

Numéro unique de document : GT112017023

Date document : 15.06.2017

Direction : Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique et Biologique et Sécurité Virale et Non-Clinique

Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

GT 11 SECURITE VIRALE – N° 2017- 02
Séance du Mercredi 14 Juin 2017 de 14h à 18h
Salle 014

| Nom des participants | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur) | Présent | Absent /excusé | Copie |
|------------------------------|--|-------------------------------------|---|-------|
| Olivier ANDROLETTI | Membre du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Jean-Thierry AUBIN | Membre du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Vincent BERINGUE | Membre du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Jean-Philippe BRANDEL | Expert auditionné | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Blanche DEBAECKER | Membre auditionné | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Chantal FINANCE | Membre du GT | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusée | |
| Stéphane HAIK | Expert auditionné | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE | Membre du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Syria LAPERCHE | Membre du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Alain LE FAOU | Membre du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Alexandra MAILLES | Expert auditionné | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Michel MONSELLIER | Membre auditionné | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Christopher PAYAN | Membre du GT | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusé | |
| Josiane PILLONEL | Expert auditionné | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pierre POTHIER | Membre du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Murielle ANDRE | Evaluateur scientifique CTROL | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusée | |
| Frédéric BEAULIEUX | Evaluateur sécurité Virale | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Guillaume BELLARD | Evaluateur sécurité Virale | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Lotfi BOUDALI | Directeur ONCOH | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Natacha CHARLIER-BRET | Evaluateur Pharmacopée | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusée | |
| Xavier CHENIVESSE | Evaluateur scientifique CTROL | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusé | |
| Nathalie DELESALLE | Evaluateur scientifique CTROL | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Jehanara KORIMBOCUS | Evaluateur scientifique CTROL | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusée | |
| Valérie LIEVRE | Evaluateur scientifique CTROL | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusée | |
| Sylvie MORGEAUX | Evaluateur scientifique CTROL | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusée | |
| Wahiba OUALIKENE-GONIN | Référent sécurité virale / Modérateur du GT | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Jean-Claude OURLIN | Evaluateur scientifique CTROL | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusé | |
| Maëva ROBIN | Evaluateur sécurité virale | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Valérie RIDOUX | Evaluateur scientifique CTROL | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> Excusée | |
| Isabelle SAINTE-MARIE | Chef de pôle Hémovigilance, PSL, TC Radiopharmaceutiques | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Imad SANDID | Evaluateur Hémovigilance | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

| Points | Sujets abordés | Initiales évaluateur | Action : <i>mentionner pour audition, information, adoption ou discussion</i> | Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non | Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non |
|------------|---|----------------------|--|---|--|
| 1. | Introduction | | | | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | WO | Pour adoption | | |
| 1.2 | Adoption du CR du GT 11 sécurité virale N°2017-01 | WO | Pour adoption | | |
| 2. | Dossiers thématiques | | | | |
| 2.1 | vMCJ – Examen de la contre-indication au don de sang des personnes transfusées | WO | Pour discussion | Non | Non |
| 2.1.1 | Historique : Origine de la contre-indication | IS | | | |
| 2.1.2 | Epidémiologie vMCJ | IS/WO | | | |
| 2.1.3 | Summary results of the third national survey of abnormal prion prevalence in archived appendix specimens: Infection report, Volume 10 Number 26 Published on: 12 August 2016 | WO | | | |
| 2.1.4 | Audition représentants des associations : - Union Nationale des Associations de Donneurs de Sang Bénévoles de La Poste et d'Orange - Association française des hémophiles | MM BD | | | |
| 3. | Dossiers Produits – Substances (National) | | | | |
| 3.1 | Menopur | GB | Pour discussion | Non | Oui |
| 4. | Dossiers Produits – Substances (Europe) | | | | |
| 4.1 | | | | | |
| 5. | Tour de Table | | | | |

| Déroulement de la séance | |
|---|---|
| Nom du dossier | vMCJ – Examen de la contre-indication au don de sang des personnes transfusées |
| Dossier thématique | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |
| Numéro de dossier NL | |
| Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM> | |
| Horaire de passage | |

Début de la séance : 14h

Entrée des représentants des associations/experts audités : 14h20

Sortie des représentants des associations/experts audités : 15h45 avant discussion/avis

| Nom, Prénom | Nature des conflits d'intérêts | Motifs de l'audition | Traitement en séance |
|-----------------------|---|--|---|
| Jean-Philippe BRANDEL | Aucun | Expertise MCJ | Personnes auditées Sortie <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI complétée avant la séance <input checked="" type="checkbox"/> |
| Blanche DEBAECKER | Directrice de l'association française des hémophiles | Association française des hémophiles | |
| Stéphane HAIK | Aucun | Expertise MCJ | |
| Alexandra MAILLES | Aucun | Expert épidémiologie des donneurs de sang/ MCJ | |
| Michel MONSELLIER | Président de la Fédération Nationale des associations de donneurs de sang bénévoles de la Poste et d'Orange | Associations de donneurs de sang bénévoles de la Poste et d'Orange | |
| Josiane PILLONEL | Aucun | Expert épidémiologie des donneurs de sang | |

