



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8829

Révision des critères d'exclusion des donneurs de sang pour la prévention de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Review of exclusion criteria for blood donors to prevent transmission of Creutzfeldt-Jakob disease

7 janvier 2015

1. INTRODUCTION

La forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (sCJD) ainsi que sa variante (vCJD), qui a été décrite en 1996 et pour laquelle un lien a été établi avec l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou la « maladie de la vache folle », sont deux formes d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) qui touchent les êtres humains (Ironsides et al., 2010). Il ne fait guère de doute qu'une exposition à la viande de bétail contaminée par l'ESB est à l'origine de la transmission de la vCJD chez les êtres humains. A l'heure actuelle, 177 patients sont décédés de la vCJD au Royaume-Uni (Andrews, 2012; NCJDRSU, 2014) et les 27 cas identifiés en France sont également tous décédés (INVS, 2014). L'incidence annuelle de la forme sporadique est quant à elle d'environ 1 par 10⁶ habitants.

Les critères d'exclusion au don de sang liés à la forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été établis en pleine crise de la « vache folle », selon un principe de précaution guidé par les angoisses d'épidémie dans le courant des années 90 (Ponte, 2006). Ces critères ne sont pas clairement définis ni dans la loi belge ni dans les directives européennes et ils ne sont d'ailleurs pas uniformes entre les différents pays de l'Union Européenne (ECDC, 2011). En outre, au Royaume-Uni, l'évolution du nombre de personnes présentant une vCJD ne suit pas les statistiques annoncées, le nombre de cas observés étant de loin inférieur au nombre projeté. Pareillement, les données suggèrent maintenant que le niveau d'infectiosité dans le sang est beaucoup plus faible que jugé initialement (Bennett & Daraktchiev, 2011; Lacroux et al., 2012).

Au vu d'un tel contexte, les établissements de transfusion sanguine se demandent si l'exclusion des personnes ayant séjourné pendant 6 mois cumulés au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 est encore justifié. Existe-t-il des données indiquant la nécessité de maintenir ce critère ou permettant d'envisager, par exemple, de n'exclure les donneurs que si ceux-ci ont séjourné pendant au moins 12 mois cumulés durant la même période?

Par ailleurs, le recours à la craniotomie conservatoire dans le cadre de traumatismes crâniens est devenu beaucoup plus fréquent qu'avant, amenant à un nombre croissant d'exclusions définitives au don de sang. Pourtant, afin de prévenir la transmission des EST, les instruments utilisés en neurochirurgie doivent — depuis la Circulaire ministérielle du 28 juin 2006¹ — suivre les consignes d'utilisation et de décontamination élaborées par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS, 2006).

¹ disponible sur http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/circulaire-2006-06-28_tcm291-42273.pdf

Quels principes sont d'application pour décider s'il est nécessaire d'exclure ou non de manière permanente les donneurs ayant subi une intervention neurochirurgicale ainsi que les éventuels types de neurochirurgie dont il y a lieu de tenir compte? La préférence est de garder les critères d'exclusion simples.

Fort heureusement la maladie neurodégénérative provoquée par l'agent vCJD est restée rare; pourtant l'infection peut être assez courante (Salmon, 2013). Des nouvelles données à propos des voies de transmission ont également vu le jour (Dorsey et al., 2009; Gregori et al., 2011; McCutcheon et al., 2011; Androletti et al., 2012; Béringue et al., 2012; Barron, 2014).

Pour ces raisons le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a jugé opportun d'entamer sa première révision des mesures d'exclusion définitive au don de sang ayant trait à la prévention de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et de déterminer leur impact sur l'approvisionnement en composants sanguins.

2. AVIS

Conclusion

Les maladies de Creutzfeldt-Jakob sont des formes d'encéphalopathie spongiforme transmissible qui touchent les êtres humains. En les évaluant, le CSS constate que la vCJD a la particularité d'être la seule forme acquise à partir d'une autre espèce. Il remarque par ailleurs que plusieurs critères d'exclusion au don de sang, établis selon un principe de précaution, ne sont pas clairement définis ni dans la loi belge ni dans les directives européennes. Ces critères ne sont d'ailleurs pas uniformes entre les différents pays de l'Union Européenne. Le CSS a révisé toutes ces mesures d'exclusion définitive au don de sang et aussi déterminé leur impact sur l'approvisionnement en composants sanguins en Belgique.

En l'absence de progrès significatifs dans les processus de détection et de décontamination ou de la compréhension de la maladie, le CSS ne peut pas recommander un assouplissement des précautions. Suite à l'ensemble de ces constatations, le CSS est d'avis que les données actuelles sont suffisantes pour souligner la prudence d'accroître les efforts pour minimiser et contrôler les expositions potentielles de personnes à la vCJD et d'autres encéphalites spongiformes transmissibles. Pour cette raison le CSS est d'avis que toutes les mesures d'exclusion des donneurs de sang doivent être maintenues afin de protéger la santé humaine jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles.

Recommandations

1. Le CSS précise les critères d'exclusion au don de sang à maintenir pour prévenir la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles;
2. Le CSS est d'avis qu'il faut proposer un dépistage génétique aux donneurs potentiels indûment exclus à cause d'un risque CJD héréditaire.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Abréviations utilisées: ESB = encéphalopathie spongiforme bovine; EST = encéphalopathie spongiforme transmissible; PrP = protéine prion; PrP^{TSE} = protéine prion anormale; sCJD = forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob; SNC = système nerveux central; vCJD = variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

3.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

Afin de parvenir à une actualisation des recommandations du CSS, les questions ont été soumises au groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » au sein duquel l'expertise nécessaire en transfusion sanguine est disponible. Pour cette révision, le groupe s'est adjoint la compétence en neuropathologie, notamment la pathophysiologie des maladies à prions.

L'avis constitue une mise à jour de plusieurs recommandations antérieures du CSS relatives au risque de transmission des encéphalopathies spongiformes chez l'homme par voie sanguine (CSH, 2000; CSH, 2002; CSH, 2005; CSH, 2005b). Les arguments à la base de ces recommandations ont été réexaminés à la lumière des données récentes et pertinentes de la littérature scientifique, de l'expérience pratique des établissements de transfusion et de l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3.2 Elaboration

3.2.1. Les formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Aujourd'hui, la grande majorité des scientifiques admet que les maladies à prions sont déclenchées par une protéine cellulaire qui peut adopter une deuxième conformation. Si tel est le cas, cette dernière convertit alors la forme habituelle en forme pathologique, à savoir la protéine prion infectieuse (Legname et al., 2004).

La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (sCJD)

Cette forme a été décrite pour la première fois au début du siècle dernier et se retrouve dans le monde entier avec une incidence annuelle d'environ 1 par 10⁶ habitants. Les prions sont extrêmement difficiles à inactiver et la sCJD s'est avérée être transmissible par des interventions chirurgicales dans des cas cliniques publiés depuis 1974. La transmission peut également se produire par injection ou implantation de matériel infecté dérivé du système nerveux central, comme dans l'épidémie de la sCJD chez les receveurs de l'hormone de croissance humaine extraite d'hypophyses de cadavres. L'âge médian au moment du décès est de 66 ans (Cousens et al., 1997; Klug et al., 2009). La période d'incubation de la sCJD n'est pas connue mais, par analogie avec d'autres TSE humaines, elle pourrait atteindre en moyenne 12 à 17 années et s'étendre au-delà de 4 décennies (Collinge et al., 2008; Brown et al., 2012).

Les formes héréditaires de la CJD

Ces formes rarissimes se retrouvent dans certaines familles. La CJD héréditaire présente souvent une évolution prolongée qui s'explique par des mutations du gène codant pour la protéine prion PrP (Mead 2006). La pénétrance est très forte. Le début des symptômes cliniques se situe principalement au-delà de l'âge de 45 ans (Chapman et al., 1994). Seulement cinq petites familles atteintes d'une forme héréditaire de la CJD sont connues en Belgique (Quoilin, 2008; P. Cras, *pers. comm.*). Les membres affectés de ces familles possèdent des mutations au niveau du gène codant pour la protéine prion conduisant à des substitutions E200K (p.Glu200Lys) de la PrP ainsi qu'à des répétitions supplémentaires des octapeptides dans la région N-terminale du prion (Van Everbroeck et al., 2006; P. Cras, *données non publiées*).

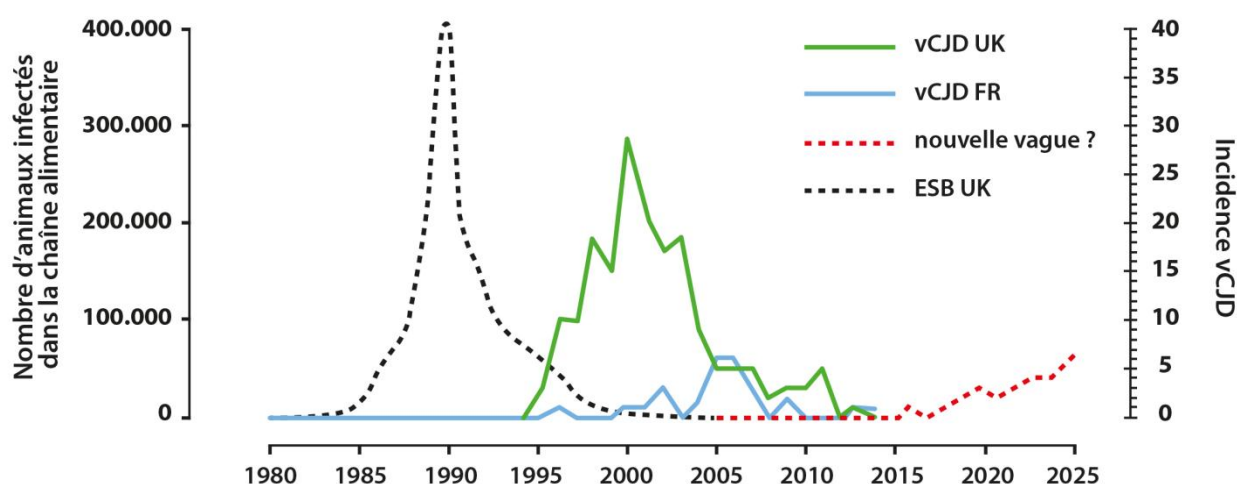
La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

Il ne fait guère de doute qu'une exposition à la viande de bétail contaminée par l'ESB est à l'origine de la transmission de la vCJD chez les êtres humains (Ironsides et al., 2010). Ces patients étaient typiquement jeunes, l'âge médian lors des premiers symptômes s'élevant à 28

ans au Royaume-Uni² (Andrews, 2012) et à 36 ans en France (INVS, 2014). Aucun cas n'a été confirmé en Belgique à ce jour.

