

**ANALYSE DU RISQUE DE TRANSMISSION
DE LA VARIANTE
DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB
PAR LES MÉDICAMENTS D'ORIGINE HUMAINE
ET PAR LES PRODUITS SANGUINS LABILES**

**ACTUALISATION DES DONNÉES
DU RAPPORT DU GROUPE AD HOC
DE DÉCEMBRE 2000**

RAPPORT DE MARS 2003

TABLE DES MATIERES

Synthèse.....	3
Introduction.....	4
1. Infectiosité	4
2. Epidémiologie	9
3. Tests.....	11
4. Méthodes d'élimination et d'inactivation.....	12
5. Mesures mises en place en France depuis décembre 2000.....	13
6. Médicaments d'extraction urinaire.....	15
7. Position européenne actualisée, émise par l'EMEA en 2002.....	16
Conclusions.....	17
Références.....	18
Lexique.....	21
Annexe.....	22

- 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 un premier rapport d'actualisation en février 2002. Le présent rapport expose l'expertise actualisée à la date de mars 2003.

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

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

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

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

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

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

Introduction

Dans le cadre de la veille permanente exercée par l' Afssaps sur le risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) par le sang, l'urine et leurs dérivés, 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. Un premier rapport d'actualisation a été publié en février 2002 (2). Cet examen a continué tout au long de l'année 2002 par le groupe d'experts. Le présent rapport expose l'expertise actualisée à la date de mars 2003.

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 mais les articles qui pouvaient être les plus utiles dans le contexte de l'examen du risque de transmission par les produits sanguins ont été discutés. Le champ de l'expertise concerne également les 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, actualisées en février 2002, devaient être modifiées.

Note : les mêmes termes et abréviations que ceux utilisés dans le rapport de décembre 2000 et son actualisation 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

Les travaux de Houston et al. sur la transmission expérimentale de l'agent de l'ESB dans le modèle mouton ont fait l'objet d'une seconde publication, faisant état d'une transmission chez 3 animaux supplémentaires (3,4).

Pour mémoire, cette étude a consisté à infecter expérimentalement par voie orale des moutons par l'agent de l'ESB, à prélever le sang pendant la période d'incubation pré-clinique et pour certains animaux, pendant la phase clinique, à injecter du sang total ou du buffy coat (couche leuco-plaquettaire) par voie IV à 19 moutons sains génétiquement susceptibles. Le premier cas de transmission constaté chez l'un des animaux receveurs avait été publié en 2000 (5,6). 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 était 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 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 et que le

groupe d'experts avait effectué en conséquence une évaluation du risque. Le risque de transmission de cet agent par les produits sanguins a été jugé faible voire théorique.

Les 3 nouveaux cas publiés en 2002 confirment, 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. Cela confirme également la possibilité de la transmission par voie sanguine à l'intérieur d'une même espèce. La poursuite de cette étude a également permis de lever les incertitudes quant à sa qualité méthodologique (vérification de la nature de l'agent en cause; apparition de la maladie chez les contrôles positifs).

De plus, cet article rapporte que le même type d'expérience a été répété avec un modèle de transmission de la tremblante. Ce second modèle implique 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'est déjà transmise chez 5 des 21 moutons infectés expérimentalement. Ces résultats montrent pour la première fois, en tenant compte qu'une méthode dûment adaptée a été conçue pour les obtenir, 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 n'est pas naturelle mais expérimentale. Ce résultat pose la question plus générale de la transmission inter-humaine des ESST naturelles, notamment de la MCJ classique chez l'homme. Il est cependant rappelé qu'il n'a jamais été rapporté 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 seconde publication, plusieurs animaux supplémentaires ont développé la maladie, dans chacun des deux modèles de transmission étudiés (données non encore publiées).

Tous ces résultats sont intérimaires et nécessitent 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. Il en sera de même pour les résultats définitifs quand les deux études seront terminées. Au-delà des limites d'interprétation, il faut retenir que ces études montrent que l'infectiosité dans le sang et les tissus périphériques peut être retrouvée dans un modèle expérimental bien choisi, suivant une méthodologie pertinente et utilisant des méthodes de détection adaptées. De plus, le modèle ovine, même s'il est 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 la possibilité d'une susceptibilité particulière de l'espèce ovine hôte dans ce type d'expérience. De même, ces travaux n'ont suivi l'infectiosité que sur le sang total et sur le buffy coat et pas sur le plasma. Enfin, il n'y a pas de précision sur la cinétique et sur le niveau de l'infectiosité; il semble cependant que le niveau d'infectiosité dans le sang soit faible.

Aussi, bien que ces résultats complémentaires montrent l'intérêt de ces modèles expérimentaux comme support pour la recherche, en tout état de cause ils ne démontrent toujours pas 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.

