

ANALYSE DU RISQUE DE TRANSMISSION
DE LA NOUVELLE VARIANTE
DE LA MALADIE DE
CREUTZFELDT-JAKOB
PAR LE SANG ET SES DERIVES



RECOMMANDATIONS

11 décembre 2000

TABLE DES MATIERES

<u>Introduction</u>	3
1. <u>Etat actuel des connaissances sur le sujet</u>	3
1.1 Evolution de l'épidémie d'ESB et de nvMCJ	3
1.2 Estimation du nombre de personnes susceptibles de développer le nvMCJ	4
1.3. Présence d'une infectiosité dans le sang	4
1.4. Estimation d'une éventuelle charge infectieuse au niveau sanguin	4
1.5. Existence d'éventuels sujets infectés asymptomatiques	5
1.6. Possibilité de transmission de la maladie par le sang	5
1.7. Estimation quantifiée du risque en France	6
2. <u>Mesures générales</u>	6
2.1. Réduction de la population-cible des utilisateurs	6
2.1.1. Strict respect des indications	6
2.1.2. Développement et utilisation d'alternatives aux produits sanguins	7
2.2. Exclusion de certains donneurs	7
2.3. Importation	8
2.4 Amélioration des procédés de production	8
2.4.1. Déleucocytation	8
2.4.2. Nanofiltration (à 15 et/ou 35 nanomètres)	9
3. <u>Analyse du risque et recommandations spécifiques pour chacun des produits sanguins</u>	9
3.1. Produits sanguins labiles	9
3.1.1. Produits cellulaires	9
3.1.1.1. Concentrés globulaires rouges (CGR)	9
3.1.1.2. Concentrés plaquettaires	11
3.1.2. Plasma frais congelé (PFC)	11
3.2. Médicaments dérivés du sang (MDS)	13
3.2.1. Facteur VIII	14
3.2.2. Autres médicaments dérivés du sang (MDS)	15
3.2.2.1. Facteur VII	16
3.2.2.2. Fibrinogène	16
3.2.2.3. Antithrombine	17
3.2.2.4. Autres médicaments	17
<u>Conclusion</u>	18
<u>ANNEXE 1 – Résumé des recommandations faites par le Groupe d'Experts</u>	19
<u>ANNEXE 2 - Lexique</u>	21

Introduction

Ce rapport est la synthèse du travail d'un groupe d'experts multidisciplinaire et indépendant de 16 experts (*Annick Alperovitch, Francis Barin, Bernard Bégaud, Sadek Béloucif, Thierry Billette de Villemeur, Paul Brown, Annette Bussel, Christian Conseiller, Roland Dobbelaer, Dominique Dormont, Marc Eloït, Jenny Goudemand, Yves Gruel, Norbert Ifrah, Patricia Ribaud et Michel Setbon*), réunis à l'initiative de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) les vendredi 17 et 24 novembre 2000 et le lundi 4 décembre 2000.

L'objectif fixé aux experts était triple :

- évaluer l'état des connaissances sur le risque éventuel de transmission par voie sanguine de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt Jakob (nvMCJ),
- analyser l'ensemble des mesures susceptibles de réduire ce risque,
- le cas échéant, formuler des recommandations visant à compléter, de manière efficace et proportionnée, les mesures en place pour garantir le rapport bénéfice/risque des produits sanguins.

Ce dernier point a nécessité d'analyser pour chaque produit (produit sanguin labile, PSL et médicament dérivé du sang, MDS) :

- les mesures actuellement en place,
- la possibilité d'introduire, à brève échéance, des mesures supplémentaires en tenant compte à la fois :
 - de leur efficacité à réduire le risque de transmission, s'il existe, et
 - de leurs limites et conséquences néfastes éventuelles.

Cette évaluation, placée dans la continuité du rapport remis en février 2000 sur la révision des mesures de réduction du risque, s'est fondée sur toutes les données complémentaires disponibles permettant de documenter le sujet (données épidémiologiques, données scientifiques sur le risque de transmission, données sur les méthodes susceptibles de réduire ce risque, données sur l'utilisation actuelle des produits sanguins et les alternatives thérapeutiques).

1. Etat actuel des connaissances sur le sujet

1.1 Evolution de l'épidémie d'ESB et de nvMCJ

Le nombre de cas d'ESB diagnostiqués en France (environ 190 cas depuis 1990) a continué de progresser, contrairement aux Iles Britanniques pour lesquelles le pic épidémique a été atteint en 1992 (37 280 cas). Le nombre total de cas identifiés dans les Iles Britanniques est cependant considérablement plus élevé (179 256 au total en octobre 2000).

A ce jour, le nombre de cas humains de nvMCJ est de 3 (déjà identifiés en février 2000) pour la France, contre 85 (au 06/11/00) pour les Iles Britanniques, soit un rapport d'incidence de 28 (intervalle de confiance Poisson, bilatéral à 95 % : 8 à 169).

1.2 Estimation du nombre de personnes susceptibles de développer le nvMCJ

La modélisation publiée le 20 août 2000 par Ghani et al (équipe d'Anderson, Oxford) dans la revue Nature (10 ; 406 : 583-4), arrive, pour les Iles Britanniques, à une estimation extrêmement large du nombre de cas, du fait qu'elle considère un nombre particulièrement élevé de scénarios (5 millions) dont certains, comme ceux fondés sur une hypothèse "d'incubation" moyenne supérieure à 60 ans, apparaissent hautement improbables. Le Docteur Annick Alpérovitch, en limitant le modèle de Ghani et al, à des hypothèses plus réalistes, propose de retenir, pour le Royaume-Uni, une estimation de :

- de 110 à 2 800 cas correspondant, selon le modèle de Ghani et al, à 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 (sur la base des consommations de produits bovins britanniques et des taux de prévalence de nvMCJ), on arriverait, pour la France, à une prédiction de 6 à 300 cas, soit une incidence moyenne de 5 cas diagnostiqués par an si l'on considère l'estimation la plus haute retenue qui correspond à une durée moyenne d'incubation de 60 ans.

1.3. Présence d'une infectiosité dans le sang

La présence d'une infectiosité dans le sang n'a jamais été démontrée à ce jour, de manière documentée et reproductible, pour les cas d'ESST naturelles, ni chez l'animal, ni chez l'homme. En revanche, une "infectiosité" sanguine a été mise en évidence dans plusieurs modèles expérimentaux animaux.

Pour la nvMCJ, des travaux expérimentaux sont en cours à l'aide de différents modèles animaux (souris transgéniques, primates) pour vérifier si l'agent infectieux peut effectivement être mis en évidence au niveau sanguin ; les résultats sont attendus dans les mois (modèles souris) et années (modèles primates) à venir.