Entrée des experts / associations auditionnés : 14h20 / Sortie : 15h45 avant le débat et la conclusion

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance | | |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|---|--|--|
| | | | | | Si DPI > 1 an | Si niveau 1 | Si niveau 2 |
| | | | | | Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> | Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |

| Critères de passage | | |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques | | <input type="checkbox"/> |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier | | <input type="checkbox"/> |
| Impact majeur de santé publique | | <input checked="" type="checkbox"/> |

Références documentaires

Summary results of the third national survey of abnormal prion prevalence in archived appendix specimens
Volume 10 Number 26 Published on: 12 August 2016, Infection report.

Présentation du contexte et de la problématique

l'ANSM est saisie pour examiner l'ouverture éventuelle du don du sang aux anciens transfusés compte tenu des données disponibles, dont les résultats présentés dans une publication britannique récente (étude Appendix III) dans laquelle il est montré la présence de la protéine prion dans des appendices prélevés avant 1980 ainsi que dans des appendices prélevés chez des individus nés après 1995 provenant de patients non atteints de vMCJ dans une période en amont et en aval des bornes considérées épidémiques en Grande-Bretagne.

Question posée

La contre-indication au don de sang des personnes transfusées peut-elle évoluer au regard des données disponibles ?

| Votes | |
|---|---|
| Nombre de votants sur nombre global | |
| Nombre d'avis favorables | |
| Nombre d'avis défavorables | Néant |
| Nombre d'abstention | Néant |
| Avis relatif à la question posée | <p><u>I- INTRODUCTION</u></p> <p><u>I-1- Préambule :</u></p> <p>Le premier sujet du GTSV N°2017-02 a porté sur la contre-indication des transfusés au don de sang, datant de 1997. La possibilité d'une évolution éventuelle de cette contre-indication devait être examinée au regard des données récentes notamment en relation avec la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).</p> <p>Plus particulièrement, les données de différentes études rétrospectives conduites en Angleterre sur des appendices archivés ont été examinées. En effet, ces études ont été conduites dans le but de mieux connaître l'épidémiologie de la vMCJ. D'autres données récentes en relation avec le don de sang ont été également examinées.</p> <p>Pour cela, le groupe a pu passer en revue divers points de contexte, sous forme de trois présentations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historique : Origine de la contre-indication du don de sang aux transfusés ; - Données épidémiologiques sur la vMCJ ; - Résultats des études britanniques sur les appendices archivés, et essentiellement la dernière étude Appendix III qui concernait les appendices prélevés chez des sujets supposés n'avoir pas été exposés au risque alimentaire lors de la période d'épidémie d'ESB. <p>Dans ce cadre, des personnes intéressées ou experts du domaine ont été conviées à la réunion (voir ci-dessus). L'EFS avait également été convié, cependant, étant tous mobilisés sur cette journée (journée mondiale des donneurs de sang) personne n'a pu se libérer pour participer au GTSV.</p> <p>Les personnes invitées intéressées n'ont été présentes que pour le sujet les concernant, et elles n'ont pas participé à l'avis donné par le GT sur le sujet, ni au vote conformément au règlement des groupes de travail de l'ANSM.</p> <p><u>I-2- Contexte :</u></p> <p>La contre-indication définitive au don de sang pour les transfusés est une mesure qui est en place en France depuis 20 ans et il était nécessaire d'examiner si elle était toujours justifiée et en adéquation avec la sécurité infectieuse des produits issus du sang. En 2016, la DGS avait déjà saisi l'ANSM à ce sujet. L'ANSM avait indiqué qu'elle était favorable à l'ouverture aux candidats au don du sang des personnes transfusées avant 1980, considérant les données épidémiologiques de la vMCJ. L'ANSM avait par ailleurs indiqué qu'une analyse de risque plus détaillée par des experts du domaine était nécessaire avant de pouvoir envisager une ouverture plus large de manière à garantir un même niveau de sécurité.</p> <p>Un rapport anglais publié récemment (<i>Summary results of the third national survey of abnormal prion prevalence in archived appendix specimens: Infection report, Volume 10 Number 26 Published on: 12 August 2016</i>) relatif aux résultats de l'étude (Appendix III) est pris en compte dans la démarche d'analyse du risque susmentionnée. En effet, dans cette étude, il est montré la présence de protéine prion pathologique dans des appendices prélevés avant 1980 ainsi que dans des appendices prélevés chez des individus nés après 1995. Ces études donnent des informations concernant une potentielle infection chez des patients sur une période se situant en amont et en aval des bornes épidémiques définies jusqu'alors en Angleterre (avant le début connu de l'épidémie et après que des mesures de protection de la chaîne alimentaire aient été mises en place). L'ANSM a donc été saisie pour un nouvel avis suite à ces données nouvelles.</p> <p><u>I-3 Question /objectif :</u></p> <p>Un des objectifs de la réunion a été de faire un état des lieux des connaissances et des dernières données qui seraient de nature à potentiellement impacter la sécurité des produits sanguins issus du don de sang de personnes antérieurement transfusées. Le but était de prendre en compte tous les risques infectieux connus : virus, prions</p> |

Il s'agissait donc d'examiner les données nouvellement publiées et d'en discuter les résultats, ainsi que d'évaluer leur impact potentiel afin de définir, et de proposer si nécessaire, des mesures susceptibles de faire évoluer la contre-indication.