Une autre étude de transmission expérimentale a porté sur un modèle primate (7). L'agent de l'ESB, adapté par passage chez le singe macaque, a été utilisé pour infecter expérimentalement un microcèbe (primate lémurien). Un homogénéisat de cerveau et du buffy coat provenant de cet

animal ont été injectés par voie intracérébrale à respectivement 2 et 1 microcèbes sains. Les 3 animaux receveurs ont développé la maladie. Cette étude montre la possibilité d'une transmission de l'agent de l'ESB par le sang entre primates, dans un modèle expérimental plus proche de l'homme que le modèle mouton.

Cependant, il s'agit là encore de cas de transmission expérimentale d'agents d'ESST dans un modèle animal alors que la présence d'une infectiosité dans le sang n'a jamais été démontrée à ce jour pour les ESST naturelles à l'exception de l'étude précédemment discutée. De plus, l'étude porte sur de l'homogénéisat de cerveau et sur du buffy coat et non sur du plasma. De même, l'étude porte sur la voie intra-cérébrale et non sur la voie intra-veineuse. Ces résultats, impliquant directement le système nerveux central soit par le matériel inoculé soit par la voie d'inoculation, étaient prévisibles. Les conclusions de l'article le mentionnent justement: “ *This observation represents the first documented transmission of BSE from the blood of an experimentally infected primate which in view of rodent buffy coat infectivity precedents and the known host range of BSE is neither unexpected nor cause for alarm.* “ 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.

Les études plus pertinentes d'inoculation de sang de sujets atteints de la v-MCJ à des primates ou à des souris transgéniques susceptibles ne sont pas terminées. Cependant, en l'état actuel des connaissances, aucun animal receveur n'a, pour l'instant, développé la maladie.

Des travaux utilisant un modèle expérimental de souris transgéniques susceptibles ont montré, suite à l'inoculation de l'agent de l'ESB ou de la v-MCJ au moyen de tissu cérébral, l'apparition d'une maladie de type v-MCJ, ce qui confirme des études antérieures tendant à démontrer que la v-MCJ chez l'homme résulte de la transmission de l'ESB (8). En revanche, l'apparition chez certains animaux inoculés par l'agent de l'ESB d'une maladie de type MCJ sporadique a soulevé l'hypothèse de l'existence d'une seconde souche d'ESB, qui pourrait être à l'origine chez l'homme de quelques cas étiquetés comme des MCJ sporadiques. Il a été suggéré que cela puisse expliquer l'incidence élevée de MCJ sporadique dans certains pays. L'apparition ultérieure d'une épidémie dûe à cette autre souche supposée d'ESB, et dans l'hypothèse d'une durée d'incubation plus longue, a également été évoquée (9). Aucun élément ne vient cependant confirmer ces hypothèses en l'état actuel (voir aussi §2).

Enfin, des études en cours et non encore publiées dans des modèles expérimentaux rongeurs confirment que l'infectiosité se répartit préférentiellement dans le buffy coat. Il semble cependant que la moitié environ de la charge infectieuse serait associée au buffy coat, et non 90% comme il avait été admis dans le rapport de décembre 2000 au vu des études alors disponibles, le reste se répartissant entre les hématies et le plasma. Il apparaîtrait également que la charge infectieuse du sang total serait plus faible, d'un facteur de 5 par rapport à celle qui avait été estimée dans le rapport de décembre 2000 (20 au lieu de 100 unités infectieuses intracérébrales par ml pour le sang total). Aussi, la conjonction de ces deux nouvelles informations ne remet pas en cause, *in fine*, les calculs de la charge infectieuse résiduelle pour les différentes catégories de produits sanguins. Cela ne remet pas non plus en cause l'intérêt potentiel de la leucoréduction (voir §4.2). Il n'y a pas de données nouvelles concernant la présence d'une éventuelle infectiosité dans les plaquettes (10).

1.2 Infectiosité dans les tissus

Il est rappelé qu'au vu des études disponibles, l'infectiosité 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 de détection des méthodes utilisées compte tenu de la barrière d'espèce homme/souris des tests d'infectiosité qui restent pourtant les seuls moyens de détection.

Il y a peu de données nouvelles sur la répartition de l'infectiosité dans les tissus périphériques de sujets atteints de la v-MCJ, depuis les études conduites en 2001 par Wadsworth et al. et par Bruce et al. qui avaient exploré de nombreux tissus.

Des travaux ont confirmé la présence de la PrP^{Sc} au niveau de la rétine et du nerf optique chez des sujets atteints de la v-MCJ (11).

Une autre étude a détecté la protéine anormale du prion dans la media et plus rarement dans l'intima de vaisseaux sanguins intra-crâniens de patients décédés de la v-MCJ ou de la MCJ sporadique; la protéine a également été détectée dans la media et dans l'intima de la carotide et de l'aorte ascendante au niveau extra-crânien, chez des patients décédés de la v-MCJ (12). Toutefois, ces résultats nécessitent d'être confirmés compte tenu des difficultés de typage des cellules. Ils ne permettent pas d'extrapoler sur une éventuelle présence de la protéine anormale au niveau du sang circulant.

