et Cooper pour le Royaume Uni, Chadeau pour la France) ont estimé par modélisation non seulement le nombre de cas de vMCJ mais aussi le nombre de personnes infectées. Pour Cooper et Chadeau, qui utilisent une distribution de la durée d'incubation chez les Met/Met similaire à celle proposée par Valleron, le nombre de personnes infectées (futurs cas de vMCJ inclus) est plus élevé que le nombre attendu de cas cliniques, mais il est du même ordre de grandeur, c'est-à-dire de quelques centaines au Royaume Uni et de quelques dizaines en France. Du fait de la distribution de la durée d'incubation de la maladie et de la susceptibilité liée à l'âge, la censure due aux décès par une autre cause est faible. Pour Huillard d'Aignaux, la limite supérieure de l'IC95% du nombre d'infections dans la population britannique varie, en fonction du modèle et de la durée d'incubation de la vMCJ, entre 1 000 (médiane incubation : 11,7 ans) et 25 000 (médiane incubation : 17-20 ans).
2. Il n'y a pas d'argument pour envisager que le risque d'infection chez les Val/Val et les Met/Val puisse être supérieur à celui des Met/Met. Si le risque d'infection est indépendant du génotype, les estimations résumées au point 1 peuvent être grossièrement extrapolées aux autres génotypes conditionnellement à la répartition des génotypes dans la population (40% MM, 60% autres génotypes). Les travaux récents de Valleron (communication orale au congrès du GIS "Infections à prions" INST, Saclay, novembre 2004) prédisant, sous l'hypothèse la plus pessimiste, quelques centaines de cas cliniques non Met/Met au Royaume Uni, sont cohérents avec cette analyse.
3. L'étude de la prévalence de l'accumulation de la PrPres dans les tissus lymphoïdes (notamment publications de Hilton et al., 2004) conduit à des estimations compatibles avec les précédentes. Tous génotypes confondus, le nombre estimé de personnes en incubation dans la population susceptible (âgées de 10-30 ans au moment de l'intervention chirurgicale qui a permis de récolter les biopsies d'amygdale ou d'appendice) est de 3808 (IC95% : 785-11 128). [NB : une personne ayant de la PrPres dans un organe lymphoïde est considérée comme étant en incubation mais peut ne jamais développer la maladie.] Pour la population française, et sous l'hypothèse d'une moindre exposition au risque ESB alimentaire, ces estimations doivent être divisées par 10 ou 20.

Ainsi, les estimations de la taille de la population infectée (et donc en incubation de la vMCJ) sont imprécises. Malgré cette imprécision, les valeurs obtenues par des approches différentes sont assez cohérentes. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que la population asymptomatique infectée (du fait de l'exposition alimentaire) n'est pas de très grande taille (quelques centaines de cas pour la France). Ces estimations confirment que les hypothèses retenues en 2000, étaient raisonnables et ne sont pas à réviser aujourd'hui, même si elles restent volontairement et dans un but conservatoire, pessimistes.

Il reste toutefois à considérer la population de patients transfusés qui auraient été exposés par transfusion à l'agent infectieux et qui pourraient plus sûrement être réceptifs à une transmission secondaire vu l'efficacité de la voie IV.

Cette population de sujets ne pose plus de problème pour le don de sang dont ils sont exclus, mais en revanche pose la question du risque de transmission secondaire à partir des dons d'organes et/ou de tissus. La forte "censure" touchant cette population explique la difficulté à

apprécier le niveau de risque de transmission par transfusion et partant, le niveau du risque de transmission secondaire.

### **III- Ré-analyse du risque de transmission de la vMCJ par le sang et ses composants, en France**

Dans le rapport de février 2004, il était précisé que le premier cas transfusionnel anglais ne modifiait pas le niveau de risque d'exposition à l'agent infectieux par les produits sanguins, tel qu'il avait été considéré et estimé dès le rapport de décembre 2000. En effet, le rapport de décembre 2000 a pris comme première hypothèse que le sang était infectieux et que l'agent infectieux pouvait ainsi entrer dans la chaîne transfusionnelle et/ou dans le plasma de départ utilisé pour le fractionnement des MDS.

Ainsi, le niveau de risque pour les produits finis (PSL ou MDS), proposé dès décembre 2000, prenait effectivement en compte l'utilisation de dons contaminés. La survenue des deux cas transfusionnels anglais implique que le niveau de risque, qui avait été estimé en considérant cette hypothèse, s'applique désormais à une situation réelle et non plus hypothétique.

Par ailleurs, le fait que les deux cas de vMCJ récemment notifiés en France (8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> cas) aient été donneurs de sang n'est pas un événement inattendu. Compte tenu de la proportion de donneurs de sang, réguliers ou non, dans la population générale, il faut s'attendre, à partir d'un certain nombre de cas de vMCJ en France que, parmi les nouveaux cas notifiés se trouvent des sujets donneurs de sang.

Le principe de calcul et les hypothèses de départ pour estimer le niveau de risque ne s'en trouvent donc pas modifiées ni consécutivement les niveaux de risque proposés pour les différents produits.

#### **III-1 Cas des produits transfusionnels**

Pour les produits transfusionnels, il est estimé que, quel que soit le PSL envisagé et du fait que les procédés conduisant au produit final transfusé au patient n'apportent pas de capacités suffisantes d'élimination de l'agent infectieux, le risque de transmission par l'un de ces produits est assimilable au risque d'avoir, dans la population de donneurs, un donneur en incubation de la vMCJ au moment de son don.