II- PRESENTATIONS :

Les diaporamas présentés sont joints en Annexe I. Seuls les éléments principaux sont résumés ici, pour la clarté et la compréhension des éléments discutés pendant la réunion du groupe.

II-1- Historique : Origine de la contre-indication (Imad SANDID, ANSM)

La Circulaire DGS/DH/AFS n°97/662 prise après avis du Comité de sécurité transfusionnelle rendu en février 1996 (mise en place le 30 septembre 1997) est présentée. Voici le résumé du rationnel de la contre-indication en vigueur actuellement :

"Malgré les progrès considérables réalisés en matière de sécurité transfusionnelle, il subsiste des risques liés à l'utilisation des produits sanguins labiles. Parmi les risques infectieux, certains sont bien connus, d'autres nouveaux ou hypothétiques, liés à la découverte de nouveaux agents infectieux. La persistance possible d'agents infectieux dans l'organisme humain de façon asymptomatique plusieurs dizaines d'années et l'hypothèse que la transmission d'individu à individu par voie sanguine pourrait contribuer au recyclage et à la sélection de souches pathogènes ont amené les autorités sanitaires à prendre une nouvelle mesure pour renforcer la sécurité transfusionnelle. Cette mesure est fondée sur le principe de précaution."

La mesure française d'exclusion permanente en cas d'antécédent de transfusion date de septembre 1997.

Cette mesure s'applique à tous les transfusés, mais elle vise essentiellement les transfusés ponctuels non-itératifs ; les transfusés itératifs ou polytransfusés sont naturellement exclus du don du fait de leurs pathologies, médications etc.

Cette mesure, dans le contexte des trois cas rapportés par les autorités de santé britanniques (*Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP) TSE Risk Assessment Subgroup Position Statement on occurrence of vCJD and prevalence of infection in the UK population*) de transmission de la vMCJ par du sang ou des produits de sang se révèle être une mesure efficace pour prévenir une éventuelle transmission secondaire interhumaine.

Au niveau européen, la directive 2004/33/CE mentionne dans son annexe III que la contre-indication est de 6 mois en cas d'antécédent de transfusion sanguine ; la période d'exclusion dans la directive ne prenant en compte que le risque de transmission virale (Exclusion pour 6 mois, ou pour 4 mois ou moins si le test de dépistage génomique viral pour l'hépatite C est négatif).

Etat des lieux dans les Etats membres

En mars 2004, la Commission européenne a adressé un questionnaire aux états membres pour faire un état des lieux des mesures concernant les contre-indications des personnes transfusées. Le 16 mars 2004, le Royaume Uni (RU) a mis en place une exclusion définitive des personnes transfusées au RU après le 1er janvier 1980.

Suite à cette décision du RU, l'ensemble des Etats membres (EM) ont mis en place une exclusion permanente des candidats au don de sang ayant un antécédent transfusionnel au RU.

Les autres pays qui ont mis en place une contre-indication permanente pour les transfusés sont l'Autriche, le Portugal, la France et le Luxembourg. Chypre n'a par contre mis en place aucune contre-indication. D'autres états ont mis en place des contre-indications partielles. En Espagne, la contre-indication n'est permanente que pour les personnes transfusées au RU. En Finlande, elle est de 4 mois pour les transfusés en Finlande et permanente pour les personnes transfusées en dehors des pays nordiques. En Roumanie est appliquée une contre-indication temporaire selon la Directive (2004/33/EC, Annexe III). En République Tchèque, la contre-indication est de 6 mois pour les personnes transfusées dans le pays et permanente pour les personnes transfusées ailleurs. Pour le Monténégro, c'est une contre-indication permanente pour toute personne transfusée en dehors du pays. En Allemagne, il n'y a qu'une contre-indication de 4 mois pour tout transfusé.

Etant donné qu'il s'agissait d'une simple enquête, il n'y avait aucun caractère contraignant pour y répondre. Ce qui est listé ci-dessus, correspond aux contributions des répondants à l'enquête.

Tous ceux qui n'ont pas répondu, ont l'obligation d'exclure au moins dans les mêmes termes de la directive, à savoir au moins 6 mois s'ils ne pratiquent pas le DGV VHC ou 4 mois ou moins si le DGV VHC est réalisé et son résultat est négatif.

La réglementation européenne permet aux EM d'être plus exigeants que les dispositions des directives. Elle n'autorise cependant pas les EM d'avoir des exigences inférieures à celles des directives.