La détection de la protéine anormale au niveau de la muqueuse nasale de sujets atteints de MCJ sporadique n'apporte pas d'élément nouveau quant à la répartition tissulaire de la v-MCJ (13). Elle peut apporter une voie pour le diagnostic des formes classiques de la MCJ et elle pourrait amener à ajouter les antécédents d'interventions chirurgicales et endoscopiques au niveau de la cavité nasale parmi les critères d'exclusion des personnes à risque de développer une MCJ classique.

La recherche de PrP^{Sc} dans des pièces opératoires d'organes lymphoïdes (amygdales essentiellement), provenant d'un nombre élevé de sujets actuellement indemnes de tout signe clinique d'une maladie v-MCJ et effectuée au Royaume-Uni, a conduit à la détection d'un cas positif (14). Des problèmes méthodologiques et l'absence d'information sur ce cas ne permettent pas pour l'instant de tirer des conclusions. 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 déjà prise en compte. Ils ne modifient pas non plus les dernières estimations sur le nombre de cas de la v-MCJ.

1.3 Distribution de l'infectiosité dans les tissus bovins

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. Les études récentes sur le muscle et sur le lait d'origine bovine ne conduisent pas pour l'instant à reconsidérer la classification d'infectiosité des tissus. De même, la transmission expérimentale de l'agent de l'ESB à un bovin suite à l'administration par voie intra-cérébrale d'amygdales provenant d'un bovin qui avait lui-même été infecté par voie orale peut avoir une conséquence ponctuelle dans le domaine alimentaire, mais elle n'apporte pas d'élément nouveau sur l'épidémiologie et sur l'infectiosité de la v-MCJ chez l'homme.

1.4 Passage de l'ESB chez les ovins

L'éventuel recyclage de l'agent de l'ESB chez l'ovine reste posé. Toutefois, aucun cas clinique évocateur d'ESB n'a été observé à ce jour chez le mouton. 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 elle 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 (15).

1.5 Conclusions

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

Il n'y a pas de données nouvelles qui pourraient modifier 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 des données les plus récentes continue de suggérer que la charge infectieuse serait faible.

L'existence de sujets infectés asymptomatiques ne peut pas être exclue. Il ne peut pas non plus être exclu que, du fait de la longueur de l'incubation, des sujets ne déclarent pas la maladie avant leur décès. C'est un argument de plus pour justifier l'élimination définitive du don de sang des sujets antérieurement transfusés.

Les résultats complémentaires relatifs au travail expérimental de transmission de l'ESB de mouton à mouton après injection IV, effectué par Houston et al., confirment la validité de ce modèle comme support de recherche. Toutefois, ils 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. Il n'y a aucun élément nouveau permettant de modifier (à la hausse ou à la baisse) le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000.

2- Epidémiologie

L'évolution de l'épidémie de l'ESB dans le cheptel britannique montre que la décroissance du

nombre de cas s'est poursuivie en 2002.

En France, le nombre de cas a diminué en 2002. De plus, la plus grande partie des cas recensés résulte désormais de la mise en œuvre du programme de dépistage, la part des cas cliniques étant en diminution; cette évolution était déjà bien amorcée en 2001 (16,17).

Le nombre de cas cumulés de la v-MCJ continue de progresser dans les Iles Britanniques, avec 130 cas en février 2003 contre 114 cas en février 2002 et 85 cas en novembre 2000 (18). Toutefois, cette progression s'est de nouveau ralentie en 2002. Ainsi, la mortalité a été plus faible en 2002 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 et 17 en 2002. 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 a faiblement progressé en 2002, avec au total 6 cas de v-MCJ certains ou probables au 31 janvier 2003 contre 5 cas au 1^{er} février 2002 (19). 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.

Le rapport d'incidence entre les deux pays s'est peu modifié et il avoisine le rapport de 1 à 20 qui avait été considéré pour le facteur d'exposition alimentaire dans le rapport de décembre 2000, ce qui tend à confirmer cette estimation. 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. Le rapport de décembre 2000 s'était notamment basé sur la consommation en France de produits bovins britanniques contaminés pour estimer le nombre de personnes susceptibles de développer la v-MCJ et le risque théorique présenté par les produits sanguins.

Chacun des cas signalés respectivement aux Etats-Unis (20) et au Canada (21) en 2002 concerne des patients qui ont longtemps résidé ou séjourné au Royaume-Uni. Ces 2 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 (22). Il semble s'inscrire dans un contexte analogue à celui des cas français.