Heureusement, les anciennes craintes de nombreux décès imputables à la vCJD n'ont pas été confirmées, et, depuis plusieurs années, le nombre de nouveaux cas est en baisse. L'épidémie a atteint un pic vers l'an 2000, quand 27 cas étaient diagnostiqués et 28 cas de décès enregistrés au Royaume-Uni, et a depuis diminué à un taux actuel d'environ 1 à 3 diagnostics/décès par an. Il s'avère que la courbe épidémique est asymétrique avec une longue traîne (voir Fig. 1).

Figure 1. L'évolution du nombre de décès par vCJD au Royaume-Uni et en France après l'entrée de bovins infectés par l'agent ESB dans la chaîne alimentaire humaine (adapté d'après Collins et al. (2004), avec les chiffres récents (INVS, 2014; NCJDRSU, 2014)).



En France, le pic de l'épidémie a été atteint en 2005 avec 6 cas cliniques, dépassant le nombre de décès enregistrés au Royaume-Uni à cette époque. La durée de la maladie était la même entre les deux populations. La période d'incubation des patients décédés est plutôt de l'ordre de 10 années au Royaume-Uni et de 15 années en France, l'âge d'apparition ayant été retardé de 8 ans chez les patients français.

Néanmoins, il a été établi que bien davantage encore de personnes pourraient avoir été infectées alors qu'elles ne présentent aucun symptôme. Si ces personnes sont infectieuses, le risque de transmission « secondaire » (interhumaine) pourrait être supérieur à ce que laisserait penser le nombre limité de cas observés jusqu'à présent (voir Fig. 1). Plus particulièrement, il existe des inquiétudes quant au risque de transmission de la vCJD par transfusion sanguine ainsi que sur sa transmission éventuelle par la réutilisation d'instruments chirurgicaux (Gillies et al., 2009). A ce jour, aucun cas de transmission mère-enfant de la vCJD n'a été mis au jour (Murray et al., 2011).

La maladie du Kuru

La transmission du Kuru en Papouasie-Nouvelle-Guinée a cessé avec l'abandon de la pratique mortuaire d'endocannibalisme dans les années 50. Plus de 2.500 malades sont décédés entre 1957 et 1982. Malgré la fin de l'épidémie, Collinge et al. (2008) ont découvert encore quelques patients avec des périodes d'incubation de plus de 50 années.

² A préciser que le pays est composé de l'Angleterre, l'Écosse, du Pays de Galles et de l'Irlande du Nord. Guernesey, Jersey et l'Île de Man ne sont pas rattachées et il n'est pas tenu compte des quatorze territoires d'outre-mer.

3.2.2. La transmission secondaire de la maladie de Creutzfeldt-Jakob: la CJD iatrogène

La CJD iatrogène est causée par une exposition à des matières infectieuses de cerveau via des instruments de neurochirurgie et, dans quelques rares cas, par une exposition à des électrodes réutilisées, de même que par une injection d'hormones de croissance extraites d'origine humaine (Appelby et al., 2013) ou par des greffes de dure-mère ou de cornée.

A présent, à la suite de la mise en place de techniques de sécurisation et/ou de décontamination adaptées, cette exposition peut, pour la plus grande partie, être considérée comme relevant d'un intérêt historique. Les périodes d'incubation pour l'apparition de la CJD iatrogène (n = 469) varient entre 2 et 42 ans (Brown et al., 2012). Les patients qui ont développé la maladie après un temps d'incubation très long sont les patients qui ont reçu des hormones de glandes pituitaires: ils ont été exposés à de très faibles doses de l'agent infectieux par voie sous-cutanée.

Les sept cas de transmission nosocomiale de la sCJD par des instruments utilisés en neurochirurgie datent d'avant 1980 (Bernoulli et al., 1977; Pedersen & Smith, 2002; NICE, 2006; Thomas et al., 2013). Néanmoins, après analyse avec une classification fondée sur les risques des interventions chirurgicales, de Pedro-Cuesta et al. (2011) suggèrent que les instruments chirurgicaux, mal stérilisés, constituent un facteur de risque de la CJD agissant avec des longues périodes d'incubation, et moins fréquemment avec des latences plus courtes lorsque le système nerveux central ou périphérique ainsi que les muscles squelettiques sont impliqués.

Les sept transmissions connues ont eu lieu bien que l'incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob était faible. Par contre, à l'époque, les mesures servant à prévenir la contamination croisée à partir de patients dont le diagnostic n'était pas posé n'étaient pas très exigeantes. A l'heure actuelle, il n'y a aucun cas établi de transmission inter-patient de la vCJD causée par les techniques utilisées en chirurgie, laryngoscopie ou endoscopie (NICE, 2006).

Les hôpitaux belges sont parfois confrontés à des cas de contamination potentielle des instruments chirurgicaux ou des endoscopes à la suite d'un contact avec la sCJD. Le CSS a émis des recommandations quant à la manière de gérer leur décontamination et de prévenir une exposition. Leur dernière mise à jour a été effectuée en 2006 (CSS, 2006).

Bien que la plupart de ces risques iatrogènes ne se rencontrent plus actuellement, de nombreux pays ont maintenu des restrictions sur le don de sang par les personnes ayant été exposées à ces instruments, hormones ou greffes (ECDC, 2011).

3.2.3. La transmission secondaire par transfusion sanguine

La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (sCJD)

Il n'existe aucune preuve formelle que celle-ci est transmise par transfusion sanguine. Par exemple, Ricketts et al. (1997) trouvent peu concluant les associations concernant quatre Australiens atteints de la sCJD après transfusion et un receveur qui est mort au Canada de la sCJD après avoir reçu de l'albumine d'un pool contenant du plasma provenant d'une personne décédée de la sCJD.

Riggs et al. (2001) mettent en garde contre les faiblesses des études cas-témoins rapportant souvent des effets protecteurs. Plus d'une douzaine d'études cas-témoins ont été effectuées au niveau mondial: malgré la prise en compte des limitations méthodologiques, les transfusions sanguines n'ont jamais été associées à un risque accru de la CJD sporadique (Dorsey et al., 2009; Hamagushi et al., 2009).

En contradiction avec toutes les études précédentes, Puopolo et al. (2011) ont signalé un risque important d'apparition de symptômes de sCJD en cas de transfusion plus que 10 ans auparavant et, tout récemment, Douet et al. (2014) ont démontré la présence du prion dans le sang de

quelques patients sCJD. Rubenstein & Chang (2013) ont détecté, pour la première fois, l'agent sCJD dans le système lympho-réticulaire, sans pouvoir conclure que le taux d'infectiosité est similaire à la vCJD. Leurs données sont toutefois peu convaincantes.

La faible incidence de la sCJD dans la population générale limite le nombre de donneurs³ susceptibles de transmettre cette forme de la maladie par transfusion.

Les formes héréditaires de la CJD

Les données actuelles sont insuffisantes pour prédire avec certitude si des formes héréditaires peuvent se transmettre ou non par transfusion sanguine. Par exemple, Dorsey et al. (2009) n'ont étudié qu'un seul cas de CJD héréditaire.

La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

Un contraste marqué avec la sCJD est que la présentation clinique de la vCJD diffère par une plus grande implication du système lympho-réticulaire. Dès lors, des cas de vCJD secondaires ont été activement recherchés au Royaume-Uni chez les patients transfusés avec des composants et produits sanguins provenant de donneurs apparemment en bonne santé qui, plus tard, ont manifesté des signes de développement de la maladie.

Quatre cas d'infection par la vCJD ont été associés à une transfusion sanguine: trois des quatre receveurs ont développé des symptômes de la vCJD. Tous les 4 avaient reçu des transfusions de globules rouges non déleucocytés entre 1996 et 1999 au Royaume-Uni.

- 1) Le premier lien entre la vCJD et une transfusion sanguine a été établi en décembre 2003 (Llewelyn et al., 2004). Les symptômes de la vCJD se sont développés chez cette personne six ans et demi après une transfusion de globules rouges. Ceux-ci provenaient d'une personne chez laquelle des symptômes de la vCJD sont apparus trois ans et demi après le don.
- 2) Un cas d'infection par la vCJD a été identifié quelques mois plus tard chez un autre receveur de globules rouges. Le donneur en question a présenté des symptômes de la vCJD 18 mois après ce don. Cette deuxième personne infectée est décédée 5 ans après la transfusion d'une cause qui n'était pas en rapport avec la vCJD (Peden et al., 2004). Lors des examens post-mortem, des protéines prion anormales (PrP^{TSE}) ont été retrouvées dans la rate et un ganglion cervical, mais pas dans le cerveau. Aucune caractéristique pathologique de la vCJD n'a pu être trouvée.
- 3) Dans le troisième cas, la personne a présenté des symptômes de la vCJD 6 ans après avoir reçu une transfusion de globules rouges (Wroe et al., 2006). Elle est décédée 8 ans et 8 mois après cette transfusion. Le donneur a quant à lui développé la vCJD quelque 20 mois après avoir effectué ce don.
- 4) Dans le quatrième cas, la personne a présenté des symptômes de la vCJD 8,5 ans après avoir reçu une transfusion de globules rouges (Editorial Team, 2007). Le donneur a développé la vCJD environ 17 mois après avoir effectué ce don. En fait, il s'agissait du même donneur que celui dont le sang avait été impliqué dans le troisième cas.

