



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

**ANALYSE DU RISQUE DE TRANSMISSION  
DE LA VARIANTE  
DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB  
PAR LES PRODUITS DE SANTE  
ET PAR LES TISSUS ET FLUIDES  
D'ORIGINE HUMAINE**

-----

**ACTUALISATION DES DONNEES  
DU RAPPORT DU GROUPE AD HOC  
DE DECEMBRE 2000**

-----

**RAPPORT DE FEVRIER 2004**

## TABLE DES MATIERES

Synthèse	3
Introduction	4
1. Infectiosité	4
2. Epidémiologie	11
3. Tests	16
4. Méthodes d'élimination et d'inactivation	16
5. Mesures mises en place en France depuis décembre 2000	19
6. Positions européennes	22
7. Actualisation de l'estimation du risque résiduel et des mesures	22
8. Médicaments d'extraction urinaire	24
9. Greffons	25
Conclusions	26
Références	27
Lexique	31
Annexe	32

## **- SYNTHESE -**

Les données scientifiques disponibles depuis la publication en décembre 2000 du rapport du groupe d'experts multidisciplinaire et indépendant sur le risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) par le sang et ses dérivés, ont fait l'objet d'un examen régulier et elles ont donné lieu à deux rapports d'actualisation en 2002 et 2003. Le présent rapport expose l'expertise actualisée à la date de février 2004 par le groupe d'expert multidisciplinaire et indépendant (*Annick Alpérovitch, Marc Eloit (président), Claude Guérois, Jean-Jacques Hauw, Norbert Ifrah, Corinne Lasmézas, Claude Négrier, Armand Perret-Liaudet, Jean-Marie Seigneurin, Yvette Sultan*) réuni à l'initiative de l'Afssaps le 3 février 2004 (*rapport rédigé par J.-F. Legras et E. Pouchof*).

Il y a peu de données nouvelles sur la physiopathologie de la v-MCJ, sur les modes de transmission, sur la répartition et le niveau de l'infectiosité dans les différents tissus et sur l'estimation d'une éventuelle charge infectieuse dans le sang. La possibilité de transmission de la maladie par le sang reste une hypothèse, qui n'est toujours pas formellement démontrée, sans qu'il n'y ait non plus de preuve tangible de l'absence d'un risque. Il n'y a aucun élément nouveau permettant de modifier significativement, à la hausse ou à la baisse, l'estimation du niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000.

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

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

Le cas de v-MCJ notifié en décembre 2003 au Royaume-Uni, en possible lien avec un antécédent transfusionnel, doit cependant constituer un signal d'alerte pour, dans une approche conservatoire, considérer le risque de transmission comme étant non plus théorique mais possible, et ainsi pour maintenir une veille rigoureuse sur l'analyse du risque et sur la pertinence des mesures.

Aucun test de dépistage n'est, en l'état actuel des développements, applicable chez l'homme. Ce sont les critères d'exclusion des donneurs au regard des facteurs de risque de la MCJ classique et de la v-MCJ, actuellement mis en place, qui restent la mesure la plus appropriée pour la qualification des dons, au moins tant que des tests de dépistage validés utilisables en routine et applicables pendant toute la période asymptomatique ne seront pas disponibles.

Il est rappelé qu'il n'existe aucune méthode d'inactivation de l'agent de la v-MCJ qui soit applicable aux produits sanguins. Aussi, pour les produits sanguins labiles, la leucoréduction et la réduction du volume résiduel de plasma sont des mesures de précaution qui ne peuvent que contribuer à diminuer encore le risque de transmission. De même, pour les produits sanguins stables (médicaments dérivés du sang), les étapes de partition/purification peuvent contribuer à l'élimination de l'agent lors de leur préparation par fractionnement du plasma.

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

## **Introduction**

Dans le cadre de la veille permanente exercée par l’Afssaps sur le risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) par le sang ou les produits dérivés du corps humain, les données scientifiques disponibles depuis la publication en décembre 2000 du rapport du groupe d’experts multidisciplinaire et indépendant (1), désigné “le groupe d’experts” tout au long de ce rapport, ont fait l’objet d’un examen régulier. Deux rapports d’actualisation ont ainsi été publiés, en février 2002 (2) puis en mars 2003 (3). Le présent rapport expose l’expertise actualisée à la date de février 2004.

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

Les publications référencées dans ce rapport ont servi de support à la réflexion. Cette bibliographie ne prétend pas être exhaustive sur le sujet de la v-MCJ ; ce sont les articles les plus utiles dans le contexte de l’examen du risque de transmission par les produits sanguins qui ont été retenus et discutés.

Le champ de l’expertise s’est étendu des produits sanguins à l’ensemble des produits de santé à usage thérapeutique pour inclure les cellules, les tissus et les produits dérivés des fluides d’origine humaine. Il aborde ainsi la sécurité des greffons (organes et tissus, issus de donneurs décédés ou vivants) et des produits extraits de l’urine humaine.

Les experts avaient pour objectif :

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

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

## **1. Infectiosité**

### ***1.1. Infectiosité dans le sang***

#### ***1.1.1. Présence d’une infectiosité dans le sang***

Les travaux les plus récents relatifs à la recherche de l’infectiosité dans le sang et portant sur un modèle primate ont été publiés en 2002 (4). Pour rappel, l’agent de l’ESB, adapté par passage chez le singe macaque, a été utilisé pour infecter expérimentalement un microcèbe (primate lémurien). Le cerveau et le buffy-coat provenant de cet animal malade ont été prélevés et injectés par voie intracérébrale à des microcèbes sains (2 animaux ont reçu une fraction d’homogénat de cerveau et un animal a reçu du buffy-coat). Les 3 animaux receveurs ont développé la maladie. Cette étude a ainsi montré qu’il était possible de transmettre l’agent de l’ESB à partir du sang dans un modèle primate, modèle expérimental plus proche de l’homme que le modèle mouton mentionné au §1.3. Cependant, il faut souligner que l’étude ne porte que sur du buffy-coat et n’envisage que la voie d’administration intra-cérébrale. De plus, dans cette étude, le système nerveux central est directement impliqué soit par le matériel inoculé soit par la voie d’inoculation, et les résultats positifs obtenus en termes d’infectiosité et de capacité de

transmission étaient donc prévisibles. Ce travail devrait, au minimum, être complété par une administration de sang total ou de buffy-coat par voie intra-veineuse pour apporter un niveau d'information comparable à celui de l'étude sur le modèle mouton.

Cette étude est à rapprocher de celle de Brown et al., non publiée (5), faisant état d'une transmission au singe-écureuil de l'agent de la MCJ familiale par injection intra-cérébrale de leucocytes purifiés provenant d'un chimpanzé.

Les études les plus pertinentes, qui ont envisagé l'inoculation de sang de sujets atteints de la v-MCJ à des primates ou à des souris transgéniques susceptibles, ne sont pas terminées. Cependant, plus de 30 mois après l'injection des échantillons de sang humain, aucun animal receveur n'a développé la maladie. De même, aucune transmission au primate n'a été mise en évidence suite à l'inoculation de sang d'un primate infecté expérimentalement par l'ESB.

### *1.1.2. Répartition et niveau de l'infectiosité dans le sang*

Les plus récentes estimations de la répartition et du niveau de l'infectiosité dans le sang proviennent de modèles expérimentaux rongeurs.

Une première étude, de Rohwer et al, non publiée (6), montre que l'infectiosité se répartit moins préférentiellement dans le buffy-coat que ce qui avait été admis dans le rapport de décembre 2000 (90%) et déjà revu à la baisse dans l'actualisation de mars 2003 (50%). Il semble aujourd'hui que le buffy-coat porterait environ un tiers de l'infectiosité du sang total, tandis que 50% de l'infectiosité serait présente dans le plasma. La part restante est supposée être associée aux hématies sans que l'on puisse préciser la forme et la nature de cette association. Ces données nouvelles de répartition de l'infectiosité dans le sang ne remettent pas en cause l'intérêt potentiel de la leucoréduction (voir §4.3). Il n'y a pas, en revanche, de données nouvelles concernant la présence d'une éventuelle infectiosité dans les plaquettes.

Une autre étude confirme les données, non publiées et évoquées dans l'actualisation de mars 2003, sur la charge infectieuse du sang total (7). Celle-ci serait effectivement plus faible par rapport à la charge infectieuse qui avait été estimée dans le rapport de décembre 2000, soit environ 20-30 au lieu de 100 unités infectieuses intracérébrales par ml pour le sang total.

Ces données nouvelles ne modifient pas *in fine* l'estimation de la charge infectieuse du plasma déleucocyté, exprimé en titre infectieux par voie intra-cérébrale, qui reste de l'ordre de 10 U.Inf-ic/ml.

En revanche, une autre étude suggère que la voie IV serait d'une efficacité proche de celle de la voie intra-cérébrale, comme voie de transmission de l'infectiosité (voir §1.2 référence (9)).

Toutefois, toutes ces données soulèvent à nouveau la question de la nature physico-chimique exacte de l'agent de la v-MCJ (8) et par conséquent celle de la forme infectieuse circulante dans le sang et notamment le plasma. Cette question présente un intérêt particulier pour les études de validation des procédés de préparation des produits sanguins (voir §4.2).

## **1.2 Transmission de l'infectiosité par voie intra-veineuse**

Deux études récentes dans des modèles expérimentaux de primates documentent la capacité de la voie intra-veineuse à transmettre des agents d'ESST humaine.

Une première étude a consisté à infecter expérimentalement, par voie intra-veineuse ou par voie orale, des macaques par l'agent de l'ESB, présent dans un homogénat de cerveau (9). Cette étude a été comparée avec une étude antérieure similaire où les macaques, infectés par voie

intra-cérébrale, ont développé une maladie de type v-MCJ. Cette étude tendait à confirmer que la v-MCJ chez l'homme résultait de la transmission de l'ESB et montrait également l'intérêt de ce modèle macaque (10). Dans la présente étude, la PrP<sup>sc</sup> a été recherchée dans différents tissus, au terme de la maladie. Le temps d'incubation de la maladie est nettement plus court suite à la transmission par voie intra-veineuse que par voie orale, et il est très proche de celui observé pour la voie intra-cérébrale lors de l'étude princeps.

Une autre étude (5) a consisté à infecter expérimentalement par voie intra-cérébrale des chimpanzés par différents agents d'ESST humaines (GSS, MCJ familiale, v-MCJ) présents dans un homogénat de cerveau. En phase clinique de la maladie, le cerveau a été prélevé et injecté par voie IV et par voie intra-cérébrale à des singes-écureuil. En l'état actuel de l'étude en cours, seul un cas de transmission de l'agent du GSS a été constaté chez un animal receveur, aussi bien par voie IV que par voie intra-cérébrale.

Ces études de transmissibilité par voie IV d'une infectiosité d'origine cérébrale se signalent par la pertinence du modèle animal (primate) utilisé, encore que la seconde étude ne soit pas réalisée à l'intérieur d'une même espèce (effet de barrière d'espèce). La seconde étude (5) porte directement sur des agents d'ESST humaines dont l'agent de la v-MCJ; la première étude (9), portant sur l'agent de l'ESB chez le macaque, semble néanmoins être aussi un bon modèle de la v-MCJ chez l'homme.

Il est rappelé que ces 2 études, qui ont consisté à inoculer du tissu nerveux et non du sang total ou du plasma, ne renseignent pas sur la présence d'une infectiosité dans le sang et ses fractions, ni directement sur la possibilité de transmettre par voie intra-veineuse une infectiosité présente dans le sang.

Il est à noter qu'en l'état actuel de l'étude (5), aucun cas de transmission de l'agent de la v-MCJ n'a été rapporté.

Ces études montrent l'efficacité de la voie intra-veineuse à transmettre, dans certains modèles expérimentaux, l'infectiosité lorsque le matériel infectieux est d'origine cérébrale. Elles montrent *a contrario* la relative efficacité de la barrière digestive à l'encontre de la transmission, en cohérence avec le faible nombre de cas de v-MCJ observé jusqu'à présent au Royaume-Uni. L'efficacité de la voie intra-veineuse apparaît être ainsi de 1 à 5 fois moins efficace que la voie intra-cérébrale, sous réserve que l'utilisation de doses d'inoculation plus faibles et proches de celles supposées exister dans le sang, aurait éventuellement pu mieux documenter l'efficacité comparée de ces deux voies.

Sur la base de ces nouvelles données et à titre de précaution, les experts recommandent que la voie IV soit considérée comme aussi efficace que la voie intra-cérébrale dans le cas d'une infectiosité présente dans le sang. Aussi, pour l'actualisation du calcul du risque résiduel, il est proposé de ne plus retrancher 1 log entre le titre infectieux par voie intra-cérébrale et celui par voie intra-veineuse, ce qui revient à considérer que  $1 \text{ U.Inf-ic} = 1 \text{ U.Inf-iv}$ .