L'incidence des cas de MCJ sporadique a apparemment augmentée de manière sensible en Suisse en 2001 et cette augmentation s'est poursuivie en 2002 (23). Cela va de pair avec une incidence déjà élevée de la MCJ sporadique en Suisse (24). Parmi les hypothèses évoquées, l'existence de cas de v-MCJ étiquetés comme étant des MCJ sporadiques a été avancée. Il pourrait s'agir d'une forme particulière de la v-MCJ, d'expression clinique très proche de la MCJ sporadique chez le sujet assez âgé (voir aussi §1). Cependant, aucun argument ne valide cette hypothèse et, notamment, aucune observation de cette nature n'a été constatée au Royaume-Uni. L'évolution observée de l'incidence résulterait plus probablement d'une amélioration du diagnostic et de la déclaration des cas de MCJ sporadique en Suisse, et les faibles effectifs amplifieraient les variations observées d'une année sur l'autre. Une augmentation de l'incidence de la MCJ sporadique liée à l'amélioration de la déclaration des cas a été constatée pour d'autres pays (25). Aussi, il n'est pas identifié de sur-risque par l'utilisation de médicaments dérivés du sang qui seraient issus de plasmas collectés en Suisse.

Les caractéristiques majeures des cas de v-MCJ sont stables: adultes jeunes (âge moyen 30 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 très jeunes. L'hypothèse selon laquelle la durée d'incubation pourrait être plus longue chez les personnes 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, a identifié jusqu'à présent uniquement des sujets 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 dus à l'administration d'hormone de croissance extractive, ainsi que dans le Kuru, et qui pourrait modifier les projections actuelles du nombre de cas. Toutefois, ces cas devraient être moins nombreux.

Une étude a mis en évidence l'influence de l'expression du gène codant pour la protéine sur la durée d'incubation de la maladie chez des souris transgéniques. L'altération de l'expression du gène PRNP pourrait être un facteur de susceptibilité individuelle à la MCJ (26).

Il a par ailleurs été postulé que la susceptibilité génétique ne reposerait pas uniquement sur le génotype Met-Met au codon 129 du gène de la PrP, mais aussi sur un marqueur du système HLA. Cette susceptibilité combinée (génotype \neq HLA) pourrait en partie expliquer que seule une fraction très faible de la population de génotype Met-Met et supposée avoir été exposée par voie alimentaire ait développé la v-MCJ. Toutefois, des études récentes ne confirment pas les résultats des travaux initiaux (27,28).

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 par les réseaux d'hémovigilance et de pharmacovigilance. Pour ce qui est des receveurs britanniques de produits sanguins issus de donneurs qui ont développé ultérieurement une v-MCJ, aucun cas de transmission de la v-MCJ n'a été déclaré jusqu'à présent. Le nombre d'années écoulées depuis la transfusion chez ces receveurs est cependant encore trop court par rapport à la durée supposée d'incubation de la v-MCJ pour en tirer une conclusion (29).

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

Les plus récentes estimations sur le nombre de cas attendus dans les prochaines années sont plus précises que la modélisation de Ghani et al. (*Nature*, 2000) et elles vont dans le sens des hypothèses les moins pessimistes de cette modélisation. Elles estiment la distribution de la durée d'incubation de la maladie à partir des cas de v-MCJ observés entre 1995 et 2001 et non sur la base de scénarios théoriques. Pour mémoire, d'après les derniers modèles développés par Huillard d'Aignaux et al. et par Valleron et al., l'estimation moyenne du nombre de cas de v-MCJ au Royaume-Uni serait de l'ordre de 200 à 300 cas, avec un intervalle de confiance à 95% dont la limite supérieure varie entre 400 et 2000 cas selon le modèle. La durée moyenne d'incubation serait d'environ 15 ans. Il se confirme donc des discussions les plus récentes que le nombre de cas attendus est revu à la baisse (30,31,32,33,34,35). Il est rappelé que ce sont les hypothèses les moins pessimistes qui avaient été considérées comme les plus réalistes dans le rapport de décembre 2000 et prises en compte pour effectuer l'analyse de risque. La diminution du nombre de décès au Royaume-Uni pendant les deux dernières années consécutives (2001 et 2002) est en accord avec l'une des conclusions des dernières modélisations qui situaient le pic de l'épidémie de la v-MCJ aux alentours de l'année 2000.

L'effectif est trop faible en France pour se prononcer sur un éventuel décalage du pic de la courbe épidémique.

En conclusion, les données épidémiologiques ne conduisent pas à réviser les conclusions des rapports antérieurs.

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 est désormais difficile de dresser un état des lieux du développement des tests de dépistage de la v-MCJ chez l'homme compte tenu des enjeux industriels, en particulier pour les tests susceptibles d'être utilisables en routine.