Sur la base des estimations du nombre de cas attendus en France dans les prochaines années (300 cas dans les 60 prochaines années -cf. rapport de décembre 2000-) le risque est estimé à 1/120 000 dons. La modélisation de Chadeau, comme l'ensemble des modélisations récentes de l'épidémie britannique, conduiraient à réviser ce risque à la baisse (cf.II-3-2). Toutefois, et dans une approche conservatoire dans l'attente de confirmation des données épidémiologiques, cette valeur est maintenue comme hypothèse, et il faut souligner qu'elle doit actuellement être considérée comme plutôt pessimiste (notamment dans le contexte d'un calcul conservatoire) et ne doit pas être modifiée après la communication des 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> cas français de vMCJ, même si ces deux derniers cas sont, pour la première fois, et de façon consécutive liée au hasard, aussi des donneurs de sang. Il était en effet prévisible que des donneurs de sang se trouvent parmi la population française des sujets qui développeront une vMCJ d'origine alimentaire (cf. II-3-1).

S'agissant de l'infectiosité, l'hypothèse a été prise que le sang d'un sujet infecté est infectieux pendant toute la période d'incubation et qu'il n'est pas possible de préciser le profil d'évolution dans le temps de la charge infectieuse (cf. III-5-2).

Concernant la déleucocytation, l'hypothèse retenue est que la déleucocytation ne parvient pas à éliminer totalement la charge infectieuse initialement présente dans le sang issu du donneur asymptomatique lors du don. En effet, l'efficacité de la leucoréduction à réduire la charge



infectieuse potentielle du sang continue de faire l'objet de travaux aux résultats contrastés (les publications, sans se contredire, ne s'accordent pas sur une valeur d'efficacité). Le rapport de décembre 2000 et ses actualisations successives considèrent que la leucoréduction ne peut que contribuer à réduire l'infectiosité en agissant sur la fraction de l'infectiosité associée aux cellules, tout en reconnaissant que cette mesure n'est pas, à elle-seule, de nature à éliminer totalement l'infectiosité.

Aussi, la prise en compte de la leucoréduction, malgré cette efficacité relative, reste valide. Il est recommandé de maintenir cette étape pour la préparation de chacun des PSL ainsi que du plasma destiné au fractionnement. En effet, même si cette étape n'élimine pas totalement l'infectiosité, il ne peut pas être exclu qu'elle contribue à sa diminution et diminue d'autant la possibilité de transmission.

Le cas particulier du plasma, utilisé comme PSL (plasma frais congelé –PFC- et plasma viro-atténué –PVA-), avait été étudié dans le rapport de 2000, notamment au regard du risque apporté par le "poolage", imposé pour le PVA et qui ne se retrouve pas avec le PFC (un donneur, un receveur). Il convient de rappeler ici les conclusions qui, au plan de l'analyse de risque, restent inchangées : *"Le PVA n'induit pas, malgré le "poolage", de sur-risque vis à vis du v-MCJ par rapport au PFC unitaire"*

### **III-2 Cas des médicaments dérivés du sang**

Le principe du calcul du risque résiduel pour les MDS, tel qu'exposé dans le rapport de 2000 et ses actualisations reste valide. En particulier, les experts confirment qu'il est légitime d'avoir suivi une approche très conservatoire pour l'estimation de l'efficacité des procédés de préparation à éliminer l'agent de la vMCJ. Ainsi, la stratégie de n'additionner que les facteurs de réduction d'étapes dont le mécanisme d'élimination est significativement différent est valide. Globalement et s'agissant des calculs sur le niveau de risque résiduel pour chacun des MDS produits à partir du plasma collecté en France, les experts considèrent que :

- Les hypothèses de départ prises en compte pour le calcul du risque résiduel, actualisées en février 2004, sont toujours valides.
- Les notifications de cas de vMCJ tant en France qu'au Royaume-Uni ne changent pas les hypothèses, dans la mesure où ils restent dans les limites des estimations (cf. supra). Ainsi, la fréquence de dons contaminés (ou contaminant), estimée à 1/120 000 (sur la base de l'estimation de l'épidémie au Royaume-Uni et de l'exposition alimentaire comparée en France supposée être 20 fois moindre) reste pour l'essentiel valide (cf. II-3). Le 2<sup>ème</sup> cas transfusionnel anglais ne conduit pas encore à considérer l'existence d'un réservoir inconnu, mais significatif, de porteurs asymptomatiques, qui imposerait de réviser à la hausse cette valeur (cf. II-3-2). De plus, le risque résiduel a été estimé en faisant l'hypothèse que les MDS administrés durant 1 an de traitement étaient tous issus d'un pool contaminé, alors que la fréquence de 1 don contaminé sur 1/120 000 correspond en réalité à un pool contaminé sur 5 à 8 environ.
- Le niveau d'infectiosité du sang total, considéré à 100 UInf-iv/ml (rapport de décembre 2000) et ramené à 20 UInf-iv/ml (actualisation de février 2004), prend en considération les résultats des études les plus récentes conduites chez des modèles expérimentaux animaux. Il en est de même pour la répartition de l'infectiosité dans le plasma, qui serait de 50% au lieu de 10%.
- L'efficacité comparée de la voie intra-veineuse par rapport à la voie intra-cérébrale, supposée en 2000 être 10 fois moins efficace, est maintenant considérée aussi efficace.

Ainsi, en février 2004, le risque résiduel pour l'ensemble des MDS avait été augmenté d'un facteur 10 au niveau des hypothèses de départ, plus conservatrices que celles du rapport de 2000. Toutefois, compte tenu de la marge générale d'incertitude de l'estimation, cette différence n'a pas de portée significative. De plus, elle est compensée dans le calcul final du risque résiduel par l'amélioration des procédés de préparation et leurs validations (voir pour mémoire en annexe 3, le tableau résumant les valeurs de risque résiduel calculées pour chacun des MDS, et consignées dans le rapport de février 2004).