Compte tenu de la charge infectieuse estimée pour le plasma d'après les travaux mentionnés au §1.1, la charge infectieuse du plasma déleucocyté serait finalement de 10 U.Inf-iv/ml.

Cette donnée nouvelle demande à être confirmée et affinée dans le contexte d'études sur la transmissibilité de l'infectiosité sanguine, si possible en phase pré-clinique et en utilisant l'agent de la v-MCJ sur des modèles primates en intra-espèce (voir §1.3).

Elle ne modifie cependant pas de manière significative l'estimation du risque résiduel tel que calculé dans le rapport de décembre 2000 (voir §7.2).

Enfin, elle rend plus probable l'hypothèse d'une origine transfusionnelle de la v-MCJ chez le sujet décédé en décembre 2003 au Royaume-Uni (voir §2.5), hypothèse prise en compte dans le rapport de décembre 2000.

### **1.3. Présence d'une infectiosité dans le sang transmissible par voie intra-veineuse**

Les travaux de Houston et al. sur la transmission expérimentale de l'agent de l'ESB dans le modèle mouton n'ont pas fait l'objet d'une nouvelle publication depuis le deuxième article paru en 2002 (11,12,13,14).

Pour mémoire, cette étude a consisté à infecter expérimentalement par voie orale des moutons par l'agent de l'ESB, à prélever le sang soit pendant la période d'incubation pré-clinique, soit pendant la phase clinique, à injecter le sang total ainsi collecté ou du buffy-coat (couche leucoplaquettaire) par voie IV à 19 moutons sains (non atteints de la maladie de la tremblante), mais génétiquement susceptibles. Le premier cas de transmission constaté chez l'un des animaux receveurs avait été publié en 2000. Ce résultat avait montré la possibilité d'une transmission de l'ESB par voie orale puis secondairement par voie sanguine en phase asymptomatique et à l'intérieur d'une même espèce. Ce modèle mouton avait alors été jugé plus représentatif de la situation humaine que les modèles rongeurs où ces transmissions avaient déjà été décrites. Il convient de rappeler que c'est sur la base de ce résultat préliminaire (11) que le rapport de décembre 2000 avait considéré, déjà et par mesure de précaution, l'hypothèse de l'existence d'une infectiosité dans le sang pour la v-MCJ. Le groupe d'experts avait effectué en conséquence une évaluation du risque de transmission de cet agent par les produits sanguins et avait conclu que ce risque était faible voire théorique.

Les 3 nouveaux cas de transmission, observés dans cette même étude, et publiés en 2002 (13) confirmaient, dans ce modèle expérimental, la présence d'une infectiosité dans le sang total et dans le buffy coat dès la moitié de la période d'incubation de l'ESB chez le mouton. Cela confirmait également la possibilité de la transmission de l'agent par voie sanguine à l'intérieur d'une même espèce. La poursuite de cette étude avait également permis de lever les incertitudes quant à sa qualité méthodologique et de répondre aux critiques émises (12,14) (vérification de la nature de l'agent en cause; apparition de la maladie chez les contrôles positifs).

De plus, le deuxième article rapportait que le même type d'expérience avait été répété avec un modèle de transmission de la tremblante. Ce second modèle impliquait comme donneur de sang des moutons en cours d'incubation de la maladie naturelle du mouton (la tremblante) et comme receveurs des moutons de génotype susceptible de développer cette maladie. Dans ce modèle, la tremblante s'était transmise chez 5 des 21 moutons infectés expérimentalement. Ces résultats montraient pour la première fois la possibilité de transmission par voie sanguine d'une ESST naturelle à l'intérieur d'une même espèce, en l'occurrence l'agent de la tremblante chez le mouton. Cependant, la voie d'exposition des animaux receveurs (voie sanguine) n'était pas naturelle mais expérimentale. Ce résultat posait cependant la question plus générale de la transmission inter-humaine des ESST naturelles, notamment de la MCJ classique chez l'homme. Il est cependant rappelé que les données épidémiologiques n'ont jamais permis de rapporter de cas de transmission par voie sanguine de l'agent de la MCJ classique chez l'homme. Les résultats observés pourraient être interprétés comme le reflet d'une susceptibilité particulière de l'espèce ovine à l'agent de la tremblante. Enfin, il convient de rappeler que, par mesure de précaution, les personnes présentant un facteur de risque de développer une MCJ classique sont exclues du don de sang.

A la date du présent rapport et depuis cette deuxième publication, plusieurs autres animaux receveurs ont développé la maladie, dans chacun des deux modèles de transmission étudiés, conduisant à des taux de transmission par voie sanguine supérieurs à 20 % pour l'agent de l'ESB et proches de 50% pour l'agent de la scrapie.

Tous ces résultats sont intérimaires et nécessiteront d'être finalisés.

Ces résultats ne modifient cependant pas les remarques déjà émises dans le rapport de

décembre 2000 sur les limites d'interprétation de cette expérience. Le modèle ovin, bien qu'il soit plus représentatif que les modèles rongeurs et même s'il s'apparente à la situation de la maladie naturelle pour ce qui est de l'étude menée avec la tremblante, demeure moins pertinent qu'un modèle primate. L'existence d'une transmission de l'agent de l'ESB et de la tremblante, dans la même espèce et selon la même voie, pourrait d'ailleurs refléter une susceptibilité particulière de l'espèce ovine hôte dans ce type d'expérience. Par ailleurs, ces études restent incomplètes et ne permettent pas d'affiner l'analyse de risque dans la mesure où *i)* elles ne portent que sur le sang total, *ii)* ne permettent pas de quantifier l'infectiosité ni d'apprécier sa répartition dans les différents secteurs du sang total (buffy-coat et plasma notamment). Enfin, il n'y a pas de précision sur la cinétique d'apparition de l'infectiosité dans le sang, et sur le niveau de celle-ci au cours du temps; il semble cependant que le niveau d'infectiosité dans le sang soit faible.

Ces limites d'interprétation resteront identiques quand les résultats définitifs seront connus. Au-delà des limites d'interprétation, il faut retenir que ces études montrent que l'infectiosité dans le sang et les tissus périphériques peut effectivement être retrouvée, pourvu que le modèle expérimental soit bien choisi, suivant une méthodologie pertinente et utilisant des méthodes de détection adaptées.

Aussi, bien que ces résultats complémentaires montrent l'intérêt de ces modèles expérimentaux comme support pour la recherche, en tout état de cause ils doivent être interprétés avec précaution (15) et ils ne permettent ni d'établir ni de démontrer la présence d'une infectiosité dans le sang chez un patient atteint de la v-MCJ et la possibilité de sa transmission par les produits sanguins. La nature possiblement différente de la forme infectieuse circulante dans le sang par rapport à la forme cérébrale, évoquée au §1.1, pourrait également influencer sur sa transmissibilité effective par voie IV.

Ces travaux nécessitent que soient disponibles les résultats des études sur des modèles primates, dans le prolongement de celles mentionnées au § 1.2 et dont certaines sont en cours, explorant la transmission par voie IV de l'infectiosité sanguine (sang total et fractions sanguines) de l'agent de la v-MCJ en phase pré-clinique.

#### **1.4 Infectiosité dans les autres tissus**

Il est rappelé qu'au vu des études disponibles chez l'homme, l'infectiosité de la v-MCJ est supposée être circonscrite à un nombre limité d'organes et de tissus (cerveau, rétine, nerf optique, formations lymphoïdes secondaires i.e. amygdales, rate, ganglions lymphatiques). Tous les autres tissus étudiés se sont, jusqu'à présent, révélés négatifs. En particulier, il n'a été retrouvé ni protéine anormale ni infectiosité dans le sang et dans le buffy-coat. Ces études sont cependant de portée limitée vu *i)* le faible nombre de malades testés et *ii)* la faible sensibilité des méthodes de détection utilisées compte tenu de la barrière d'espèce homme/souris imposée par les tests d'infectiosité ; tests qui restent pourtant les seuls moyens de détection.

Il y a en effet peu de données nouvelles sur la répartition de l'infectiosité dans les tissus périphériques de sujets atteints de la v-MCJ, depuis les travaux conduits en 2001 qui avaient étudié de nombreux tissus (16,17).

Ainsi, une étude portant sur différents tissus de la sphère buccale chez des sujets atteints de la v-MCJ n'y a pas retrouvé la protéine pathologique (18).

Pour mémoire, les travaux de Kopereck et al. publiés en 2002 (19) avaient détecté la protéine anormale du prion dans la media et plus rarement dans l'intima de vaisseaux sanguins intra-crâniens ainsi que dans la media et l'intima de la carotide et de l'aorte ascendante au niveau extra-crânien, chez des patients décédés de la v-MCJ. Ces travaux peuvent prendre un certain relief à la lumière du cas de v-MCJ d'origine possiblement transfusionnelle signalé au Royaume-Uni en décembre 2003.

De même, une étude récente sur la répartition de l'infectiosité dans les tissus périphériques, qui

a porté sur 9 sujets atteints de la v-MCJ, confirme sa présence dans le système réticulo-endothélial (20). Les travaux sur les modalités de diffusion des agents d'ESST au niveau du système nerveux périphérique (21) et du système réticulo-endothélial (22,23) peuvent contribuer à cerner l'implication du compartiment sanguin (24).

En revanche, une étude n'a pas retrouvé, au niveau du système nerveux central de patients atteints de la v-MCJ, de corrélation spatiale entre les vaisseaux sanguins et la présence de vacuoles ou de protéine pathologique (25).

La recherche de PrP<sup>Sc</sup> dans des pièces opératoires d'organes lymphoïdes (amygdales essentiellement), provenant d'un nombre élevé de sujets et effectuée au Royaume-Uni, a conduit à la détection d'un cas positif publié en 2002 (26). Ces résultats intérimaires ne font que confirmer la présence de l'infectiosité dans les tissus lymphoïdes et vont dans le sens de l'hypothèse de porteurs asymptomatiques ; hypothèse déjà prise en compte dans les estimations des facteurs de risque pour le don de sang. Les problèmes méthodologiques de cette étude rendent cependant délicate toute estimation sur le nombre de cas de la v-MCJ encore en incubation dans la population générale (voir §2.6).

Toutefois, ces données sont à mettre en perspective avec l'étude mentionnée au §1.2, consistant à infecter expérimentalement par voie intra-veineuse ou par voie orale des macaques par l'agent de l'ESB présent dans un homogénat de cerveau (9). La PrP<sup>Sc</sup> a été recherchée dans différents tissus au terme de la maladie et elle a été retrouvée dans le cerveau, les tissus lymphoïdes, le tractus digestif (du duodénum au rectum), et le système nerveux périphérique, aussi bien après transmission par voie IV que par voie orale. Si l'on considère que la transmission expérimentale par voie orale dans ce modèle macaque peut être un modèle représentatif de la transmission de l'ESB chez l'homme, la distribution large de l'agent chez le macaque au niveau du tractus digestif et du système nerveux périphérique est une donnée à prendre en compte pour les actes endoscopiques et chirurgicaux réalisés chez l'homme, notamment en ce qui concerne la décontamination du matériel médico-chirurgical réutilisable. Ce sujet, qui n'entre pas dans le domaine assigné au présent rapport, fait par ailleurs l'objet de recommandations (27).

Il est rappelé que pour ce qui concerne le risque de transmission lié aux donneurs de sang présentant des antécédents chirurgicaux ou endoscopiques, la décontamination du matériel médico-chirurgical, selon les protocoles recommandés, est la mesure de base. Les exclusions permanentes au don de sang, qui existent déjà pour un certain nombre d'antécédents de chirurgie, notamment la neurochirurgie, ne viennent qu'en complément de cette mesure de base.

D'autre part, cette étude n'apporte pas d'élément sur la présence éventuelle de la PrP<sup>Sc</sup> dans le sang.

Enfin, la quantité élevée de PrP<sup>Sc</sup> retrouvée dans les amygdales confirme l'intérêt de ce tissu dans le cadre du diagnostic.

### ***1.5 Distribution de l'infectiosité dans les tissus bovins et ovins***

Il n'y a pas de données nouvelles sur la répartition de l'agent de l'ESB dans les tissus bovins naturellement infectés ni sur celui de la tremblante chez les ovins.

Cependant, compte tenu des résultats des études de transmission expérimentale dans des modèles rongeurs et moutons, l'OMS a modifié la classification des tissus en fonction de leur niveau d'infectiosité, transférant le sang de la catégorie des tissus sans infectiosité décelable à celle des tissus de faible infectiosité. Il convient toutefois de rappeler qu'à ce jour, l'infectiosité de l'agent de l'ESB n'a pas été retrouvée dans le sang de bovins atteints par la maladie, et si elle est présente, cela doit être à un très faible titre.