La méthode d'amplification de la PrP^{res} en présence de PrP^c, proposée par Soto et al (36), a été de nouveau reproduite dans d'autres laboratoires. Aussi, ce travail continue d'être potentiellement intéressant pour le développement d'un test de dépistage. Il est rappelé que cette méthode pourrait être proposée, en étape préliminaire de préparation de l'échantillon, pour amplifier de faibles quantités de PrP^{res} présentes dans les échantillons à analyser. Cette méthode doit donc être combinée à un test de détection.

L'existence dans l'urine d'une forme de PrP résistante à la protéinase K mais de poids moléculaire différent de la PrP^{SC}, dénommée «UPrP^{SC}», mise en évidence par le travail de Gabizon et al (37), a été confirmée. La signification physiopathologique de la «UPrP^{SC}» n'est toujours pas connue. Il est rappelé que s'il s'avérait que cette forme de PrP apparaissait spécifiquement au cours de la période d'incubation de certaines formes de MCJ, cela pourrait permettre le développement d'un test de dépistage effectué sur les urines.

Aucune donnée nouvelle n'a été publiée depuis l'actualisation du rapport en février 2002 sur les autres méthodes déjà connues ou sur de nouvelles voies de recherche.

En conclusion, la recherche progresse vers la mise au point de tests de dépistage mais sans que l'on puisse dire si elle va aboutir à la mise au point de tests validés (et notamment en terme de valeur prédictive positive ou négative) et effectivement applicables en routine chez l'homme.

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

4 - Méthodes d'élimination et d'inactivation

4.1 Méthodes d'élimination/inactivation pour les MDS

En ce qui concerne les méthodes d'élimination de l'agent de la v-MCJ dans les procédés de préparation des MDS, les études référencées ne fournissent pas d'éléments nouveaux (38,39,40). Elles apportent des données ponctuelles sur les étapes de filtration et de précipitation en confirmant leur contribution à l'élimination des agents d'ESST. Ces publications rappellent également l'influence des conditions opératoires des études de validation par surcharge sur les résultats obtenus, en particulier la nature du modèle utilisé. Les résultats comparatifs obtenus sur différents modèles ne remettent pas en cause la validité supposée des modèles les plus fréquemment utilisés dans les études antérieurement publiées.

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, traitement par l'urée) sont incompatibles avec la fragilité et la stabilité relative des protéines extraites du sang. L'irradiation gamma à une dose de 50 kGy, beaucoup moins susceptible d'entraîner une dégradation des protéines, a été étudiée pour l'albumine; l'altération de l'albumine a été limitée mais l'inactivation du modèle d'agent d'ESST utilisé est faible (41).

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

4.2 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. Les données expérimentales les plus récentes confirment la répartition préférentielle de l'infectiosité dans les leucocytes, mais à un niveau possiblement moindre que précédemment rapporté, de l'ordre de 50% (voir §1.1). Par mesure de précaution, cela pourrait conduire à attribuer à la leucoréduction une capacité d'élimination de l'agent de la v-MCJ d'un-demi log au lieu d'un log. Cette correction d'un-demi log n'entraîne cependant pas de modification significative pour le calcul de la charge infectieuse résiduelle théorique des produits sanguins. De plus, il convient de noter que ces mêmes études expérimentales ont revu à la baisse la charge infectieuse du sang total. Aussi, les experts considèrent que le calcul global effectué dans le rapport de décembre 2000 reste valide.

Aussi, bien qu'il n'y ait pas de position européenne harmonisée et même si certains auteurs discutent du bénéfice de cette mesure (42), les experts maintiennent que la leucoréduction soit potentiellement intéressante.

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

bénéfice potentiel apporté par la leucoréduction. De plus, des données récentes obtenues avec le matériel utilisé au Royaume-Uni ne semblent pas montrer de lyse cellulaire significative (43).

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

5 - Mesures mises en place en France depuis décembre 2000

Les mesures suivantes ont été mises en place suite aux recommandations du rapport de décembre 2000. Pour l'essentiel, ces mesures étaient déjà en place lors de l'actualisation du rapport, en février 2002. 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).

- 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 (voir aussi §7). 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.

- 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 réduit 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 § 4.2).

La généralisation de la leucoréduction du plasma (PFC sécurisé, PFC pour préparation de PVA, PFC pour préparation de PCS, PPF) est effective depuis le 15 avril 2001, avec une limite, 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, ce contenu doit être respecté au minimum dans 95% de la production.

- 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.

Cette norme est en cours de traduction par voie réglementaire à la date du présent rapport.

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.

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

- Révision des recommandations sur l'utilisation des PSL :

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

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

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

- Amélioration des procédés de préparation des MDS du LFB :

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

Pour les Immunoglobulines polyvalentes IV (TEGELINE), le produit nanofiltré 75+35 nm est mis à disposition depuis février 2002. Il est rappelé que la démonstration de l'efficacité d'élimination des ATNC par ce type de filtration (75+35 nm) n'a cependant pas été apportée dans le dossier d'A.M.M., et les résultats obtenus pour certaines familles virales (et notamment les virus de petite taille) suggèrent une efficacité limitée vis-à-vis des ATNC.