### III-3 Expression du niveau de risque résiduel – Interprétation

Pour chacun des MDS, un niveau de "risque résiduel" a été calculé (cf. rapport de 2000 et réactualisation de février 2004). Toutefois, la question de l'interprétation de ces valeurs se pose, notamment pour déterminer le niveau de risque auquel les patients traités par les différents MDS ont été exposés.

Le calcul de risque pour les MDS conduit à une valeur résiduelle d'infectiosité qui se retrouverait dans la quantité totale du médicament concerné consommée par un patient, en un an, à la posologie maximale. Cette valeur est toujours inférieure à l'unité (par ex. 0,0035) et s'exprime en valeur négative de puissance de dix [ $3,5 \cdot 10^{-3}$ ] (qui peut aussi se traduire en une valeur logarithmique négative [-2,46 log]). Comme cela est mentionné dans le rapport de décembre 2000, il existe deux interprétations possibles de cette valeur résiduelle et la discussion a été réouverte à ce sujet car l'interprétation de ces valeurs "log négatives" dépend des hypothèses que l'on peut faire sur la nature même de la charge infectieuse.

Si l'on admet i) que la charge infectieuse est fractionnelle et qu'elle se répartit en sous fractions, de manière homogène dans chacun des flacons des lots de produits finis et ii) que pour être infectieux il faut au minimum une unité infectieuse dans le flacon, et iii) qu'il n'y a pas d'effet cumulatif à recevoir des quantités inférieures à la dose infectieuse non fractionnée, il vient qu'une valeur inférieure à une unité infectieuse (par exemple  $3,5 \cdot 10^{-3}$  soit -2,46 log) signifierait que le cumul des unités infectieuses reçues en un an par le patient traité par le produit considéré, ne serait pas contaminante.

En revanche, dans l'hypothèse où la charge infectieuse n'est pas fractionnelle en-dessous d'1 UInf-iv, il vient qu'une valeur inférieure à l'unité indique qu'au moins une unité infectieuse se retrouvera, avec la probabilité indiquée par le calcul, dans un des flacons de produit. En d'autres termes, une valeur de  $3,5 \cdot 10^{-3}$  indiquerait que, parmi 35 000 flacons, un flacon est porteur d'une unité infectieuse qui contaminera celui qui recevra le flacon. Cette valeur exprime donc une proportion donnée de flacons contaminés ou encore une période au terme de laquelle le patient aura reçu 1 dose contaminée.

Il est difficile, dans l'état actuel des connaissances de favoriser une interprétation plutôt qu'une autre. Toutefois, les études sur les agents d'ESST orienteraient vers la notion d'unité non fractionnelle. Dans ce cas, et par analogie avec la notion de stérilité en microbiologie, plus la valeur résiduelle, calculée pour chaque MDS, est faible (proche de  $10^{-4}$  voire  $10^{-6}$ ) plus le risque peut être considéré comme négligeable. Par exemple, pour un risque résiduel estimé à  $10^{-4}$ , l'interprétation pourrait être que la probabilité pour le patient, soumis à la dose annuelle indiquée dans le calcul, de recevoir au plus un flacon contenant une unité infectieuse est de 1/10 000.

Sous cette interprétation, et compte tenu des calculs de risque résiduel tels qu'actualisés dans le rapport de février 2004, peu de MDS satisferaient alors à un seuil de "sécurité" assimilable à celui de la stérilité. Cependant, cette interprétation du risque n'apparaît pas, actuellement, en adéquation avec les données épidémiologiques et expérimentales relatives aux MDS pour lesquels aucun cas de transmission n'a été établi. Enfin, il faut rappeler que les hypothèses

prises pour le calcul du niveau de risque résiduel de chacun des MDS sont très conservatoires et conduisent à des valeurs résiduelles probablement sur-estimées.

### **III-4 Niveau de risque estimé au cas où deux dons issus de donneurs atteints de la vMCJ contribueraient à la préparation d'un même lot de produits sanguins**

Il faut rappeler que, dans le calcul de risque, il avait été considéré, dans une hypothèse du scénario du pire, et malgré l'estimation d'un faible nombre de cas attendus de vMCJ dans la population Française, qu'un don contaminé serait systématiquement présent dans le pool de plasma pour fractionnement. Compte tenu du nombre de cas qui pourrait survenir en France durant les 60 prochaines années (300 cas dans une approche conservatoire) et connaissant la proportion de donneurs de sang dans la population générale, la probabilité d'avoir simultanément dans le même pool de plasma, deux dons issus de porteurs de la vMCJ, est très faible. Néanmoins, même en retenant l'hypothèse de deux dons contaminés contribuant au même pool de plasma pour fractionnement, le calcul du risque résiduel montre que cela ne modifierait pas le résultat final puisque la charge infectieuse apportée par un don est faible (20 Uinf-iv/ml). Deux dons infectieux dans le même pool de plasma ne font que multiplier par deux la charge infectieuse totale (soit 0,3 log d'infectiosité complémentaire) à l'entrée du procédé de fractionnement.

### **III-5 Hiérarchisation du risque, en fonction des produits sanguins**

#### III-5-1 Produits transfusionnels versus MDS

Compte tenu des éléments discutés plus haut, les experts concluent que le niveau de risque résiduel de transmission de la vMCJ par les produits sanguins n'est pas modifié par rapport aux estimations actualisées en février 2004.

Il est possible de hiérarchiser les produits sanguins en fonction de leur niveau de risque afin de déterminer si les mesures de sécurisation de ces produits sont adaptées. Le rapport de décembre 2000 avait considéré, que les PSL (y compris le plasma thérapeutique, plasma frais congelé ou plasma "viro-atténué") présentaient un niveau de risque résiduel supérieur aux MDS. Les calculs de risque résiduel restant valides, cette hiérarchie est conservée. De plus, la notification de cas considérés aujourd'hui comme avérés de transmission par transfusion, alors qu'aucun cas ne l'a été pour les MDS et que les patients traités par MDS ont une espérance de vie nettement supérieure à celle des patients transfusés, confirme cette hiérarchie, sans toutefois que ces observations ne permettent une quantification des risques.