La période d'incubation après transmission de vCJD par transfusion est de 6 – 8,5 ans et 3 des 4 receveurs avaient plus que 60 ans.

³ environ 3,4 % des belges âgés de 18 à 65 ans (selon AFMPS, 2012).

Il se peut que beaucoup de patients transfusés soient morts de leurs maladies sous-jacentes (Kleinman et al., 2004; Borkent-Raven et al., 2011) avant le développement d'une neurodégénérescence vCJD clinique. D'autre part, sur base du nombre de cas au Royaume-Uni, la probabilité de transmission de l'agent vCJD à partir de donneurs qui développent la maladie plusieurs années après le don est assez élevée (Gregori et al., 2011): au moins 14 % pour les receveurs qui survivent plus de 5 ans après la transfusion (Zou et al., 2008).

En France, quelques sujets ayant développé une maladie de Creutzfeld-Jakob avaient également des antécédents de don de sang, laissant présager une contamination chez leurs receveurs, dont certains pourraient se trouver aujourd'hui en phase d'incubation de la maladie (Lefrère & Hewitt, 2009). Pour chaque cas identifié, une analyse approfondie des circonstances du don est cruciale car certains liens peuvent être des coïncidences (Chohan et al., 2010).

Une telle analyse avait été menée par Peden et al. (2010) en ce qui concerne un patient hémophile qui montrait la présence de l'agent vCJD dans la rate, tout en restant asymptomatique. Les estimations des risques relatifs de l'exposition par l'alimentation, la chirurgie, l'endoscopie, la transfusion sanguine et de la réception des produits plasmatiques provenant du Royaume-Uni suggèrent que la voie la plus probable de l'infection chez ce patient était, de loin, la réception des produits plasmatiques britanniques. La personne avait notamment reçu plus de 9.000 unités de concentré de facteur VIII préparées à partir de pools de plasma connus pour contenir des dons provenant d'un donneur infecté par la vCJD. A ce jour, il n'existe aucun cas clinique de vCJD dans cette cohorte de plusieurs centaines d'hémophiles (Zaman et al., 2011).

3.2.4. La sélection des donneurs de sang

Des directives relatives à la sélection des donneurs quant au risque de CJD sont en place depuis de nombreuses années, avant même que la transmission hématogène de la vCJD ne s'avère possible. Des mesures de précaution furent implémentées sans faire de distinction entre la sCJD et la vCJD. Quant à la transmission par transfusion sanguine, elle était surtout redoutée en raison de son ampleur potentielle. Puisque le cours épidémique de la vCJD montre des variations géographiques (voir Fig. 1), de nombreux pays ont évalué leur risque de manière spécifique en vue d'élaborer une stratégie d'approvisionnement en sang raisonnable (Seitz et al., 2007).

Depuis 2004, le Ministère de la Santé britannique prend pour position que les personnes ayant reçu une transfusion sanguine au Royaume-Uni depuis 1980 ne pourront plus donner leur sang. Par ailleurs, le plasma de donneurs originaires du Royaume-Uni n'est plus fractionné depuis 1998, les composants sanguins sont déleucocytés de manière systématique depuis 1999, du plasma frais congelé est importé dès 2002 pour tous les receveurs nés depuis janvier 1996 et la proportion de plaquettes obtenues par aphérèse a été augmentée sensiblement (actuellement 80 %). Sont maintenant également exclues, les personnes qui ont été informées qu'elles présentent un risque accru à cause d'une chirurgie, transfusion ou transplantation de tissus ou d'organes, ou en raison d'un receveur de leur sang ou tissus ayant développé un trouble lié aux prions.

Des mesures de précaution analogues ont été établies en France (p.ex. 1995: exclusion définitive des donneurs ayant un antécédent d'intervention neurochirurgicale; 1997: exclusion définitive de donneurs ayant un antécédent de transfusion ou de greffe; 1998: déleucocytation des composants sanguins cellulaires; 2000: exclusion définitive des donneurs ayant séjourné au Royaume-Uni plus d'une année cumulée au cours de la période 1980-1996; 2001: déleucocytation de tous les plasmas (plasma destiné à la transfusion ou au fractionnement); etc.).

En Amérique du Nord, les donneurs de sang susceptibles d'avoir été exposés à l'ESB après avoir vécu ou séjourné de façon prolongée au Royaume-Uni et certaines régions d'Europe sont exclus du don de sang.

Au niveau européen, l'Annexe III de la Directive 2004/33/CE exclut de façon permanente du don de sang tout individu susceptible d'être un vecteur potentiel de transmission d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), y compris la vCJD.

Plus précisément, les critères d'exclusion sont les suivants:

- Les personnes ayant des antécédents familiaux qui les exposent au risque de développer une EST;
- Les sujets greffés de dure-mère ou de cornée;
- Les personnes qui ont été traitées par le passé avec des extraits de glandes hypophysaires d'origine humaine.

Les personnes présentant des antécédents d'une maladie grave du système nerveux central et les receveurs d'une xénogreffe sont également exclus de manière définitive. Ces critères englobent des personnes peu susceptibles de venir donner du sang — à savoir celles chez lesquelles un diagnostic de CJD/vCJD a été posé ou qui présentent des antécédents de démences rapidement progressives — mais également les personnes présentant des maladies neurologiques dégénératives (y compris celles d'origine inconnue, par exemple la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, l'atrophie cérébelleuse, etc.) ou ayant éventuellement reçu des greffes d'origine bovine (p.ex. dure-mère bovine; Brady et al., 2001).

La définition réglementaire des xénogreffes concerne habituellement les cellules, tissus et organes viables (c.-à-d. métaboliquement actifs ou pouvant se multiplier), tandis que les implantations et infusions de cellules non-viables sont réglementées comme implants. Les implants d'origine bovine — p.ex. les péricardes pour les valvules cardiaques, les viscères dans les sutures résorbables, l'os pour les implants dentaires, le collagène dans les implants lacrymaux — proviennent de tissus qui hébergent une infectiosité détectable de PrP^{TSE} faible⁴ (Laurencin & El-Amin, 2008; ACDP, 2013). A cela s'ajoute que la survenance d'une PrP^{TSE} dans la population bovine est considérée comme limitée. Le risque de transmission de prions par les implants orthopédiques est présumé encore plus faible parce que ces implants ne sont pas greffés près du système nerveux central, zone dont le risque de transmission est considéré comme le plus élevé. Pour terminer, les implants provenant d'espèces animales considérées à risque⁵ sont contrôlés de manière très stricte par l'Arrêté Royal du 28 avril 2004 afin de prévenir la transmission des EST.

En Belgique, l'exclusion pour antécédents familiaux est appliquée qu'une CJD héréditaire ait été confirmée ou soit vraisemblable. Les hormones de croissance extraites d'hypophyses de cadavres n'ont, en principe, plus été utilisées à partir de 1989 (Spurgeon, 2008). A ce moment, l'utilisation de gonadotrophines hypophysaires avait aussi été interrompue (Lunenfeld, 2004). Le CSS a également recommandé, par précaution, l'exclusion permanente des donneurs ayant reçu une transfusion de composants sanguins au Royaume-Uni après 1980 ou ayant subi une craniotomie ou reçu une allogreffe de chaînes ossiculo-tympaniques (CSS, 2005b).

Pareillement, le CSS a recommandé la déleucocytation systématique des composants sanguins (CSH, 2005) ainsi que l'abandon de la pratique de mise en commun ou "pooling" du plasma pour transfusion (CSH, 2002) et considère également les personnes ayant reçu une greffe sclérale comme patients à risque (Directive 2004/33/CE – Annexe III; CSS, 2006).

L'avis n° 4818 du CSS relatif à la justification d'une exclusion des personnes ayant séjourné six mois ou plus en Grande Bretagne (CSH, 2000) constatait l'absence de données belges permettant de mettre en évidence les risques endogènes comme la consommation réelle de

⁴ le cas de transmission possible par du péricarde rapporté par Tange et al. (1990) est considéré comme une coïncidence.

⁵ espèces bovines, ovines et caprines, ainsi que les cerfs, élans, chats et visons. [l'Arrêté mentionne par erreur « bisons » dans la version française]

viande britannique par les Belges⁶. L'avis était formulé comme suit: « *En se référant aux études françaises et hollandaises, l'exclusion des donneurs ayant séjourné en Angleterre ne réduirait que de façon marginale l'exposition du donneur au BSE. Les chiffres montrent que la réduction au don de sang des seules personnes ayant jamais séjourné 6 mois ou plus en UK depuis 1980 amènent une réduction du risque statistiquement non significative en rapport au maintien du risque endogène comme l'importation de viandes anglaises. Cette mesure ne peut dès lors être considérée comme efficiente dans la réduction du risque de contracter la maladie* ».

Outre ce renvoi général basé sur une comparaison des risques menée par deux pays limitrophes, l'argument suivant a également été avancé contre cette exclusion: les conséquences psychologiques et sociales risquent d'être importantes et de créer un préjudice psychologique pour les donneurs exclus. Le groupe de travail avait estimé le nombre de donneurs qui seraient affectés par cette mesure à environ 1,2 % de la population (c.-à-d. au-delà de 3.000 donneurs de sang).

Malgré l'absence de données fournissant une preuve objective de la contribution de cette mesure à la réduction du risque de transmission secondaire, elle a été mise en œuvre en Belgique par précaution à la suite de la découverte des premiers cas de transmission par transfusion sanguine en Angleterre (Llewelyn et al., 2004; Peden et al., 2004).

