

Octobre 2004

## Questions / Réponses

### Informations sur les risques de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés

1. Combien y a-t-il de cas de v-MCJ en France ?
2. Et en Angleterre ?
3. Combien de patients ont-ils été transfusés avec les produits sanguins provenant du 8ème cas de v-MCJ ?
4. Combien de patients ont-ils reçu de médicaments dérivés du sang fabriqués à partir du plasma du 8ème cas de v-MCJ ?
5. Quel est le risque associé à la transfusion de globules rouges ?
6. Quel est le risque associé aux médicaments dérivés du sang ?
7. Quelle est la conduite à tenir vis à vis des patients ?
8. Que fait-on pour éviter le risque de transmission au stade du don de sang (en particulier vis à vis du risque en Angleterre) ?
9. Quels sont les processus liés à la fabrication des médicaments dérivés du sang ?
10. Questions 5, 6, 7 et 8 : ce qu'il faut retenir
11. Existe-t-il des malades asymptomatiques ?
12. Peut-on traiter les patients présentant la maladie ?
13. Où en sont les tests de dépistage ?
14. Y a-t-il une transmission mère - enfant ?

#### 1. Combien y a-t-il de cas de v-MCJ en France ?

En France, 8 cas ont été recensés depuis 1996. Aucun des sujets atteints de v-MCJ ne présente d'antécédent transfusionnel ou n'a été traité par des médicaments dérivés du sang. Aucun sujet n'a voyagé en Angleterre dans les années 1980-2000. Le 8ème cas est le seul à avoir effectué des dons de sang (1993-2003).

#### 2. Et en Angleterre ?

En Angleterre, 147 cas de v-MCJ ont été notifiés depuis fin 1995. Parmi ces cas, une dizaine de sujets ont été identifiés comme donneur de sang. Leurs dons ont permis de préparer des produits transfusionnels et des médicaments dérivés du sang.

#### 3. Combien de patients ont-ils été transfusés avec les produits sanguins provenant du 8ème cas de v-MCJ ?

Une dizaine de patients ont été transfusés avec des concentrés de globules rouges issus de ce 8ème cas. Ces patients sont en cours d'identification par l'Etablissement français du sang. Ils seront informés par leur médecin de la nature du risque et des précautions à observer à l'occasion des soins qu'ils pourraient recevoir.

Compte tenu de l'ensemble des connaissances actuelles sur la nature de l'agent, mais aussi des incertitudes quant à sa présence ou non dans le sang de sujets atteints de la maladie, le risque de transmission de l'agent pathogène par transfusion ne peut pas être écarté, mais il n'est pas possible de quantifier précisément le niveau de risque.

#### **4. Combien de patients ont-ils reçu de médicaments dérivés du sang fabriqués à partir du plasma du 8ème cas de v-MCJ ?**

En considérant les différents types de produits et le nombre de lots préparés à partir de ces dons, on peut estimer à plusieurs milliers le nombre de patients ayant reçu au moins une injection de l'un de ces produits.

Conformément à l'avis des experts, exprimé dans le rapport de décembre 2000 et actualisé en mai 2004 (voir question 6), il est raisonnable de conclure que ces produits, compte tenu des procédés de fractionnement, présentent une marge de sécurité satisfaisante et que leur rapport bénéfice/risque est positif.

#### **5. Quel est le risque associé à la transfusion de globules rouges ?**

Le risque de transmission de l'agent responsable du v-MCJ (protéine "prion") a fait l'objet d'une analyse approfondie par un groupe d'experts auprès de l'Afssaps (cf. rapport de décembre 2000 actualisé en février 2002, mars 2003 et mai 2004, disponibles sur le site Internet de l'Afssaps, rubrique Point sur ESB et produits de santé).

Pour les produits transfusionnels (concentrés de globules rouges, plaquettes, plasma frais congelé), l'infectiosité dans le sang humain n'a pas été établie.