#### III-5-2 Infectiosité et antériorité du don par rapport à la phase clinique

La notification, a posteriori des dons, d'une vMCJ chez un donneur de sang pose la question de la charge infectieuse qui pouvait être présente dans les différents dons effectués tout au long de la période d'incubation. En d'autres termes, un don de sang effectué dix ou quinze ans avant la phase clinique de la maladie est-il plus, moins ou autant infectieux qu'un don effectué quelques mois avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie ? ; symptômes rendant alors le donneur inéligible au don. La réponse à cette question impacte sur l'analyse de risque des PSL reçus et des MDS fabriqués, consommés et/ou encore en circulation.

Plusieurs points ont été débattus dans ce contexte :

- En termes d'infectiosité, la durée de la période d'incubation n'est pas déterminée avec certitude pour la vMCJ (comme pour les autres formes d'ESST chez l'homme), dans la mesure où la date précise de contamination est le plus souvent inconnue. De plus, on sait que la durée d'incubation est fonction de plusieurs facteurs de susceptibilité de

l'hôte, et notamment l'influence de son génotype en fonction du phénotype de l'agent infectieux. Ainsi, lors de l'apparition des premiers signes cliniques, il est très difficile, et surtout pour la vMCJ qui est d'origine alimentaire, de dater la contamination, donc la période (d'incubation) pendant laquelle le sujet était "à risque", même si l'on dispose d'une distribution de probabilité à la date de contamination. De même, en ce qui concerne le niveau d'infectiosité dans le sang ou les tissus périphériques pendant la période d'incubation, peu de données sont disponibles pour les ESST humaines. Les données expérimentales ne sont pas homogènes et cohérentes. Elles dépendent beaucoup du modèle animal étudié (espèce et souche infectante). Globalement, les données disponibles pourraient suggérer que plus le don est antérieur à l'apparition des signes cliniques, plus le niveau d'infectiosité pourrait être faible. Cependant, il n'est actuellement pas possible de fixer un seuil dans le temps, en-deçà duquel les dons pourraient être considérés comme dénués de risque.

- Les produits sanguins préparés à partir d'un pool de plasma contenant un don identifié comme provenant d'un sujet atteint de la vMCJ diffèrent des autres produits sanguins (ici qualifiés de "don tout venant") par le fait que pour les premiers, l'entrée d'un don contaminé dans le procédé de fabrication est réelle et connue, alors que pour les seconds, cela reste du niveau du possible, mais ce n'est pas confirmé. Toutefois, il convient de rappeler à nouveau que cette possibilité a déjà été prise en compte dans le calcul de risque pour les MDS. Aussi, cette différence doit être relativisée en soulignant surtout qu'il est possible que, parmi les dons "tout venant", se trouve au moins un don qui se révélera ultérieurement issu d'un donneur atteint de la vMCJ. C'est cette situation qui s'est produite au Royaume-Uni dès 1997 et qui vient de se produire avec les 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> cas de vMCJ Français.

En conséquence, sur la base de ces éléments, il pourrait être proposé une classification des risques d'exposition à l'infectiosité selon le schéma suivant :

- PSL issus d'un don d'un donneur atteint de la vMCJ;
- PSL issus de "dons tout venant" ;
- MDS issus d'un pool de plasma incorporant un don d'un donneur atteint de la vMCJ;
- MDS issus de "dons tout venant" (et éventuellement sous-catégorisés selon la quantité totale cumulée administrée).

Il n'est cependant pas possible, comme expliqué plus haut, de quantifier dans l'absolu les niveaux de risque respectifs de ces différentes catégories.

### III-5-3 Risque des produits sanguins et risque alimentaire

De même, il n'est pas possible d'estimer le niveau de risque "additionnel" que ferait courir l'utilisation de PSL ou MDS, par rapport au risque inhérent à l'exposition alimentaire. On ne peut que constater que l'utilisation de produits sanguins expose à un risque qui vient s'ajouter au risque alimentaire, sans qu'il soit possible de conclure que les patients exposés à ce risque iatrogène soient globalement "plus à risque" que la population générale. Il n'est pas possible, à ce stade des connaissances, de conclure si les sujets exposés au sang (par transfusion ou par MDS) constituent une catégorie de patients vis à vis desquels des mesures de précaution supplémentaires, par rapport à celles déjà en place d'exclusion du don de sang de certains sujets "à risque", et d'étapes de déleucocytation sur le sang collecté, pourraient ou devraient être envisagées pour diminuer le risque de transmission secondaire à partir de ces patients receveurs de produits sanguins. Toutefois, dans le domaine transfusionnel, il pourrait être fait une distinction lorsque qu'il est avéré que les patients receveurs ont reçu du sang issu d'un donneur ayant développé post-don une vMCJ (cf. infra pour discussion complémentaire)

## **IV- Exploitation de cette ré-actualisation - Mesures éventuelles à proposer**

Si le niveau de risque de transmission de la vMCJ par le sang et ses composants n'est pas modifié, il n'en n'est pas de même de la perception du risque. La survenue de deux cas, considérés comme avérés, de transmission par la transfusion au Royaume-Uni et l'existence de deux cas de vMCJ chez des donneurs de sang en France montre que le risque d'observer en France une transmission à partir de transfusion, pris comme hypothèse en 2000 mais non encore réalisé, pourrait se concrétiser en France. Cette modification de la perception du risque, alors qu'aucun élément scientifique nouveau ne vient réviser ni à la hausse ni à la baisse le niveau de risque, et la possibilité technique d'une traçabilité en situation réelle conduisent naturellement à la question de la nécessité ou non de la mise en place de nouvelles mesures pour diminuer le risque de "transmission secondaire" (transmission inter-humaine) et partant de la nécessité d'informer les patients ayant reçus les différents produits, afin qu'ils se conforment aux nouvelles mesures de sécurité sanitaire (et notamment sur le don d'organe, de tissus ou de cellules, et lors d'actes chirurgicaux).

