

Février 2005

## Questions / Réponses

### Information sur les risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés - Actualisation DGS / Afssaps

1. Qu'est-ce que la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ?
2. Quelle est la situation actuelle du vMCJ en France ?
3. Quel est le risque de transmission de la MCJ par transfusion ?
4. Et pour les médicaments dérivés du sang ?
5. Nous ne sommes donc pas dans une situation comparable à celle du sang contaminé ?
6. Dans ces conditions, pourquoi informer les receveurs ?

#### 1. Qu'est-ce que la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ?

La MCJ est la principale forme humaine d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST). C'est une maladie dégénérative du système nerveux central constamment fatale et très rare (1 nouveau cas par million d'habitants et par an). Elle est due à l'accumulation, dans le cerveau, d'une forme anormale d'une molécule de structure du système nerveux (la PrP, ou "protéine prion").

La plupart du temps on ne sait pas ce qui provoque l'apparition de la protéine anormale. Dans quelques cas, l'anomalie peut être d'origine génétique (formes familiales). Elle peut aussi résulter de l'introduction accidentelle dans l'organisme de la protéine anormale qui, de proche en proche, transforme peu à peu la protéine normale en protéine anormale ; c'est le cas de la MCJ consécutive à l'administration d'hormone de croissance extractive contaminée par la protéine anormale, au milieu des années 1980 et c'est aussi le cas du "vMCJ" (variant de la MCJ) qui n'est autre que la forme humaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

La MCJ et le "vMCJ" sont donc des maladies potentiellement transmissibles dont la durée d'incubation dépend de la voie de contamination ; elle varie de quelques années à plusieurs dizaines d'années. Cette durée d'incubation particulièrement longue représente une difficulté majeure en matière de gestion du risque.

Même si le diagnostic peut être fortement suspecté du vivant du malade sur des éléments cliniques, radiologiques, voire électroencéphalographiques, il ne peut être affirmé qu'après le décès, par l'examen anatomique du cerveau qui montre des anomalies spécifiques. **Il n'y a pas de test de dépistage** qui permette de reconnaître cette affection avant l'apparition des signes cliniques. Dans le cas du vMCJ, la protéine anormale diffuse davantage dans l'organisme, en particulier au niveau des tissus lymphoïdes (notamment dans l'amygdale), que dans les autres formes. Ainsi, la présence de la protéine anormale sur la biopsie de l'amygdale permet-elle, chez certains malades, de porter le diagnostic de vMCJ avant le décès (la biopsie d'amygdale est en effet négative dans les autres formes de MCJ).

Il n'existe pas de traitement connu de cette maladie. Toutefois une lueur d'espoir pourrait venir de l'utilisation de sulfate de pentosan, dont l'administration par voie intracérébrale à un malade a semblé stabiliser l'évolution. La Grande-Bretagne et la France s'organisent pour tenter un essai de cette substance qui puisse être sérieusement évalué.

## 2. Quelle est la situation actuelle du vMCJ en France ?

Entre 1994 et 2005, neuf cas de vMCJ ont été déclarés en France. Seuls les deux derniers ont été donneurs de sang.

Pendant la même période, la Grande-Bretagne compte 151 cas. Plusieurs estimations donnent à penser qu'environ 4000 personnes pourraient être atteintes de vMCJ dans ce pays.

Les experts estiment que le niveau d'exposition au risque a été 20 fois inférieur en France par rapport à la Grande-Bretagne, en se fondant sur la taille de l'épidémie en France et sur les importations de produits d'origine bovine en provenance de Grande-Bretagne.

## 3. Quel est le risque de transmission de la MCJ par transfusion ?

La protéine anormale ne se retrouve pas uniquement dans le système nerveux central et peut être présente dans d'autres tissus, dont le tissu lymphoïde (particulièrement en cas de vMCJ). Or, le sang contient des cellules lymphoïdes et on a étudié expérimentalement chez l'animal l'infectiosité du sang à différents stades de la maladie.

Plusieurs méthodes ont été utilisées :

- injection intracérébrale à l'animal de sang de malades atteints de MCJ (ou d'animaux naturellement atteints d'EST).
- injection intracérébrale à l'animal de sang d'animaux infectés expérimentalement.
- injection intraveineuse à l'animal de quantités importantes de sang de malades atteints de MCJ, ou d'animaux infectés naturellement ou expérimentalement.

Les résultats montrent une infectiosité faible et inconstante.

Les britanniques ont rapporté récemment le cas de 2 personnes présentant un vMCJ qui avaient reçu une transfusion provenant d'un donneur reconnu ultérieurement atteint de vMCJ. Ces deux patients ont été exposés, comme le reste de la population britannique, au risque de l'ESB, mais l'analyse statistique plaide davantage en faveur de l'origine transfusionnelle de la maladie dans ces 2 cas.

La transmission du vMCJ par la transfusion sanguine est donc vraisemblable, mais le risque est probablement faible et variable dans le temps. En France, ce risque a conduit les pouvoirs publics à adopter, par anticipation depuis plusieurs années, certaines mesures de prévention ("déleucocytation" des concentrés de globules rouges et des plasmas, exclusion des personnes transfusées du don de sang, exclusion des donneurs ayant séjourné en Grande-Bretagne).