Aussi, il n'y a pas de données nouvelles sur le niveau et la nature du risque d'exposition alimentaire à l'ESB auquel le Royaume-Uni, et par voie de conséquence, la France ont été exposés (voir §2.2). Ce risque reste du niveau de celui considéré dans le rapport de décembre

2000.

## **1.6 Passage de l'ESB chez les ovins**

L'éventuel recyclage de l'agent de l'ESB chez l'ovine reste posé, en particulier pour le cheptel britannique (28,29). Toutefois, aucun cas clinique évocateur d'ESB n'a été observé à ce jour dans les cheptels ovins. Par ailleurs, l'absence de modification significative de l'incidence de tremblante dans le cheptel britannique plaide en faveur de l'absence de transmission massive de l'agent de l'ESB chez le mouton. Toutefois, il faut souligner que les systèmes d'épidémiologie de la tremblante sont encore peu performants dans certains pays de l'Union européenne. Cette question reste donc posée, et compte tenu des conséquences possibles sur la chaîne alimentaire, mérite une attention particulière. Les modélisations prédisent cependant que le recyclage de l'agent de l'ESB chez l'ovine aurait des conséquences assez limitées sur le niveau de l'épidémie de la v-MCJ (30).

## **1.7 Conclusions**

Il y a peu d'éléments nouveaux relatifs à la répartition et au niveau de l'infectiosité dans les différents tissus, en particulier pour ce qui concerne la présence ou non d'une infectiosité dans le sang. L'existence d'une infectiosité transitoire ou permanente dans le sang des sujets atteints de la v-MCJ n'est toujours pas démontrée. Toutefois, les résultats d'études plus pertinentes quant à la voie d'inoculation des échantillons et la nature du matériel biologique injecté, à l'aide des modèles primates, ne sont toujours pas disponibles. En l'attente, *i*) la présence de l'agent infectieux dans le sang durant toute la phase pré-clinique d'incubation et *ii*) la capacité de l'agent infectieux à se transmettre par voie sanguine, sont 2 hypothèses, *a priori* pessimistes compte tenu des études sur l'infectiosité, mais qui ne peuvent être formellement exclues et qui doivent toujours être prises dans les hypothèses de travail, pour l'analyse du risque, tel que cela avait été fait dans le rapport de décembre 2000.

Les données les plus récentes ne modifient pas significativement l'estimation d'une éventuelle charge infectieuse dans le sang et sa répartition entre les différents composants sanguins. Dans l'hypothèse de l'existence d'une infectiosité dans le sang, l'analyse de ces données continue de suggérer que la charge infectieuse serait faible.

La nature de la forme infectieuse dans le sang est possiblement différente de celle au niveau cérébral, ce qui doit être pris en compte pour les études de validation des procédés de préparation des produits sanguins (voir §4.2).

L'existence de sujets infectés, mais encore asymptomatiques, et qui pourraient être candidats au don de sang, de cellules ou de greffons, ne peut pas être exclue. Il faut aussi envisager, comme hypothèse maximaliste, que certains sujets présentent une très longue période d'incubation et ne déclareront pas la maladie avant leur décès, rendant impossible l'identification d'un risque pour les receveurs des dons antérieurement effectués par ce donneur qui est resté asymptomatique tout au long de sa vie. C'est un argument de plus pour justifier l'élimination définitive du don de sang des sujets antérieurement transfusés.

Les études dans des modèles expérimentaux de primates montrent notamment l'efficacité de la voie intra-veineuse, ce qui doit être pris en compte dans une approche conservatoire pour l'estimation du niveau de risque des produits sanguins. Toutefois, ces études sur l'efficacité de la voie IV, par rapport à la voie IC, n'apportent pas la démonstration de la présence d'une infectiosité dans le sang chez un patient atteint de la v-MCJ ni la possibilité de sa transmission par les produits sanguins.

En conclusion, la possibilité de transmission de la maladie par le sang reste une hypothèse qu'il faut toujours considérer dans l'analyse du risque. Mis à part l'efficacité possiblement comparable

de la voie intra-veineuse par rapport à la voie intra-cérébrale, mais dont l'impact est limité sur l'estimation du risque résiduel des produits sanguins, il n'y a pas d'élément nouveau permettant de modifier (à la hausse ou à la baisse) le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000.

## **2. Epidémiologie**

### **2.1 Cas d'ESB**

L'évolution de l'épidémie de l'ESB dans le cheptel britannique montre que la décroissance du nombre de cas s'est poursuivie en 2003 (31) (voir Annexe) et devrait continuer ainsi (32). Depuis 2002, la majorité des cas ont été identifiés par la surveillance active, c'est-à-dire à l'abattage, alors qu'aucun signe clinique n'avait alerté sur l'état de l'animal. L'estimation du nombre de cas en fonction de la cohorte d'année de naissance des animaux indique une poursuite de la décroissance des cas vers des valeurs très faibles pour les prochaines années, compte tenu de la disparition progressive de la contribution des animaux nés avant les mesures effectives de bannissement total des farines animales en 1996 au Royaume-Uni (33). Il subsiste toutefois un très petit nombre de cas chez des animaux nés après 1996. L'explication, qui serait la plus satisfaisante en matière de maîtrise de l'épidémie, serait celle d'une utilisation frauduleuse de farines de viandes d'importation.

En France, le nombre de cas a également diminué en 2003, depuis le pic apparent observé en 2001 qui résultait de la mise en place du programme de dépistage systématique en abattoir des animaux de plus de 24 mois. En effet, la plus grande partie des cas recensés annuellement résulte désormais de la mise en œuvre de ce programme de dépistage, la part des cas cliniques étant en nette diminution depuis 2001. La tendance en 2003 est également celle d'une diminution des cas résultant du dépistage, d'où la diminution globale observée (31).

Dans les autres pays de l'union européenne, la mise en place du dépistage systématique a également conduit à une augmentation modérée et transitoire du nombre de cas rapportés aux alentours de 2001. Le dépistage a également permis une meilleure vision épidémiologique européenne dans laquelle beaucoup de pays apparaissent concernés, certains avec une incidence en 2003 légèrement supérieure à celle de la France. Dans l'ensemble, le nombre de cas est cependant faible et il s'oriente à la baisse depuis 2003. Ces pays ont également banni (chacun à des dates différentes) les matériels à risques spécifiés de l'alimentation humaine.

Le premier cas d'ESB au Canada a été confirmé le 20 mai 2003. Le cas d'ESB confirmé aux Etats-Unis le 25 décembre 2003 est en fait originaire du Canada (34). La présence de l'ESB sur le continent nord-américain a toujours été envisagée comme une éventualité compte tenu des limites du réseau de surveillance. La présence d'une autre ESST chez les mammifères sauvages, le syndrome de dépérissement chronique (CWD), avait déjà alimenté la discussion sur une possible exposition de la population nord-américaine à des ESST animales transmissibles par voie alimentaire (35). Toutefois, le très petit nombre de cas d'ESB recensés sur le territoire nord-américain montre que l'exposition de la population humaine est négligeable. Aussi, en l'état des connaissances, le niveau d'exposition au risque ESB par la chaîne alimentaire n'est pas de nature à impacter sur la sécurité des médicaments dérivés du sang issus du fractionnement de dons prélevés aux Etats-Unis, ni à justifier des mesures vis à vis des donneurs ayant séjourné en Amérique du Nord. Il convient par ailleurs de rappeler qu'il n'existe pas de surexposition de la population en France au risque alimentaire éventuel découlant de l'importation de produits bovins américains, compte tenu des mesures d'embargo liées à l'utilisation d'hormones aux Etats-Unis.

Dans les autres pays tiers (Europe orientale, Asie,...), la situation n'est probablement pas aussi bien maîtrisée que dans l'union européenne, mais le nombre de cas d'ESB reste apparemment très faible.

Par conséquent, la pression de risque d'origine alimentaire, mais aussi pharmaceutique compte tenu des mesures spécifiques à ce domaine, sur les donneurs de sang est actuellement faible et en diminution.

## **2.2 Cas de v-MCJ**

Le nombre de cas cumulés de la v-MCJ continue de progresser dans les Iles Britanniques, avec 146 cas en février 2004 contre 130 cas en février 2003, 114 cas en février 2002 et 85 cas en novembre 2000 (36) (voir Annexe). Toutefois, cette progression s'est ralentie en 2001-2002 puis s'est stabilisée sur 2002-2003. Ainsi, la mortalité en 2003 a été sensiblement la même qu'en 2002 et par conséquent plus faible qu'en 2001 et *a fortiori* qu'en 2000: 28 décès pour cause de v-MCJ confirmée ou probable ont été enregistrés en 2000 pour seulement 20 en 2001, 17 en 2002 et 18 en 2003. L'incidence annuelle n'augmente plus au Royaume-Uni et il n'y a pas non plus d'augmentation du nombre de cas probables en cours d'évolution.

En France, le nombre de cas cumulés n'a pas progressé en 2003, soit au total toujours 6 cas de v-MCJ certains ou probables au 31 décembre 2003, déjà comptabilisés au 31 janvier 2003, contre 5 cas au 1<sup>er</sup> février 2002 (37). En considérant non plus la date de décès du cas, mais la date d'apparition des premiers symptômes, qui est dans ce cas plus variable car elle dépend de la capacité à remonter dans le temps et dater avec précision les premiers signes attribuables à la maladie, on peut considérer qu'il n'y a pas eu de nouveau cas, en France, depuis le début 2002.

Par ailleurs, au plan de l'origine de la maladie, il est confirmé que les cinq premiers patients n'ont jamais séjourné au Royaume-Uni et le dernier cas y a fait de très courts séjours (3 ou 4 jours au total) et après 1995. Il semble donc qu'il s'agisse effectivement de cas endogènes français pour lesquels l'origine de la contamination (consommation de viande bovine importée du Royaume-Uni ou viande bovine d'origine française) n'est pas identifiée.

Le rapport d'incidence entre les deux pays s'est peu modifié et il avoisine toujours le rapport de 1/20 qui avait été considéré pour le facteur d'exposition alimentaire dans le rapport de décembre 2000, ce qui tend à valider cette première estimation. Il est d'ailleurs, au début 2004, plus proche de 1/25 mais le très petit nombre de cas en France explique ces fluctuations. Il est rappelé qu'une étude relative à la transmission expérimentale de l'agent de l'ESB entre primates a notamment confirmé que les cas de la v-MCJ observés en France avaient, comme les cas britanniques, pour origine l'agent de l'ESB, même si certains articles discutent encore de l'origine alimentaire (38). Le rapport de décembre 2000 s'était notamment basé sur la consommation en France de produits bovins britanniques importés pour estimer le nombre de personnes susceptibles de développer la v-MCJ et le risque théorique présenté par les produits sanguins.

Chacun des cas signalés en-dehors du Royaume-Uni, 1 cas respectivement aux Etats-Unis, au Canada, à Hong-Kong et en Irlande, concerne des patients qui ont longtemps résidé ou séjourné au Royaume-Uni. Ces cas ne peuvent donc pas être considérés comme étant autochtones.

En revanche, le cas signalé en Italie concerne une patiente qui n'a jamais séjourné au Royaume-Uni. Il semble s'inscrire dans un contexte analogue à celui des cas français. Il n'est toutefois pas possible de préciser si l'origine de la contamination alimentaire est endogène ou liée à l'importation en Italie de viandes britanniques.

## **2.3 Cas de MCJ sporadique**

L'incidence des cas de MCJ sporadique paraît avoir augmenté dans certains pays. Ainsi en est-il au Royaume-Uni en 2002 (36,39). Une constatation analogue avait été faite dans la précédente actualisation à propos de la Suisse pour les années 2001-2002 (40).

Parmi les hypothèses évoquées, l'existence de cas de v-MCJ qui pourraient être confondus avec des MCJ sporadiques, a été avancée. Ces cas pourraient en effet représenter une forme particulière de la v-MCJ, d'expression clinique très proche de la MCJ sporadique chez le sujet assez âgé. Cependant, aucun argument ne valide cette hypothèse. Cette forme particulière de v-MCJ pourrait également être reliée à une origine transfusionnelle ou chirurgicale (voir § 2.5). En fait, l'évolution observée de l'incidence résulterait plus probablement du "biais de notoriété" depuis 1996, avec amélioration du diagnostic et de la déclaration des cas de MCJ sporadique. De plus, et notamment pour certains pays comme la Suisse, il faut souligner les faibles effectifs considérés, ce qui amplifierait les variations observées d'une année sur l'autre. Le vieillissement de la population favorise également l'apparition et le diagnostic de formes sporadiques chez des sujets de plus en plus âgés.

Aussi, il n'est pas identifié de sur-risque par l'utilisation de médicaments dérivés du sang qui seraient issus de plasmas collectés dans les pays où l'incidence des cas de MCJ sporadique paraît augmentée (en rappelant qu'au Royaume-Uni, le plasma n'est plus collecté pour la préparation des médicaments dérivés du sang depuis 1998).

