

## **Maladie de Creutzfeldt-Jakob et transfusion : quel est le risque ?**

**Par le Dr Yves Coquin, de la Direction générale de la santé**

*(version longue)*

Le risque de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) par le sang [produits sanguins labiles (PSL) et médicaments dérivés du sang (MDS)<sup>1</sup>] est une préoccupation déjà ancienne et permanente des pouvoirs publics.

Elle a conduit à prendre, ces dernières années, quatre mesures :

- les personnes qui présentent un facteur de risque particulier de développer cette maladie sont écartées du don de sang (antécédents de traitement par l'hormone de croissance extractive, de cas de MCJ dans la famille, d'intervention neuro-chirurgicale ... et, depuis 2001, de séjour au Royaume-Uni pendant au moins 6 mois entre 1980 et 1996) ;
- la déleucocytation des PSL est générale depuis 2001 (dès 1998 pour les PSL cellulaires) ;
- la validation, par des études appropriées, des procédés de fractionnement pour la production des MDS, démontrant que ces procédés incluent des étapes capables d'éliminer ou de détruire l'agent de la MCJ et l'ajout, en tant que de besoin, d'une étape supplémentaire spécifiquement destinée à éliminer l'agent pathogène (notamment une nanofiltration chaque fois que possible) ;
- les MDS d'un lot ayant inclus un plasma provenant d'un donneur reconnu ultérieurement atteint de MCJ (sporadique ou vMCJ) et en cours de validité sont systématiquement retirés depuis 1995.

Ces mesures ont été prises par précaution car l'idée prévalait (jusqu'au début des années 2000) que la MCJ ne pouvait être transmise par le sang : la démonstration expérimentale d'une telle transmission était trop rarement obtenue et dans des conditions trop particulières pour que le risque fût considéré comme établi. De plus, les quelques études épidémiologiques disponibles ne permettaient pas de confirmer l'hypothèse d'une transmission par cette voie (que ce soit avec des PSL ou des MDS), alors que la transmission avait, par contre, été établie pour d'autres produits d'origine humaine extraits de tissu nerveux (hormone de croissance notamment).

### **Un éclairage nouveau a été apporté par l'épidémie d'ESB**

Cette analyse a été remise en question avec l'apparition du « nouveau variant » de la MCJ (vMCJ) qui traduit la transmission à l'homme de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), probablement via la chaîne alimentaire. Dans cette maladie, il a été montré d'une part que l'agent responsable diffusait plus largement dans l'organisme, en particulier dans le tissu lymphoïde, que dans la MCJ sporadique. D'autre part, deux observations ont été faites récemment au Royaume-Uni qui témoignent de la transmission probable de l'agent de l'ESB/vMCJ par une transfusion sanguine :

- la première concerne un sujet de 69 ans décédé d'un vMCJ et qui avait reçu 6 ans et demi auparavant une transfusion (concentré érythrocytaire non déleucocyté) provenant d'un donneur qui a développé 3 ans après le don utilisé pour cette transfusion les signes cliniques de vMCJ ;

---

<sup>1</sup> **Note AFH :**

*Les facteurs antihémophiliques, VIII ou IX, d'origine plasmatique, ainsi que le facteur Willebrand, sont des MDS. Il est important de bien différencier les MDS des produits sanguins labiles ou PSL (ex : plaquettes, globules rouges, plasma frais congelé, etc.). Cette distinction entre MDS et PSL est en effet essentielle, qu'il s'agisse de l'analyse du risque ou des mesures prises.*

- la seconde est celle d'un sujet de 77 ans, décédé d'un accident cardio-vasculaire sans qu'aucun trouble neurologique ait été rapporté et chez qui l'examen post mortem a montré la présence de l'agent du vMCJ dans un tissu lymphoïde périphérique. Ce sujet avait, lui aussi, reçu, 5 ans auparavant, un concentré érythrocytaire non déleucocyté provenant d'un donneur qui a développé 18 mois après le don les signes cliniques de vMCJ.

Pour ces deux observations, l'analyse statistique est plus en faveur d'une transmission de la maladie par la voie transfusionnelle que par la voie alimentaire. Cette dernière reste le principal facteur de risque pour les personnes vivant au Royaume-Uni (où plus de 160 cas de vMCJ ont été déclarés de 1996 à ce jour).

Sur la base de ces deux cas récents, malgré les interrogations qu'ils suscitent et sur la base des données expérimentales animales, il est raisonnable de considérer aujourd'hui que le risque de transmission du vMCJ par voie transfusionnelle (PSL) est établi. C'est pourquoi les receveurs des PSL<sup>1</sup> issus des dons des 8<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> cas français de vMCJ en ont été informés. Cependant, même si le risque doit être considéré comme probable, il n'est pas possible d'en préciser la fréquence : l'infectiosité du sang est variable au cours de la maladie ; de plus, même si les mécanismes naturels de susceptibilité à la maladie sont mal connus (en particulier le rôle du codon 129 sur le gène codant pour la protéine P), on sait que tous les sujets n'ont pas la même probabilité de développer la maladie. Certains pourraient même présenter une incubation extrêmement longue qui pourrait excéder leur espérance de vie et au cours de laquelle ils seraient porteurs asymptomatiques de l'agent responsable (cf. la seconde observation ci-dessus). Au Royaume-Uni, parmi les 48 personnes répertoriées pour avoir reçu du sang d'un donneur atteint de vMCJ (et dont une vingtaine seulement sont encore en vie), un seul a, pour l'instant, développé cette maladie<sup>2</sup>.