1.4. Estimation d'une éventuelle charge infectieuse au niveau sanguin

Il existe plusieurs méthodes d'expression de l'infectiosité :

- l'une correspond à la notion classique de dose létale 50 (DL 50) : dose qui administrée par une voie donnée (dans ce cas, généralement la voie intracérébrale) induit l'apparition de la maladie chez 50 % des animaux d'expérience (généralement la souris),
- l'autre correspond à la notion d'unité infectieuse (U.Inf) définie comme la quantité minimale d'infectiosité susceptible de transmettre la maladie à un animal d'expérience par une voie donnée. En toute rigueur, cette notion ne s'applique que si la totalité de l'échantillon testé a été inoculé aux animaux.

C'est cette dernière expression qui a été retenue dans le présent rapport (en considérant qu'une exposition égale ou supérieure à une unité infectieuse est susceptible d'infecter un individu). Cependant, compte tenu des marges de sécurité considérées dans les calculs, les conclusions ne sauraient être affectées par le choix de l'un ou l'autre mode d'expression.

On peut globalement admettre que :

- la voie intraveineuse est, en moyenne, 10 fois moins infectante que la voie intracérébrale habituellement prise comme référence. Ceci signifie que pour induire la maladie, il faudrait une dose 10 fois plus importante par voie intraveineuse que par voie intracérébrale ou qu'une infectiosité de 100 U.Inf/ml au niveau cérébral correspond (U.Inf-ic) à une infectiosité de 10 U.Inf/ml au niveau sanguin (U.Inf-iv),
- au niveau du sang, dans les modèles expérimentaux, 90 % de la charge infectieuse est associée à la couche leuco-plaquettaire (ou *Buffy Coat* obtenue par centrifugation), et essentiellement aux leucocytes. L'infectiosité résiduelle du plasma après déleucocytation (en supposant que celle-ci soit totale et ne laisse pas subsister de débris) peut donc être estimée à 1/10^{ème} de celle du sang total.

A ce jour, aucun test validé permettant de détecter avec une sensibilité suffisante la présence de la protéine pathologique dans le sang ou les produits sanguins n'est disponible. Par exemple, les données ci-dessus conduisent à admettre l'hypothèse que l'infectiosité du sang total serait au maximum de 100 unités infectieuses intracérébrales par ml (10 fois moins, soit 10 U.Inf/ml pour le plasma totalement déleucocyté). Un niveau d'infectiosité de 100 U.Inf/ml, correspondant à environ 1 picogramme de la protéine pathologique, ne peut pas actuellement être détecté par les méthodes *in vitro* telles que le *Western-Blot*, l'électrophorèse capillaire ou les tests ELISA : toutes les méthodes actuellement disponibles sont très loin d'avoir été validées et de présenter la sensibilité suffisante.

1.5. Existence d'éventuels sujets infectés asymptomatiques

L'équipe de John Collinge a publié, dans PNAS en août 2000, un travail qui montre qu'après infection d'une espèce animale (souris) par une souche infectieuse provenant d'une autre espèce (hamster), les animaux infectés restent asymptomatiques alors qu'il est possible de détecter de l'infectiosité à titre significatif dans leur système nerveux central et que l'agent infectieux n'est pas détectable. Ceci conforte l'hypothèse, déjà soulevée dans le rapport d'experts de février 2000, de l'existence éventuelle chez l'homme de sujets porteurs, de façon transitoire ou permanente, de l'agent infectieux mais qui ne développeront pas la maladie. Le Groupe d'Experts a cependant jugé qu'il était hasardeux de formuler une quelconque estimation sur le nombre d'éventuels sujets relevant de cette hypothèse.

1.6. Possibilité de transmission de la maladie par le sang

Il n'existe, à ce jour, aucun cas démontré ou suspect de transmission du nvMCJ par le sang ou ses dérivés chez l'homme. Le caractère récent de l'émergence de la nouvelle variante relativise toutefois cette affirmation.

Un des faits nouveaux depuis le rapport d'experts de février 2000 est la publication de Houston et al, dans le Lancet du 16 septembre 2000 rapportant un cas de transmission de l'ESB d'un mouton (expérimentalement "infecté" par voie orale, dont le sang a été prélevé à la moitié de sa phase d'incubation, c'est-à-dire asymptomatique) à un autre mouton *a priori* sain, après injection IV de 400 ml de sang total. Ce travail expérimental, cohérent avec les résultats d'études expérimentales antérieurement menées avec d'autres espèces (souris, hamster), suggère donc la possibilité d'une transmission, en phase asymptomatique, à l'intérieur d'une même espèce, de l'ESB par voie sanguine. Il convient cependant de noter que les résultats publiés ne sont que préliminaires et qu'en particulier :

- un seul des 19 moutons transfusés a, jusqu'à présent, développé la maladie,
- bien que cela soit *a priori* hautement probable, il n'y a pas eu confirmation absolue que l'agent pathogène du mouton receveur malade était le même que celui du mouton donneur. La

caractérisation de l'agent en cause est donc nécessaire avant de pouvoir considérer que les résultats de Houston et al, constituent la première mise en évidence d'une transmission intra-espèce de l'ESB par transfusion sanguine (ces travaux sont en cours de réalisation).

En résumé, le Groupe d'Experts considère que si la possibilité de transmission d'une ESST par voie sanguine est cohérente avec les connaissances actuelles en matière d'infectiosité du sang dans les modèles expérimentaux, cette transmission n'a jamais été, à ce jour, rapportée pour les ESST "naturelles" (ESB chez le bovin, "treiblante" du mouton, MCJ sporadique, familiale ou iatrogène chez l'homme).

1.7. Estimation quantifiée du risque en France

Selon la modélisation rappelée en 1.2, le nombre maximum de sujets susceptibles de développer la maladie dans les 60 prochaines années serait, en France, de l'ordre de 300. Il convient de noter qu'au cours de ces 60 prochaines années, 3 600 cas de la forme sporadique de la MCJ auront été cliniquement déclarés.

En supposant que l'ensemble de ces sujets, actuellement asymptomatiques, soient porteurs d'infectiosité au niveau sanguin durant toute la période d'incubation, la prévalence pour l'ensemble de la population susceptible de donner son sang (36 millions de sujets de 18 à 65 ans) serait, au maximum, de 8,33 par million (soit 1 pour 120 000). En supposant que la population des donneurs de sang constitue un échantillon aléatoire de la population française (ce qu'aucune donnée ne contredit), au maximum un don de sang sur 120 000 pourrait être contaminé. Du fait du manque de données précises sur le sujet, cette dernière hypothèse a été prise en compte dans une optique maximaliste.

Le Groupe d'Experts s'est donc placé dans une hypothèse de travail, *a priori* pessimiste, consistant à considérer que l'agent infectieux pourrait être présent dans le sang humain durant toute la phase pré-clinique d'incubation et qu'il pourrait ainsi être transmis par voie sanguine à d'autres sujets qui seraient susceptibles de développer la maladie.

En prenant en considération ce risque théorique, les mesures susceptibles de le réduire se répartissent selon deux rubriques : les mesures *générales* et les mesures *spécifiques* à chaque type de produit.