#### **2.4 Caractéristiques des cas de v-MCJ et identification de facteurs de risque**

Les caractéristiques majeures des cas de v-MCJ sont stables : adultes jeunes (âge moyen 29 ans), génotype Met-Met au codon 129 du gène de la PrP.

La stabilité de l'âge moyen à la date de début de la maladie tendrait à confirmer l'hypothèse d'une plus grande sensibilité des sujets jeunes à la date d'exposition au risque. En revanche, l'hypothèse selon laquelle la durée d'incubation pourrait être plus longue chez les personnes exposées à un âge plus élevé n'est pas en accord avec la grande stabilité de l'âge moyen des sujets atteints.

Le génotypage, quand il a été effectué (123 cas sur 146), a identifié jusqu'à présent uniquement des sujets homozygotes Met-Met au codon 129. Il subsiste une incertitude sur la possibilité d'apparition ultérieure de la v-MCJ chez des sujets génotypés Val-Val ou Met-Val sur ce codon, comme cela a été observé avec les cas iatrogènes de MCJ (utilisation d'hormone de croissance extractive), ainsi que dans le Kuru, et qui pourrait modifier les projections actuelles du nombre de cas. Toutefois, ces cas devraient être moins nombreux.

Aucun cluster, sauf celui du Leicestershire, ni aucune distribution particulière des cas, mis à part une régionalisation socio-économique nord-sud, n'ont été mis en évidence au Royaume-Uni (41).

Il n'a donc pas été identifié de facteur de risque qui puisse être utilisable comme critère d'exclusion pour les donneurs de sang ou de greffons.

#### **2.5 Signalements d'hémovigilance et de pharmacovigilance**

Le 17 décembre 2003, les autorités de santé britanniques ont rapporté le cas particulier d'un sujet de 69 ans (Met-Met au codon 129) décédé le 8 décembre 2003 de la v-MCJ, pour lequel un antécédent transfusionnel a été retrouvé. Ce sujet avait en effet reçu en 1996 un concentré de globules rouges non déleucocyté, issu d'un donneur de 24 ans qui lui-même développera une v-MCJ en 1999 (42). Ce signalement a immédiatement soulevé la question d'une possible transmission de la v-MCJ par la transfusion (43).

Le donneur et le receveur, tous deux résidant au Royaume-Uni, ont été exposés au risque de transmission de l'ESB par la voie alimentaire. Toutefois, le calcul statistique montre que la probabilité que ces 2 cas soient indépendants et dus tous les deux à une contamination alimentaire par l'agent de l'ESB est très faible, de l'ordre de 1/15 000, et même de 1/30 000 en intégrant l'âge inhabituel du receveur (44). En effet, comme expliqué plus haut, les cas de v-

MCJ survenant préférentiellement chez les sujets jeunes pourraient s'interpréter comme une susceptibilité particulière d'une population parmi la population jeune vis à vis de la voie alimentaire. Les sujets plus âgés ne seraient pas, ou très peu, susceptibles à cette transmission alimentaire. Aussi, un cas de v-MCJ chez un sujet beaucoup plus âgé que la moyenne des cas pourrait s'expliquer par une autre voie d'exposition, telle que la transfusion ou un acte chirurgical. Dans cette hypothèse, l'origine transfusionnelle serait plus probable que l'origine alimentaire. Ce serait ainsi le premier cas de transmission de la v-MCJ au sein de la cohorte des 48 patients britanniques qui ont été transfusés avec des produits sanguins issus des 15 donneurs qui ont développé ultérieurement une v-MCJ (44,45).

Si l'hypothèse de la transmission par voie sanguine s'avérait exacte, elle amène plusieurs éléments de réflexion.

*i)* La durée d'incubation assez courte de la v-MCJ chez le receveur, de l'ordre de 6,5 ans, pourrait indiquer une efficacité relativement importante de la voie intra-veineuse pour transmettre l'agent, et/ou éventuellement le caractère plus pathogène de la forme infectieuse présente dans le sang, ou encore une susceptibilité particulière du receveur.

*ii)* La survenue de cas de v-MCJ dans une population de transfusés, souvent âgée et fragilisée, peut poser le problème de la détection de ces cas.

*iii)* Le donneur n'étant décédé de la v-MCJ que 3,5 ans après le don, cela pourrait confirmer l'existence de porteurs asymptomatiques, avec une période silencieuse contaminante assez longue. Il convient toutefois de rappeler que c'est, actuellement, le seul cas rapporté parmi la cohorte de receveurs de produits sanguins issus de donneurs qui ont développé ultérieurement une v-MCJ. Cependant, le nombre d'années écoulées depuis la transfusion chez les receveurs encore vivants est encore trop court par rapport à la durée supposée d'incubation de la v-MCJ, même en l'estimant plus brève par voie intra-veineuse, pour en tirer une conclusion (46).

*iv)* L'absence de déleucocytation du concentré de globules rouges utilisé pourrait expliquer qu'il y ait eu transmission, à partir d'un matériel humain dont l'infectiosité n'avait pas été réduite, en supposant la déleucocytation suffisamment efficace.

Enfin, l'absence de cas rapporté de transmission de l'agent de la MCJ sporadique par les produits sanguins peut s'expliquer par une nature et une distribution nettement différentes de cet agent par rapport à celui de la v-MCJ. Sinon, cela pose la question de cas transfusionnels de MCJ sporadique passés inaperçus, à moins de considérer que le cas rapporté par les autorités britanniques en décembre n'ait finalement qu'une origine alimentaire. L'agent de la MCJ sporadique est présent essentiellement dans le système nerveux central, une distribution périphérique n'a été que rarement retrouvée et à faible niveau (47). Ainsi, pour l'observation faite il y a quelques années en France d'un cas de MCJ sporadique chez une personne ayant reçu des produits sanguins provenant d'un donneur qui, ultérieurement, a développé une MCJ sporadique, l'hypothèse du hasard a été privilégiée. La discussion précédente montre qu'il convient néanmoins de ne pas clore définitivement l'interprétation d'une telle observation. Aussi, une veille scientifique doit être maintenue vis à vis des agents de MCJ classiques, de même que les mesures d'exclusion des donneurs et de rappel des MDS en lien avec ce critère (voir §5).

Il est rappelé qu'aucun cas de transmission à l'homme de la v-MCJ par des PSL ou des MDS n'a été signalé en France par les réseaux d'hémovigilance et de pharmacovigilance, les 6 sujets atteints de la v-MCJ n'ayant pas reçu de transfusion ni été donneurs de sang.

## **2.6 Modélisation des observations et estimation du nombre de cas attendus de v-MCJ**

L'évolution du nombre de décès de v-MCJ au Royaume-Uni montre effectivement une décroissance de l'incidence annuelle, même si globalement un plateau semble s'amorcer sur la période 2001-2003. Une interprétation statistique basée sur la date de début des symptômes parvient à mettre en évidence un pic en 2000 (48). Il convient cependant de rester très prudent

sur l'interprétation de la courbe des cas observés jusqu'à présent, compte tenu du faible effectif et du recul encore limité. Quelques années supplémentaires d'observation sont nécessaires pour pouvoir affirmer que l'incidence commence actuellement à diminuer.

Les estimations successives du nombre de cas attendus dans les prochaines années révisent, à chaque fois, à la baisse le nombre estimé. Aussi, les estimations les plus récentes (49,50,51,52,53,54) vont dans le sens des hypothèses les moins pessimistes de la modélisation de Ghani et al. (*Nature*, 2000) qui avait été prise comme référence pour le rapport de décembre 2000. Ces estimations, plus précises, conduiraient selon une étude non encore publiée à un nombre maximal de quelques dizaines de cas en France sur les 20 ans à venir (55), sous l'hypothèse que la durée moyenne d'incubation soit de l'ordre de 10 à 15 ans (52,53,54). Dans une approche conservatoire, et compte tenu de la marge d'imprécision de ces estimations, le nombre de 300 cas en France, utilisé pour l'estimation du risque dans le rapport de décembre 2000, peut être maintenu.

Ces estimations doivent cependant être considérées avec précaution, car elles ne prennent pas en compte certains paramètres qui restent dans le domaine de l'hypothèse, notamment l'apparition de cas chez des sujets Val-Val ou Met-Val au codon 129. Il ne peut pas être exclu que le plateau de la période 2001-2003 (ou le pic en 2000) ne soit pas suivi à plus ou moins court terme d'un autre pic, voire de plusieurs, conduisant à un nombre total de cas finalement plus élevé. Cependant, les cas de MCJ iatrogénique observés en France suite à l'administration d'hormone de croissance extractive montrent que les pics ou les vagues suivants, constitués de sujets porteurs d'autres génotypes, étaient moins élevés que le premier pic, indiquant ainsi une moindre susceptibilité à l'infection et au développement de la maladie.

Ces estimations ne prennent généralement pas en compte les cas secondaires de transmission, s'ils existent, résultant de la transfusion, de la greffe ou des actes chirurgicaux. Ils ne devraient cependant pas modifier les projections de manière significative.

Le cas échéant, la recherche de la protéine pathologique sur des pièces opératoires (amygdales notamment) de sujets apparemment indemnes de la maladie lors de l'exérèse, entreprise au Royaume-Uni, pourrait apporter des éléments sur le nombre de porteurs asymptomatiques, mais la conception de l'étude, sans dénominateur pré-défini, rend délicate toute extrapolation à la population générale (26).

L'effectif très faible en France permet difficilement de se prononcer sur un éventuel décalage du pic de la courbe épidémique par rapport à celle du Royaume-Uni. Ce décalage est cependant possible, compte tenu d'un pic de consommation de produits bovins à risque (en provenance notamment du Royaume-Uni) plus tardif en France qu'au Royaume-Uni (56).

Enfin, à l'instar du cas italien, l'apparition de cas de v-MCJ dans les autres pays européens exposés au risque alimentaire de l'ESB (risque endogène ou risque par importation de viandes britanniques) ne peut pas être écartée. Cependant, l'exposition reste globalement faible par rapport au Royaume-Uni (4 278 cas d'ESB cumulés en Europe vs 183 496 cas au Royaume-Uni, données d'octobre 2003). Ainsi, une estimation de cas de v-MCJ effectuée pour l'Irlande aboutit à des valeurs très faibles (57). Cette exposition vraisemblablement faible ne conduit pas à identifier de pays pour lequel des mesures, telles qu'un séjour d'une durée donnée, puissent être justifiées comme critère d'exclusion pour le don de sang.

## **2.7 Conclusion sur les données épidémiologiques**

Le cas de v-MCJ survenu chez un sujet qui a reçu un produit sanguin issu d'un donneur ayant développé ultérieurement une v-MCJ peut s'expliquer par une origine transfusionnelle, sans que l'origine alimentaire puisse toutefois être définitivement écartée. Il est donc essentiel qu'un réseau de surveillance épidémiologique performant portant aussi bien sur les formes variantes

que sporadiques de la MCJ, tel qu'il existe au Royaume-Uni et en France, puisse rapporter et documenter tous les cas.

Les données épidémiologiques apportent pour la première fois une relation possible entre v-MCJ et transfusion, sans toutefois en apporter la preuve. La démarche de précaution prise dans le rapport de décembre 2000, qui envisageait déjà ce risque quoique alors théorique, doit être poursuivie en considérant ce risque comme possible. La projection du nombre de cas de v-MCJ en France reste, au maximum, celle mentionnée dans le rapport de décembre 2000. Aussi, aucune donnée épidémiologique ne vient réviser à la hausse les conclusions des rapports antérieurs sur le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000.

### **3. Tests**

Il est rappelé que les tests utilisés maintenant de manière systématique en France pour le dépistage de l'ESB chez les bovins ont été développés et validés dans ce seul but. Ils ne sont donc pas utilisables chez l'homme pour le dépistage de la v-MCJ et ils ne sont pas applicables chez les donneurs de sang et encore moins pour le contrôle des produits sanguins.

Il reste difficile de dresser un état des lieux du développement des tests de dépistage de la v-MCJ chez l'homme susceptibles d'être utilisables en routine sur le sang, ou le cas échéant sur l'urine. En effet, compte tenu des enjeux industriels, peu de données sont publiées et, depuis l'actualisation du rapport en mars 2003, aucune nouvelle information n'est disponible sur les méthodes déjà connues ou sur de nouvelles voies de recherche et développement.

La mise au point de tests de dépistage doit surmonter plusieurs obstacles.

Les incertitudes sur la nature exacte de la forme infectieuse de l'agent éventuellement présent dans le sang rendent difficile la validation d'un test, notamment en terme de valeur prédictive positive ou négative.

L'absence d'une structure organisant au niveau national, européen, voire mondial, la constitution de biothèques pour les prélèvements humains et les conditions de leur utilisation rend également problématique l'accès des équipes de recherche aux échantillons nécessaires pour la validation.