### **IV-1 Nécessité d'un suivi**

Il n'est pas exclu qu'un cas de vMCJ soit notifié chez une personne ayant reçu un produit sanguin (PSL ou MDS). Il faudra alors déterminer si ce cas résulte effectivement de l'administration de ce produit ou de l'exposition alimentaire (et chirurgicale le cas échéant). Ce point soulève la question de la nécessité d'entreprendre ou non un suivi particulier, d'une part des patients ayant reçu des PSL issus de donneurs qui développent postérieurement une vMCJ, et d'autre part des patients traités par MDS. De plus pour cette dernière population, on pourrait même envisager que l'approche soit différente selon le type de MDS reçu, et les quantités totales cumulées (cf. supra discussion sur les niveaux d'infectiosité résiduelle pour les différents MDS).

A cette question de la nécessité d'un suivi, les experts n'ont pas apporté, à ce stade, de réponse formelle. Ils ont proposé qu'une réflexion soit menée dans le contexte général de la surveillance de cette pathologie et du profil épidémique.

Parmi les pistes explorées, il a été évoqué de pratiquer une recherche systématique de la protéine pathologique sur des pièces d'autopsie prélevées lors du décès des patients hémophiles qui accepteraient une autopsie. Les experts estiment cependant que cette cohorte prospective n'apporterait probablement pas de réponse rapide et interprétable sur la possibilité d'une transmission par les MDS. En effet, les différentes évaluations du risque de transmission du prion par les MDS ont toutes conduites à la conclusion d'un niveau de risque très faible (si un cas de transmission survenait il serait un événement rare). Aussi, compte tenu du petit nombre d'hémophiles qui seraient prospectivement suivis, un signal significatif ne pourra être détecté, si le risque existe effectivement, qu'après de nombreuses années de suivi et la réponse à la question posée de la réalité d'un risque de transmission de la MCJ par un MDS, pourrait donc être apportée par d'autres sources que cette cohorte prospective post-mortem.

La question de la mise en place d'études prospectives et de suivis spécifiques reste donc entière.

### **IV-2 Mesures d'exclusion au don de sang, d'organes, de tissus et de cellules**

Actuellement l'antécédent de transfusion constitue un critère d'exclusion au don de sang. Cette mesure d'exclusion est donc pertinente pour réduire le risque de transmission secondaire par transfusion.

Des mesures complémentaires d'exclusion pourraient être éventuellement envisagées telles que l'exclusion du don d'organes, de tissus et de cellules pour les patients receveurs de transfusion et/ou pour les patients traités par les MDS. Toutefois, la valeur absolue du risque de transmission de la vMCJ par le sang ou ses composants n'étant pas connue, il n'y a pas de données permettant d'objectiver l'apport de ces mesures sur la réduction du risque de transmission secondaire. Il est donc nécessaire, au préalable, de déterminer les produits sanguins pour lesquels l'exposition au risque justifierait de proposer ces mesures d'exclusion.

Il conviendrait de plus de connaître l'impact de ces mesures d'exclusion sur la disponibilité (compte tenu du contexte sous-jacent de pénurie), des dons de sang, d'organes, de tissus et de cellules. Ces données doivent être prises en compte dans les critères de décision à la mise en place de telles mesures destinées à réduire le risque de transmission secondaire.

L'évaluation des différents niveaux de risque résiduel (cf. III-5-2) est une première approche dans la hiérarchisation des produits sanguins.

### **IV-3 Mesures relatives aux pratiques de soins et aux actes chirurgicaux**

La circulaire n°DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001 ("circulaire 138") définit les précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission inter-humaine d'agents responsables d'ESST.

Il a été confirmé aux experts qu'une réflexion est en cours à la DGS pour examiner si la "circulaire 138" doit être actualisée par rapport au risque spécifique que semble présenter l'agent de la vMCJ<sup>2</sup>. Il est rappelé que cette circulaire repose au départ sur l'hypothèse que la population générale a été potentiellement exposée au risque alimentaire. La question est de savoir si l'antécédent d'administration de certains produits sanguins constitue un facteur de risque identifiable, justifiant la prise de mesure spécifique et faisant entrer ces patients dans une des catégories à risque de la circulaire. La décision de classification de certains sujets exposés au risque du sang, comme "sujet à risque individuel", conduirait à la mise en place de mesures complémentaires de décontamination qui seraient lourdes de conséquence sur la gestion du matériel médico-chirurgical ou d'examens invasifs (endoscopes par exemple).

Ainsi, en reprenant la hiérarchie des produits sanguins au regard du risque de transmission d'un agent ESST, il faudrait déterminer si les receveurs entrent dans les catégories actuelles de la circulaire où si certains doivent être identifiés spécifiquement dans une catégorie nécessitant des mesures renforcées vis à vis du matériel médico-chirurgical, comme par exemple les sujets transfusés avec un PSL issu d'un don d'un donneur atteint de la vMCJ.

Un autre critère est la notion d'acte à risque, une attention particulière devrait être portée aux actes actuellement insuffisamment codifiés, notamment en dentisterie et déterminer dans quelles mesures ces actes pourraient être responsable de (ou contribuer à) la re-circulation de l'agent pathogène (transmission secondaire).