2. Mesures générales

2.1. Réduction de la population-cible des utilisateurs

2.1.1. *Strict respect des indications*

Devant la possibilité d'un risque, même théorique, cette mesure, simple à mettre en application, est la première qui s'impose ; elle a l'intérêt de réduire la population exposée aux seuls patients justifiant d'une manière impérative le recours à un produit sanguin labile (PSL) ou à un médicament dérivé du sang (MDS). Pour l'ensemble des produits étudiés, comme cela figurait déjà dans le rapport de février 2000, le Groupe d'Experts insiste sur l'absolue nécessité de la mise en place, auprès de l'ensemble des professionnels de santé, d'une campagne visant à promouvoir le strict respect des indications des PSL et des MDS et des recommandations les plus récentes telles que celles édictées par l'A.N.A.E.S. en 1997.

En néonatalogie et chez le petit enfant, les techniques de réduction de l'exposition au risque sont impératives chaque fois qu'elles sont applicables ; par exemple : utilisation d'unités pédiatriques pour les concentrés érythrocytaires et fractionnement d'un CPA pour les concentrés plaquettaires.

2.1.2. Développement et utilisation d'alternatives aux produits sanguins

Il peut, par exemple, s'agir de produits obtenus par synthèse (ex. : Facteurs VIII recombinants) ou, pour les concentrés de globules rouges, de l'utilisation de facteurs de croissance comme l'E.P.O. (érythropoïétine) dans le cas d'une anémie modérée (entre 7 et 10 g d'hémoglobine/dl) si la correction n'a pas de caractère d'urgence. Les techniques de transfusion autologue entrent également dans ce cadre.

Pour chacun des produits sanguins, le Groupe d'Experts a étudié (i) l'existence et la possibilité de recours à des alternatives, (ii) la possible évolution en ce domaine et (iii) les limites et inconvénients de chaque alternative.

2.2. Exclusion de certains donneurs

Elle concerne essentiellement les personnes ayant séjourné de manière prolongée dans un pays à forte exposition (essentiellement les Iles Britanniques entre 1980 et 1996).

La majorité des membres du Groupe d'Experts a estimé que l'évaluation réalisée dans le rapport de février 2000 était toujours pertinente quant aux niveaux relatifs d'exposition au risque d'ESB dans les Iles Britanniques et la France et, quant à la recommandation faite de ne pas exclure du don les personnes ayant séjourné de façon prolongée en Grande-Bretagne entre 1980 et 1996.

Sur la base d'un niveau d'exposition 20 fois supérieur dans les Iles Britanniques, une mesure d'exclusion des donneurs y ayant séjourné 6 mois ou plus durant cette période (environ 1 à 2 % des donneurs) ne réduirait l'exposition totale au risque que d'environ 3,8 %.

A l'échelle de la population et compte tenu du faible nombre attendu de cas, cette mesure peut donc être jugée peu efficace et non proportionnée au niveau de réduction du risque souhaité.

Cependant, certains membres du Groupe d'Experts ont souhaité que l'attention des pouvoirs publics soit attirée sur le fait, qu'au plan individuel, un séjour prolongé dans les Iles Britanniques dans la période considérée (1980 et 1996) se traduit par un niveau de risque significativement supérieur à celui de la population générale française et, que l'exclusion de ces donneurs devrait être proposée, au moins pour la préparation de produits sanguins labiles qui ne possèdent pas la marge de sécurité qu'apportent aux médicaments dérivés du sang les différents facteurs de réduction liés aux procédés de purification.

En effet, toujours en considérant un niveau d'exposition 20 fois moindre en France par rapport à la Grande-Bretagne, un séjour entre 1980 et 1996 se traduit par un risque multiplié par 1,5 pour un séjour de 6 mois ; par 2,1 pour un séjour d'un an ; par 4,3 pour un séjour de 3 ans ; par 12,2 pour un séjour de 10 ans et par 20 pour un séjour durant toute cette période (17 ans).

Compte tenu du risque estimé dans la population française, cette augmentation ne devient cependant notable que pour un séjour (en durée cumulée) prolongé (un an ou plus).

L'exclusion, déjà en vigueur, des sujets antérieurement transfusés, si elle est effective, résout le problème vis-à-vis du risque de transmission secondaire de nvMCJ par les produits sanguins.

2.3. Importation

L'importation de produits sanguins ne serait envisageable qu'à partir de pays :

- dont le niveau de risque à l'ESB est reconnu comme inférieur à celui de la France (en prenant en compte notamment la classification géographique du Comité Scientifique Directeur Européen ainsi que les importations de produits bovins britanniques),
- pouvant assurer un approvisionnement régulier et suffisant. Par exemple, la collecte de sang est actuellement en diminution aux Etats-Unis alors que la demande est croissante, en particulier en provenance de pays européens (Royaume-Uni) pour le fractionnement. Ceci crée une forte tension sur l'offre de plasma de qualité,
- garantissant un niveau de qualité et de sécurité des produits prélevés équivalent à celui de la France sur le plan de l'éthique du don (bénévole et non rémunéré), de la sélection des donneurs, de contrôle des dons, de la traçabilité (hémovigilance), de l'assurance de qualité, des audits et de l'inspection.

Cette mesure exigerait un transport sécurisé et ne peut s'appliquer aux produits à durée de vie limitée comme les concentrés plaquettaires (5 jours).

De plus :

- du fait de l'évolution possible des informations épidémiologiques en ce domaine, il est extrêmement difficile d'être certain du niveau de risque vis à vis de l'ESB du pays d'approvisionnement,
- toute annonce d'une décision d'importation de sang provenant de donneurs rémunérés serait de nature à retentir immédiatement sur la motivation des donneurs de sang ce qui pourrait avoir de graves conséquences au plan de la santé publique.

2.4 Amélioration des procédés de production

2.4.1. Déleucocytation

L'infectiosité sanguine, dans les modèles expérimentaux d'ESST disponibles, étant essentiellement (90 %) associée aux leucocytes, la déleucocytation (ou, plus exactement, la leucoréduction) ne peut que contribuer significativement à la réduction du risque de transmission de nvMCJ par les produits sanguins. Une déleucocytation, même totale, n'est cependant pas susceptible de supprimer totalement ce risque théorique puisque subsisterait une infectiosité résiduelle, liée au plasma lui-même.

La leucoréduction, appliquée depuis 1998 aux concentrés globulaires et plaquettaires, sera effective pour l'ensemble du plasma produit en France en mars-avril 2001.

Le Groupe d'Experts recommande (i) que cette méthode soit effectivement généralisée dans les délais les plus brefs, (ii) que l'efficacité du procédé de leucoréduction soit régulièrement et systématiquement vérifiée (comptage des éléments résiduels) sur un nombre suffisant d'unités produites (le Groupe d'Experts souhaite que les producteurs fournissent des données précises sur ce programme de contrôle de qualité) et, (iii) que les produits non conformes soient détruits après la date effective annoncée (cf. (i)).

2.4.2. Nanofiltration (à 15 et/ou 35 nanomètres)

Ce procédé, qui n'est applicable qu'à certains médicaments dérivés du sang compte tenu de leur taille moléculaire et de leur conformation, permet d'espérer une réduction très importante du niveau de l'infectiosité résiduelle (par exemple, d'un niveau de 5 logs soit un facteur de 100 000, pour une filtration à 15 nanomètres).