- Mise à disposition de MDS importés :

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

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.

- Information des prescripteurs, des patients et des donneurs :

L'actualisation des données du rapport du groupe d'experts de décembre 2000, sous forme d'un rapport daté de février 2002, a été mis sur le site de l'Afssaps.

6 - Médicaments d'extraction urinaire

L'existence d'une forme de PrP résistante à la protéinase K mais de poids moléculaire différent de la PrP^{SC}, dénommée «UPrP^{SC}» et retrouvée chez l'animal et chez l'homme atteints d'ESST, notamment chez des sujets atteints de formes familiales de MCJ, a été confirmée depuis la publication initiale (37). La signification physiopathologique, l'origine et l'infectiosité potentielle de cette «UPrP^{SC}» ne sont toujours pas connues. Pour les produits sanguins, l'existence de l'«UPrP^{SC}» dans les urines ne permet pas d'étayer la présence de PrP^{SC} dans le sang, que ce soit dans les formes classiques de MCJ ou la v-MCJ. Elle apporte en revanche une possible voie de recherche pour la mise au point d'un test de dépistage utilisable en routine.

Pour les médicaments d'extraction urinaire, gonadotrophines et urokinases, l'existence de la «UPrP^{SC}» 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) (44,45). 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^{SC}» est présente dans l'urine. Dans l'hypothèse de l'existence effective de la «UPrP^{SC}» 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.

7 – Position européenne actualisée, émise par l’EMEA en 2002

La position européenne, qui avait été émise par l’EMEA en 1998, a fait l’objet d’une actualisation par cette instance en 2002 (46). Elle porte sur les MDS et sur les médicaments d’origine urinaire. Pour l’essentiel, les recommandations et les conclusions sont restées inchangées. Pour information, les principaux éléments peuvent en être succinctement rappelés:

- il n’y a pas de justification à rappeler les MDS issus du sang d’un donneur diagnostiqué ultérieurement pour une MCJ sporadique, familiale ou iatrogène.
- l’agent de la v-MCJ présente une distribution tissulaire périphérique plus large et un niveau d’infectiosité plus élevé que l’agent de la MCJ sporadique; la présence d’une éventuelle infectiosité dans le sang n’est pas connue. Aussi, l’approche de précaution doit être poursuivie.
- les procédés de préparation des MDS devraient réduire l’infectiosité si elle était présente dans le plasma de départ. Les fabricants doivent analyser la capacité d’élimination de l’agent de la v-MCJ pour chacun de leurs procédés de préparation.
- le séjour au Royaume-Uni est un facteur de risque reconnu pour la v-MCJ, ce qui justifie de recommander l’exclusion des donneurs qui ont séjourné pendant une période cumulée d’1 an ou plus au Royaume-Uni entre 1980 et 1996; chaque pays doit déterminer la durée de cette période en fonction de ses spécificités.
- il est recommandé, par mesure de précaution, de rappeler les MDS issus du sang d’un donneur diagnostiqué ultérieurement pour une v-MCJ.
- pour éviter des rappels de lots massifs de médicaments consécutifs à la mesure de précaution précédente, il est recommandé d’utiliser de l’albumine excipient en provenance de pays qui exposent à la probabilité la plus faible possible de diagnostic ultérieur au don d’une v-MCJ chez un donneur.
- pour les médicaments d’extraction urinaire, il n’y a pas de mesures préconisées d’exclusion des donneurs tant que la présence d’une infectiosité dans les urines n’est pas établie.

Ces recommandations et ces conclusions rejoignent donc celles du rapport de décembre 2000 et de ses actualisations.

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 n’apportent aucun élément scientifique nouveau ni aucun argument de nature à modifier les conclusions initiales (1).

Il n’y a pas, à ce jour, de données nouvelles sur la physiopathologie de la v-MCJ, sur les modes de transmission, sur la répartition et le niveau de l’infectiosité dans les différents tissus et sur

l'estimation d'une éventuelle charge infectieuse dans le sang. De ce fait, la possibilité de transmission de la maladie par le sang reste également une hypothèse. De plus, aucun élément nouveau ne permet d'affirmer que le niveau de risque considéré dans le rapport de décembre 2000 soit modifié.

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

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

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.

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

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

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

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

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

Enfin, la veille scientifique doit être poursuivie. Il convient notamment de suivre une éventuelle apparition de la v-MCJ chez des sujets génotypés Val-Val ou Met-Val au codon 129 du gène de la PrP. Il convient également de surveiller les développements éventuels relatifs à la présence d'une forme de PrP résistante dans les urines. En l'attente, il n'y a pas lieu d'anticiper une réévaluation de la sécurité des médicaments extraits de l'urine humaine au regard du risque de transmission des agents de la MCJ et de la v-MCJ.