Impact de la contre-indication

La perte des donneurs avait été estimée à 5 à 6 % ceci correspondant à 6 à 7% des dons la première année.

L'impact de l'exclusion définitive des personnes transfusées sur la perte de dons semble faible actuellement puisque les transfusés sont désormais exclus et ne se présentent plus au don

Sur la période 2012-2016 (23/10/2012 à 06/05/2016), le dispositif de déclaration en hémovigilance des informations post-dons (IPD) a permis de quantifier que 0,2% de donneurs étaient exclus chaque année en France suite à la découverte d'antécédent transfusionnel. Ce taux ne permet pas d'estimer le taux réel compte tenu de l'éventualité de l'auto-exclusion au don de sang des donneurs transfusés antérieurement.

En valeur absolue, sur la période d'étude, 752 donneurs (438 femmes, 314 hommes) ont été concernés par cette exclusion. Ils avaient effectué 5 346 dons avant leurs exclusions du don.

II-2- Epidémiologie vMCJ (Wahiba OUALIKENE-GONIN, ANSM)

Nombre de cas total :

Les données épidémiologiques mondiales jusqu'à aujourd'hui (juin 2017) sur le nombre de cas cliniques de la vMCJ montrent 231 cas.

- Au RU, 178 cas ont été rapportés à ce jour dont 3 cas secondaires dus à des transfusions de globules rouges venant de donneurs qui ont développé par la suite une vMCJ. Cependant, les concentrés de globules rouges n'étaient pas leuco-réduits (déleucocytés).

- La France est le deuxième pays le plus touché avec 27 cas de la vMCJ. Le premier des 27 cas de la vMCJ rapportés en France est décédé en 1996. Le dernier cas identifié est, lui, décédé en 2014.

- Les autres cas de la vMCJ se répartissent comme suit : 5 en Espagne, 4 en Irlande et aux USA, 3 aux Pays-Bas et en Italie, 2 au Portugal et au Canada et des cas uniques en Arabie Saoudite, au Japon et à Taiwan.

Deux des cas irlandais, 2 cas américains, 1 cas français, 1 cas canadien et le taiwanais ont passé plus de 6 mois au RU pendant la période 1980-1996 et ont probablement été infectés au RU. Le troisième et le quatrième cas américains, ainsi que le second cas canadien ont très probablement été infectés en dehors de l'Amérique du Nord.

Polymorphisme au codon 129 du gène de la protéine prion PRNP :

Tous les ces cas connus sont des homozygotes Met-Met au codon 129, à l'exception du dernier cas anglais décédé en 2016 qui est hétérozygote Met-Val.

Pics épidémiques :

- Le pic au RU a été en 2000 avec 28 cas (20 cas en 2001, 17 cas en 2002 et 18 cas en 2003)
- Le pic en France a été en 2005/2006 avec 6 cas pour chacune de ces années.

Les données épidémiologiques de la vMCJ par année et par pays montrent que :

- Le pic épidémique a été retardé de 4-5 ans en France par rapport au RU

- Les analyses des données montrent que l'incidence de la vMCJ au RU et internationalement est en déclin. Cependant, des cas isolés de la vMCJ ont été identifiés au RU et en Italie en 2016.

II-3- Les résultats des études britanniques sur les appendices III (Wahiba OUALIKENE-GONIN, ANSM)

Rappel de l'étude des appendices II : (BMJ. 2013 Oct 15;347:f5675. doi: 10.1136/bmj.f5675)

La Grande-Bretagne a procédé à une étude rétrospective à grande échelle sur des appendices archivés de la population exposée de façon certaine à l'ESB (années 1980 à 1995 incluses).

Sur 32 441 échantillons étudiés par immunohistochimie (IHC) pour la présence de protéine prion pathologique, 16 ont été trouvés positifs, ce qui correspond à une probabilité de 493 cas par million, avec un intervalle de confiance à 95% pour cette valeur d'au minimum 282 et au maximum 801 cas par million.

Ceci peut aussi être présenté comme approximativement une personne sur 2000 porteuse du prion de la vMCJ pendant la durée connue de l'épidémie.

L'étude du codon 129 a aussi été faite pour les positifs : 8 étaient homozygotes méthionine, 4 hétérozygotes méthionine – valine et 4 homozygotes valine.

Etude des appendices III: (Health Protection Report Vol.10 No.26-12 August 2016)

Le but de l'étude Appendix-III a été de vérifier la prévalence du prion en dehors des périodes connues de l'épidémie. Ceci a été fait en étudiant des appendices de personnes en dehors de la population considérée comme le plus à risque de développer une vMCJ suite à l'épizootie d'ESB par la chaîne alimentaire. Les concepteurs de l'étude supposaient que les résultats dans cette population seraient négatifs, pour les raisons suivantes :

- soit les appendices stockés ont été enlevés pendant des opérations chirurgicales effectuées avant 1980 (c'est à dire bien avant la période épidémique connue de l'ESB),
- soit les appendices provenaient de patients nés après le 1er janvier 1996 (après cette année, les mesures visant à éliminer l'ESB de la chaîne alimentaire étaient totalement en place).