---

<sup>2</sup> La circulaire 138, dans sa version du 14 mars 2001 distingue, pour ce qui est des pratiques liées aux soins (et notamment le traitement des dispositifs médicaux après un acte invasif) :

- des catégories de patients
  - \* sans caractéristique particulière
  - \* à risque individuel
  - \* suspect ou atteint
- des catégories d'actes à risque en rapport avec les tissus à risque et notamment :
  - \* système nerveux central, œil et nerf optique
  - \* formations lymphoïdes

#### **IV-4 Efficacité comparée des mesures d'exclusion et des mesures relatives aux pratiques de soins et aux actes chirurgicaux**

Dès lors que des mesures d'exclusion au don de sang, d'organes, de tissus et de cellules seraient prises vis à vis de certains patients receveurs de produits sanguins (PSL ou MDS), il faut évaluer leur impact sur le bénéfice attendu d'autres mesures qui pourraient aussi être mises en place, plus en aval, pour les pratiques de soins et les actes chirurgicaux telles que les mesures de décontamination ou l'utilisation de matériels à usage unique.

L'apport respectif de ces différentes mesures dans la diminution du risque de "transmission secondaire" doit être évalué. Les experts considèrent qu'il n'est cependant pas possible de se prononcer sur l'efficacité comparée de ces deux champs de mesures et qu'il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de se prononcer sur l'opportunité de devoir ou non les associer.

#### **IV-5 Recommandations générales émises en 2000**

Mis à part d'éventuelles mesures nouvelles qui pourraient être proposées, pour minimiser davantage le risque de transmission par les produits sanguins, et le risque de transmission secondaire par les sujets qui seraient reconnus a posteriori comme ayant été exposés à ce risque, les experts ont souhaité que soient rappelées les mesures, de portée générale, émises dès 2000, notamment celles qui ont trait à la limitation stricte du nombre de sujets exposés aux produits issus du corps humain, et plus spécifiquement aux produits sanguins (et notamment le recours aux produits transfusionnels).

Cette limitation de la population exposée passe notamment par le strict respect des indications des produits sanguins afin que ceux-ci soient utilisés chaque fois que le bénéfice l'emporte largement sur le risque potentiel.

Ces recommandations devraient faire l'objet d'une nouvelle diffusion.

**REVUE BIBLIOGRAPHIE vMCJ DEPUIS FEVRIER 2004**

**Données épidémiologiques :**

1. Ward HJ, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Everington D, Will RG, Smith PG. **Obstacles to conducting epidemiological research in the UK general population.** *BMJ* 2004; 329 :277-9.
2. **Probable case of indigenous vCJD in Ireland** : *Eurosurveillance weekly* ; volume 8, issue 46 (11 november 2004)
3. Boelle PY, Cesbron JY, Valleron AJ. **Epidemiological evidence of higher susceptibility to vCJD in the young.** *BMC Infect Dis.* 2004; 4 : 26
4. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, Penney M, Hegazy D, Ironside JW. **Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples.** *J Pathol.* 2004 ; 203 : 733-9.
5. Hilton DA, Sutak J, Smith MEF, Penney M, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, Head MW, Wiley CA, Ironside JW. **Specificity of lymphoreticular accumulation of prion protein for variant Creutzfeldt–Jakob disease.** *Journal of Clinical Pathology* 2004; 57 : 300-302
6. Ritchie DL, Head MW, Ironside JW. **Advances in the detection of prion protein in peripheral tissues of variant Creutzfeldt-Jakob disease patients using paraffin-embedded tissue blotting.** *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2004 ; 30 : 360-8.

**Procédés de production – détection de l'infectiosité ou de la PrP**

7. Wilson K, Ricketts MN. **Transfusion transmission of vCJD: a crisis avoided?** *Lancet* 2004 ; 364 : 477-9.
8. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. **Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient.** *Lancet* 2004 ; 364 : 527-9.
9. Gregori L, McCombie N, Palmer D, Birch P, Sowemimo-Coker SO, Giulivi A, Rohwer RG. **Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood.** *Lancet* 2004 ; 364 : 529-31.
10. Fichet G, Comoy E, Duval C, Antloga K, Dehen C, Charbonnier A, McDonnell G, Brown P, Lasmezas CI, Deslys JP. **Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices.** *Lancet* 2004 ; 364 : 521-6.

**Etude de validation pour l'élimination/inactivation de l'agent ESST**

11. Foster PR. **Removal of TSE agents from blood products.** *Vox Sanguinis* 2004 ; 87 Suppl 2 : 7-10.
12. **Guideline on the investigation of manufacturing processes for Plasma Derived Medicinal Products with regard to vCJD risk.** EMEA - CPMP/BWP/5136/03 (28 September 2004)
13. Gregori L, Maring JA, MacAuley C, Dunston B, Rentsch M, Kempf C, Rohwer RG. **Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma.** *Biologicals* 2004 ; 32 : 1-10.



### **Facteurs de susceptibilité génétique à la maladie**

14. Head MW, Bunn TJ, Bishop MT, McLoughlin V, Lowrie S, McKimmie CS, Williams MC, McCardle L, MacKenzie J, Knight R, Will RG, Ironside JW. **Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991-2002.** *Ann Neurol.* 2004 ; 55 : 851-9.
  
15. Wadsworth JD, Asante EA, Desbruslais M, Linehan JM, Joiner S, Gowland I, Welch J, Stone L, Lloyd SE, Hill AF, Brandner S, Collinge J. **Human Prion Protein with Valine 129 Prevents Expression of Variant CJD Phenotype.** *Science* 2004 November 11

### **BSE**

16. Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M. **Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101 : 3065-70.