Il ne fait guère de doute que les personnes ayant résidé de façon permanente au Royaume-Uni ont été exposées à l'ESB entre le début de 1980 et la fin de 1996, bien qu'il n'existe aucune certitude quant au niveau d'exposition des personnes y ayant séjourné de façon passagère. Néanmoins, la plupart des pays ont imposé des restrictions sur le don de sang par les personnes ayant séjourné au Royaume-Uni pour de longues périodes ou de façon temporaire (ECDC, 2011), ceci afin d'être conforme à la décision britannique de ne plus fractionner du plasma de donneurs du Royaume-Uni.

Par conséquent, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, *European Medicines Agency*) impose que les donneurs qui ont passé une période cumulative de 1 an ou plus au Royaume-Uni entre le début de 1980 et la fin de 1996 soient exclus⁷ du don de sang/plasma pour fractionnement (EMA, 2011).

En Belgique, les donneurs de sang sont dès lors également exclus du don de sang et/ou de plasma s'ils ont:

- reçu une allogreffe de chaînes ossiculo-tympaniques;
- été transfusés avec des composants sanguins au Royaume-Uni à partir du début de 1980;
- subi une craniotomie;
- séjourné au Royaume-Uni pendant 6 mois ou plus cumulés entre le début de 1980 et la fin de 1996.

Au Royaume-Uni, des études de surveillance sont en cours et des estimations quant au nombre de personnes incubant la vCJD ont été effectuées sur la base d'analyses à grande échelle effectuées sur des échantillons prélevés lors d'appendicectomies et d'amygdalectomies (Markham, 2000; Hilton et al., 2004; Gill et al., 2013). Malgré le nombre peu élevé de personnes concernées, le défi pour la santé publique est considéré comme important et nécessite des mesures. Un exercice similaire a été réalisé en France, où un modèle mathématique basé sur les données relatives à l'incidence de 1999 à 2008 a permis de prédire qu'un seul donneur de sang incuberait la vCJD chaque année (Pillonel et al., 2012).

⁶ Shilnikova et al. (2010) évoquent d'importantes importations de bovins et de farines de viande et d'os en Belgique à partir de pays susceptibles d'être touchés par l'ESB.

⁷ Pour les pays qui appliquent une limite plus stricte que celle de 1 an d'exclusion des donneurs de sang ou de plasma collecté pour le fractionnement (p.ex. 6 mois), ils continueront à accepter les médicaments dérivés du plasma d'autres pays à condition qu'au moins un délai d'1 an soit appliqué.

En ce qui concerne l'exclusion définitive en cas d'intervention neurochirurgicale, la Commission européenne a souligné que ce critère n'est pas repris au niveau de l'Union européenne, étant donné que la version finale du document de position de l'EMA sur les médicaments dérivés du plasma ne contient aucune référence à des reports pour cause neurologique (SANCO, 2013). La Commission a également présenté des données provenant d'Irlande montrant qu'il ne faut pas s'attendre à ce qu'une exclusion pour toute forme de neurochirurgie affecte de manière significative l'approvisionnement en sang. Il a été conclu que l'implémentation d'une exclusion au don de sang pour la neurochirurgie est une décision nationale, mais qui n'affectera pas de manière significative l'approvisionnement en sang. Les états membres et l'EMA ont appuyé la position de la Commission.

3.2.5. L'impact des mesures d'exclusion sur l'approvisionnement en composants sanguins

Au moment où la vCJD a été décrite pour la première fois en 1996, il était déjà beaucoup trop tard pour endiguer un nouveau désastre causé par la transmission de la maladie par transfusion sanguine au Royaume-Uni: presque tous les êtres humains infectés et infectieux par les prions l'étaient depuis de nombreuses années (Murphy, 2013). Même l'initiative française pour enrayer toute infection par l'interruption de la chaîne de transmission interhumaine — en excluant les bénéficiaires d'une transfusion de tout don de sang ultérieur — se serait avérée inefficace pour prévenir ou atténuer la première vague de l'infection. Pour rappel, à l'heure actuelle, aucune méthode ne permet de déterminer l'impact de l'exposition à l'ESB mais l'exposition persistante a en réalité été réduite au minimum grâce à un contrôle minutieux de la chaîne alimentaire.

Vu l'absence d'un test de dépistage, il est également impossible de déterminer si ces mesures ont effectivement permis de prévenir des transmissions après cette vague d'infections. Par ailleurs, les donneurs exclus peuvent être inquiets quant au risque potentiel pour leur santé encouru lors de leur séjour au Royaume-Uni ou à la suite d'une intervention neurochirurgicale (CSS, 2007) et il semble difficile d'évaluer l'effet indirect de ces refus sur les donneurs proches (« collecte en famille »). Les conséquences psychosociales sont peut-être disproportionnées par rapport au bénéfice potentiel pour la sécurité des composants et produits sanguins. Néanmoins, une étude récente montre que la notification a d'abord été un événement choquant mais sans impact émotionnel durable (Elam et al., 2013).

Le CSS a recolté les renseignements sur la perte de donneurs à la suite d'un séjour au Royaume-Uni pendant plus de 6 mois ou du risque associé à d'autres voies d'exposition (voir Tableau 1).

Les données présentées dans ce tableau reflètent les chiffres absolus pour la Belgique⁸ par rapport au nombre total de donneurs au cours d'une période donnée. Pris à sa valeur nominale, l'impact de ces mesures se chiffre à un peu plus de 2.800 donneurs exclus de manière permanente sur une période de neuf années. Par extrapolation, l'impact sur l'approvisionnement total du pays est supérieur à 3.000 donneurs exclus définitivement sur cette période, sans pouvoir tenir compte de l'auto-exclusion des donneurs potentiels (p.ex. suite à la médiatisation).

Les mesures avec le plus d'impact sont le séjour au Royaume-Uni (dépassant 1.550 exclusions définitives) et les risques iatrogènes (supérieur à 1.100 exclusions). De 2008 à 2011, le nombre de donneurs exclus annuellement de manière permanente a augmenté de 60 %.

⁸ Données provenant du *Dienst voor het Bloed, Rode Kruis – Vlaanderen* et du *Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique* (V. Compernelle, V. Deneys & M. Lambermont, pers. commun.), deux centres qui fournissent ensemble plus de 93 % de l'approvisionnement belge.

Tableau 1. Nombre de donneurs de sang exclus de manière définitive selon certains risques d'exposition à une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Critère d'exclusion définitive au don de sang	Année du prélèvement (nombre total de donneurs)								
	2005 (271.859)	2006 (268.328)	2007 (263.094)	2008 (274.463)	2009 (284.174)	2010 (289.404)	2011 (289.683)	2012 (286.541)	2013 (281.738)
Risque de CJD héréditaire	12	8	10	8	29	27	21	8	5
Risque de (v)CJD iatrogène ^Δ	35	67	67	72	98	132	240	214	178
Séjour au Royaume-Uni	159	168	163	190	238	179	178	175	104
Transfusion au Royaume-Uni	0	0	1	8	1	0	5	1	3
Pourcentage [§] de donneurs avec risque d'exposition au Royaume-Uni	0,06 %	0,06 %	0,06 %	0,07 %	0,08 %	0,06 %	0,06 %	0,06 %	0,04 %

^Δ greffe de dure-mère ou de cornée, traitement par hormones de croissance, craniotomie, allogreffe de chaînes ossiculotympaniques

[§] Par manque d'information, les donneurs ayant séjourné moins de 6 mois cumulés au Royaume-Uni mais qui y ont subi une craniotomie ne sont pas pris en compte

Le CSS observe que sur cette période:

- 128 personnes ont été exclues pour cause d'antécédents familiaux à risque de développer une EST;
- le nombre d'exclusions en raison d'un risque iatrogène a augmenté inlassablement à presque 7 fois entre 2005 et 2011 pour ensuite décroître progressivement. Depuis 3 ans ce critère est effectivement devenu le critère prédominant d'exclusion au don de sang pour la prévention de la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en Belgique, révoquant 0,02 % de donneurs potentiels en plus que l'exposition au Royaume-Uni;
- le pourcentage de donneurs belges avec un risque d'exposition au Royaume-Uni est en moyenne de 0,06 % par année avec un début de décroissance en 2013 (à savoir 0,04 %). Il s'agit principalement des 1.554 candidats au don de sang qui y ont séjourné pendant 6 mois cumulés ou plus entre le début de 1980 et la fin de 1996.

La mise en œuvre du critère d'exclusion relatif aux antécédents familiaux écarte manifestement beaucoup de membres de ces familles puisque en Belgique seulement cinq petites familles atteintes d'une forme héréditaire de la CJD sont connues (Quoilin, 2008; P. Cras, *pers. comm.*). Dans l'ensemble, cela signifie que l'exclusion permanente va certainement au-delà des parents au deuxième degré et/ou qu'il y a exclusion — erronée — de membres de familles ayant dénombré un cas de CJD sporadique.

Vu que la plupart des risques de transmission iatrogène relèvent d'un intérêt historique (voir 3.2.2.), l'augmentation notable des exclusions pour motif de risque iatrogène doit être attribué à un accroissement des opérations au niveau du SNC. Le recours à l'imagerie dans presque toutes les opérations les a rendues plus sûres et des interventions jadis peu fréquentes font désormais partie de la réalité quotidienne. Il se peut aussi que ces augmentations ponctuelles des déclarations sont liées à l'amélioration continue des questionnaires. En revanche, la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles en milieu hospitalier est restreinte par des consignes rigoureuses (CSS, 2006).