Comme pour la leucoréduction, le Groupe d'Experts souhaite que ce procédé (i) soit, chaque fois que possible, mis en application effective dans les délais les plus brefs, (ii) que des études de validation soient entreprises concernant son efficacité pour chacun des produits auxquels il est appliqué.

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

Dans l'hypothèse d'une contamination de la matière première, le Groupe d'Experts a envisagé séparément le cas des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang du fait de différences très importantes quant à leur mode de production pouvant retentir sur le niveau de la charge "infectieuse" résiduelle.

Contrairement au risque de contamination virale pour lequel des valeurs de référence existent, l'estimation pour la nvMCJ contraint à recourir à des hypothèses. Dans une optique conservatrice, les hypothèses prises en compte dans l'estimation du niveau de risque théorique des différents produits sanguins ont été les suivantes (cf. 1.4 et 1.6) :

- en France, un don de sang sur 120 000 pourrait être infecté,
- la charge infectieuse du sang total (calculée sur la base d'une injection intra-cérébrale à la souris) est de 100 U.Inf-ic/ml, mais elle est 10 fois plus faible (soit égale à 10 U.Inf-iv/ml) en cas d'injection intraveineuse,
- la leucoréduction réduit la charge infectieuse du sang total d'un facteur 10,
- une infectiosité résiduelle, égale ou supérieure à une U.Inf-iv par dose de produit fini, amène à considérer celui-ci comme potentiellement infectant par voie intraveineuse.

3.1. Produits sanguins labiles

Ce sont d'une part les produits cellulaires (globules rouges et plaquettes) et, d'autre part, le plasma frais congelé à usage thérapeutique. Environ 2,6 millions d'unités de PSL ont été distribués en France en 1999 ; 85 % ont été administrées à des sujets de plus de 50 ans et 60 % à des sujets de plus de 70 ans.

3.1.1. Produits cellulaires

Ainsi que mentionné précédemment, la leucoréduction, mise en place en 1998, est actuellement effective pour l'ensemble des produits cellulaires (globules rouges et plaquettes), la norme actuelle étant fixée à 10^6 leucocytes résiduels par poche.

3.1.1.1. Concentrés globulaires rouges (CGR)

Ils sont obtenus à partir d'un prélèvement unitaire de 450 ml de sang total et représentent 75 % de la consommation de PSL (environ 2 millions d'unités).

Le calcul fondé sur les hypothèses rappelées ci-dessus montre que dans l'hypothèse d'un don infecté, le produit correspondant resterait potentiellement infectant (charge supérieure à une U.Inf-iv), même après déleucocytation de 3 logs. Cette infectiosité résiduelle est liée, à la fois, à la persistance de leucocytes (environ 10^6 par poche) et de plasma dans le produit fini ; l'infectiosité des globules rouges étant, comparativement, négligeable.

Chaque poche provenant d'un donneur unique, le risque théorique de contamination est donc de 1/120 000 par unité transfusée, le risque augmentant de façon proportionnelle avec le nombre de poches reçues. Ainsi, un malade recevant 5 CGR, issus de 5 donneurs différents, serait exposé à un risque de 5/120 000, soit 1/24 000. Le Groupe d'Experts insiste cependant sur le fait que l'utilisation thérapeutique des CGR correspond le plus souvent à des situations d'urgence ou d'extrême gravité avec mise en jeu du pronostic vital pour lesquelles le rapport bénéfice/risque (ce risque n'étant que théorique) demeure donc largement favorable. En conséquence, le Groupe d'Experts recommande les mesures suivantes :

- utilisation de CGR restreinte aux seules indications pour lesquelles le bénéfice est incontestable (mise en jeu du pronostic vital) et pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'est possible,
- recours, chaque fois que possible, à des alternatives : transfusion autologue, utilisation d'érythropoïétine (EPO) quand la concentration en hémoglobine est comprise entre 7 et 10 g par dl et que la correction ne revêt pas un caractère d'urgence. Le Groupe d'Experts souhaite, de plus, qu'un groupe de travail re-évalue, de manière précise, le rapport bénéfice/risque de l'ensemble de ces alternatives,
- réactualisation éventuelle et diffusion dans les délais les plus brefs des recommandations et bonnes pratiques d'utilisation, dans le cadre d'une campagne d'information adaptée auprès de l'ensemble des professionnels de santé,
- mise en œuvre rapide par les producteurs d'une étude sur la possibilité d'une amélioration du niveau de leucoréduction des CGR. Celui-ci pourrait être amélioré d'1 log ce qui tendrait à réduire la charge infectieuse théorique résiduelle.

En revanche, le Groupe d'Experts n'a pas retenu comme efficaces et proportionnées les mesures suivantes :

- importation de CGR, également pour les raisons évoquées précédemment (2.3) ; de plus, la durée de vie moyenne d'un concentré globulaire (42 jours) rendrait difficilement gérable, quoique matériellement possible, cette mesure,
- amélioration du niveau de déplasmatisation des CGR du fait de la très faible quantité de plasma résiduel dans les concentrés globulaires.

Par ailleurs, le Groupe d'Experts n'est pas arrivé, pour les raisons évoquées précédemment (2.2.), à un consensus quant à l'éventuelle exclusion des donneurs ayant séjourné pour une durée prolongée en Grande-Bretagne entre 1980 et 1996.

3.1.1.2. Concentrés plaquettaires

Ils se répartissent en deux types :

- les *mélanges de concentrés plaquettaires standards* (MCP), issus de 4 à 8 donneurs. En 1999, ils représentaient environ 230 000 unités (conditionnement de 200 à 500 ml),
- les *concentrés plaquettaires d'aphérèse* (CPA) qui proviennent de l'extraction sélective des plaquettes d'un seul donneur. En 1999, ils représentaient environ 160 000 unités (conditionnement de 200 à 600 ml).

Le calcul du niveau théorique d'infectiosité résiduelle dans l'hypothèse d'un don infecté aboutit, pour les deux préparations, à une charge supérieure à une unité infectieuse par conditionnement. Cette infectiosité résiduelle est à la fois liée aux leucocytes résiduels (environ 10^6 par poche) et au plasma, celle des plaquettes étant comparativement négligeable. Dans le cas du MCP, la charge infectieuse au niveau du produit final serait, en cas d'un don contaminé, plus faible (mais présente) que pour le CPA mais la probabilité de cette contamination, du fait de 4 à 8 donneurs différents par poche, serait plus élevée.