❖ ❖ ❖ 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 - 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

4 - 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

5 - 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

6 - 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

7 - 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

8 – Asante EA, Linehan JM, Desbrulais M, Joiner S, Gowland I, Wood AL, Welch J, Hill AF, Lloyd SE, Wadsworth JDF, Collinge J. BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein. *The EMBO Journal* 2002; 21: 6358-6366.

9 – Andrews NJ, Farrington CP, Ward HJT, Cousens SN, Smith PG, Molesworth AM, Knight RSG, Ironside JW, Will RG. Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *The Lancet* 2003; 361: 751-752

10 – Holada K, Vostal JG, Theisen PW, MacAuley C, Gregori L, Rohwer RG. Scrapie infectivity in hamster blood is not associated with platelets. *Journal of Virology* 2002; 76: 4649-4650

11 – Head MW, Northcott V, Rennison K, Ritchie D, McCardle L, Bunn TJR, McLennan NF, Ironside JW, Tullo AB, Bonshek RE. Prion protein accumulation in eyes of patients with sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2003; 44: 342-346

12 – 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

13 – Zanusso G, Ferrari S, Cardone F, Zampieri P, Gelati M, Fiorini M, Farinazzo A, Gardiman M, Cavallaro T, Bentivoglio M, Righetti PG, Pocchiari M, Rizzuto N, Monaco S. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Eng J Med* 2003; 348: 711-719

14 - 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

15 - Ferguson NM, Ghani AC, Donnelly CA, Hagensars TJ, Anderson RM. Estimating the human health risk from possible infection of the British sheep flock. *Nature* 2002 ; 415 :420-424

16 - Nombre de cas d'ESB signalés dans le monde et au Royaume-Uni

OIE

Dernières mises à jour : 21 mars 2003 (monde), 21 novembre 2002 (Royaume-Uni)

Incidences annuelles (dernières mises à jour) : 17 mars 2003 (monde), 3 juillet 2002 (Royaume-Uni)

17 – L'ESB en France – Synthèse sur l'évolution de l'épizootie à partir des données disponibles au 1^{er} janvier 2003. Afssa, février 2003

18 - Monthly Creutzfeldt-Jakob disease statistics (UK)

UK Department of Health

Last updated : 3 mars 2003

19 - Nombre de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (France)

InVS

Dernière mise à jour : 6 mars 2003

20 – Probable variant Creutzfeldt-Jakob disease in a U.S. resident – Florida, 2002

MMWR 18 octobre 2002, Vol.51, n°41, 927-929

21 – Sécurité du sang et variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (variante de la MCJ)

Santé Canada/Health Canada - 8 août 2002 – www.hc-sc.gc.ca

22 - La Bella V, Collinge J, Pocchiari M, Piccoli F. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an Italian woman. *The Lancet* 2002, 360 :997-998

23 - Glatzel M, Rogivue C, Ghani A, Streffer JR, Amsler L, Aguzzi A. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *The Lancet* 2002, 360 :139141

24 - The European and allied countries collaborative study group of CJD (EUROCJD) – www.eurocjd.ed.ac.uk – 21 mars 2003

25 – Collins S, Boyd A, Lee JS, Lewis V, Fletcher A, McLean CA, Law M, Kaldor J, Smith MJ, Masters CL. Creutzfeldt-Jakob disease in Australia 1970-1999. *Neurology* 2002; 59: 1365-1371

26 – McCormack JE, Bayutt HN, Everington D, Will RG, Ironside JW, Manson JC. PRNP contains both iatronic and upstream regulatory regions that may influence susceptibility to CJD. *Gene* 2002; 288:139-146

27 – Pepys MB, Bybee A, Booth DR, Bishop MT, Will RG, Little AM, Prokupek B, Madrigal JA. MHC typing in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet* 2003; 361:487-489

28 – Laplanche JL, Lepage V, Peoc'h K, Delasnerie-Lauprêtre, Charron D. HLA in French patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet* 2003; 361:531-532

29 – Hewitt P, Llewelyn C, Will R. Follow up of donations from patients with vCJD. *Vox Sanguinis* 2002; 83 suppl.2: 1

30 - Alperovitch A, Will RG. Predicting the size of the vCJD epidemic in France. *CR Acad Sci III* 2002 ; 325 : 33-36

31 - Alperovitch A, Huillard d'Aignaux J. Epidémie de nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob au Royaume-Uni: anatomie et physiologie des modèles prédictifs. *Médecine Sciences* 2002; 18:1081-1088

32 - Knight R. Epidemiology of variant CJD. *Dev Biol (Basel)* 2002 ; 108 :87-92

33 - Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, Anderson RM. The transmission dynamics of BSE and vCJD. *C R Acad Sci III* 2002 ; 325 :37-47

34 - Donnelly CA, Ferguson NM, Ghani AC, Anderson RM. Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infection levels. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2002 ; 269 :2179-2190

35 - Donnelly CA. BSE in France : epidemiological analysis and predictions. *C R Biol* 2002 ; 325 :793-803

36 - Saborio PG, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001 ; 411 : 810-813.