Le nombre de donneurs exclus au vu de leur séjour au Royaume-Uni montre que l'estimation de l'enquête initiale, à savoir approximativement 1,2 % des donneurs potentiels (CSH, 2000), ne s'est pas vérifiée depuis la mise en œuvre de ce critère en Belgique. Il est néanmoins possible qu'il faille tenir compte de l'auto-exclusion. En effet, bon nombre de donneurs réguliers, ayant répondu autrefois à l'enquête (v. CSH 2000), auraient dû apparaître parmi les personnes exclues 5 ans plus tard. Des taux d'exclusion nettement plus élevés que 1,2 % ont été établis ou observés: jusqu'à 3 % en Amérique du Nord (Murphy et al., 2004; O'Brien et al., 2006). Au Canada, les données d'enquêtes prédisaient avec une bonne précision que 3 % des donneurs se feraient écarter par les *Canadian Blood Services* avec une période de 6 mois cumulés tandis que *Héma-Quebec* pourra tolérer une période davantage plus stricte pour les séjours au Royaume-Uni, c.-à-d. un mois cumulé (Wilson et al., 2001).

Globalement, l'exclusion des candidats au don de sang selon ce critère en Belgique concernera un nombre comparativement faible de donneurs. Malgré tout, il est futile de vouloir directement confronter le taux belge avec d'autres pays puisque ces taux reflètent la perception de chaque autorité nationale sur ce qui est considéré comme viable pour l'approvisionnement en composants et produits sanguins. Etant donné que la période visée par ce critère est limitée dans le temps (c.-à-d. fin 1996), tout nouveau donneur de 18 ans ne sera plus concerné par ce risque d'exposition au Royaume-Uni à partir de 2015.

Ces mesures ont certes eu un impact néfaste, à savoir celui de refuser des donneurs pourtant motivés. Une autre conséquence possible est que la nécessité de recruter des nouveaux donneurs signifie que le coût du sang lui-même a sans doute fortement augmenté. Il est dès lors justifié que les mesures d'exclusion soient révisées en permanence (Dodd, 2010).

3.2.6. Les facteurs susceptibles d'avoir une influence sur la révision des mesures d'exclusion des donneurs de sang

Une revue de la littérature scientifique montre qu'il reste clairement encore beaucoup d'inconnues et d'incertitudes dans le domaine de la science concernant les EST, ce qui ne facilite pas la gestion du risque pour la santé publique (Garske & Ghani, 2010; Tyshenko et al., 2012).

Il s'agit notamment d'incertitudes persistantes à propos de la transmission d'homme à homme, la cinétique de l'apparition de prions infectieux dans le sang, l'existence de variantes atypiques ou la présence d'EST autres que l'ESB. Par exemple, personne ne peut encore donner une explication rationnelle à l'observation que l'âge moyen des patients au moment de l'apparition des symptômes cliniques de vCJD n'a pas augmenté notablement depuis l'émergence des premiers cas. Néanmoins, les résultats des récentes recherches (Gill et al., 2013; Diack et al., 2014) démontrent de plus en plus que l'évolution clinique de la vCJD chez l'homme correspond à celle chez le mouton. Dans la pratique, la transmissibilité des prions s'avère équivalente à celle des virus les plus infectieux. La question de la pertinence de l'application du principe de précaution, qui a fait irruption dans le champ de la santé publique à travers la transfusion sanguine, pourra y trouver quelque réponse favorable. Des nouvelles études sont d'ores et déjà entamées afin de quantifier davantage les risques et améliorer les connaissances sur les mesures et technologies de prévention (ACDP, 2013; O'Dowd, 2014).

Depuis peu, les nouveaux cas de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se font rares, même au Royaume-Uni. Néanmoins des preuves convaincantes permettent d'établir que la vCJD peut être transmise par le don de sang sur la base des premiers cas décrits après la décroissance de l'épidémie (v. Fig.1). Jusqu'à présent, ce prion ne montre pas de trace d'adaptation à l'hôte ou d'augmentation de la virulence après transmission sanguine (Bishop et al., 2008). En outre, l'absence d'un antécédent de transfusion dans la plupart des cas de vCJD, combinée à un temps d'incubation comparativement court, exclut un grand nombre de cas de transmissions transfusionnelles symptomatiques non reconnues (Davidson et al., 2014).

Cependant, il a été démontré que la réplication des prions dépend intrinsèquement d'un polymorphisme au niveau de la protéine prion (PrP) qui est présente chez chacun. La PrP est codée par un gène qui peut présenter une composition différente affectant la nature de l'acide aminé numéro 129 qui peut être une méthionine (M) ou une valine (V). Il existe de ce fait trois profils génétiques différents pour la PrP — notés M129M, M129V ou V129V. Or, tous les cas connus de maladie vCJD symptomatique affichent des méthionines au niveau du résidu 129 de la protéine, alors que seulement 40 % de la population générale des pays touchés présente ce profil génétique.

Un certain nombre d'observations permettent de conclure qu'il y a une possibilité réelle que les porteurs d'une valine ne développeront jamais la maladie vCJD, mais qu'ils sont tout de même susceptibles de la transmettre par don de sang:

- D'une part, les prions montrent une bonne transmissibilité même après infection à faible dose (Gregori et al., 2011; McClutcheon et al., 2011; Androletti et al., 2012; Bishop et al., 2013);
- Béringue et al. (2012) montrent que le tissu lymphoïde est plus sensible à la transmission inter-espèces que le tissu nerveux (cerveau); l'exposition à l'ESB peut avoir conduit à la colonisation lympho-réticulaire chez de nombreuses personnes, mais avoir progressé vers une maladie neuro-invasive chez très peu d'individus;
- Tous les profils génétiques sont sensibles mais la présence d'une valine allongerait la durée d'incubation comme constaté pour la maladie du Kuru. Cette observation est corroborée par l'apparition du premier cas d'infection potentielle de vCJD chez un patient asymptomatique M129V après transfusion sanguine (voir 3.2.3.);
- D'autre part, le tissu lymphoïde présente une grande capacité pour propager les prions. Il a notamment été établi que ce receveur de sang M129V, resté asymptomatique mais avec un dépôt PrP^{TSE} limité à la rate, peut facilement transmettre le prion à des souris, prouvant le potentiel d'infection périphérique à faible dose en l'absence de maladie clinique (Bishop et al., 2013).

Il ne faut pas oublier que l'infection humaine primaire et secondaire avec des prions dérivés de l'ESB pourra entraîner l'apparition de phénotypes similaires à la sCJD ou des nouveaux, en plus de la vCJD, en fonction de la provenance du prion et du génotype du destinataire (Wadsworth et al., 2004).

A noter encore que, contrairement aux cas cliniques de vCJD, aucun groupe d'âge et aucun profil génétique sensible n'a été identifié lors de l'examen minutieux de plusieurs dizaines de milliers d'échantillons d'appendicectomie (voir 3.2.4.).

A partir de ces caractéristiques et du mode d'action des prions, nous pouvons donc raisonnablement prévoir que d'autres cas cliniques vCJD peuvent apparaître après des périodes d'incubation plus longues que celles observées jusqu'à présent et qu'il reste plausible que des infections secondaires se produisent en grand nombre et que — comme pour les primo-infections — de nombreuses personnes contaminées entrent dans un état asymptomatique chronique (cf. ACDP, 2012). La période d'incubation prolongée de la plupart des expositions de faible contagiosité doit être prise en considération et doit sans doute être estimée entre 5 et 40 ans. A l'inverse, le nombre d'infections aboutissant à une maladie vCJD pourrait être considérablement réduit par les décès qui interviennent dus à d'autres causes (ACDP, 2012).

3.2.7. Révision des critères d'exclusion des donneurs de sang

La stratégie pour réduire la transmission iatrogène des EST a été développée dans un contexte de grande incertitude scientifique (Hall et al., 2014). Encore aujourd'hui peu de données sont disponibles pour formuler des suppositions quant aux paramètres nécessaires pour quantifier le risque par les méthodes habituelles d'analyse de risque (p.ex. l'expérimentation se fait avec des prions extraits de cerveaux infectés qui ne correspondent pas nécessairement à la forme circulante dans le sang des personnes infectées). Nonobstant, des modèles d'analyse de risque

de plus en plus pertinents apparaissent au fur et à mesure (Huang et al., 2014). Les longues périodes d'incubation — plusieurs années à plusieurs décennies — de ces infections à faible dose posent un problème particulièrement difficile pour les autorités de santé publique dont les recommandations, basées par défaut sur le principe de précaution, peuvent diminuer le nombre de nouveaux cas en élargissant les mesures aux personnes déjà potentiellement infectées se trouvant en phase préclinique de la maladie. Les modélisations effectuées par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ont suggéré que les interventions à moyen et à faible risque étaient peu probables d'aboutir à une épidémie auto-entretenu et que les changements dans la pratique de ces interventions ne seraient pas rentables (NICE, 2006). En conséquence, le CSS est aussi d'avis que les mesures de précaution sont raisonnables quand elles sont axées sur les procédures à haut risque (cf. ACDP, 2013).

Le pays dans lequel l'exposition à l'ESB/la vCJD est estimée avoir été la plus élevée est le Royaume-Uni. Même si l'exposition à la maladie de la vache folle (ESB) était vraisemblablement moins importante chez les personnes ayant séjourné au Royaume-Uni à titre temporaire, il y a tout de même un faible risque de voir la vCJD se développer chez ces donneurs potentiels également. Il n'est pas rassurant qu'une étude récente a indiqué que la réduction leucocytaire enlève seulement environ 42 % de l'infectiosité des composants sanguins cellulaires (Gregori et al., 2011) et que les travaux de Béringue et al. (2012) démontrent l'efficacité de la colonisation lympho-réticulaire de la PrP^{TSE} au moment du passage des bovins à l'espèce humaine.