La présence d'infectiosité a été retrouvée, en faible quantité, dans le sang d'animaux expérimentalement infectés par une souche de prion (environ 1/3 dans les globules blancs, 50% dans le plasma et la part restante est associée aux hématies sans que l'on puisse préciser la forme et la nature de cette association). Par ailleurs, il a été démontré que la voie intraveineuse est aussi opérante que la voie intracérébrale pour transmettre l'infection. La voie intracérébrale est cependant considérée comme la voie de référence pour cette transmission.

Sur la base de ces informations, et en fonction d'hypothèses de travail prises volontairement à l'échelle la plus pessimiste (probabilité d'avoir un donneur infectieux, porteur asymptomatique présentant un niveau élevé d'infectiosité par ml de sang total, et qu'une unité de prion soit infectieuse,...) les experts ont conclu que le risque de transmission, par les produits transfusionnels, de l'agent pathogène ne pouvait pas être exclu et devait être pris en compte pour la mise en place de mesure de réduction de ce risque potentiel. Ces mesures concernent essentiellement la déleucocytation des produits cellulaires et du plasma issus des dons de sang. Il n'est toutefois pas possible aujourd'hui d'affirmer que la déleucocytation représente une mesure capable d'éliminer en totalité l'infectiosité si celle-ci était présente dans le don initial.

#### **6. Quel est le risque associé aux médicaments dérivés du sang ?**

En prenant des hypothèses de travail volontairement pessimistes, les experts concluent que *Les MDS, fabriqués à partir du plasma, subissent, au cours du fractionnement, un certain nombre d'étapes qui augmentent leur niveau de sécurité au regard du risque du prion.* Aucun produit n'a été jugé comme présentant un risque de nature à proposer son interdiction. Par ailleurs, pour certains produits (Facteurs VIII, IX et Immunoglobulines) une étape de nanofiltration, qui apporte un degré d'élimination complémentaire de l'agent, a été mise en place depuis 2001.

#### **7. Quelle est la conduite à tenir vis à vis des patients ?**

A la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) a procédé au retrait des lots de médicaments dérivés du sang fabriqués avec le plasma issu des dons sanguins du 8ème cas de v-MCJ.

Au vu des connaissances scientifiques, ce rappel a été effectué à titre de précaution. A ce stade, l'Afssaps ne demande pas aux prescripteurs et aux pharmaciens de procéder à l'information nominative des patients ayant reçu des produits des lots retirés.

## **8. Que fait-on pour éviter le risque de transmission au stade du don de sang (en particulier vis à vis du risque en Angleterre) ?**

Les facteurs de risque "Creutzfeldt-Jakob" (antécédent familial, traitement par hormone d'extraction d'hypophyses humaines, antécédent neurochirurgicaux) sont des critères d'exclusion au don de sang ; ces critères sont recherchés pour chaque donneur lors de l'entretien médical pré-don. De plus, depuis 1998, tout sujet antérieurement transfusé est exclu du don de sang, et enfin, depuis 2001, les donneurs ayant séjourné pour une durée cumulée supérieure ou égale à 12 mois en Angleterre, pendant la période 1980-1996 sont exclus du don de sang.

En 2001, la déleucocytation a été rendue obligatoire pour tous les dons de sang, afin de réduire la charge infectieuse portée par les globules blancs. On sait en effet que dans le sang, lorsque l'infectiosité est présente, celle-ci est portée pour un tiers par les globules blancs (voir question 5). Il faut par ailleurs rappeler que toute découverte, post don, d'une maladie de type MCJ entraîne une procédure de rappel des lots de médicaments ou de produits transfusionnels obtenus à partir des dons concernés.

## **9. Quels sont les processus liés à la fabrication des médicaments dérivés du sang ?**

Les médicaments dérivés du sang sont des produits qui subissent, contrairement aux produits transfusionnels directement utilisés sans traitement préalable, une série d'opérations d'extraction et de purification (on parle de procédé de fractionnement) pour obtenir des préparations purifiées et concentrées en une ou des protéines d'intérêt thérapeutique (par exemple facteur VIII de la coagulation, solution d'immunoglobulines polyvalentes).