De plus, la mise en oeuvre d'un test de dépistage validé et effectivement utilisable en routine nécessitera de rouvrir la discussion sur l'aspect éthique, de procéder à des prélèvements plus ou moins invasifs, en lien avec les possibilités de prise en charge et de traitement des patients diagnostiqués.

Enfin, la mise à disposition d'un test de dépistage n'apportera probablement pas la solution unique et efficace pour la qualification des dons et/ou la sécurisation des produits sanguins. En effet, les critères d'exclusion des donneurs resteront vraisemblablement la première mesure élémentaire, même si des tests applicables en routine et performants sont utilisables. Les tests de dépistage pourraient venir compléter les critères d'exclusion et seront surtout utiles à des fins épidémiologiques pour mieux cibler et identifier les populations à risque. De même, compte tenu de la capacité d'élimination des procédés de préparation des MDS, sous réserve de la représentativité des études de validation disponibles, la contribution supplémentaire apportée par les tests de dépistage pourrait être toute relative pour les MDS. Aussi, à court et moyen terme, il est important de souligner que les critères d'exclusion mis en place ne sont pas des mesures prises par défaut en l'absence d'un test mais qu'ils représentent la mesure la plus appropriée et la plus proportionnée au risque.

### **4. Méthodes d'élimination et d'inactivation**

#### **4.1 Méthodes d'élimination/inactivation pour les MDS**

En ce qui concerne les méthodes d'élimination de l'agent de la v-MCJ dans les procédés de préparation des MDS, les données récemment publiées sont peu nombreuses et les études référencées ne fournissent pas d'éléments nouveaux (58,59). Toutefois, certains fabricants de MDS ont commencé à valider certaines étapes de leurs procédés de préparation, ces informations étant accessibles dans les dossiers d'A.M.M. des médicaments concernés (voir § 4.2).

Il n'existe pas de méthode d'inactivation de l'agent de la v-MCJ qui soit applicable aux produits sanguins. Les procédés d'inactivation de l'agent dont l'efficacité est dûment établie (autoclavage, oxydation, traitements par l'urée, la soude normale,...) sont incompatibles avec la fragilité et la stabilité relative des protéines extraites du sang. Ces méthodes sont plutôt envisageables pour les opérations de décontamination des matériels et équipements de production réutilisables (60,61). Il est rappelé que ces méthodes de décontamination efficaces sont mises en œuvre chaque fois que de besoin par le LFB ; il n'est cependant pas identifié de problème particulier dans ce domaine, le LFB ne fractionnant pas de plasma issu de pays présentant une incidence de v-MCJ supérieure à celui de la France.

Il n'y a pas de publication sur de nouvelles méthodes spécifiques d'élimination ou d'inactivation en cours de développement. Le recours à la nanofiltration en tant que méthode spécifique d'élimination des agents prions, progressivement développée par le LFB, reste une approche potentiellement intéressante, notamment parce qu'elle est peu susceptible d'altérer l'intégrité des principes actifs.

#### **4.2 Etudes de validation des méthodes d'élimination pour les MDS**

Dans le cadre de ses dossiers d'A.M.M., le LFB a conduit une validation des procédés de préparation des différents MDS qu'il commercialise.

La validation a porté sur des étapes supposées être particulièrement efficaces et reproductibles au vu des données de la littérature. La validation s'est également attachée aux étapes communes à plusieurs MDS, notamment pour les plus utilisés et/ou pour ceux qui présentaient le niveau d'infectiosité résiduelle théorique le plus élevé selon les estimations proposées dans le rapport de décembre 2000.

Les étapes validées ont porté sur différents types de précipitations, d'adsorptions, de filtrations et de séparations par chromatographie. Elles ont également porté sur les nanofiltrations, mises en place notamment pour éliminer spécifiquement les prions.

Les produits concernés sont le Facteur VIII, le Facteur von Willebrand, le Fibrinogène, le Facteur IX, les Immunoglobulines polyvalentes IV et l'Albumine.

Les études réalisées et les résultats obtenus sont conformes avec les données de la littérature, notamment en terme de matériel de surcharge, de souches et de méthodes de détection. En particulier, différentes souches de l'agent infectieux et méthodes de détection ont été utilisées pour corréler et consolider les résultats entre eux. Par ailleurs, les résultats recourent les estimations retenues dans le rapport de décembre 2000 sur l'efficacité des différentes étapes, les facteurs de réduction mesurés étant égaux ou supérieurs à ceux qui avaient été pris comme hypothèse basse dans le calcul présenté dans le rapport. Aussi, ces données viennent conforter les estimations du risque résiduel théorique, tel qu'il avait été calculé et présenté dans le rapport de décembre 2000.

Ces études ont été conduites conformément aux recommandations européennes récemment proposées (62). Il subsiste cependant, sur le principe, une incertitude sur la représentativité de l'ensemble des études de validation menées selon ces recommandations. Celles-ci sont, par

nécessité, effectuées par surcharge de l'agent infectieux sous une forme physico-chimique (homogénat de cerveau d'animaux atteints d'ESST expérimentale) qui peut ne pas correspondre exactement à la forme de l'agent infectieux circulant dans le sang (voir §1.1). La forme circulante infectieuse de la v-MCJ pourrait avoir des propriétés physico-chimiques (et notamment conformation, hydrophobicité ou même forme tronquée ou de glycosylation modifiée) et donc un comportement vis à vis des mécanismes de partition/purification différents de ceux des formes cérébrales communément utilisées pour effectuer les validations par surcharge. Aussi, la capacité réelle d'élimination de certaines étapes pourrait être différente de celle mesurée par validation. En particulier, la taille de l'agent pourrait être plus faible, conduisant à une sur-estimation des capacités d'élimination des étapes de filtration, y compris des nanofiltrations. Des études comparatives de validation effectuées par fractionnement de sang d'animaux infectés (infectiosité endogène) permettraient d'avoir un niveau de corrélation, mais ces études sont beaucoup plus difficiles à réaliser, et le caractère expérimental de l'infection peut également laisser subsister des questions sur la représentativité de l'agent finalement étudié.

Toutefois, il est important de souligner que depuis le rapport de 2000, les données de validation publiées dans la littérature ou disponibles dans les dossiers d'A.M.M. se sont accumulées. Bien que les résultats soient différents dans leur ordre de grandeur sur l'efficacité des différents procédés, toutes ces données sont convergentes. En effet, quelles que soient la nature du matériel de surcharge, l'espèce animale d'origine, la souche, la méthode de détection et les conditions opératoires de l'étape étudiée, les facteurs de réduction obtenus sont cohérents et permettent d'accorder un minimum de crédit aux études de validation. Aucune de ces données ne justifierait de réviser à la baisse l'estimation conservatrice de la capacité d'élimination des procédés de préparation des MDS retenue dans le rapport de décembre 2000.

De plus, l'agent, quelle que soit sa forme réelle dans le sang, va être amené à se partitionner et à se diluer tout au long du procédé de fractionnement, sauf à envisager une co-purification spécifique avec l'une des protéines issue du fractionnement. Aussi, les calculs effectués dans le rapport de décembre 2000, qui reposaient notamment sur la cumulation de l'effet d'élimination des étapes du fractionnement, aboutissaient à une hiérarchisation des produits qui reste valide sur le principe (effet de partition/dilution attaché à chaque fraction résultante du fractionnement alcoolique du plasma).

Dans l'optique de l'actualisation du calcul du risque résiduel, une approche conservatoire peut consister à ne considérer que l'hypothèse basse du rapport de décembre 2000, en évitant notamment d'additionner les facteurs de réduction des étapes individuelles, à l'exception de celles mettant en jeu des mécanismes physico-chimiques suffisamment différents. A ce titre, les études de validation d'une combinaison de plusieurs étapes successives peuvent éclairer sur la possibilité de cumuler des facteurs de réduction ; les quelques données dont dispose le LFB semblent aller dans ce sens et il est possible que des étapes de mécanisme similaire mais de conditions opératoires différentes puissent finalement avoir un effet additionnel. Toutefois, dans une approche très conservatoire, le calcul doit rester prudent sur l'additivité des étapes de mécanisme proche ainsi que sur la prise en compte des filtrations ; il doit plutôt se baser sur l'étape la plus représentative.

Aussi, les résultats de ces études appliquées spécifiquement aux procédés de préparation du LFB corroborent et confortent les estimations sur la capacité d'élimination de ces procédés; estimations faites en décembre 2000, et alors basées sur les seules données génériques de la littérature. Les incertitudes qui demeurent quant à l'exacte conformation et taille de l'agent circulant dans le sang incitent cependant à maintenir l'approche conservatoire du rapport de décembre 2000 pour l'actualisation et l'interprétation du calcul du risque résiduel (voir §7.2).

### **4.3 Leucoréduction**

L'intérêt potentiel de la leucoréduction, reconnu dans le rapport de décembre 2000, reposait sur la constatation que, dans les modèles expérimentaux d'ESST animales, l'infectiosité sanguine est essentiellement associée (90%) aux leucocytes. Il convient de rappeler que chez l'homme, la

présence de l'agent de la v-MCJ n'a pu être établie ni dans le sang total ni dans ses fractions, sous réserve toutefois de l'interprétation du cas notifié par les autorités de santé britanniques le 17 décembre 2003 (voir §2.5).

Les données expérimentales ont par la suite confirmé la répartition préférentielle de l'infectiosité dans les leucocytes, mais à un niveau possiblement moindre, de l'ordre de 50%. Cette répartition moindre dans le buffy-coat avait conduit à attribuer à la leucoréduction, par mesure de précaution dans la précédente actualisation du rapport, une capacité d'élimination de l'agent de la v-MCJ d'un demi-log au lieu d'un log.

Les données les plus récentes indiqueraient une répartition à raison d'un tiers environ dans le buffy-coat, la moitié dans le plasma et le tiers restant dans les globules rouges, avec l'existence possible d'une forme infectieuse de petite taille et peu hydrophobe dans le plasma (voir §1.1). La répartition réelle dans les fractions sanguines de la forme infectieuse de la v-MCJ, dans l'hypothèse de sa présence dans le sang, reste cependant incertaine, en particulier pour les GR où l'infectiosité pourrait plutôt provenir du plasma associé. Le cas de v-MCJ notifié en décembre 2003, dans l'hypothèse de l'origine transfusionnelle, ne permet pas de conclure sur la nature de la fraction sanguine infectieuse. Le concentré de CGR reçu par ce patient n'étant ni déleucocyté ni appauvri en plasma, l'infectiosité pourrait aussi bien être issue des leucocytes que du plasma ou des GR eux-mêmes.

Cependant, la répartition de l'infectiosité, maintenant estimée être d'environ 30 % dans le buffy-coat, n'est pas de nature à changer la correction d'un demi-log proposée dans la dernière actualisation du rapport. Il est rappelé que cette correction d'un demi-log n'entraîne pas de modification significative pour le calcul de la charge infectieuse résiduelle théorique des produits sanguins. De plus, ces mêmes études expérimentales avaient revu à la baisse la charge infectieuse du sang total. Aussi, le calcul global effectué dans le rapport de décembre 2000 reste valide.

Il n'y a pas de donnée nouvelle sur la proportion et la nature des leucocytes détruits par les filtres utilisés. Cet effet de lyse leucocytaire pourrait même être délétère si une proportion importante de lymphocytes B et de cellules dendritiques était détruite, conduisant à une éventuelle libération de particules infectieuses. En l'attente de ces études, rien n'indique que cet effet puisse être tel qu'il remette en cause le bénéfice potentiel apporté par la leucoréduction. De plus, les seules données disponibles, obtenues avec le matériel utilisé au Royaume-Uni, ne semblaient pas montrer de lyse cellulaire significative.

En conclusion, dans le contexte d'une mesure de précaution, la leucoréduction du matériel de départ (éléments cellulaires, plasma) reste une approche nécessaire, qui, même si elle n'est peut-être pas suffisante à elle-seule, ne peut que contribuer, par la réduction de la charge infectieuse, à diminuer le risque de transmission de la v-MCJ par les produits sanguins.

## **5. Mesures mises en place en France depuis décembre 2000**

Les mesures suivantes ont été mises en place, notamment dans le courant de l'année 2001, suite aux recommandations du rapport de décembre 2000.

Pour mémoire, ces mesures se sont ajoutées à celles déjà existantes relatives à l'exclusion du don de sang des sujets à risque de développer une MCJ classique (antécédents familiaux, neurochirurgie, traitement par hormones extractives hypophysaires).

De même, il convient de rappeler la mesure d'exclusion permanente en cas d'antécédent de transfusion, prise depuis septembre 1997. Cette mesure, dans le contexte actuel du cas rapporté par les autorités de santé britanniques le 17 décembre 2003, se révèle être une mesure efficace pour prévenir une éventuelle transmission secondaire inter-humaine.