Le risque de vCJD en France est évalué à environ un dixième de celui au Royaume-Uni. Le nombre de cas vCJD recensés en France (INVS, 2014) a cependant dépassé ces prévisions: il atteint désormais un sixième de celui au Royaume-Uni. Bien qu'il existe des échanges économiques non négligeables entre pays européens, le risque de vCJD des autres pays membres est sans doute encore plus faible et certains pays n'ont jamais rapporté de cas de la vCJD, malgré la vigilance de la communauté neurologique et la présence de programmes de surveillance méthodique actifs (Allemagne, Belgique). Par exemple, en Belgique, l'épidémiologie de la CJD fait l'objet d'une surveillance depuis 1998. D'après les constats, l'incidence de la sCJD se situe entre 1,2 et 2/10⁶ habitants/an. Aucun cas de la vCJD n'a été rapporté, malgré un taux d'autopsie avoisinant les 70 % (Quoilin, 2008). Toutefois, les données relatives aux expositions aux transfusions sanguines et interventions chirurgicales sont incomplètes. Des cas individuels ont été rapportés en Belgique impliquant des donneurs de sang ayant contracté la sCJD par la suite. A notre connaissance, il n'existe aucun suivi actif des patients ayant été exposés à du sang obtenu à partir de donneurs atteints par la sCJD. L'exposition à du sang ou des instruments chirurgicaux potentiellement contaminés a fait l'objet de différentes approches (CSS, 2007): notification des inspecteurs sanitaires provinciaux, notification des patients, des médecins généralistes ou des médecins prescripteurs de transfusions sanguines.

A la différence des critères d'exclusion relative aux antécédents de CJD ou celle liée à un séjour au Royaume-Uni spécifique à la vCJD, la mise en place de l'exclusion au don de sang des personnes préalablement transfusées est une des précautions visant à briser les cycles de dissémination de la contamination. Dans le contexte de l'épidémie vCJD, Dietz et al. (2007) concluent sur base d'un modèle mathématique que l'effet de cette stratégie est minime en faisant valoir que la majorité des donneurs ont été infectés à partir de sources alimentaires et n'ont jamais été transfusés. L'exclusion permanente des donneurs de sang potentiels ayant été transfusés au Royaume-Uni (CSH, 2005b) se veut néanmoins être conforme à la décision britannique correspondante et au risque d'exposition comparativement élevé dans ce pays. Cette recommandation écarte également une partie des donneurs potentiels qui ont été opérés au Royaume-Uni après 1980.

Une autre mesure agissant sur la dissémination des transmissions secondaires se rencontre avec les exclusions pour cause d'intervention neurochirurgicale. Les recommandations du CSS (2006) pour la prévention de la transmission des TSE en milieu hospitalier pointent le risque élevé de certains actes médicaux. Parmi ces actes, les opérations neurologiques ainsi que les chirurgies atteignant l'œil postérieur ou la moelle épinière, nécessitent des précautions

particulièrement vigilantes quand ils sont accomplis chez les patients à risque. Malgré la mise en œuvre de procédures de prévention particulières dans les hôpitaux belges (CSS, 2006), un critère d'exclusion permanente au don de sang a été introduit par précaution pour toute craniotomie (CSS, 2005b) au départ du constat que des personnes peuvent avoir subi une neurochirurgie non documentée (où la dure-mère peut avoir été utilisée). Cette mesure d'exclusion du don de sang vise tant la présence d'autres TSE que les formes atypiques susceptibles d'échapper au diagnostic à l'heure actuelle (Barron, 2014). Par exemple, pendant des décennies des nouveaux cas de CJD iatrogène sont apparus à la suite d'un traitement avec des hormones ou de greffes de dure-mère contaminées. De plus, les récentes recherches de Zou et al. (2010) ont permis d'identifier une nouvelle maladie à prions humaine. Conformément à un avis du CSS (2009), l'âge autorisé pour le don de sang a été prolongé en 2011. Il se situe désormais à 70 ans révolus pour les donateurs de sang réguliers, c.-à-d. plusieurs années au-dessus de l'âge médian des patients CJD (voir 3.2.1.). En revanche, l'agent de la maladie de la « vache folle » (ESB) ayant été éliminée de la chaîne alimentaire, le risque de développer la vCJD est considéré comme inexistant suite à une contamination alimentaire pour les personnes nées à partir de 1997.

Pour les éventuels patients vCJD confirmés ou probables, la présence de prions au niveau du système lympho-réticulaire lors des stades précliniques et cliniques a conduit à des précautions supplémentaires p.ex. lors des examens endoscopiques (CSS, 2006). La preuve que le tissu lymphoïde présente une grande capacité pour propager les prions vCJD même en présence d'une infection asymptomatique (Bishop et al., 2013) incite à prévoir aussi des précautions pour tout cas asymptomatique évitable⁹. Face à l'absence de patients vCJD en Belgique, aucune mesure d'exclusion supplémentaire au don de sang n'a été jugée nécessaire. Quelques-uns de ces donateurs potentiels sont toutefois exclus de manière accessoire alors qu'ils ont été transfusés au cours d'une intervention chirurgicale au Royaume-Uni après 1980. Pour rappel, les composants sanguins délivrés aux hôpitaux proviennent exclusivement de dons prélevés en Belgique (CSS, 2005b).

La transmission probable de la CJD lors de 2 greffes de cornée a progressivement conduit les comités consultatifs britanniques à recommander l'exclusion définitive des donateurs de sang potentiels ayant subi des interventions médicales touchant tout tissu oculaire de l'œil antérieur (NBS, 2013). Hormis les greffes de cornée, une exclusion au don de sang ne figure cependant pas dans les directives européennes correspondantes, ni dans les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé (WHO, 2012). La PrP^{TSE} n'est pas détectable dans ces tissus (ACDP, 2013); une contamination à partir des tissus voisins peut néanmoins avoir lieu lors du prélèvement des greffons (cf. dure-mère, chaînes ossiculo-tympaniques). Jadis, le CSS avait ainsi également considéré les personnes ayant reçu une greffe sclérale parmi les personnes à risque (CSS, 2006) et cette exclusion fait partie des directives européennes concernant les dons de tissus et cellules.

Dans quelques pays un grand nombre de cas de transmissions de la CJD par les hormones de croissance d'origine hypophysaire a été décrit. Par ailleurs, quatre femmes sont décédées de CJD après avoir été contaminé par des injections de gonadotrophines hypophysaires en Australie (Brown et al., 2012) et des cas ont été observés en Suède (Edwards et al., 2001). Un cas possible a été décrit chez un homme (Appleby & Brown, 2009). Le temps d'incubation moyen est estimé à 17 ans.

⁹ Par exemple, le phénomène du « tourisme médical » a vu 5.283 patients britanniques se faire traiter dans les hôpitaux belges entre 2008 et 2011 (OMP, 2013). La prévalence des cas asymptomatiques au Royaume-Uni permet de s'attendre à ce que tous les 5 ans environ 3 personnes incubant la PrP^{TSE} se fassent soigner en Belgique. La prévalence de la PrP^{TSE} est maintenant estimée, à titre préliminaire, à 1/2.000 appendicectomies (Gill et al., 2013); une nouvelle enquête est en cours afin d'établir si elle est limitée à la population qui a été exposée à la viande de bétail contaminée par l'ESB.

Toutefois, à ce jour, aucun cas d'une telle transmission n'a été enregistré en Belgique (Quoilin, 2008; P. Cras, *pers. comm.*) mais un temps d'incubation de 42 ans a été constaté dans le groupe de patients exposés à l'hormone de croissance et de 50 ans chez ceux exposés à la gonadotrophine.

Bien qu'il y ait obligation légale d'exclure de manière permanente les personnes ayant des « antécédents familiaux qui les exposent au risque de développer une EST », la manière pratique pour connaître qui est à risque n'a pas été décidée sans équivoque. Le CSS et l'Organisation mondiale de la Santé considèrent à risque les parents au premier degré (CSS, 2006; WHO, 2012) et qu'ils doivent être exclus définitivement du don de sang (WHO, 2012). La transmission familiale des formes héréditaires se fait de manière autosomique dominante, c.-à-d. toute personne atteinte a l'un de ses parents atteint ainsi qu'un risque de 1/2 de transmettre sa maladie à chaque conception, les personnes indemnes ne transmettant pas la maladie. De ce fait, les proches parents à risque sont liés génétiquement et un cas de CJD dans la famille des proches reliés par mariage ou par adoption n'entre pas en ligne de compte. Aussi, si un donneur appartenant à une famille où est présente une forme héréditaire de la CJD a été informé par conseil génétique qu'il ne possède pas de mutation codante du gène de la PrP, il peut être accepté pour le don (voir la prise de position JPAC (2010) et la ligne directrice IV.C. du FDA/CBER, 2010). Enfin, une confusion avec la sCJD peut être évitée puisqu'un tel donneur potentiel a eu dans sa famille deux ou plusieurs membres qui ont développé une maladie non-iatrogène associée aux prions. En raison de l'âge tardif de l'apparition des symptômes cliniques, un donneur jeune portant une mutation de la PrP et ayant des parents relativement jeunes, aura très probablement connaissance d'une CJD héréditaire chez l'un de ses grands-parents (parents au deuxième degré). Alors que seulement cinq petites familles atteintes sont connues dans le pays, 128 donneurs ont été exclus en 9 années (voir 3.2.7.) parmi moins de 4 % de la population en âge de donner du sang. Par conséquent, le CSS est d'avis qu'un dépistage génétique aura comme bénéfice de lever le préjudice psychologique (Ryan et al., 2011; Tamura, 2014) chez les donneurs indûment exclus et leur famille.

On pourrait défendre le point de vue que les mesures de précaution susmentionnées ne sont pas proportionnelles au risque encouru (p.ex. CSH, 2000; Wallis, 2012; Murphy, 2013; George, 2014). A l'opposé, la sécurité du sang et des produits dérivés du sang relève d'une importance capitale et toute mesure de sécurité raisonnable doit être prise afin de garantir que les patients transfusés ne sont pas exposés à des risques inutiles.