Calcul adopté par les autorités de santé britanniques pour qualifier le risque d'exposition à l'agent vMCJ par les médicaments dérivés du sang (MDS) – Comparaison avec l'évaluation du groupe d'experts Français

Pour leur estimation du risque de transmission du vMCJ par les MDS, les autorités britanniques ont utilisé les différents éléments d'évaluation réunis dans un rapport préparé par la société consultante Det Norske Veritas Consulting (DNV) et actualisé en 2003 ([www.dnv.com/consulting/news\\_consulting/RiskofInfectionfromvariantCJDinBlood.asp](http://www.dnv.com/consulting/news_consulting/RiskofInfectionfromvariantCJDinBlood.asp)).

Sur la base de ces évaluations quantitatives, les autorités britanniques ont retenu, dans une approche conservatoire et volontairement maximaliste, différentes hypothèses de travail pour quantifier le risque résiduel d'infectiosité dans les MDS.

Dans cette annexe sont rapportées brièvement les hypothèses et méthodes de calcul retenues par les autorités britanniques, qui sont ensuite comparées à l'approche retenue en France par le groupe d'experts.

### **Rappel de l'hypothèse de calcul adoptée par les autorités de santé britanniques accumulation d'infectiosité, et atteinte d'un seuil "significatif" au-delà duquel un sujet est considéré comme "at risk"**

Chaque fois qu'un sujet est exposé à un matériel d'origine humaine (par ex. don de sang), dont le donneur est diagnostiqué *a posteriori* comme porteur de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, et notamment ici le variant de la maladie (vMCJ), il faut considérer que le sujet a été exposé à du matériel infectieux. Il est alors possible de calculer une dose totale cumulée d'exposition à l'agent infectant pour un sujet donné, en fonction du type de produit reçu, de la dose et de la voie d'administration. Cette situation d'un risque "cumulatif" suppose, d'après le rapport DNV (voir notamment annexes II, modèle "probabiliste" et modèle "dose seuil", p.II-44) que toute unité infectieuse ou fraction d'unité infectieuse présente dans un produit administré est "captée" par l'individu, qu'elle ne s'élimine pas, et que toute nouvelle administration d'un produit "à risque" accumule l'infectiosité avec la dose précédente, quel que soit le temps écoulé entre les deux expositions. C'est l'accumulation de ces "fractions de doses infectieuses" qui conduit à atteindre et dépasser un seuil considéré comme "significativement infectant".

#### **fixation du seuil limite d'infectiosité : 0,02 unité infectieuse, exprimée en ID<sub>50</sub>**

Le seuil limite d'infectiosité est fixé comme la dose cumulée de "0,02 ID<sub>50</sub> d'unité infectieuse<sup>3</sup>" qui aurait été reçue par un sujet, pour une période d'exposition donnée.

Cette dose cumulée, choisie sur la base d'une modélisation de la transmission de l'infectiosité par relargage à partir d'instruments chirurgicaux ré-utilisés, correspond à la possibilité d'avoir été exposé à un risque de 1% ou plus d'infection, par rapport au risque général, d'origine alimentaire auquel l'ensemble de la population du Royaume-Uni a été exposée.

<sup>3</sup> L'infectiosité peut s'exprimer soit en "dose infectieuse 50%" (ID<sub>50</sub>) qui représente la dose qui infecte 50% des individus exposés à cette dose, soit en unité infectieuse (UInf) qui correspond à la quantité minimale pour infecter avec une probabilité de 100% un individu. On peut admettre, de façon approchée, que 2 ID<sub>50</sub> = 1 UInf

## Calcul d'infectiosité pour les médicaments dérivés du sang

### Hypothèses de travail

Sur la base des hypothèses d'infectiosité proposées dans le rapport DNV (voir détails en annexe II du rapport DNV), les autorités britanniques ont réalisé un calcul de l'infectiosité résiduelle qui pourrait être présente dans chacun des types de MDS (facteurs de la coagulation, immunoglobulines, albumine, etc.).

Le calcul considère que l'infectiosité, présente dans le sang du donneur, se répartit tout au long des étapes qui vont du sang total au plasma pour fractionnement puis au procédé de fractionnement jusqu'au produit fini. Cette répartition conduit à une infectiosité résiduelle dans les différents produits, qui est fonction de leur niveau de fractionnement par rapport au sang et au plasma de départ. Aucun autre facteur de réduction de l'infectiosité n'est pris en compte, notamment il n'est pas tenu compte des capacités des différentes étapes de fractionnement à éliminer l'agent, par partition ou rétention.

Brièvement, le calcul peut se résumer ainsi (voir p. 14 du rapport DNV et annexes I et II) :

1. un don de sang, issu d'un donneur en incubation de la vMCJ, apporte 900 unités infectieuses exprimées en ID<sub>50</sub> (pour un volume de 450 ml),
2. le sang total est séparé en trois premiers éléments :
  - les globules rouges où se retrouvent 219 ID<sub>50</sub>
  - le culot de globules blancs (et de plaquettes) où se retrouvent 201 ID<sub>50</sub>
  - le plasma (225 ml) où se retrouvent 480 ID<sub>50</sub>
3. à partir du plasma, on peut séparer les fractions élémentaires pour préparer les MDS. Dans chaque fraction (en partant d'un volume de 225 ml de plasma), l'infectiosité initiale se répartit de la façon suivante :
  - cryoprécipité 60 ID<sub>50</sub> (dont on dérive le facteur VIII notamment)
  - fraction I+III : 34,4 ID<sub>50</sub> (pour la production des Immunoglobulines)
  - fraction II : 1,6 ID<sub>50</sub>
  - fraction IV : 11,5 ID<sub>50</sub>
  - fraction V : 3,4 ID<sub>50</sub> (pour la production de l'albumine)
4. Le calcul du niveau d'infectiosité d'un MDS, issu d'un pool de plasma contenant un (ou des) don(s) issu(s) de donneur(s) qui déclare(nt) une vMCJ post-don, nécessite alors de prendre en compte :
  - le nombre de don(s) infecté(s) dans le pool de plasma
  - le rendement d'extraction, à partir du plasma pour produire le MDS
  - la quantité totale du MDS concerné, produite à partir du pool de plasma initial