Enfin, les MDS issus d'un pool de plasma pour fractionnement contenant un don d'un donneur

ultérieurement diagnostiqué pour une MCJ classique ou une v-MCJ font l'objet de mesures de rappel. Cette mesure de rappel en cas de MCJ classique, qui n'est pas appliquée ailleurs en Europe, peut apparaître comme une mesure d'extrême précaution mais dont le bien-fondé reste à considérer au vu de la discussion développée autour du cas rapporté par les autorités de santé britanniques le 17 décembre 2003 (voir §2.5).

### **5.1 Exclusion des donneurs ayant séjourné dans les Iles Britanniques**

La mesure d'exclusion des donneurs ayant séjourné dans les Iles Britanniques pendant une durée supérieure ou égale à 1 an (période cumulée) entre 1980 et 1996 est effective depuis janvier 2001.

Il est rappelé que des mesures d'exclusion analogues ont également été prises dans plusieurs pays européens. Ces mesures ne sont pas harmonisées quant à la durée cumulée du séjour, ce qui s'explique par la situation différente d'un pays européen à l'autre en terme de niveau d'exposition relatif au risque d'ESB entre chacun de ces pays et les Iles Britanniques, et la répartition des durées cumulées de séjour des donneurs de ces pays dans les Iles Britanniques. Pour mémoire, les mesures d'exclusion plus strictes prises par le Canada et les Etats-Unis, mises en place en 2002, ne reposent sur aucun rationnel scientifique et aucune donnée nouvelle.

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

### **5.2 Leucoréduction**

Le principe d'une leucoréduction maximale pour tous les plasmas (à usage thérapeutique direct et pour fractionnement) a été retenu, même s'il a été reconnu qu'une leucoréduction au-delà de  $10^6$  leucocytes résiduels par litre ne réduirait que de façon minime et non mesurable la charge infectieuse potentielle. Cependant, cette mesure d'extrême précaution a été proposée, compte tenu des incertitudes sur la nature des cellules qui véhiculent l'infectiosité dans le sang et de l'efficacité des filtres à les éliminer spécifiquement (voir §4.3).

La généralisation de la leucoréduction du plasma (PFC sécurisé, PFC pour préparation de PVA, PFC pour préparation de PCS, PPF) est effective depuis le 15 avril 2001, avec une limite alors provisoirement fixée à  $< 10^6$  leucocytes résiduels/L.

A l'issue d'une phase expérimentale, la norme en terme de leucocytes résiduels a été définitivement fixée:

- à  $1,0 \times 10^4$  leucocytes résiduels par litre pour les plasmas homologues à usage thérapeutique déleucocytés et les produits issus de leurs transformations (plasma frais congelé sécurisé, plasma frais congelé solidarisé pour préparation de sang reconstitué déleucocyté à usage pédiatrique, plasma frais congelé viro-atténué par solvant-détergent, plasma cryodesséché sécurisé). Les contrôles doivent montrer que, pour un calcul fait avec un degré de confiance à 95% et en utilisant un plan d'échantillonnage adapté au site et au rythme de production, ce contenu doit être respecté au minimum dans 95% des produits préparés sur chaque site.
- pour le plasma pour fractionnement, les procédés de déleucocytation utilisés par les établissements de collecte et/ou de préparation du plasma doivent garantir que le contenu en leucocytes résiduels est inférieur ou égal à la limite de  $1,0 \times 10^6$  par litre de plasma déleucocyté.

Compte tenu des délais de production, la mise à disposition par le LFB de MDS préparés exclusivement à partir de plasmas leucoréduits à  $< 10^6$ /L a pris place en janvier 2002 pour tous les médicaments; la validité des médicaments préparés avant la généralisation de la

leucoréduction du plasma a expiré au plus tard en décembre 2002.

La généralisation de la leucoréduction n'a pas entraîné de difficulté majeure.

Cette norme a été traduite par Arrêté du 29 avril 2003 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

Il a été rappelé qu'au niveau européen, il n'y a pas de position harmonisée, la leucoréduction systématique des PSL cellulaires et/ou des plasmas n'étant mise en place que dans certains pays. A la date du présent rapport, il n'existe pas non plus de position européenne sur le bénéfice de la leucoréduction du plasma pour fractionnement, au regard de la diminution du risque de transmission de l'agent pathogène par les MDS.

### **5.3 Réduction de la quantité de plasma dans les PSL cellulaires**

Depuis 2003, sont mis à disposition des concentrés de plaquettes conservées dans une solution additive, ce qui permet de réduire la quantité de plasma, suivant ainsi une recommandation du rapport de décembre 2000. Pour les différentes catégories de PSL cellulaires (concentrés de plaquettes, de GR), il est donc maintenant possible de recourir également à ces préparations appauvries en plasma.

Ces deux mesures (leucoréduction et réduction du volume plasmatique) contribuent donc à diminuer l'éventuelle charge infectieuse dans un PSL.

### **5.4 Révision des recommandations sur l'utilisation des PSL**

Les recommandations émises par l'ANAES en 1997 font l'objet d'une révision par un groupe de travail *ad hoc* de l'Afssaps. Elles ont été publiées en août 2002 pour le plasma et pour les concentrés de globules rouges, et en juin 2003 pour les concentrés plaquettaires et les concentrés de granulocytes.

### **5.5 Amélioration des procédés de préparation des MDS du LFB**

Le Facteur IX (BETAFAC) et le Facteur XI (HEMOLEVEN) étaient déjà nanofiltrés (15 nm) à la date du rapport de décembre 2000.

Pour le Facteur VIII (FACTANE), le produit nanofiltré 35+15 nm est mis à disposition depuis le 28 janvier 2001.

Pour les Immunoglobulines polyvalentes IV (TEGELINE), le produit nanofiltré 75+35 nm est mis à disposition depuis février 2002.

Pour le Facteur Willebrand (WILFACTIN), le produit nanofiltré 35 nm est mis à disposition depuis janvier 2004.

Pour l'association Facteur VIII-Facteur Willebrand (WILSTART), le produit nanofiltré (respectivement 35+15 nm et 35 nm) est mis à disposition en mars 2004.

De plus, des études de validation des étapes de nanofiltration du facteur IX, du Facteur VIII, du facteur Willebrand ( et par voie de conséquence de l'association Facteur VIII-Facteur Willebrand), et des Immunoglobulines polyvalentes IV ont été présentées par le LFB en décembre 2003.

### **5.6 Mise à disposition de MDS importés**

Pour les MDS qui avaient été identifiés en 2000 comme présentant le niveau de sécurité le moins important (Facteur VIII, Anti-thrombine III, Facteur VII, Fibrinogène et Fibrinogène pour colle biologique), l'Afssaps a recherché la disponibilité de produits, issus de plasma prélevé dans des pays *a priori* à plus faible risque d'ESB ou de v-MCJ et qui pourraient être importés en France.

A ce jour, aucun médicament n'a été importé dans ce contexte spécifique, les dossiers des

médicaments identifiés ne répondant pas à l'ensemble des exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité. Il faut rappeler que le groupe d'experts de décembre 2000 avait encouragé la mise à disposition de MDS issus de plasmas collectés dans des pays, *a priori*, à plus faible risque d'ESB ou de v-MCJ. Il avait cependant clairement recommandé que cette mesure de précaution ne devait pas être prise au détriment de la qualité intrinsèque des produits proposés. Il convient de rappeler que le Facteur VIII est maintenant nanofiltré et que le Fibrinogène pour colle biologique n'est plus commercialisé.

### **5.7 Information des prescripteurs, des patients et des donneurs**

La plus récente actualisation des données du rapport du groupe d'experts de décembre 2000, sous forme d'un rapport daté de mars 2003, a été mise sur le site de l'Afssaps.

## **6. Positions européennes**

La position européenne, qui avait été émise par l'EMA en 1998, a fait l'objet d'une actualisation par cette instance, publiée en 2003 (63). Elle porte sur les MDS et sur les médicaments d'origine urinaire. Pour mémoire, ses recommandations et ses conclusions rejoignent celles du rapport de décembre 2000 et de ses actualisations.

A la date du présent rapport, une nouvelle actualisation est en voie de publication, dont les attendus devraient rejoindre ceux du présent rapport.

La directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE (64), et le projet en cours de directive portant application de cette directive, confèrent un cadre réglementaire au niveau européen pour les PSL et un début d'harmonisation des critères d'exclusion des donneurs de sang.

Une recommandation du Conseil de l'Europe avait déjà émis une base harmonisée pour ces critères en 1998 (65).

Il convient de souligner la difficulté pour parvenir à une harmonisation, notamment par rapport à la France où les critères sont particulièrement stricts. Il doit être rappelé à ce propos que l'essentiel des MDS utilisés en France est fractionné par le LFB et à partir de plasmas prélevés presque exclusivement en France (à l'exception des Immunoglobulines spécifiques anti-D qui sont préparées à 97% à partir de plasma hyper-immun collecté aux Etats-Unis).

## **7. Actualisation de l'estimation du risque résiduel et des mesures**

Les données nouvelles au plan de l'infectiosité, de l'épidémiologie et des études de validation des procédés de préparation des produits sanguins amènent à actualiser l'estimation du risque résiduel présentée dans le rapport de décembre 2000.

Pour l'essentiel, les hypothèses et les paramètres permettant d'estimer le niveau de risque, considérés dans le rapport de décembre 2000, se trouvent être peu modifiées.

De plus, le raisonnement sur le calcul du risque résiduel et son interprétation restent valides. Enfin, la discussion sur les mesures générales envisageables, leur intérêt, leurs limites et leurs inconvénients, telle qu'elle figure dans le §3 du rapport de décembre 2000 auquel il est recommandé de se reporter, est toujours pertinente. Il n'y a pas d'élément nouveau permettant de réviser à la baisse le risque d'apparition d'inhibiteurs avec les médicaments dérivés du sang recombinants. Il n'existe pas de nouvelle mesure potentiellement applicable qui serait apparue depuis 2000.

Aussi, la présente actualisation ne traitera spécifiquement que de la révision des valeurs

chiffrées de l'estimation du risque résiduel, et des conclusions qui en résultent sur la mise à jour des mesures préconisées en 2000 et régulièrement revues depuis.

### **7.1 Produits sanguins labiles**

L'estimation du risque résiduel repose sur les données épidémiologiques, en l'occurrence le nombre maximum de sujets susceptibles de développer la maladie en France, qui détermine alors l'incidence potentielle de donneurs de sang porteurs de la maladie lors du don.

Les estimations les plus récentes tendent à réviser à la baisse le nombre maximal de cas de v-MCJ. Toutefois, dans une approche conservatoire, et compte tenu de la marge d'imprécision de ces estimations, le nombre de 300 cas en France, utilisé pour l'estimation du risque dans le rapport de décembre 2000, doit être conservé.

Cela conduit à maintenir l'hypothèse qu'au maximum un don de sang sur 120 000 pourrait être contaminé.

Par conséquent, l'analyse du risque pour les différents PSL (CGR, MCP, CPA, PFC, PCS et PVA) présentée dans le §3.1 du rapport de décembre 2000 ne s'en trouve pas modifiée.

### **7.2 Médicaments dérivés du sang**

Les hypothèses et les paramètres pris en compte pour l'estimation du niveau de risque sont les suivants, certains se trouvent être légèrement modifiés:

- en France, un don de sang sur 120 000 pourrait être infecté (inchangé),
- la charge infectieuse du sang total est de 20-30 U.Inf-ic/ml (au lieu de 100 U.Inf-ic/ml considéré en 2000), ce qui correspond à 20-30 U.Inf-iv/ml (au lieu de 10 U.Inf-iv/ml considéré en 2000),
- la répartition de la charge infectieuse dans les fractions sanguines et l'effet de la leucoréduction conduisent à une charge infectieuse dans le plasma d'environ 10 U.Inf-iv/ml (au lieu de 1 U.Inf-iv/ml considéré en 2000),
- 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 intra-veineuse (inchangé),
- la nanofiltration a été mise en place pour plusieurs produits,
- les procédés de préparation de plusieurs produits ont été validés, conduisant à confirmer ou à réviser à la hausse l'efficacité d'élimination des procédés,
- les rendements d'extraction et la taille des pools de plasma de départ ont subi de minimes variations liées à l'évolution des techniques,
- la posologie annuelle maximale pour chaque principe actif (inchangé),
- le mode de calcul qui, dans une approche très conservatoire, s'est basé sur l'hypothèse basse du rapport de décembre 2000 et en additionnant de façon très limitée les facteurs de réduction des procédés de préparation.

Le niveau de risque résiduel actualisé, pour les produits actuellement mis à disposition, est par conséquent le suivant:

	en log <sub>10</sub>
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

Le mode de calcul retenu est nettement plus conservatoire que celui considéré dans le rapport de décembre 2000, notamment pour intégrer les améliorations, significatives, des procédés de préparation et de leurs validations, tout en prenant en compte le plus justement possible les incertitudes relatives aux résultats des études de validation et à l'efficacité de la nanofiltration. Pour cette même raison, une comparaison du niveau de risque résiduel par produit ne peut s'effectuer en se basant uniquement sur les calculs du présent rapport et ceux du rapport de 2000, mais elle doit considérer toutes les modifications des hypothèses de départ ainsi que les modalités différentes du mode de calcul utilisé.