Une accumulation de protéine prion anormale a été détectée par la technique IHC dans les cellules dendritiques folliculaires (lieu préférentiel d'accumulation des prions dans le tissu lymphoïde) de sept appendices sur 29 516 échantillons appropriés examinés en provenance de 44 hôpitaux de la plupart des régions d'Angleterre.

Deux des sept échantillons positifs provenaient des 14 692 appendices prélevés lors d'opérations effectuées de 1962 à 1979. Ces deux échantillons positifs provenaient de 5 865 appendices enlevés entre 1977 et 1979. Donc, concernant les appendices prélevés entre 1962 et 1979, les seuls trouvés positifs ont été prélevés à des périodes proches du début estimé de l'épizootie d'ESB. Les cinq autres échantillons positifs ont été trouvés dans les 14 824 appendices de sujets nés en 1996 ou plus tard et enlevés lors d'opérations chirurgicales entre 2000 à 2014. Par ailleurs, ces cinq personnes étaient dans le sous-groupe de 10 074 nés entre 1996 et 2000. Par conséquent, aucun des sept appendices positifs ne provenait de la période des opérations faites avant 1977 ou provenant de patients nés en 2001 ou plus tard.

La prévalence trouvée n'a pas été significativement différente pour les appendices prélevés entre 1962 et 1979, ni pour ceux venant de personnes nées après 1996 par rapport à l'étude initiale Appendix II.

Les deux cas trouvés entre 1977 et 1980 laissent penser que l'exposition a peut-être commencé un peu plus tôt que ce qui était connu avant cette étude.

Les cinq autres cas, survenus chez des personnes nées après la mise en place des mesures pour restreindre l'ESB posent aussi des questions pour cette période plus récente.

Considérant que la technique IHC utilisée pour la détection de la protéine prion anormale est hautement indicative de la présence de prions, plusieurs hypothèses pour tenter de comprendre ces résultats ont été évoquées :

- 1- Un bruit de fond de bas niveau qui expliquerait ce marquage et qui ne serait en fait pas relié à l'ESB (on n'en connaîtrait pas l'origine).
- 2- L'exposition humaine aurait commencé plutôt (fin des années 1970) et aurait continué à la fin des années 90 mais à un taux de circulation beaucoup plus faible que dans les années 1980.

En résumé, les données de l'enquête de l'Annexe III ne donnent pas une réponse claire à la question de savoir si les prions anormaux détectés par IHC dans la population britannique se limitent aux personnes exposées à l'épizootie ESB et diverses Interprétations sont possibles. Elle ne permet pas non plus d'exclure la possibilité de circulation de l'agent responsable de la vMCJ après la fin de l'épizootie d'ESB essentiellement chez les bovins.

III- AUDITION DES ASSOCIATIONS :

Deux associations ont été auditionnées car intéressées à différents titres par ce sujet.

- L'Association française des hémophiles (AFH)

Cette association était représentée par sa directrice qui a indiqué être prête à écouter les différents arguments et rationnels concernant une éventuelle modification de la contre-indication permanente du don de sang aux personnes transfusées. Elle a néanmoins appelé à la plus grande vigilance, compte tenu des éléments d'information en notre possession actuellement.

Elle a aussi cité un article récent qui a été publié en avril 2017 (*Emerging Infectious Diseases : Volume 23, Number 6-June 2017*) et qui rapporte 2 cas de la sMCJ chez des receveurs de multiples produits dérivés du sang.

Cette association a évoqué, par la voix de sa directrice, l'idée de faire des études préalables plus poussées et une analyse de risque précise et bien étayée sur le modèle de ce qui a été fait pour les hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles avec des hommes (HSH), et qui a conduit à une levée conditionnelle des restrictions.

- Fédération Nationale des associations de donateurs de sang bénévoles de la Poste et d'Orange

Cette association était représentée par son président. Il a principalement insisté sur le fait que le pourcentage donné dans la présentation de contexte pour les personnes concernées par la contre-indication (0,2%) ne reflétait pas la réalité, car il y a de nombreux donateurs potentiels qui s'auto-excluent et qui ne sont par conséquent pas quantifiés dans les études citées.

III-DISCUSSION :

La discussion s'est engagée d'abord sur les deux cas de la sMCJ chez des receveurs multiples de médicaments dérivés du sang (hémophiles), car ils ont été évoqués par l'AFH.

En effet, deux cas de la sMCJ ont été identifiés au RU chez des patients avec des antécédents de traitements prolongés des troubles de coagulation, l'un avec l'hémophilie B et l'autre avec la maladie de von Willebrand. Cependant, il a été précisé que le lien de cause à effet entre les traitements avec des produits du plasma et le développement de la sMCJ n'a pas été établi et la détection de ces cas pourrait résulter plus de la surveillance renforcée de la MCJ dans des grandes populations, que d'un lien de cause à effet entre les traitements et la maladie.