Le Groupe d'Experts prenant en compte le fait (i) que les concentrés plaquettaires sont porteurs d'un risque théorique de transmission du nvMCJ, (ii) que les indications actuelles de ces concentrés concernent environ 70 000 patients le plus souvent âgés, présentant généralement une pathologie extrêmement grave, avec menace vitale immédiate, (iii) qu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'alternatives thérapeutiques à ces produits (les facteurs de croissance mégacaryocytaires ne pouvant répondre aux situations d'urgence) et (iv) que l'importation est, dans ce cas, matériellement impossible du fait de la durée de vie très courte de ces concentrés (environ 5 jours), recommande les mesures suivantes :

- utilisation restreinte aux seules indications pour lesquelles le bénéfice est incontestable (mise en jeu du pronostic vital) et de préférence, du CPA,
- réactualisation éventuelle et diffusion dans les délais les plus brefs des recommandations et bonnes pratiques d'utilisation, dans le cadre d'une campagne d'information adaptée auprès de l'ensemble des professionnels de santé,
- mise en œuvre rapide par les producteurs d'un programme visant à étudier la possibilité d'améliorer le niveau de leucoréduction des concentrés plaquettaires,
- mise en œuvre rapide par les producteurs d'un programme visant à étudier la possibilité de réduire le volume de plasma résiduel.

3.1.2. Plasma frais congelé (PFC)

Il existe deux types de PFC, dont la consommation est à peu près également répartie (130 000 et 120 000 unités distribuées en 1999, respectivement) :

- le *plasma sécurisé* (poches de 600 ml) issu d'un donneur unique et sécurisé par une "quarantaine" de 120 jours,
- le *plasma viro-atténué* (PVA) issu d'un *poolage* de 100 dons et subissant un traitement par solvant-détergent actif sur les virus enveloppés, une chromatographie sur résine et plusieurs phases de filtrations dont une stérilisante à 0,2 μ .

A l'heure actuelle, contrairement aux produits cellulaires, la leucoréduction n'est effective que sur une partie des PFC produits ; celle-ci devrait être généralisée aux alentours d'avril 2001.

Pour le *plasma sécurisé* et toujours sous les mêmes hypothèses, l'infectiosité résiduelle calculée, dans le cas d'un don infecté, serait supérieure à une U.Inf-iv par poche ; ce plasma étant issu d'un seul donneur, le risque théorique de contamination serait donc de 1/120 000.

Pour le *plasma viro-atténué*, la probabilité de contamination du *pool* initial est nettement plus élevée (1/1 200, soit 8,3 pour 10 000) du fait du nombre de donneurs (environ 100). Cependant :

- la charge infectieuse provenant du donneur peut se diluer dans l'ensemble du *pool*,
- les étapes de chromatographie et de filtrations caractérisant ce type de plasma introduisent un facteur de réduction important (qui peut être estimé à environ 2 logs).

L'infectiosité estimée (0,02 U.Inf-iv pour une poche de 200 ml) est beaucoup plus faible que pour le plasma sécurisé et largement en dessous du seuil d'une unité infectieuse. Ceci n'est cependant vrai que dans l'hypothèse où la charge infectieuse initiale est diluée de façon homogène dans l'ensemble du *pool*. Si tel n'était pas le cas, les résultats ci-dessus (0,02 U.Inf-iv dans chacune des poches issues du *pool*) pourraient également s'interpréter comme une probabilité de 0,02, soit 2 % ou 1/50, qu'une poche contienne une unité infectieuse.

Dans cette hypothèse (*a priori* extrême), en prenant en compte la probabilité de 1/1 200 pour un *pool* de plasma de contenir un don issu d'un donneur infectant, la probabilité pour une poche de contenir une unité infectieuse serait de $1/1\ 200 \times 1/50 = 1/60\ 000$. Le *poolage* n'induit donc pas, *a priori*, un risque plus important pour le plasma viro-atténué.

Ce produit a, par ailleurs, un avantage thérapeutique potentiel dans certaines pathologies et un risque plus faible sur le plan immunologique (vis-à-vis d'anticorps immuns non érythrocytaires) et viral (dépistage du parvovirus par PCR sur les *pools*). Il n'y a cependant, dans l'état actuel des connaissances, pas d'argument définitif pour penser que l'un des deux types de plasma est associé à un risque théorique de contamination plus élevé par l'agent de la nvMCJ.

Pour les plasmas frais congelés, le Groupe d'Experts recommande en conséquences les mesures suivantes :

- utilisation restreinte aux seules indications pour lesquelles le bénéfice est incontestable,
- réactualisation éventuelle et diffusion dans les délais les plus brefs des recommandations et bonnes pratiques d'utilisation dans le cadre d'une campagne d'information adaptée : auprès de l'ensemble des professionnels de santé : il semblerait qu'environ 20 % des administrations de plasma frais congelé se situent en dehors de ces recommandations,
- généralisation dans les délais les plus brefs, de la leucoréduction la plus forte possible. L'efficacité de cette leucoréduction (comptage des leucocytes résiduels) devra, de plus, être vérifiée systématiquement et régulièrement sur un nombre suffisant d'unités produites,
- étude dans les plus brefs délais (par exemple, par étude expérimentale de "spiking" ou surcharge en matériau infectieux détectable) de l'impact des étapes d'élimination sur l'infectiosité résiduelle du plasma viro-atténué, de manière à mieux appréhender, sur le plan du risque théorique de transmission de l'agent de la MCJ, les avantages respectifs des plasmas viro-atténués et sécurisés.

En revanche, en considérant le niveau du risque et son caractère théorique ainsi que pour les raisons évoquées en 2.3, le Groupe d'Experts n'a pas retenu comme mesures proportionnées l'importation de plasma frais (malgré le fait que contrairement aux deux produits précédents, la congélation permette une durée de conservation prolongée), ni, pour la majorité des experts, l'exclusion de certains donneurs (voir 2.2).

3.2. Médicaments dérivés du sang (MDS)

Le Groupe d'Experts a examiné les deux alternatives suivantes :

- l'amélioration des procédés industriels,
- le recours à d'autres produits, soit de matière première (plasma pour fractionnement), soit de produits finis.

Actuellement, les MDS sont produits à partir de plasma pour fractionnement (*pools* de 300 à 8 400 l issus d'environ 1 000 à 30 000 dons, selon les produits). Les besoins du Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) sont de 520 000 litres par an. Actuellement, le taux de leucocytes résiduel est d'environ 10^4 par poche pour le plasma leuco-réduit (50 % du plasma utilisé pour le fractionnement) et d'environ 10^7 par poche pour les 50 % restants. Aux alentours de mars-avril 2001, l'ensemble du plasma pour fractionnement devrait être ramené à un taux de 10^3 à 10^4 leucocytes par poche.

Le processus de fabrication des MDS comprend des étapes d'élimination (fractionnement à l'alcool, chromatographie sur colonne, filtrations) susceptibles de réduire l'infectiosité théorique vis-à-vis de la nvMCJ.

Les études de validation par surcharge ("*spiking*") en matériel infectieux au cours d'étapes mimant le processus de production permettent la détermination de l'infectiosité résiduelle après une étape d'élimination et, par extrapolation, d'estimer un facteur de réduction pour chacune ou l'ensemble de ces étapes.

L'ensemble des procédés d'élimination appliqués aux MDS est, en général, susceptible de réduire très fortement la charge infectieuse de départ, par exemple d'au minimum 4 logs ou de 7 logs. Pour chacun des MDS, les calculs ont été faits en considérant deux hypothèses quant à ce niveau de réduction : une hypothèse basse et une hypothèse haute, posées en fonction des données de la littérature et des données validées du fractionnement.