### Application numérique – Calcul pour une préparation de facteur VIII (FVIII)

A titre d'application numérique pour une production du FVIII, et en utilisant des données moyennes de production (rendement, volume du pool initial) telles que présentées dans l'annexe II du rapport DNV, on peut considérer :

- un pool de plasma, contenant un don issu d'un donneur qui déclare une vMCJ, soit une charge infectieuse initiale de 900 ID<sub>50</sub>
- préparation du FVIII à partir du cryoprécipité, donc charge infectieuse 60 ID<sub>50</sub>
- à partir de la masse de cryoprécipité obtenue d'un pool de plasma, on peut dériver (compte tenu des rendements d'extraction et de purification, cf. p.II-32 rapport DNV) environ 900 000 Unités Internationale (UI) de FVIII.

- les 60 ID<sub>50</sub> sont ainsi réparties dans les 900 000 UI de FVIII, soit une infectiosité de  $60 \text{ ID}_{50} / 900\,000 \text{ UI} = 6,7 \cdot 10^{-5} \text{ ID}_{50}$  par UI de FVIII
- pour un patient, traité par le FVIII de ce lot, il suffit de recevoir  $0,02 / 6,7 \cdot 10^{-5} = 298 \text{ UI}$  de FVIII pour avoir atteint la dose limite infectieuse de  $0,02 \text{ ID}_{50}$

Sur la base de ce calcul très conservatoire, les autorités Britanniques ont considéré que tous les hémophiles qui ont reçus des facteurs de coagulation, issus de cryoprécipités obtenus à partir des plasma anglais collectés au Royaume-Uni dans les années 1980-1997, étaient "at risk" (on compte 9 donateurs Britanniques, ayant déclaré une vMCJ post don, et dont les plasmas ont été incorporés dans 23 pools de plasma qui ont servi à produire des MDS entre 1980 et 1997).

## Comparaison avec le mode de calcul Français

Les experts Français ont retenu une approche de calcul sensiblement différente ; ils proposent un calcul de risque résiduel, pour un patient, d'être exposé à l'infectiosité, pour une année de traitement, avec le MDS concerné et à une dose fixée annuelle.

En bref, dans le calcul il a été considéré (voir détail des calculs dans le rapport de décembre 2000 et valeurs retenues pour le calcul telles que modifiées dans l'actualisation de février 2004) :

- que chaque pool de plasma dont sont issus les MDS contenait un don issu d'un donneur en incubation de la vMCJ, et que le sang de ce donneur est porteur d'une infectiosité de 20 unités infectieuses (UInf) par millilitre de plasma,
- le plasma contient 50% de l'infectiosité. Le plasma du donneur en incubation apporte donc (pour 280 ml de plasma par don de sang) 2800 UInf qui sont réparties dans le pool de plasma.
- un rendement d'extraction pour chaque type de MDS (par ex. pour le FVIII, on peut prendre un rendement d'environ 100 UI de FVIII par litre de plasma -le DNV a retenu des rendements de 200 à 150 selon la pureté du FVIII, p. II-32) et en prenant un volume total de 6000 l de pool de plasma. Ceci conduit à une infectiosité de  $4,7 \cdot 10^{-3} \text{ UInf}$  par UI de FVIII<sup>4</sup>
- un facteur de réduction (FR) globale apporté par le procédé (ici pour le FVIII, un FR de 6 logs peut être retenu, en ne considérant que les étapes qui ont été dûment validées pour leur capacité à éliminer l'agent). L'infectiosité résiduelle d'une UI de FVIII passe donc à  $4,7 \cdot 10^{-9} \text{ UInf}$  par UI de FVIII
- une posologie maximale annuelle (par ex. pour le FVIII, une posologie de 500 000 UI a été retenue)

Sur la base de ces hypothèses, pour un sujet traité pendant un an avec une dose totale de 500 000 UI de FVIII, le risque résiduel s'établit à  $9,7 \cdot 10^{-4} \text{ UInf}$  soit, en log décimaux, "-3,01 log<sub>10</sub>".

L'interprétation de cette valeur de risque résiduel, et en adoptant l'interprétation des autorités de santé Britanniques, serait qu'après un an de traitement avec le FVIII du LFB (aux arrondis de calcul près et sans tenir compte du mode d'expression de l'infectiosité), le patient hémophile n'a pas atteint le "seuil limite d'infectiosité" fixé à  $0,02 \text{ ID}_{50}$ .

<sup>4</sup> On observe que l'infectiosité résiduelle attachée à chaque unité internationale de FVIII est sous la dépendance du rendement d'extraction (et donc de la pureté du produit) et du volume du pool de plasma initialement mis en œuvre.

Niveau de risque résiduel, actualisé en février 2004, pour les MDS mis à disposition en France par le LFB.

	Risque résiduel (UI) en $\log_{10}$
Facteur VIII	-3,21
Facteur VII	-1,65
Facteur IX	-5,51
Facteur XI	-3,04
Facteur Willebrand	-7,18
Fibrinogène	-3,63
PPSB	-3,57
Antithrombine III	-1,43
Protéine C	-4,85
Albumine 4%	-3,25
Albumine 20%	-3,55
Alpha 1 antitrypsine	-4,81
Ig polyvalentes	-6,03
Ig anti-B IV	-2,97
Ig anti-B IM	-7,46
Ig anti-D	-5,79
Ig antitétaniques	-7,58