Dans les éléments de contexte récents à prendre en compte pour guider la prise de décision, les éléments récents prépondérants découlaient des études rétrospectives britanniques sur tissus archivés après des opérations chirurgicales suite à des appendicites. Ces études ont donc été présentées et discutées. Ce sont les études Appendix II et III.

→Etudes prospectives britanniques sur appendices :

Un des éléments qui pose immédiatement question est la technique IHC utilisée pour la détection du variant. On est forcé de prendre en compte la spécificité de la technique et on pourrait se demander si le marquage IHC trouvé dans ces études est nécessairement lié à la vMCJ. Cependant, l'aspect de ce marquage semble très distinctif : il est similaire à celui généralement constaté dans les cas de la vMCJ (avant et après l'apparition des symptômes cliniques) et n'est pas trouvé dans d'autres conditions telles que la sMCJ. Lorsque les échantillons sont réputés avoir été testés positifs par la technique IHC, les experts considèrent ce marquage comme spécifique de la protéine prion anormale qui n'a été observée chez l'homme que dans les cas de la vMCJ.

En faisant l'hypothèse qu'un résultat IHC positif de l'appendice signifie sans ambiguïté que l'individu est porteur de l'agent de la vMCJ, les résultats de l'étude Appendix III signifient qu'en Grande Bretagne :

- des personnes ont été contaminées par cet agent avant la date (1980) qui était considérée comme marquant le début de l'épizootie ESB ;
- des personnes ont continué à être exposées à l'agent de l'ESB après la mise en œuvre des mesures de protection (considérées comme efficaces) de la chaîne alimentaire (1996).

La France n'a mené aucune étude prospective ou rétrospective permettant d'établir la prévalence des porteurs de la vMCJ dans sa population. Cette absence de données limite fortement la pertinence des analyses en matière de risque de transmission iatrogène pouvant être menées pour cette maladie. Cependant, il est généralement admis que les risques d'exposition à l'agent de l'ESB étaient environ 10 fois moins élevés qu'au RU et la prévalence des personnes en incubation de la vMCJ pourrait atteindre 1/20 000 personnes.

Sur un plan pratique cette absence d'étude en France s'explique par :

- Le nombre d'échantillons qu'il serait nécessaire d'inclure pour évaluer avec une précision suffisante la prévalence ;
- L'absence de banque/archive centralisée des pièces d'appendicectomie.

→ Epidémiologie vMCJ et ESB :

Les éléments d'épidémiologie de la vMCJ et de l'ESB (maladie animale) sont aussi à prendre en compte. L'analyse des données chiffrées montre que l'incidence de la vCJD au RU et internationalement est en déclin. Cependant, des cas de vMCJ ont été identifiés et rapportés au RU et en Italie en 2016.

La même année, un cas isolé d'ESB a été détecté dans les Ardennes françaises. L'origine de cette contamination demeure indéterminée.

→ Durée d'incubation

La durée d'incubation est un des éléments clef à prendre en compte. En effet, la protection de la chaîne alimentaire, considérée efficace, au RU date de plus de 20 ans. La connaissance des durées d'incubation moyenne et maximale de la vMCJ chez les personnes exposées par voie alimentaire est un élément central pour toute évaluation de la prévalence des porteurs de l'agent dans la population.

La durée d'incubation de la vMCJ fait encore l'objet de nombreuses controverses. Les études initiales suggéraient des durées de l'ordre de 10 à 20 ans (17 ans dans l'étude de Valleron et coll en 2001).

Toutefois différents éléments suggèrent que cette estimation pourrait être inexacte :

- L'épidémie de Kuru liée à des rites funéraires anthropophages montre que les périodes d'incubation de maladies à prion chez l'homme peuvent excéder 50 ans après contamination par voie orale.
- La modélisation expérimentale de la physiopathologie de l'ESB chez la souris transgénique humanisée montre un portage asymptomatique dans le tissu lymphoïde durant toute la durée de vie de l'animal.
- Les études britanniques sur appendices « Appendix » confortent la possibilité d'un portage asymptomatique supérieur à 36 ans chez des personnes porteuses du vMCJ.

→ Leuco-réduction

La possibilité de présence d'une fraction significative de l'infectiosité sanguine dans les leucocytes a abouti à recommander la déleucocytation (leuco-réduction) de l'ensemble des PSL préparés en France (à partir de 1998 pour les PSL cellulaires et à partir de 2001 pour le plasma). Des mesures similaires ont été adoptées au RU (à partir de 2000).

Trois cas de transmission de l'agent de la vMCJ par transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) et un cas de transmission possiblement lié à l'utilisation de facteur VIII ont été identifiés entre 2003 et 2008 en Grande-Bretagne. Tous les produits incriminés ont été préparés à partir de dons de sang issus de personnes en incubation de la maladie ayant effectivement développé plus tard la maladie. Les produits sanguins incriminés ont été produits avant l'instauration des mesures de leuco-réduction.