Pour certains produits, une nanofiltration à 15 et/ou 35 nanomètres pourrait réduire l'infectiosité résiduelle jusqu'à 4 à 5 logs supplémentaires. Cette nanofiltration est déjà effective pour les Facteurs IX et XI produits par le LFB et le sera *a priori* au début de l'année 2001 pour le Facteur VIII, au deuxième trimestre 2001 pour les immunoglobulines polyvalentes (TEGELINE^o) et au quatrième trimestre 2001 pour le Facteur Willebrand.

Pour l'ensemble des MDS, le calcul de l'infectiosité résiduelle théorique s'est fondé sur les mêmes hypothèses que pour les PSL en considérant pour chaque produit :

- le plus petit *pool* de plasma de fractionnement nécessaire,
- que chaque *pool* est infecté par un seul don,
- le rendement d'extraction,

- le facteur de réduction cumulé résultant du processus de fabrication avec deux valeurs considérées (haute et basse). Pour certains produits, cette réduction est, ou sera, dans un avenir proche, complétée par une nanofiltration,
- la dose totale annuelle du produit administré en continu à la posologie maximale.

3.2.1. Facteur VIII

Ce médicament soulève un problème particulier dans la mesure où les hémophiles sont contraints de recourir aux Facteurs VIII de façon répétée et parfois massive, jusqu'à 150 injections ou 500 000 unités par an pour certains d'entre eux.

Le calcul sous les hypothèses maximalistes rappelées ci-dessus amène à estimer que dans l'éventualité d'un pool de plasma contaminé, l'infectiosité résiduelle au niveau d'une unité d'administration est extrêmement faible.

Pour prendre en compte le risque cumulé théoriquement encouru par un hémophile au cours d'une année, le Groupe d'Experts a considéré la situation extrême d'un hémophile recevant 500 000 unités de Facteur VIII, toutes issues de *pools* contaminés (hypothèse hautement improbable et maximaliste car, sur la base d'un risque en population de 1/120 000, seul un *pool* sur 5 ou 8 serait contaminé).

Sous ces conditions, on arrive à une exposition à :

- 0,024 U.Inf-iv (-1,62 logs) pour un facteur de réduction global de 4 logs par le processus de fabrication, ceci sur la base d'une année de traitement à la posologie maximale, toutes les unités de traitement provenant d'un *pool* contaminé,
- 0,000024 U.Inf-iv (-4,62 logs) pour un facteur de réduction global de 7 logs.

Même dans cette situation extrême, le niveau d'exposition se situe largement en dessous (facteur de plus de 40) de l'unité infectieuse.

Le modèle ci-dessus suppose que la charge infectieuse du don contaminant se répartisse de manière homogène dans l'ensemble du *pool* de préparation. Dans cette hypothèse, cela signifierait que la dose maximale annuelle, même administrée en une fois, n'est pas contaminante, la charge étant très inférieure à une unité infectieuse.

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 ou d'un patient tous les 42 ans.

Pour le cas spécifique du Facteur VIII, le Groupe d'Experts a écarté :

- le recours à une importation de plasma pour la préparation du Facteur VIII, pour les mêmes raisons que celles développées au point 3.1.2.,
- l'exclusion de certains donneurs, également pour les raisons détaillées au chapitre 2.2.

Le Groupe d'Experts a, en revanche, considéré deux alternatives au Facteur VIII plasmatique français : les Facteurs VIII recombinants et les Facteurs VIII d'importation :

- le recours aux Facteurs VIII recombinants (non obtenus à partir du plasma et donc *a priori* exempts de tout risque de contamination vis-à-vis de la nvMCJ) représentent 80 % de l'utilisation actuelle de Facteur VIII (avec cependant de fortes variations régionales). Un inconvénient des facteurs recombinants pourrait être la plus grande fréquence d'apparition d'anticorps anti-Facteur VIII. Ce risque est plus marqué chez les patients jusque là non traités ou PUPs (*Previously Untreated Patients*) et concerne donc tout particulièrement les jeunes enfants. Il peut dans certains cas amener à des situations extrêmement difficiles à gérer en clinique. Sur la base des données disponibles (données de la littérature, Suivi National des Hémophiles) il est impossible de conclure que le risque d'apparition d'inhibiteurs est effectivement plus élevé avec les facteurs recombinants mais le Groupe d'Experts considère que ce risque doit être sérieusement pris en compte, particulièrement chez les jeunes enfants et que si une différence existe, elle serait en défaveur du facteur recombinant. Ceci justifie de maintenir un accès à des Facteurs VIII plasmatiques
- l'importation de Facteurs VIII. Il s'agit de facteurs obtenus par extraction à partir de plasmas prélevés dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB (voir 2.3). La mise à disposition de ces médicaments ne semble pas poser de problème. Il faut cependant noter que certains de ces facteurs, obtenus par extraction sélective du Facteur VIII et ne contenant donc pas de Facteur Willebrand, pourraient induire l'apparition d'inhibiteurs avec une fréquence supérieure à celle du Facteur VIII plasmatique français.

Le Groupe d'Experts a également pris acte que dans un délai de quelques semaines, l'ensemble du Facteur VIII produit par le LFB sera nanofiltré ce qui serait susceptible de réduire de 4 à 5 logs (d'un facteur 10 000 à 100 000) une éventuelle charge infectieuse résiduelle qui deviendrait ainsi négligeable, même en considérant les hypothèses les plus pessimistes.

En conclusion, le Groupe d'Experts a considéré que bien que la charge infectieuse théorique du Facteur VIII plasmatique français soit, dans l'hypothèse la plus pessimiste, très faible, il existe des alternatives transitoires *a priori* indemnes de suspicion sur ce plan (Facteurs VIII recombinants et Facteurs VIII plasmatiques d'importation). Le Groupe d'Experts a cependant considéré qu'il ne convient pas d'imposer une solution thérapeutique donnée, celle-ci devant être librement choisie par le patient clairement informé par son médecin des avantages et inconvénients de chaque option. Il souhaite en conséquence que le recours à des facteurs VIII plasmatiques d'importation soit rendu possible dans les délais les plus brefs. Le Groupe d'Experts souhaite également que le LFB mette à disposition dans les délais les plus brefs possibles le Facteur VIII plasmatique nanofiltré qui présentera une marge de sécurité largement supérieure vis à vis de la nvMCJ. A cette date, le Facteur VIII nanofiltré devra, être utilisé en place du Facteur VIII non nanofiltré. De plus, le Groupe d'Experts considère, pour les raisons évoquées ci-dessus (risque d'apparition d'inhibiteurs) que l'option tout recombinant ne doit pas être la seule possible.

3.2.2. Autres médicaments dérivés du sang (MDS)

Le Tableau I ci-après résume les estimations de l'infectiosité résiduelle théorique, dans l'hypothèse d'une contamination du *pool* de plasma d'origine, pour les différents MDS commercialisés par le LFB.