Aussi, ce calcul très conservatoire aboutit à un niveau de risque résiduel qui est globalement du même ordre de grandeur que celui considéré dans le rapport de décembre 2000. En tout état de cause, le risque résiduel demeure très faible pour l'ensemble de ces produits.

### **7.3 Conclusion sur l'actualisation des mesures**

Les données récentes sur l'infectiosité et l'épidémiologie sont venues renforcer l'hypothèse sur la présence d'une forme infectieuse de l'agent de la v-MCJ dans le sang et sa transmission par les produits sanguins. L'état actuel des connaissances scientifiques n'apporte cependant pas de preuve objective de l'existence effective de ce danger. Toutefois, ce risque de transmission ne peut pas être exclu et, dans une approche conservatoire, il doit être considéré comme un risque non plus théorique mais possible. En l'attente de l'évolution des connaissances scientifiques qui pourraient permettre de confirmer ou d'infirmer cette possibilité, et dans le cas d'une confirmation, de déterminer la réelle probabilité de survenue, la démarche du rapport de décembre 2000 reste valide et elle doit être poursuivie.

Les données récentes viennent également préciser les hypothèses et les paramètres utilisés pour estimer le risque résiduel, en consolidant et en confirmant les estimations effectuées en 2000. Elles conduisent finalement à estimer ce niveau de risque, possible à défaut d'être prouvé, comme étant du même ordre de grandeur que celui considéré dans le rapport de décembre 2000, en rappelant l'approche conservatoire renforcée, suivie en 2004 pour estimer ce niveau de risque.

Sur l'échelle de risque, le positionnement respectif des PSL et des MDS 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. Néanmoins, il est rappelé qu'il n'existe pas 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. Il convient de continuer à améliorer les procédés de préparation pour les produits qui sont sur la partie supérieure de l'échelle de risque, en fonction des possibilités technologiques, et de compléter les études de validation des procédés.

Aussi, l'ensemble des mesures mises en place depuis 2000, décrites au §5, représentent toutes les mesures envisageables et appropriées, disponibles actuellement, et aucune nouvelle mesure n'a été identifiée.

## **8. Médicaments d'extraction urinaire**

Aucune donnée nouvelle n'a été publiée pour confirmer les premiers résultats scientifiques (66) décrivant l'existence d'une forme de PrP résistante à la protéinase K mais de poids moléculaire différent de la PrP<sup>SC</sup>, dénommée «UPrP<sup>SC</sup> » et retrouvée chez l'animal et chez l'homme atteints d'ESST, notamment chez des sujets atteints de formes familiales de MCJ. La signification physiopathologique, l'origine et l'infectiosité potentielle de cette «UPrP<sup>SC</sup> » ne sont toujours pas connues. Pour les produits sanguins, l'existence de l'«UPrP<sup>SC</sup> » dans les urines ne permet pas d'étayer la présence de PrP<sup>SC</sup> dans le sang, que ce soit dans les formes classiques de MCJ ou la v-MCJ. Elle apporte en revanche une possible voie de recherche pour la mise au point d'un test de dépistage utilisable en routine.

Réciproquement, l'évocation d'une possible infectiosité dans le sang dans le cas de la v-MCJ peut argumenter l'hypothèse de la présence effective d'une forme infectieuse dans l'urine, au moins pour cette forme de MCJ, liée à la filtration glomérulaire du sang.

Pour les médicaments d'extraction urinaire, gonadotrophines et urokinases, l'existence de la «UPrP<sup>SC</sup> » a suscité des prises de position contrastées, prenant en compte les différents aspects du rapport-bénéfice et l'existence de sources alternatives de production (protéines recombinantes) . Pour s'en tenir à la stricte évaluation du risque, il est utile de rappeler que ces médicaments sont préparés à partir de « donneurs » qui ne peuvent pas faire l'objet d'une sélection clinique compte tenu des conditions particulières du « don » d'urine (fréquence élevée du don, très grand nombre de « donneurs »). La sélection clinique, en particulier dans le cas des formes sporadiques de MCJ, n'écarterait cependant pas du « don » les sujets en fin d'incubation durant laquelle la «UPrP<sup>SC</sup> » est présente dans l'urine. Dans l'hypothèse de l'existence effective de la «UPrP<sup>SC</sup> » dans toutes les formes d'ESST, y compris la MCJ sporadique, et de son caractère infectieux, il faut noter que la pharmacovigilance n'a pas observé de cas de transmission avec les gonadotrophines; cette absence de cas de transmission observé est d'autant plus à noter que les urines proviennent notamment de femmes ménopausées, donc âgées et ainsi plus à risque d'être en fin d'incubation de la maladie, et que les receveuses sont des femmes jeunes, surveillées et d'espérance de vie normale chez lesquelles la maladie serait facilement détectable. De plus, les procédés de préparation des gonadotrophines et des urokinases sont des procédés complexes d'extraction et de purification qui comprennent potentiellement plusieurs étapes capables d'éliminer ou d'inactiver les agents d'ESST, telles que des traitements à pH élevé, des adsorptions, des chromatographies. Dans le cas de la v-MCJ, un critère de sécurité supplémentaire est le fait que les «donneurs » ne sont pas originaires de pays présentant une incidence élevée de v-MCJ ou d'ESB.

En conclusion, la sécurité des médicaments d'origine urinaire au regard du risque de transmission des agents d'ESST humaines ne semble pas devoir être remise en cause.

## **9. Greffons**

La présence d'une éventuelle infectiosité dans les greffons est fonction de la répartition de l'infectiosité de la v-MCJ, supposée être circonscrite à un nombre limité d'organes et de tissus (cerveau, rétine, nerf optique, formations lymphoïdes secondaires i.e. amygdales, rate, ganglions lymphatiques), de surcroît non concernés par la greffe. Toutefois, les données récentes relatives à l'infectiosité (voir § 1.4) et à l'épidémiologie (voir § 2.5) incitent à considérer, par précaution, la présence possible de l'agent dans d'autres tissus et notamment dans le sang, et par conséquent dans tous les greffons, et notamment en fonction de leur vascularisation.

Pour ce qui est des greffons prélevés en France, le risque de contamination peut être estimé

comme étant comparable à celui des PSL, soit pour le receveur un risque de 1 sur 120 000 par greffon, sur la base des données épidémiologiques. Cette approche suppose que tout greffon issu d'un donneur atteint de la v-MCJ puisse contenir au moins une unité infectieuse (hypothèse plausible en considérant la charge infectieuse, théorique, d'un ml de sang) et que le contexte de la greffe permette la transmission de l'agent infectieux. Cette approche est peut-être conservatoire pour des greffons peu vascularisés et renfermant peu ou pas de cellules du système réticulo-endothélial.

Les mesures reposent sur la sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules. Il n'y a pas de nouvelles mesures à proposer pour réduire le risque éventuel de transmission. En particulier, le recours exclusif à des greffons en provenance de pays de moindre niveau de risque vis à vis de l'exposition à l'ESB n'est pas envisageable compte tenu des contraintes de compatibilité donneur-receveur, de la situation générale de pénurie et du contexte d'urgence matériellement difficile à gérer. Il est également rappelé que la greffe correspond le plus souvent à des situations d'urgence ou d'extrême gravité avec mise en jeu du pronostic vital. Aussi, le rapport bénéfice-risque demeure largement favorable.

Les greffons importés en France pour raison de disponibilité proviennent de pays de moindre niveau de risque d'exposition à l'ESB, à l'exception de cellules souches hématopoïétiques très ponctuellement importées du Royaume-Uni dans le contexte de la nécessité de trouver un donneur compatible. Dans ce cas, le receveur doit être préalablement informé de manière éclairée sur la provenance du greffon d'un pays où l'incidence de la v-MCJ est plus élevée qu'en France et de la possibilité d'une transmission.

Enfin, il est rappelé qu'aucun cas de transmission à l'homme de la v-MCJ par des greffons n'a été signalé en France par la biovigilance.

## **Conclusions**

Les informations disponibles depuis le premier rapport (décembre 2000) du groupe d'experts sur l'analyse du risque de transmission de la v-MCJ par le sang et ses dérivés apportent peu d'éléments scientifiques nouveaux ni aucun argument de nature à modifier, à la hausse ou à la baisse, les conclusions initiales (1).

Les données récentes sur la physiopathologie de la v-MCJ, sur les modes de transmission, sur la répartition et le niveau de l'infectiosité dans les différents tissus et sur l'estimation d'une éventuelle charge infectieuse dans le sang, apportent peu d'éléments nouveaux, mais n'apportent pas non plus de preuve tangible de l'absence d'un risque. De ce fait, la possibilité de transmission de la maladie par le sang reste une hypothèse. De plus, les données récentes ne conduisent pas à modifier significativement le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000.

Sur le plan épidémiologique, il n'a pas été observé, en France et au Royaume-Uni, d'augmentation de l'incidence de la v-MCJ. L'estimation du nombre de personnes susceptibles de développer la v-MCJ (et donc actuellement en cours d'incubation) ne semble pas devoir être modifiée.

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

Le cas de v-MCJ notifié en décembre 2003 au Royaume-Uni, en possible lien avec un antécédent transfusionnel, doit cependant constituer un signal d'alerte pour, dans une approche conservatoire, considérer le risque de transmission comme étant non plus théorique mais possible, et ainsi pour maintenir une veille rigoureuse sur l'analyse du risque et sur la pertinence des mesures.

Aucun test de dépistage n'est à présent applicable chez l'homme. De plus, les critères d'exclusion des donneurs actuellement mis en place sont, et resteront vraisemblablement, au moins à court terme, la mesure la plus appropriée pour la qualification des dons de sang, mesure que viendront compléter des tests de dépistage utilisables en routine quand les outils biotechnologiques le permettront.

L'amélioration des procédés de préparation des MDS et les études de validation maintenant disponibles viennent conforter les estimations sur la capacité des procédés de préparation des MDS à éliminer l'agent de la v-MCJ. Les données de décembre 2000 restent donc valides. Pour les PSL, il est rappelé qu'il n'existe aucune méthode d'inactivation de l'agent de la v-MCJ qui soit applicable aux produits sanguins labiles. Aussi, la leucoréduction reste une mesure de précaution à prendre en compte et qui ne peut que contribuer à réduire le risque de transmission. De même, la réduction du volume résiduel de plasma dans les PSL peut contribuer à diminuer encore la charge infectieuse des PSL.

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

En annexe figurent les données actualisées relatives au nombre de cas d'ESB et de v-MCJ.

Enfin, la veille scientifique doit être poursuivie. Il convient notamment de suivre les résultats des études de transmission expérimentale dans les modèles primates et souris transgéniques, l'éventuelle apparition de la v-MCJ chez des sujets génotypés Val-Val ou Met-Val au codon 129 du gène de la PrP, les développements relatifs à la présence d'une forme de PrP résistante dans les urines ou toute détection de l'agent dans d'autres tissus et fluides biologiques.