37 - 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.

- 38** - Reichl HE, Foster PR, Welch AG, Li Q, MacGregor IR, Somerville RA, Fernie K, Steele PJ, Taylor DM. **Studies on the removal of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent by processes used in the manufacture of human immunoglobulin.** *Vox Sanguinis* 2002 ; 83 :137-145
- 39** - Stenland CJ, Lee DC, Brown P, Petteway SR, Rubenstein R. **Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma.** *Transfusion* 2002 ; 42 : 1497-1500
- 40** - Vey M , Baron H, Weimer T, Groner A. **Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification.** *Biologicals* 2002 ; 30 :187
- 41** - Miekka SI, Fornig RY, Rohwer RG, MacAuley C, Stafford RE, Flack SL, MacPhee M, Kent RS, Drohan WN. **Inactivation of viral and prion pathogens by γ -irradiation under conditions that maintain the integrity of human albumin.** *Vox Sanguinis* 2003; 84: 36-44
- 42** - Karger R, Kretschmer V. **InLine filtration.** *Transfus Apheresis Sci* 2002 ; 27 :137-152
- 43** – Krailadsiri P, Seghatchian J, Drummond O, MacGregor I, Hockley D, Perrin R, Spring F, Smith K, Williamson L, Turner M, Anstee D, Prowse C. **Do leucodepletion (LD) methods cause cellular fragmentation or prion protein release ?** *Vox Sanguinis* 2002; 83 suppl.2: 16-17
- 44** - Reichl H, Balen A, Jansen CA. **Prion transmission in blood and urine : what are the implications for recombinant and urinary-derived gonadotrophins.** *Hum Reprod* 2002 ; 17 :2501-2508.
- 45** - Matorras R, Rodriguez-Escudero FJ. **The use of urinary gonadotrophins should be discouraged ;** Crosigani PG. **Risk of infection is not the main problem ;** Balen A. **Is there a risk of prion disease after the administration of urinary-derived gonadotrophins ? ;** Dyer SJ. **The conflict between effective and affordable health care – a perspective from the developing world. Debate :Bye-bye urinary gonadotrophins ?** *Hum Reprod* 2002 ; 17 :1675-1683
- 46** - CPMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products
EMA/CPMP/BWP/2879/02 20 February 2003



Lexique

ATNC:

Agents transmissibles non conventionnels

ESB :

Encéphalopathie Spongiforme Bovine

ESST :

Encéphalopathie Subaiguës Spongiformes Transmissibles

GSS :
Syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

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

MDS :
Médicaments dérivés du Sang

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

PCS :
Plasma Cryodesséché Sécurisé

PFC :
Plasma Frais Congelé

PPF :
Plasma Pour Fractionnement

PrP^{SC} :
Forme anormale de la protéine naturelle PrP

PVA :
Plasma Viro-Atténué

PSL :
Produits Sanguins Labiles

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



Annexe

Actualisation des données chiffrées figurant dans les rapports du 11 décembre 2000 et de février 2002

Nombre de cas d'ESB :

- Royaume-Uni (au 21/11/2002) : 182 802 cas cumulés (*181 368 cas en novembre 2001 et 179*

256 cas en octobre 2000) avec 755 cas rapportés pour l'année 2002 au 30/09/2002 (1202 cas pour l'année 2001 et 1443 cas pour l'année 2000).

- France (au 21/03/2003) : 239 cas pour l'année 2002 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 (274 cas au total pour l'année 2001 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; 161 cas au total pour l'année 2000).

Nombre de cas de la v-MCJ :

- Royaume-Uni (au 03/03/2003) : 132 cas cumulés certains ou probables (114 cas cumulés en 2001 et 85 cas cumulés en novembre 2000), avec 17 cas pour l'année 2002 et 1 cas au 3/02/2003 pour l'année 2003 (20 cas pour l'année 2001 et 28 cas pour l'année 2000). Ils comprennent 1 cas déclaré à Hong-Kong.
- France (au 06/03/2003) : 6 cas cumulés certains ou probables (5 cas cumulés en février 2002 et 3 cas cumulés en novembre 2000).
- Autre pays: 1 cas en Italie, 1 cas en République d'Irlande, 1 cas aux Etats-Unis, 1 cas au Canada (ces trois derniers cas sont à raccorder aux cas britanniques).