### **Qu'en est-il pour les MDS (facteurs VIII, IX, Willebrand, immunoglobulines, ...) ?**

La situation se présente différemment pour les MDS.

Il est admis que l'épidémie d'ESB au Royaume-Uni est apparue dès le début des années 1980, même si elle n'a été reconnue qu'en 1986. Ainsi, entre le début de la décennie 1980 et 1997 (date à laquelle les britanniques ont fait appel à du plasma étranger pour produire les MDS), ce sont plusieurs milliers de personnes qui ont reçu, au long cours, des MDS issus du plasma de donneurs résidant au Royaume-Uni et largement exposés à une contamination par voie alimentaire, au moins pendant toute la décennie 1980. Or, aucun cas de vMCJ (ou de MCJ sporadique) n'a encore été décrit chez un patient hémophile dans ce pays, alors que les hémophiles ont été exposés au risque alimentaire comme les autres personnes au Royaume-Uni.

D'autre part, on dispose de données expérimentales qui permettent de chiffrer, pour les principales étapes du fractionnement et de la purification des MDS, la capacité de ces étapes à éliminer ou à inactiver l'agent de la MCJ<sup>3</sup>. Ces données, qui figurent dans les dossiers d'AMM<sup>4</sup> des produits, ont permis au groupe d'experts de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) de conduire une évaluation de risque pour les MDS, évaluation qui est périodiquement révisée. La dernière<sup>5</sup> a pris en compte

---

<sup>2</sup> Dans la seconde observation, la personne ne présentait pas de symptôme de la maladie et on ne peut affirmer qu'elle aurait développé un vMCJ clinique.

<sup>3</sup> Facteurs de réduction calculés à partir d'une contamination volontaire du plasma en observant l'infectiosité résiduelle après chaque étape du procédé de fabrication.

<sup>4</sup> Autorisation de mise sur le marché.

<sup>5</sup> Qui date de novembre 2004 et est consultable sur le site Internet de l'AFSSAPS ainsi que les précédentes.

les deux observations britanniques et l'information sur les 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> cas français de vMCJ qui ont été donneurs de sang.

Cette évaluation de risque a été conduite pour chaque MDS en partant d'hypothèses volontairement pessimistes (« scénario du pire ») et notamment 1) que chaque lot de plasma utilisé pour préparer des MDS contient au moins un don issu d'un donneur en incubation de vMCJ et 2) que le patient reçoit un traitement à posologie maximale pendant 1 an avec des produits issus exclusivement du lot contaminé et en appliquant les facteurs de réduction évoqués ci-dessus (en prenant pour chaque étape la valeur la plus faible rapportée).

A titre d'exemple, pour le facteur VIII (consommation de 500 000 unités du même lot ayant inclus un plasma infecté soit 2800 doses infectieuses au départ), le calcul de risque aboutit à une exposition du patient à  $6,16 \cdot 10^{-4}$  dose infectieuse (0,000616) pour toute l'année. L'interprétation de ce chiffre – extrêmement faible – n'est pas univoque. Dans un modèle microbiologique traditionnel où des seuils d'infectiosité peuvent être définis, il correspond à une absence totale d'infectiosité (car il y a moins d'1 unité infectieuse). Mais, en raison de l'insuffisance des connaissances relatives à l'agent de la MCJ et du vMCJ en particulier, les experts n'ont pas écarté l'éventualité d'un effet cumulatif de doses « infra-infectieuses ». Dans ce cas, cela voudrait dire qu'il faudrait plusieurs dizaines d'années pour atteindre 1 dose infectieuse (toujours à une posologie maximale et en recevant exclusivement des produits issus d'un lot contaminé).

Bien que le risque pour les MDS ne soit pas établi et que le calcul précédent montre qu'il se situerait à un niveau extrêmement faible, le Gouvernement a souhaité que les hémophiles soient informés de ces éléments. Parallèlement, les médecins spécialisés dans le traitement de l'hémophilie ont été invités à parler de ce risque avec leurs patients, même s'il est théorique. Ces médecins ont reçu la liste des lots dans la composition desquels sont entrés les plasmas issus des dons des cas de vMCJ. Ces dons s'étant échelonnés au long des années 1990, il n'est pas possible d'assurer une traçabilité descendante nominative exhaustive pour tous les lots concernés. Une solution alternative pourra être de comparer les lots figurant sur cette liste au carnet d'hémophile où se trouvent consignés les produits reçus. A l'avenir, compte tenu de la traçabilité actuelle, ces patients seront directement informés en cas de retrait de lot de MDS ou de lots ayant inclus un plasma d'un donneur en phase d'incubation de vMCJ.

Le Gouvernement a également décidé de ne pas changer la source d'approvisionnement en plasma compte tenu, d'une part, de l'ordre de grandeur du risque potentiel exposé ci-dessus qui est infinitésimal, du niveau de qualité atteint par le système transfusionnel national ainsi que par la production du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) et, d'autre part, de l'existence de cas de MCJ dans les autres pays européens (cas de MCJ sporadique principalement, mais aussi quelques cas de vMCJ). Il est clair, en effet, que l'épidémie d'ESB fait peser sur le système de soins de la plupart des pays occidentaux un risque particulier. Ce risque concerne à la fois la transfusion sanguine et certains actes invasifs (chirurgicaux et endoscopiques). Malgré des mesures de gestion très contraignantes qui ont commencé à être mises en place en 1995 et ont constamment été réévaluées, ce risque ne peut être totalement maîtrisé. Dans le cas des MDS, ce risque, théorique, peut être considéré comme pratiquement nul.