## 4. Et pour les médicaments dérivés du sang ?

La question pour les médicaments dérivés du sang (MDS) se pose de façon différente car, si l'infectiosité peut être présente dans le plasma, plusieurs étapes<sup>1</sup> des procédés de fabrication des MDS réduisent l'infectiosité à des degrés divers et importants en fin de fabrication.

Chez l'homme, le risque de contamination par les MDS n'a pas été mis en évidence, même en Grande-Bretagne. Dans ce pays, l'ancienneté et l'importance du risque ESB, ainsi que l'administration de quantités importantes de MDS fabriqués à partir de plasma de donneurs britanniques jusqu'en 1998 donnent une valeur particulière à ce constat négatif.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a procédé à une évaluation de risque à l'aide d'un groupe d'experts. Cette évaluation de risque, plusieurs fois réexaminée, a pris comme hypothèse de départ une contamination du pool de plasma de 10 UI (unités infectantes par voie intraveineuse) par ml. Elle considère que les procédés de fabrication sont susceptibles de réduire fortement l'infectiosité pour les MDS (jusqu'à 7 logs pour certains produits).

---

<sup>1</sup> Il s'agit du fractionnement par l'éthanol, de la filtration, de la chromatographie d'échange d'ions et de la nanofiltration  
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Ainsi, pour le facteur VIII par exemple, sur la base d'une consommation maximale, pendant 1 an, de produits tous issus d'un pool de départ contaminé (hypothèse improbable), l'évaluation conduit à une exposition sur l'année nettement inférieure à 1 unité infectante. Les rapports d'évaluation sont en ligne sur le site internet de l'agence.

#### **5. Nous ne sommes donc pas dans une situation comparable à celle du sang contaminé ?**

La réponse est incontestablement non. Rappelons que, dans cette tragédie, les procédés de fabrication n'avaient aucune efficacité vis à vis de charges virales parfois très importantes. Dans le cas qui nous préoccupe aujourd'hui, des précautions ont été prises depuis plusieurs années pour disposer d'une matière première de qualité aussi irréprochable que possible, les procédés de fabrication ont une efficacité prouvée et dès qu'on a l'information que le plasma d'un sujet reconnu atteint de MCJ est entré dans la fabrication d'un lot de MDS, les produits restant en circulation sont aussitôt retirés du marché par prudence. On peut donc affirmer qu'on n'est pas dans une configuration comparable à celle du " sang contaminé ", même si on ne peut pas affirmer qu'aucune contamination ne sera jamais observée.

#### **6. Dans ces conditions, pourquoi informer les receveurs ?**

Il faut bien distinguer le cas des personnes transfusées et celui des personnes ayant reçu des MDS.

Dans le cas des personnes transfusées avec le sang d'un sujet reconnu ultérieurement atteint de vMCJ, le risque de transmission transfusionnelle correspond à un " risque nouveau identifié ". La loi du 04 mars 2002, relative aux droits des patients, oblige à faire connaître un tel risque aux personnes concernées, même si on n'a aucun moyen de chiffrer ce risque, ni collectivement, ni individuellement, et même si on n'a aucun moyen d'éviter qu'il se concrétise. On sait cependant que le Comité national consultatif d'éthique a récemment développé sur ce point une position réservée. Il y a également une autre raison de les informer, c'est qu'ils aident à ce que des précautions particulières soient prises lors des soins qui leur seront dispensés. La direction générale de la santé (DGS) a déjà diffusé à 2 reprises (décembre 1995, mars 2001) des recommandations pour la gestion de ce risque en milieu de soins et prépare, à l'intention des personnes transfusées qui ont reçu et recevront cette information, ainsi que leurs médecins, des recommandations pratiques.

Dans le cas des personnes ayant reçu des MDS, le risque n'est pas à proprement parler identifié et reste purement hypothétique. Cependant leur information est nécessaire à partir du moment où l'on informe les malades transfusés et où l'on retire des produits du circuit de distribution. Parmi ces personnes, il faut aussi distinguer le cas des personnes ayant reçu une injection d'immunoglobulines antitétaniques par exemple - et pour lesquelles on peut dire sans crainte que le risque est inexistant - et celui des personnes qui reçoivent de façon répétée un produit (hémophiles et immunodéprimés par exemple). C'est précisément pour leur fournir une information aussi précise que possible sur le niveau de danger et la probabilité qu'il se concrétise que le groupe d'experts de l'AFSSAPS a réexaminé une nouvelle fois l'évaluation de risque faite en décembre 2000. Leurs conclusions ont été rendues publiques le 28 février 2005.

Seules les personnes hémophiles recevant des fractions anti-hémophiliques issues de plasmas provenant de donneurs atteints de nvMCJ découverte ultérieurement à leurs dons reçoivent une information personnalisée par leurs médecins. Cette attitude est justifiée par la problématique du choix de l'origine plasmatique ou recombinante des fractions anti hémophiliques, et non par le niveau de risque.