Puisque le risque de développer la vCJD est considéré comme inexistant pour les personnes nées à partir de 1997, nous serions bien avisés de prévenir la transmission secondaire au mieux de notre capacité car aucun traitement ne permet d'empêcher l'apparition de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et toutes les formes sont inévitablement mortelles.

3.3. Conclusions

La variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) a la particularité d'être la seule maladie à prions humaine acquise à partir d'une autre espèce. Vu que les périodes d'incubation de ces maladies se comptent en années, la plupart des mesures pour prévenir la contamination de la population exposée à la vCJD ont été mises en œuvre trop tard. Cependant, dans le sillage de l'arrêt de transmission à partir des animaux, les critères d'exclusion permanente au don de sang servent à endiguer le prion pour qu'il ne passe pas la barrière d'âge vers les personnes nées à partir de 1997. Des instruments chirurgicaux ou un composant sanguin ou pool de plasma contaminés peuvent infecter plusieurs patients et mettre ces personnes à risque pour le reste de leur vie.

En l'absence de progrès significatifs dans les processus de détection et de décontamination ou de la compréhension de la maladie, le CSS ne peut pas recommander un assouplissement des précautions. Suite à l'ensemble de ces constatations, le CSS est d'avis que les données actuelles sont suffisantes pour souligner la prudence d'accroître les efforts pour minimiser et contrôler les expositions potentielles de personnes à la vCJD et d'autres encéphalites spongiformes transmissibles.

Pour cette raison le CSS est d'avis que toutes les mesures d'exclusion des donneurs de sang doivent être maintenues afin de protéger la santé humaine jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles. Actuellement des enquêtes sont en cours au Royaume-Uni au sujet de la prévalence de l'infection vCJD et de la transmission iatrogène de la CJD par la surveillance des individus « à risque accru ». D'autres études se focalisent sur le développement et la mise en œuvre d'une décontamination efficace des prions ainsi que d'un test efficace pour détecter une infection à prions asymptomatique.

Cet avis doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation au plus tard dans 5 ans en fonction de l'évolution des connaissances.

Recommandations

1. Le CSS précise les critères d'exclusion au don de sang à maintenir pour prévenir la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles:

Critère d'exclusion	Précisions	Commentaires
Antécédents familiaux qui exposent au risque de développer une encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)	<p>Exclure si deux ou plusieurs membres de la famille ont développé une maladie non-iatrogène associée aux prions.</p> <p>Exclure un donneur dont les parents sont âgés < 45 ans lorsqu'un des grands-parents a développé une maladie non-iatrogène associée aux prions.</p> <p>Par « familiaux » il y a lieu de comprendre les membres de la famille ayant un lien génétique et pas ceux liés par mariage ou adoption.</p>	<p>Les formes de CJD héréditaire se transmettent de manière autosomique dominante. Le « risque » lié à une personne atteinte touche donc l'un de ses parents ainsi que la moitié des enfants.</p> <p>Les membres de famille indemnes ne transmettent pas la CJD héréditaire.</p> <p>En Belgique, seulement 5 petites familles sont connues.</p>
Grefe de dure-mère, de cornée, de sclère, de chaînes ossiculo-tympaniques		Allogreffes

<p>Traitement par le passé avec des extraits de glandes hypophysaires d'origine humaine</p>	<p>Par « extraits » sont visées les « hormones de croissance » et les « gonadotrophines » d'origine hypophysaire.</p> <p>En Belgique, « par le passé » signifie « avant 1989 ».</p>	<p>Ces traitements ont pu être suivis à l'étranger jusqu'en 1994.</p> <p>La directive européenne 2004/CE/33, ne mentionne pas « médicaments extraits » dans la version française de l'Annexe III.</p>
<p>Opération au niveau du système nerveux central (SNC)</p>	<p>Le « SNC » est constitué du cerveau, du diencephale, du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle épinière.</p> <p>Il s'agit d'opérations franchissant la dure-mère: craniotomies, neuro-endoscopies et chirurgies de la moelle épinière.</p> <p>Il n'y a pas de contre-indication pour les interventions par laser.</p>	<p>Font partie du diencephale: le thalamus, l'hypothalamus, l'épiphyse. La rétine et la posthypophyse sont d'origine diencephalique.</p> <p>Pour toutes les EST, les procédures invasives intradurales sont la voie de transmission iatrogène possédant le risque le plus élevé.</p>
<p>Séjour au Royaume-Uni à partir de 6 mois cumulés entre 1980 et 1996</p>	<p>Il s'agit de l'Angleterre, de l'Écosse, du Pays de Galles et de l'Irlande du Nord.</p>	<p>Guernesey, Jersey et l'Île de Man ne sont pas rattachées au Royaume-Uni.</p> <p>Il n'est pas tenu compte des quatorze territoires d'outre-mer.</p>
<p>Transfusion de composants sanguins au Royaume-Uni depuis 1980</p>	<p>Il s'agit de l'Angleterre, de l'Écosse, du Pays de Galles et de l'Irlande du Nord.</p> <p>La transfusion peut avoir été mise en œuvre pendant une chirurgie majeure.</p> <p>Il n'y a pas de contre-indication pour les transfusions autologues.</p>	<p>Guernesey, Jersey et l'Île de Man ne sont pas rattachées au Royaume-Uni.</p> <p>Il n'est pas tenu compte des quatorze territoires d'outre-mer.</p>

2. Le CSS est d'avis qu'il faut proposer un dépistage génétique aux donneurs potentiels indûment exclus à cause d'un risque CJD héréditaire.

Mots-clés et termes MeSH¹⁰

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease)	Creutzfeldt Jakob disease, sporadic (sCJD)	Sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD)	Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique	Klassische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)
V CJD (Variant Creutzfeldt Jakob Disease)	Variant Creutzfeldt Jakob disease (vCJD)	Variante vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD)	Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob	Variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK)
Transmissible spongiform encephalopathies	Transmissible spongiform encephalopathies (TSE)	Overdraagbare spongiforme encefalopathieën (OSE)	Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)	Transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE)
Prions	Prion	Prion	Prion	Prion
Risk analysis	Risk analysis	Risicoanalyse	Analyse de risques	Risikoanalyse
Blood donation	Blood donation	Bloedgeven	Don de sang	Blutspende
Encephalopathy, Bovine Spongiform	Mad cow disease	Gekkekoeienziekte	Maladie de la vache folle	Rinderwahn

* MeSH (Medical Subject Headings): controlled vocabulary thesaurus for indexing articles for PubMed.

4. REFERENCES

- ACDP. Advisory Committee on Dangerous Pathogens, TSE Risk Assessment Subgroup. Position Statement on occurrence of vCJD and prevalence of infection in the UK population. ACDP: London; 2012. [accessed 2014 February 7] Available from: <http://media.dh.gov.uk/network/261/files/2012/08/ACDP-statement-vCJD-occurrence-and-prevalence-Jul-2012.pdf>.
- ACDP. Advisory Committee on Dangerous Pathogens, TSE Risk Management Subgroup. Minimise transmission risk of CJD and vCJD in healthcare settings. Annex A1 – Distribution of TSE infectivity in human tissues and body fluids. ACDP: London; 2013. [accessed 2014 August 14] Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/209759/Annex_A1_-_Distribution_of_TSE_infectivity.pdf.
- AFMPS. Agence fédérale des médicaments et produits de santé. Total de l'activité des Etablissements de transfusion de Belgique. Bruxelles: AFMPS; 2012. [accessed 2014 August 22] Available from: http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Sang%202004%20-%202011_tcm291-73802.pdf.
- Andréoletti O, Litaie C, Simmons H, et al. Highly Efficient Prion Transmission by Blood Transfusion. PLoS Pathog 2012;8:e1002782.
- Andrews NJ. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnoses and deaths in the UK, January 1994 – December 2011. Report of the National surveillance of CJD in the United Kingdom, Edingburgh (UK); 2012. [accessed 2013 January 28] Available from: <http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/cjdq72.pdf>.
- Appleby BS, Brown P. Possible iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease in an adult male 50 years after treatment with human chorionic gonadotrophin [abstract]. Poster “Prion2009” Conference. Porto Carras, Chalkidiki (Greece), 23 – 25 September, 2009. [accessed 2014 October 27] Available from: http://www.neuropriion.org/resources/pdf_docs/conferences/prion2009/prion2009_bookofabstracts.pdf.
- Appleby BS, Lu M, Bizzi A, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease from commercial cadaveric human growth hormone. Emerg Infect Dis 2013;19:682-3.
- Barron RM. Prion disease zoonosis: Assessing risk associated with new and emerging prion agents. CAB Reviews 2014;9:1-10.

¹⁰ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition rapide du scope de l'avis. Pour de plus amples informations sur la méthodologie, consultez le chapitre « Méthodologie ».