Ces estimations ont été faites, selon les mêmes hypothèses et selon le même mode de calcul que pour le Facteur VIII en prenant en compte le facteur de réduction et le rendement propres à chacun des modes de fabrication, sur la base d'un traitement continu d'une année à la dose la plus forte.

Cette hypothèse (non réaliste pour plusieurs produits) a été considérée dans une optique maximaliste et pour fournir une base de comparaison commune à l'ensemble des médicaments.

Les résultats sont exprimés en équivalents U.Inf-iv par dose maximale annuelle. Les valeurs tabulées doivent être comprises comme soit la dose infectieuse moyenne administrée par patient (les valeurs inférieures à 1 correspondant alors à un risque de transmission nul), soit comme une probabilité annuelle d'infection d'un patient (voir 3.1.2 et 3.2.1).

Le Groupe d'Experts insiste sur le fait que ces chiffres, bien que reposant sur un calcul validé pour d'autres situations (risque viral), ne sauraient, dans le cas présent, qu'être qu'indicatifs du fait du grand nombre d'hypothèses auxquelles il a été nécessaire de recourir. Comme pour le Facteur VIII, deux hypothèses de niveau de réduction de la charge infectieuse par le procédé de fabrication ont été considérées : une hypothèse basse et une hypothèse haute.

En cohérence avec les niveaux d'infectiosité résiduelle considérés précédemment, les médicaments pouvant présenter un risque théorique de transmission sont :

- le Facteur VII,
- le fibrinogène,
- le fibrinogène colle
- l'antithrombine

Rappelons cependant qu'il s'agit d'une estimation extrêmement conservatrice considérant l'hypothèse de réduction la plus basse (et une utilisation continue d'une année à la dose la plus forte, toutes les doses utilisées étant issues d'un *pool* contaminé). Le Fibrinogène colle n'étant plus commercialisé en France à la date de rédaction du présent rapport, et des alternatives thérapeutiques existant, les recommandations concerneront les trois médicaments suivants : le Facteur VII, le Fibrinogène et l'Antithrombine.

3.2.2.1. Facteur VII

Le niveau de la charge infectieuse résiduelle est plus faible que pour le Facteur VIII plasmatique. Cependant, dans l'hypothèse où un Facteur VII de qualité satisfaisante et issu de plasma prélevé dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB (voir 2.3) serait disponible, son importation devra être autorisée.

L'utilisation du Facteur VII doit être restreinte aux seules indications pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est incontestable : pathologies graves avec mise en jeu du pronostic vital.

3.2.2.2. Fibrinogène

Bien que les valeurs d'infectiosité résiduelle soient plus faibles que pour les trois autres produits, il convient de restreindre l'utilisation du Fibrinogène aux seules situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est incontestable (pathologies graves avec mise en jeu du pronostic vital). Il convient cependant de considérer que l'utilisation de Fibrinogène est souvent de courte durée ce qui réduit d'autant le risque théorique de transmission. Pour les indications où son administration est répétée, et dans l'hypothèse où un Fibrinogène de qualité satisfaisante et issu de plasma prélevé dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB (voir 2.3) serait disponible, son importation devra être autorisée.

3.2.2.3. Antithrombine

Le Groupe d'Experts considère que le niveau de risque théorique est du même ordre de grandeur que pour le Facteur VII et, qu'en conséquence, les mêmes considérations doivent s'appliquer.

En particulier, dans l'hypothèse où une Antithrombine de qualité satisfaisante et issue de plasma prélevé dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB (voir 2.3) serait disponible, son importation devra être autorisée.

3.2.2.4. Autres médicaments

Pour les autres médicaments dérivés du sang (ex. : albumine à usage thérapeutique, immunoglobulines), le Groupe d'Experts considère que le niveau de risque, extrêmement faible, surtout si l'on prend en compte une utilisation sur une courte période, ne justifie pas de recommandations particulières.

Indépendamment de son indication thérapeutique, l'albumine est également utilisée comme excipient dans un certain nombre de médicaments et préparations. Les quantités utilisées sont considérablement plus faibles que pour l'usage thérapeutique ce qui réduit d'autant le risque théorique de transmission qui devient alors infime et pratiquement incalculable.

	Hypothèse basse	Hypothèse haute
Facteur VIII	$2,4 \times 10^{-2}$	$2,4 \times 10^{-5}$
Facteur VII	$1,5 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-6}$
Facteur IX	$7,2 \times 10^{-7}$	$7,2 \times 10^{-9}$
Facteur XI	$3,5 \times 10^{-5}$	$3,5 \times 10^{-8}$
Facteur Willebrand	10×10^{-7}	10×10^{-8}
Fibrinogène	2×10^{-4}	2×10^{-5}
PPSB	$1,9 \times 10^{-5}$	$1,9 \times 10^{-8}$
Antithrombine III	$2,7 \times 10^{-3}$	$2,7 \times 10^{-5}$
Protéine C	10×10^{-9}	10×10^{-9}
Albumine	7×10^{-5}	7×10^{-10}
Alpha 1 antitrypsine	$4,4 \times 10^{-6}$	$4,4 \times 10^{-9}$
Immunoglobulines polyvalentes	$2,8 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-10}$
Immunoglobulines anti B IV	$1,5 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-10}$
Immunoglobulines anti B IM	$9,5 \times 10^{-10}$	$9,5 \times 10^{-13}$
Immunoglobulines anti D	$1,5 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-10}$
Immunoglobulines antitétaniques	$9,5 \times 10^{-10}$	$9,5 \times 10^{-13}$
Thrombine colle (arrêt de commercialisation)	$5,4 \times 10^{-6}$	$5,4 \times 10^{-8}$
Fibrinogène colle (arrêt de commercialisation)	$5,5 \times 10^{-2}$	$5,5 \times 10^{-4}$

Tableau 1 :

Médicaments Dérivés du Sang : doses infectieuses théoriques par receveur et par an, dans une hypothèse maximaliste de contamination.

Les résultats sont exprimés en équivalents U.Inf-iv par dose maximale annuelle. Les valeurs tabulées doivent être comprises comme soit la dose infectieuse moyenne administrée par patient (les valeurs étant inférieures à 1 ceci correspondrait alors à un risque de transmission nulle), soit comme une probabilité annuelle d'infection d'un patient. Exemple : pour le Facteur Willebrand, la valeur de 10×10^{-7} peut être interprétée de deux manières :

- comme une dose largement inférieure à 1 unité infectieuse, donc non infectante,
- comme la probabilité de contamination d'environ d'un receveur sur 100 millions (hypothèse basse) si ceux-ci étaient tous traités de façon continue, pendant un an, à la dose maximale.

Conclusion

Il est, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, impossible de savoir si un risque de transmission de la nvMCJ par le sang et ses dérivés existe chez l'homme. L'existence d'un tel risque supposerait que le sang d'un sujet infecté mais asymptomatique soit infectieux, que ce sujet infecté donne son sang durant cette période d'incubation et que la charge infectieuse transmise soit suffisante pour induire, par voie veineuse, l'infection du receveur.