L'absence de nouveau cas de la vMCJ lié à l'utilisation de PSL depuis l'instauration des mesures de leuco-réduction plaide en faveur de l'efficacité de ces mesures dans la prévention des risques de transmission de la vMCJ par les PSL.

Toutefois il demeure impossible à ce stade d'affirmer que la leuco-réduction permet de se prémunir de manière absolue contre les risques de transmission de la vMCJ par les PSL.

En effet :

- Une partie de l'infectiosité sanguine dans la vMCJ n'est selon toute vraisemblance pas associée aux leucocytes.
- Des travaux menés dans des modèles animaux ont permis d'établir que **10⁵ leucocytes** suffisent à transmettre une maladie à prion par voie transfusionnelle (limite de leuco-réduction : 10⁶ par unité de CGR).

→ Pic d'exposition

Sur la base des données épidémiologiques relatives aux cas de la vMCJ survenus en France et au RU, on considère classiquement que le pic d'exposition de la population française se situe 4 à 5 ans après celui de la population Britannique. Si l'on transpose ce décalage au début supposé de la période d'exposition à l'agent de l'ESB, il est possible (sur la base des données issues de l'étude Appendix III) que des consommateurs Français aient pu être exposés avant 1980 à l'agent de l'ESB (en France ou RU).

Finalement, les résultats des études de l'étude Appendix-III rendent complexe la définition d'une date précise qui serait nécessaire pour définir une population non-exposée.

→ **Analyse de risque quantitative :**

Il est impossible à l'heure actuelle de conduire une analyse de risque quantitative et pertinente. En effet, il n'existe pas de données précises de prévalence dans la population française. Par ailleurs, les études entreprises au RU, sur des nombres considérables de patients, dans un contexte d'environ 6 fois plus de cas au total, ne permettent pas de conclure clairement. Ces études Appendix ont posé finalement plus de questions qu'elles n'en ont résolues (pas de différence statistiquement significative entre les cohortes présumées exposées et non-exposées).

Dans ce contexte, en France, avec un nombre de cas significativement moindre, des études équivalentes seraient difficiles à interpréter et à exploiter statistiquement de manière correcte.

Au final, on ne peut que constater qu'il reste des incertitudes scientifiques importantes quant au niveau d'exposition à l'agent de l'ESB avant 1980 de la population française et du risque de portage asymptomatique qui y est associé.

→ **Autres Risques virologiques : virus émergents /autres**

Au-delà de la question de la vMCJ, il a été rappelé que la mesure d'ajournement des anciens transfusés a été prise par mesure de précaution, dans le cadre d'un « recyclage » éventuel par la transfusion de nouveaux pathogènes émergents encore inconnus aujourd'hui. Le terme recyclage doit s'entendre comme un risque accru de transmission secondaire par des phénomènes d'amplification ou d'adaptation de pathogènes émergents ou mal connus au cours de passages successifs chez l'homme. D'autre part, il est maintenant établi qu'avec le réchauffement climatique, en plus des extensions d'aires de contaminations virales par migrations d'insectes ou d'autres animaux sur des zones plus vastes, la probabilité d'émergence ou de réémergence de pathogènes du fait de leur mise en contact avec de nouveaux organismes dans des régions où ils n'étaient pas présents concourent actuellement à une modification et une augmentation globale des risques viraux chez l'Homme.

→ **Autres points évoqués et discutés :**

La mesure d'exclusion permanente en cas d'antécédent de transfusion a été prise depuis septembre 1997. Connaissant les trois cas britanniques de transmissions avérées par des produits transfusionnels (voir ci-dessus), la mesure en vigueur actuellement se révèle être une mesure efficace qui contribue à prévenir une éventuelle transmission secondaire interhumaine pour des prions ou des virus.

La question pour les experts est dès lors de déterminer pourquoi faudrait-il enlever une brique contribuant à la solidité de la sécurité du système transfusionnel ?

De plus, il n'y a pas de données précises en France, et elles seraient complexes à obtenir du fait du bas niveau d'infection (nombre de cas très limité par rapport à la taille de la population), même au pic épidémique des contaminations d'origine alimentaire.

De plus, finalement, du fait qu'un immunomarquage spécifique de la vMCJ est même détecté dans les appendices de sujets nés après la pleine mise en place de mesures efficaces de protection de la chaîne alimentaire, les données britanniques récentes ne sont pas en faveur d'une ouverture du don aux transfusés, qui semblent toujours présenter un sur-risque global, tant pour le variant pathologique du prion, que vis-à-vis des virus émergents.

Enfin, il n'y a pas de situation critique de pénurie. Surtout, la balance du risque de la mesure d'ouverture par rapport au risque encouru ne plaide pas non plus en faveur de l'ouverture, même si cette analyse ne peut pas être quantifiée précisément.