## Références

- 1 **Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés – Recommandations**  
Afssaps – 11 décembre 2000
- 2 **Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles – Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000**  
Afssaps – Février 2002
- 3 **Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles – Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000**  
Afssaps – Mars 2003
- 4 Bons N, Lehmann S, Mestre-Frances N, Dormont D, Brown P. **Brain and buffy coat transmission of bovine spongiform encephalopathy to the primate *Microcebus murinus*.** *Transfusion* 2002 ; 42 : 513-516
- 5 Brown P, Cervenakova L, et al. Communication personnelle, Expert Workshop on Human TSEs and Medicinal Products, EMEA, 28-29 janvier 2004

- 6 Rohwer RG et al. Communication personnelle, Expert Workshop on Human TSEs and Medicinal Products, EMEA, 28-29 janvier 2004
- 7 Cervenakova L, Yakoveva O, McKenzie C, Kolchinsky S, McShane L, Drohan WN, Brown P. **Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy.** *Transfusion* 2003 ; 43 : 1687-1694
- 8 Wadsworth JD, Hill AF, Beck JA, Collinge J. **Molecular and clinical classification of human prion disease.** *Br Med Bull* 2003 ; 66 : 241-254
- 9 Herzog C, Salès N, Etchegaray N, Charbonnier A, Freire S, Dormont D, Deslys JP, Lasmézas CI. **Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection.** *The Lancet* 2004; 363:422-428
- 10 Lasmézas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marcé D, Lamoury F, Kopp N, Hauw JJ, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys JP. **Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 4142-4147
- 11 Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. **Transmission of prion disease by blood transfusion.** *Journal of General Virology* 2002 ; 83 : 2897-2905
- 12 **Opinion on : The implications of the recent papers on transmission of BSE by blood transfusion in sheep** (Houston et al, 2000 ; Hunter et al, 2002) adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 12-12 september 2002 – European Commission
- 13 Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. **Transmission of BSE by blood transfusion in sheep.** Research letter. *The Lancet* 2000 ; 356 : 999-1000
- 14 **Opinion on : The implications of the Houston et al paper in the Lancet of 16 september 2000 on the transmission of BSE by blood transfusion in sheep** (The Lancet, Vol. 356, pp 999-1000 ; 955-956 ;1013) adopted by the Scientific Steering Committee at its meeting of 26-27 October 2000 – European Commission
- 15 Brown P. **Variant CJD transmission through blood : risks to predictors and « predictees ».** *Transfusion* 2003 ; 43 : 425-427
- 16 Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbrulais M, Luthert PJ, Collinge J. **Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay.** *Lancet* 2001 ; 358 : 171-180
- 17 Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. **Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues.** *Lancet* 2001 ; 358 : 208-209
- 18 Head MW, Ritchie D, McLoughlin V, Ironside JW. **Investigation of PrPres in dental tissues in variant CJD.** *Br Dent J* 2003 ; 195 : 339-343
- 19 Koperek O, Kovacs GG, Ritchie D, Ironside JW, Budka U, Wick G. **Disease-associated prion protein in vessel walls.** *American Journal of Pathology* 2002 ; 161 : 1979-1984
- 20 Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, Masson S, Bishop M, McCardle L, Ironside JW. **Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease : an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study.** *Am J Pathol* 2004 ; 164 : 143-153
- 21 Follet J, Lemaire-Vieille C, Blanquet-Grossard F, Podevin-Dimster V, Lehmann S, Chauvin JP,

- Decavel JP, Varea R, Grassi J, Fontes M, Cesbron JY. **PrP expression and replication by Schwann cells : implication in prion spreading.** *Journal of Virology* 2002 ; 76 : 2434-2439
- 22 Prinz M, Montrasio F, Klein MA, Schwarz P, Priller J, Odermatt B, Pfeffer K, Aguzzi A. **Lymph nodal prion replication and neuroinvasion in mice devoid of follicular dendritic cells.** *PNAS* 2002 ; 99 : 919-924
- 23 Mabbott NA, Young J, McConnell I, Bruce ME. **Follicular dendritic cell dedifferentiation by treatment with an inhibitor of the lymphotoxin pathway dramatically reduces scrapie susceptibility.** *Journal of Virology* 2003 ; 77 : 6845-6854
- 24 Ironside JW, Head MW. **Variante Creutzfeldt-Jakob disease and its transmission by blood.** *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 1479-1486
- 25 Armstrong RA, Cairns NJ, Ironside JW, Lantos PL. **Does the neuropathology of human patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease reflect haematogenous spread of the disease ?** *Neurosci Lett* 2003 ; 348 : 37-40
- 26 Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Penney M, Ritchie D, Ironside JW. **Accumulation of prion protein in tonsil and appendix : review of tissue samples.** *BMJ* 2002 ; 235 : 633-634
- 27 **Circulaire N°DGS/5C/DHOS/E2/2001/138 du 14 mars 2001** relative aux précautions à observer lors des soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels.
- 28 Baylis M, Houston F, Kao RR, McLean AR, Hunter N, Gravenor MB. **BSE – a wolf in sheep's clothing ?** *Trends Microbiol* 2002 ; 10 : 563-570
- 29 Hunter N. **Scrapie and experimental BSE in sheep.** *Br Med Bull* 2003 ; 66 : 171-183
- 30 Ferguson NM, Ghani AC, Donnelly CA, Hagensars TJ, Anderson RM. **Estimating the human risk from possible infection of the British sheep flock.** *Nature* 2002 ; 415 : 420-424
- 31 **Nombre de cas d'ESB signalés dans le monde et au Royaume-Uni**  
OIE  
Mises à jour : 07-01-2004 (Monde), 12-12-2003 (Royaume-Uni)
- 32 Donnelly CA, Ferguson NM, Ghani AC, Anderson RM. **Extending backcalculation to analyse BSE data.** *Stat Methods Med Res* 2003 ; 12 : 177-190
- 33 Bradley R et al. Communication personnelle, Expert Workshop on Human TSEs and Medicinal Products, EMEA, 28-29 janvier 2004
- 34 BSE Update – January 23,2004. United States Department of Agriculture.  
<http://www.usda.gov/BSE>
- 35 Hoey J. **Wild game feasts and fatal degenerative neurologic illness.** *CMAJ* 2003 ; 169 : 5
- 36 **Monthly Creutzfeldt-Jakob disease statistics (UK)**  
UK Department of Health  
Last updated : 05-01-04
- 37 **Nombre de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (France)**  
InVS  
Dernière mise à jour :31-12-2003
- 38 Laprevotte I, Henaut A. **The new variant of the Creutzfeldt-Jakob disease accounts for no relative increase of the Creutzfeldt-Jakob disease mortality rate in the United Kingdom ;**

- this fits ill with the new variant being the consequence of consumption of food infected with the agent of Bovine Spongiform Encephalopathy.** *BMC Public Health* 2003 ; 3 : 25
- 39 The European and allied countries collaborative study group of CJD (EUROCID) – [www.eurocid.ed.ac.uk](http://www.eurocid.ed.ac.uk) - 30-09-03
- 40 Glatzel M, Ott PM, Linder T, Gebbers JO, Gmur A, Wust W, Huber G, Moch H, Podvinec M, Stamm B, Aguzzi A. **Human prion diseases : epidemiology and integrated risk assessment.** *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 757-763
- 41 Cousens S, Everington D, Ward HJ, Huillard J, Will RG, Smith PG. **The geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease cases in the UK : what can we learn from it ?** *Stat Methods Med Res* 2003 ; 12 : 235-246
- 42 **Announce sur un cas possible de transmission par transfusion sanguine du vMCJ au Royaume-Uni.** Ministère de la Santé britannique – 17 décembre 2003.
- 43 O'Mahony B, Evatt B, Giangrande P, Brown P. **WFH statement on transmission of vCJD by transfusion.** World Federation of Hemophilia, 19 décembre 2003. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
- 44 Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. **Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion.** *Lancet* 2004 ; 363 : 417-424
- 45 Wilson K, Code C, Ricketts MN. **Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions : systematic review of case-control studies.** *BMJ* 2000 ; 321 : 17-19
- 46 Hewitt P, Llewelyn C, Will R. **Follow-up of donations from patients with vCJD.** *Vox Sanguinis* 2002 ; 83 suppl.2: 1
- 47 Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. **Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** *N Engl J Med.* 2003 Nov 6;349(19):1812-20
- 48 **Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets and deaths in the UK January 1994 – September 2003.** Andrews NJ – Health Protection Agency UK, 21 Octobre 2003
- 49 Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, Anderson RM. **Updated projections of future vCJD deaths in the UK.** *BMC Infectious Diseases* 2003 ; 3 : 4
- 50 Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. **Short-term projections for variant Creutzfeldt-Jakob disease onsets.** *Stat Methods Med Res* 2003 ; 12 : 191-201
- 51 Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. **Factors determining the pattern of the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) epidemic in the UK.** *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2003 ; 270 : 689-698
- 52 Huillard d'Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. **The predictability of the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease by back-calculation methods.** *Stat Methods Med Res* 2003 ; 12 : 203-220
- 53 Boelle PY, Thomas G, Valleron AJ, Cesbron JY, Will R. **Modelling the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK based on age characteristics: updated, detailed analysis.** *Stat Methods Med Res* 2003 ;12 : 221-233
- 54 Cooper JD, Bird SM. **Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from UK dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and post-1969 birth cohorts.** *Int J Epidemiol* 2003 ; 32 : 784-791

- 55 Alperovitch A et al. Communication personnelle.
- 56 Chadeau-Hyam M, Tard A, Bird S, Le Guennec S, Bemrah N, Volatier JL, Alperovitch A. **Estimation of the exposure of the French population to the BSE agent : comparison of the 1980-95 consumption of beef products containing mechanically recovered meat in France and the UK, by birth cohort and gender.** *Stat Methods Med Res* 2003 ; 12 : 247-260
- 57 Harney MS, Ghani AC, Donnelly CA, McConn Walsh R, Walsh M, Howley R, Brett F, Farrell M. **vCJD risk in the Republic of Ireland.** *BMC Infectious Diseases* 2003 ; 3 : 28
- 58 Trejo SR, Hotta JA, Lebing W, Stenland C, Storms RE, Lee DC, Li H, Petteway Jr S, Remington KM. **Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process.** *Vox Sanguinis* 2003 ; 84 :176-187
- 59 Lebing W, Remington KM, Schreiner C, Paul HI. **Properties of a new intravenous immunoglobulin (IGIV-C,10%) produced by virus inactivation with caprylate and column chromatography.** *Vox Sanguinis* 2003 ; 84 : 193-201
- 60 Brown P, Meyer R, Cardone F, Pocchiari M. **Ultra-high pressure inactivation of prion infectivity in processed meat : a practical method to prevent human infection.** *PNAS* 2003 ; 100 : 6093-6097
- 61 Taylor DM. **Inactivation of TSE agents : safety of blood and blood-derived products.** *Transfus Clin Biol* 2003 ; 10 : 23-25
- 62 **EMEA-Discussion paper on the investigation of manufacturing processes for plasma derived medicinal products with regard to vCJD risk** CPMP/BWP/CPMP/5136/03. Ce document est actuellement en consultation pour commentaires sur le site de l'EMEA.
- 63 **CPMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products** EMEA/CPMP/BWP/2879/02 20 February 2003
- 64 Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE (JOCE 8/02/2003)
- 65 Council Recommendation of 29 June 1998 on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community (98/463/EC), OJ L 203, 14-26
- 66 Shaked GM, Shaked Y, Kariv Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. **A protease resistant PrP isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases.** *J. Biol. Chem.* 2001 ; 276 : 31479-31482

## Lexique

CPA :  
Concentrés plaquettaires d'aphérèse

CWD:  
Chronic wasting disease

ESB :  
Encéphalopathie Spongiforme Bovine

ESST :  
Encéphalopathie Subaiguës Spongiformes Transmissibles

CGR :  
Concentrés de globules rouges

GSS :  
Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

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

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

MCP :  
Mélange de concentrés plaquettaires standard

MDS :  
Médicaments dérivés du Sang

PCS :  
Plasma Cryodesséché Sécurisé

PFC :  
Plasma Frais Congelé

PPF :  
Plasma Pour Fractionnement

PrP<sup>SC</sup> :  
Forme anormale de la protéine naturelle PrP

PVA :  
Plasma Viro-Atténué

PSL :  
Produits Sanguins Labiles

v-MCJ :  
Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob

## **Annexe**

### **Actualisation des données chiffrées figurant dans les rapports du 11 décembre 2000, de février 2002 et de mars 2003**

#### **Nombre de cas d'ESB :**

- Royaume-Uni (au 16/01/2004) : 183 616 cas cumulés (*182 802 cas en novembre 2002, 181 368 cas en novembre 2001 et 179 256 cas en octobre 2000*) avec 425 cas rapportés pour l'année 2003 au 30/09/2003.

Pour mémoire:

- 2002: 877 cas;
- 2001: 1218 cas;
- 2000: 1443 cas.

- France: pour l'année 2003, 95 cas au 31/08/2003, répartis entre 8 cas cliniques, 59 cas résultant de la surveillance des bovins à risque et 28 cas découlant du dépistage systématique à l'abattoir.

Pour mémoire:

- 2002: 239 cas au total répartis entre 41 cas cliniques, 124 cas résultant de la surveillance des bovins à risque et 74 cas découlant du dépistage systématique à l'abattoir;
- 2001: 274 cas au total répartis entre 91 cas cliniques, 100 cas résultant de la surveillance des bovins à risque et 83 cas découlant du dépistage systématique à l'abattoir;
- 2000: 161 cas au total.

### **Nombre de cas de la v-MCJ :**

- Royaume-Uni (au 05/01/2004) : 146 cas cumulés certains ou probables

Pour mémoire:

- 2003: 18 cas (*140 cas cumulés*) ;
- 2002: 17 cas (*122 cas cumulés*);
- 2001: 20 cas (*105 cas cumulés*);
- 2000: 28 cas (*85 cas cumulés*)

- France (au 31/12/2003) : 6 cas cumulés certains ou probables (*6 cas cumulés en mars 2003, 5 cas cumulés en février 2002 et 3 cas cumulés en novembre 2000*).

- Autre pays: 1 cas à Hong-Kong (comptabilisé parmi les cas britanniques), 1 cas en République d'Irlande, 1 cas aux Etats-Unis, 1 cas au Canada (ces 4 cas ont longtemps séjourné au Royaume-Uni) et 1 cas en Italie.