Cependant, par extrapolation, l'identification d'un marqueur de l'infectiosité dans le tissu lymphoïde de patients infectés par la nvMCJ et des travaux réalisés chez l'animal avec d'autres souches d'ATNC (agents transmissibles non conventionnels) conduisent à considérer que ce risque de transmission ne peut être exclu. Pour cette raison, des mesures de *précaution* (s'agissant d'un risque théorique, on ne peut parler de mesures de *prévention*) peuvent être recommandées compte tenu des potentielles conséquences graves en termes de santé publique.

A partir des données épidémiologiques sur la nvMCJ, on peut estimer qu'au maximum en France 6 à 300 personnes pourraient développer cette maladie au cours des 60 prochaines années. C'est la fourchette haute (300) de cette estimation qui a été retenue pour estimer le risque théorique qu'un don de sang soit issu d'un donneur en incubation : 1 pour 120 000 dons (sans considérer d'éventuels porteurs qui resteraient asymptomatiques toute leur vie). Le calcul de l'infectiosité résiduelle théorique au niveau d'une unité d'administration de PSL ou de MDS a nécessité de formuler, par extrapolation à partir de données expérimentales animales, une autre hypothèse quant au niveau de la charge infectieuse sanguine du donneur.

Enfin, des hypothèses (haute et basse) sur les capacités de réduction de l'infectiosité par les différents procédés de fabrication ont été utilisées pour le calcul de l'infectiosité résiduelle. De ce fait, les résultats des valeurs de charge infectieuse théorique résiduelles en fonction des produits utilisés, figurant dans ce rapport doivent être considérées comme des valeurs indicatives, probablement maximalistes, et non comme des valeurs absolues. Toutefois, si les valeurs absolues restent imprécises, la hiérarchie du risque, entre les différents produits sanguins, qu'elles suggèrent est sans doute plus robuste.

Sur l'échelle du risque, il est possible de positionner deux groupes de produits, les produits sanguins labiles (PSL) d'une part, et les médicaments dérivés du sang (MDS) d'autre part. Sur la base des hypothèses d'infectiosité retenues, 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. Toutefois, il n'existe pas aujourd'hui d'alternatives raisonnables et, dans la plupart des cas, ces produits sont utilisés dans des indications vitales. Les MDS, fabriqués à partir du plasma, subissent, eux, au cours du fractionnement, un certain nombre d'étapes qui augmentent d'autant leur niveau de sécurité.

Aucun produit n'a été jugé comme présentant un risque de nature à proposer son interdiction. En revanche, pour chacune de ces catégories de produits, des mesures ont été proposées pour améliorer leur niveau de sécurité, ainsi que, le cas échéant, des mesures alternatives d'approvisionnement.

ANNEXE 1 – Résumé des recommandations faites par le Groupe d'Experts

Pour l'ensemble des mesures qui sont proposées ci-dessous, le Groupe d'Experts émet un avis consensuel :

Pour les produits sanguins labiles (PSL)

Pour l'ensemble des produits

- strict respect des indications des PSL (utilisation restreinte aux situations mettant en jeu le pronostic vital),
- actualisation éventuelle des recommandations sur le sujet qui devront être largement diffusées, notamment à l'ensemble des personnels de santé,
- extension de la leucoréduction à tous les produits fabriqués.

Concentrés globulaires rouges (CGR)

- recours à des alternatives chaque fois que possible,
- création d'un Groupe de Travail pour ré-analyser le rapport bénéfice/risque de ces alternatives à l'utilisation de CGR.

Concentrés plaquettaires (CPA, MCP)

- réduction des quantités de plasma associés aux plaquettes,
- utilisation préférentielle des concentrés plaquettaires issus de donneurs uniques (CPA)

Plasma frais congelé

- le PVA n'induit pas, malgré le "poolage", de sur-risque vis à vis du nv-MCJ par rapport au PFC unitaire.
- une étude sur les avantages comparés du PVA et PFC, en particulier au regard des autres critères de qualité (risque viral, risque immunologique) doit être envisagée dans les délais les plus brefs. Celle-ci devra comprendre une mesure de l'impact des étapes d'élimination sur l'infectiosité résiduelle théorique du plasma viro-atténué.

Pour les médicaments dérivés du sang

La leucoréduction de 10^7 à 10^4 leucocytes résiduels par poche de plasma pour fractionnement semble apporter un gain de sécurité marginal. Cette mesure doit cependant être généralisée pour améliorer la sécurité globale de ceux des MDS dont les facteurs de réduction, apportés par le procédé de fractionnement sont les moins élevés.

Facteur VIII

- mise à disposition immédiate des Facteurs VIII plasmatiques d'importation,
- mise à disposition du Facteur VIII plasmatique nanofiltré (LFB) à une date la plus proche possible, au-delà de laquelle le facteur non nanofiltré devra être remplacé par le Facteur VIII nanofiltré,
- dans l'intervalle, une option thérapeutique unique (Facteurs VIII d'importation, recombinants ou plasmatiques français) ne saurait être imposée mais doit être laissée au libre choix du patient et de son médecin. En particulier, le recours à des facteurs VIII plasmatiques doit demeurer possible.

Facteur VII et antithrombine

- dans l'hypothèse où des produits correspondants, de qualité satisfaisante et issus de plasma prélevé dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB (voir 2.3), seraient disponibles, leur importation devra être réalisée rapidement pour permettre la liberté de choix.

Fibrinogène

- pour les indications nécessitant un emploi prolongé et dans l'hypothèse où un Fibrinogène de qualité satisfaisante et issu de plasma prélevé dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB (voir 2.3), serait disponible, son importation devra être réalisée.

Le Groupe d'Experts n'est pas parvenu à un consensus quant à la question de l'exclusion possible de donneurs ayant séjourné de manière prolongée en Grande Bretagne dans la période 1980-1996. La prise en considération du risque individuel pourrait justifier, pour certains membres du Groupe d'Experts, l'exclusion de ces donneurs, en particulier pour augmenter la sécurité au regard du risque théorique de transmission de nvMCJ par les produits sanguins labiles.

ANNEXE 2 - Lexique

Afssaps :

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Déleucocytation :

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

ESB :

Encéphalopathie Spongiforme Bovine

ESST :

Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles

CSD européen :

Comité Scientifique Directeur de la Direction Générale Sanco de la Commission Européenne. Ce Comité a proposé une classification du risque géographique (échelle croissante de I à IV) vis-à-vis de l'ESB

Leucoréduction :

Voir déleucocytation

MDS :

Médicaments dérivés du sang : médicaments préparés industriellement à partir de plasma humain (Albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines...)

MCJ :

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

nv-MCJ :

Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

PSL :

Produits sanguins labiles : sang total, concentrés de globules rouges, concentrés plaquettaires, plasma frais congelé et plasma pour fractionnement

PrPres :

Ou PrPsc, forme anormale de la protéine naturelle PrPc

U.Inf :

Unité infectieuse

UI :

Unité internationale