IV- CONCLUSION :

L'avis des experts a été consensuel pour considérer que la mesure de contre-indication permanente au don des personnes transfusées prise en septembre 1997 n'avait pas de raison d'être remise en question.

Les études britanniques Appendix soulèvent la possibilité d'une exposition humaine à l'agent de l'ESB sur une période plus large qu'initialement anticipée.

Par ailleurs, des données précises manquent en France pour faire une analyse de risque. En effet, la prévalence n'est pas connue, la durée d'incubation non plus (mais on sait qu'elle peut être très longue), ni la plage d'exposition exacte (l'étude Appendix III a effectivement remis en cause les hypothèses dominantes sur exposition, puisque des personnes nées après 1996 ou prélevées avant 1980 ont été trouvées porteuses).

De plus, dans un contexte d'émergence (ou de réémergence) virale croissante à ce jour déjà observable, les risques viraux sont susceptibles d'augmenter et de se diversifier. Aussi la mesure de précaution d'ajournement permanent des candidats au don antérieurement transfusés a globalement fait les preuves de sa contribution à la sécurité des transfusions. Il n'y a donc pas lieu actuellement de la remettre en cause.

| | | |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------|
| <i>Avis majoritaires</i> | Voir conclusion ci-dessus. | |
| <i>Avis minoritaires</i> | Néant | |
| Proposition d'action : | Par | Échéance |
| | | |

Déroulement de la séance

| Nom du dossier | Menopur |
|---|-------------------------------------|
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |
| Numéro de dossier NL | |
| Nom de l'évaluateur | |
| Horaire de passage | |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance | | |
|----------------|------------|--------------|-------------|------------------------|---|---|--|
| | | | | | Si DPI > 1 an | Si niveau 1 | Si niveau 2 |
| O. ANDREOLETTI | | CF-INT | 1 | > 2 ans et 5 ans | Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/> | Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> |

| Critères de passage | | |
|--|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte> | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte> | | <input type="checkbox"/> |
| Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte> | | <input type="checkbox"/> |

Références documentaires

Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une demande de variation les questions suivantes ont été posées :

- Le dossier de sécurité virale devra être actualisé au regard de la notice « Guideline on the adventitious agent safety of urine-derived medicinal product » notamment le chapitre 4.1 « Selection of donors ».
- Une justification de la stratégie des contrôles viraux (recherche des génomes viraux HIV, HBV, HCV, CMV, BKV, HPV) sur la substance active, au regard de l'état de l'art scientifique, notamment concernant la présence de virus dans les urines, devra être versée.

- Les données de sécurité virale relatives aux virus conventionnels devront être complétées par une analyse de risque actualisée comprenant notamment, pour des virus infectieux potentiellement présents dans les urines, l'évaluation de la charge virale maximale par dose journalière.

- Les données relatives au risque ESST sont insuffisantes, un dossier conforme aux recommandations de la note explicative « CHMP Position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products » EMA/CHMP/BWP/303353/2010, 23 juin 2011, notamment à la section 9.3 « Urine-derived medicinal products », devra être versé. Il est à noter que selon les recommandations de cette note explicative, le fabricant devra estimer la capacité du procédé de fabrication à réduire l'infectivité selon l'approche recommandée pour les produits dérivés du plasma (section 9.2.3). Les études de validation prion in extenso relatives au procédé de fabrication devront être versées.

Question posée Les données transmises sont-elles satisfaisantes ?

| Votes | | | | | |
|---|---|-----|----------|--|--|
| Nombre de votants sur nombre global | | | | | |
| Nombre d'avis favorables | | | | | |
| Nombre d'avis défavorables | Néant | | | | |
| Nombre d'abstention | Néant | | | | |
| Avis relatif à la question posée | | | | | |
| <i>Avis majoritaires</i> | <p>Les variations proposées font l'objet d'un avis favorable, des questions sont posées et doivent être prises en considération pour toute demande ultérieure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La sélection des donneurs doit être révisée notamment au regard des recommandations de la notice « CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products » (EMA/CHMP/BWP/303353/2010). Des questions sont posées concernant les critères d'exclusion des donneurs. - La justification de la stratégie des contrôles viraux sur la substance active doit être révisée. Des questions sont posées. - L'analyse de risque au regard des virus conventionnels doit être révisée, selon les recommandations énoncées dans la notice « Guideline on the adventitious agent safety of urine-derived medicinal products » (EMA/CHMP/BWP/126802/2012), l'analyse de risque devra prendre en considération la méthodologie énoncée par la notice « Guideline on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/706271/2010) ». - L'évaluation de la capacité du procédé de fabrication à éliminer/inactiver des prions doit être révisée, conformément à la notice « CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products » (EMA/CHMP/BWP/303353/2010) Concernant les études de validation prion, des questions sont posées. | | | | |
| <i>Avis minoritaires</i> | Néant | | | | |
| Proposition d'action : | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Par</th> <th>Échéance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> | Par | Échéance | | |
| Par | Échéance | | | | |
| | | | | | |