Le procédé de fractionnement, aux différentes étapes de précipitation, centrifugation, chromatographie, filtration, permet de réduire la présence de l'agent infectieux, s'il était présent dans le pool de plasma de départ. Des études en laboratoire ont permis de valider les capacités d'élimination de certaines étapes, et de quantifier ces capacités (facteurs de réduction de l'infectiosité). Le fractionnement est réalisé à partir d'un large volume de plasma, qui incorpore des milliers de dons. Cette étape de "poolage" contribue aussi, par un effet de dilution, à diminuer la concentration infectieuse, si un ou plusieurs donneurs contribuant au pool de plasma était infectieux au moment de leur(s) don(s).

## **10. Questions 5, 6, 7 et 8 : ce qu'il faut retenir**

La présence d'infectiosité dans le sang humain n'a pas été établie.  
Le risque de transmission par voie sanguine ne peut, toutefois, être exclu.

Des mesures pour réduire de risque ont été mises en place (critères d'exclusion de donneurs, déleucocytation, technique du fractionnement pour les médicaments dérivés du sang).

Les produits transfusionnels et les médicaments dérivés du sang sont utilisés dans des indications vitales.

## **11. Existe t-il des malades asymptomatiques ?**

Plusieurs travaux scientifiques ont montré l'existence, sur des modèles animaux, de formes "non-clinique" de la maladie. Ainsi, après infection d'une espèce animale (souris) par une souche infectieuse provenant d'une autre espèce (hamster), les animaux infectés restent asymptomatiques (pas de signe clinique d'une maladie neurodégénérative) alors qu'il est possible de détecter de l'infectiosité dans leur système nerveux central. Ceci conforte l'hypothèse de l'existence éventuelle chez l'homme de sujets porteurs, de façon transitoire ou permanente, de l'agent infectieux mais qui n'ont pas encore développé (phase d'incubation silencieuse) les signes de la maladie, ou qui même ne développeront pas la maladie.

Pendant cette phase silencieuse, on ne sait pas si l'agent infectieux est présent dans le sang. Il n'est pas possible aujourd'hui, en l'absence de tout outil diagnostique ou de détection de formuler une quelconque estimation sur le nombre d'éventuels sujets relevant de cette hypothèse. Cependant, cette hypothèse de "porteur asymptomatique" parmi la population de donneurs de sang a été prise en compte dans l'estimation globale du risque.

## **12. Peut-on traiter les patients présentant la maladie ?**

La MCJ est une maladie neurodégénérative qui entraîne la destruction progressive de certaines zones cérébrales. C'est la destruction irréversible de ces zones cérébrales qui provoque les signes cliniques. Il n'y a pas de médicament qui aient montré à ce jour une efficacité dans le traitement de la maladie. Des essais cliniques sont en cours pour étudier la capacité de certaines molécules à ralentir la progression de la maladie. En revanche, aucun médicament aujourd'hui ne peut envisager restaurer une zone cérébrale détruite.

## **13. Où en sont les tests de dépistage ?**

Plusieurs méthodes sont envisageables pour détecter la présence de l'agent pathogène (prion, qui est une forme anormale (PrPres) d'une protéine naturelle la protéine PrP), soit par des tests dits d'infectiosité, soit par des tests biochimiques in vitro.

Un test biochimique (ELISA) permet de détecter la présence de l'agent pathogène dans le cerveau de bovins infectés. Ces tests ont été validés pour le diagnostic précoce dans le cheptel bovin. Toutefois, leur application à l'Homme n'a pas été validée, et aucun test n'est disponible aujourd'hui pour détecter, avec une sensibilité suffisante, la présence de la protéine pathologique dans le sang ou les produits sanguins.

Dans l'hypothèse où une telle méthode serait mise au point, il conviendrait ensuite de la valider pour son usage diagnostique ou de dépistage, notamment au regard de sa valeur prédictive positive, négative, et de sa reproductibilité.

## **14. Y a-t-il une transmission mère - enfant ?**

Aucune donnée ne permet de mettre en évidence une transmission mère-enfant.