- Bennett P, Daraktchiev M. Blood Borne Transmission of vCJD. Re-examination of Scenarios. London: UK Department of Health; 2011. [accessed 2014 April 8] Available from: www.dh.gov.uk/ab/ACDP/TSEguidance/DH_125868.
- Béringue V, Herzog L, Jaumain E, et al. Facilitated cross-species transmission of prions in extraneural tissue. *Science* 2012;335:472-5.
- Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478-9.
- Bishop MT, Ritchie DL, Will RG, et al. No major change in variant Creutzfeldt-Jakob disease agent strain after secondary transmission via blood transfusion. *PLoS ONE* 2008;3:e2878.
- Bishop MT, Diack AB, Ritchie DL, et al. Prion infectivity in the spleen of a PRNP heterozygous individual with subclinical variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2013;136:1139-45.
- Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, et al. Survival after transfusion in the Netherlands. *Vox Sang* 2011;100:196-203.
- Brady SM, McMann MA, Mazzoli RA, et al. The diagnosis and management of orbital blowout fractures: update 2001. *Am J Emerg Med* 2001;19:147-54.
- Brown P, Brandel J-P, Sato T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease, Final Assessment. *Emerg Infect Dis* 2012;18: 901-7.
- Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, et al. The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 point mutation. *Neurology* 1994;44:1683-6.
- Chohan G, Llewelyn C, Mackenzie J, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a transfusion recipient: coincidence or cause? *Transfusion* 2010;50:1003-6.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. (2008). A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3725-39.
- Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004;363:51-61.
- Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ* 1997;315:389-95.
- CSH. Conseil supérieur de l'Hygiène. Le risque de transmission de l'encéphalopathie bovine spongiforme chez l'homme par voie sanguine. Avis n° 4818. Bruxelles: CSH; 2000.
- CSH. Conseil supérieur de l'Hygiène. La sécurisation et l'inactivation des produits sanguins labiles. Avis n° 7662. Bruxelles: CSH; 2002.
- CSH. Conseil Supérieur de l'Hygiène. Le risque de transmission de vCJD lors de transfusion sanguine. Avis n° 8048-4. Bruxelles: CSH; 2005.
- CSH. Conseil Supérieur de l'Hygiène. Le risque de transmission de vCJD par transfusion de dérivés plasmatiques. Avis n° 8048-5. Bruxelles: CSS; 2005b.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (Maladie de Creutzfeldt-Jakob) en milieu hospitalier. Avis n° 7276-2. Bruxelles: CSS; 2006.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. L'information à donner en cas de risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Avis n° 8151. Bruxelles: CSS; 2007.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. Prolongation de l'âge autorisé pour le don de sang chez les donneurs de sang réguliers. Avis n° 8615. Bruxelles: CSS; 2009.
- Davidson LRR, Llewelyn CA, Mackenzie JM, et al. Variant CJD and blood transfusion: are there additional cases? *Vox Sang* 2014;107:220-5.
- de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, et al. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:204-12.
- Diack AB, Head MW, McCutcheon S, et al. Variant CJD: 18 years of research and surveillance. *Prion* 2014;8(3):29237.
- Dietz K, Raddatz G, Wallis J, et al. Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2007;13:89-96.
- Dodd RY. Prions and precautions: be careful for what you ask. *Transfusion* 2010;50:956-8.
- Dorsey K, Zou S, Schonberger LB, et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study. *Transfusion* 2009;49:977-84.

- Douet JY, Zafar S, Perret-Liaudet A, et al. Detection of infectivity in blood of persons with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 2014;20:114-7.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Review of guidelines for prevention of Creutzfeldt-Jakob disease transmission in medical settings in EU Member States and Norway. Stockholm: ECDC; 2011.
- Editorial Team. Fourth case of transfusion-associated variant-CJD. *Euro Surveill* 2007;12:3117.
- Edwards RG. The bumpy road to *in vitro* fertilization. *Nature Med* 2001;7:1091-4.
- Elam G, Oakley K, Connor N, et al. Impact of being placed at risk of Creutzfeldt-Jakob disease: A qualitative study of blood donors to variant CJD cases and patients potentially surgically exposed to CJD. *Neuroepidemiology* 2011;36:274-81.
- EMA. European Medicines Agency. CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. London: EMA; 2011. [accessed 2014 May 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2011/06/WC500108071.pdf.
- FDA/CBER. US Food and Drug Administration/Center for Biologics Evaluation and Research. Draft Guidance for Industry: Amendment to "Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Products"; 2010 [accessed 2014 May 15]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM307137.pdf>.
- Garske T, Ghani AC. Uncertainty in the tail of the variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic in the UK. *PLoS One* 2010;5:e15626.
- George K. Urgent revision required of NICE guidance relating to prevention of spread of vCJD through neurosurgical instruments. *Br J Neurosurg* 2014;28:295.
- Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. *BMJ* 2013;347:f5675.
- Gillies M, Chohan G, Llewelyn CA, et al. A retrospective case note review of deceased recipients of vCJD-implicated blood transfusions. *Vox Sang* 2009;97:211-8.
- Gregori L, Yang H, Anderson S. Estimation of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity titers in human blood. *Transfusion* 2011;51:2596-602.
- Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, et al. The risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease through medical and surgical procedures. *Neuropathology* 2009;29:625-31.
- Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004;203:733-9.
- Huang Y, Gregori L, Anderson SA, et al. Development of dose-response models of Creutzfeldt-Jakob disease infection in nonhuman primates for assessing the risk of transfusion-transmitted variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol* 2014;88:13732-6.
- INVS. Institut de veille sanitaire. Maladie de Creutzfeldt-Jakob. Nombre de cas décédés certains ou probables en France. Données mises à jour au 30 mai 2014. Saint-Maurice (France): INVS; 2014. [accessed 2014 June 12]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob.-Nombre-de-cas-decedes-certains-ou-probables-en-France.-Donnees-mises-a-jour-au-30-mai-2014>.
- Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):175-80.
- JPAC. Joint UKBTS/NIBSC Professional Advisory Committee. Position Statement on Creutzfeldt-Jakob Disease. London: JPAC; 2010. [accessed 2014 June 12]. Available from: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/document-library/latest-page-updates>.
- Kleinman S, Marshall D, AuBuchon J, et al. Survival after transfusion as assessed in a large multistate US cohort. *Transfusion* 2004;44:386-90.
- Klug GM, Boyd A, Lewis V, et al. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in Australia: 2009 update. *Commun Dis Intell Q Rep* 2009;33:188-91.
- Lacroux C, Bougard D, Litaise C, et al. Impact of Leucocyte Depletion and Prion Reduction Filters on TSE Blood Borne Transmission. *PLoS ONE* 2012;7:e42019.
- Laurencin CT, El-Amin SF. Xenotransplantation in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16:4-8.

- Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. *Science* 2004;305:673-6.
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
- Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human Reprod Update* 2004;10:453-67.
- Markham D. Prion protein in tonsil and appendix tissue. *Lancet* 2000;356:505-6.
- McCutcheon S, Alejo Blanco AR, Houston EF, et al. All Clinically-Relevant Blood Components Transmit Prion Disease following a Single Blood Transfusion: A Sheep Model of vCJD. *PLoS ONE* 2011;6:e23169.
- Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* 2006;14:273-81.
- Murphy ELE, Connor JJD, McEvoy PP, et al. Estimating blood donor loss due to the variant CJD travel deferral. *Transfusion* 2004;44:645-50.
- Murphy WG. Lessons from the response to the threat of transfusion-transmitted vCJD in Ireland. *Transfus Clin Biol* 2013;20:416-21.
- Murray K, Peters J, Stellitano L, et al. Is there evidence of vertical transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:729-31.
- NBS. National Blood Service. Prion-associated diseases including sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and variant CJD (vCJD). In: *Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom, 8th Edition*. London: The Stationary Office; 2013. [accessed 2014 August 6]. Available from: <http://www.transfusionsguidelines.org.uk/red-book/chapter-3-care-and-selection-of-whole-blood-and-component-donors-including-donors-of-pre-deposit-autologous-blood/3-13-prion-associated-diseases-including-sporadic-creutzfeldt-jakob-disease-cjd-and-variant-cjd-vcjd>.
- NCJDRSU. The National CJD Research & Surveillance Unit. UK CJD monthly statistics. Edinburgh (UK): NCJDRSU; 2014. [accessed 2014 August 6]. Available from: <http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/figs.pdf>.
- NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Patient safety and reduction of risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) via interventional procedures. IPG 196. London: NICE; 2006.
- O'Dowd A. MPs call for risk assessment review of safety of UK blood supply. *BMJ* 2014;349:g4772.
- OMP. L'Observatoire de la mobilité des patients. Rapport annuel 2013. Bruxelles: OMP; 2013. [accessed 2014 August 12]. Available from: <http://www.inami.fgov.be/information/fr/studies/study73/pdf/rapport%202013%20FR.pdf>
- Peden AH, Head MW, Diane LR, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527-9.
- Peden A, McCardle L, Head MW, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:296-304.
- Perderson NS, Smith E. Prion diseases: Epidemiology in man. *APMIS* 2002;110:14-22.
- Pillonel J, Brandel J-P, Léon L, et al. Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiologic model-based study. *Transfusion* 2012;52:1290-5.
- Ponte ML. Insights into the Management of Emerging Infections: Regulating Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Transfusion Risk in the UK and the US. *PLoS Med* 2006;3:e342.
- Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, et al. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion* 2011;51:1556-66.
- Quoilin S. Surveillance de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob en Belgique – 2007. *IPH/EPI Reports* N° 208-023. Bruxelles: Institut Scientifique de Santé Publique; 2008. [accessed 2014 April 8] Available from: <https://www.wiv-isp.be/epidemiologie/epifr/cjdf/rap07fr.pdf>.
- Ricketts MN, Cashman NR, Stratton EE, et al. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood? *Emerg Infect Dis* 1997;3:155-63.
- Riggs JE, Moudgil SS, Hobbs GR. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusions: a meta-analysis of case-control studies. *Mil Med* 2001;166:1057-8.
- Rubenstein R, Chang B. Re-assessment of PrP(Sc) distribution in sporadic and variant CJD. *PLoS One* 2013;8:e66352.

- Ryan R, Hill S, Lowe D, et al. Notification and support for people exposed to the risk of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) (or other prion diseases) through medical treatment (iatrogenically). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16:CD007578.
- SANCO. Commission européenne – DG Santé et Consommateurs. Meeting of the Competent Authorities on Blood and Blood Components 17 and 18 April 2013. Summary Report Ref. Ares(2013)2586372 - 08/07/2013. Bruxelles: SANCO; 2013. [accessed 2014 April 8] Available from:http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/docs/blood_mi_20130417_en.pdf.
- Seitz R, von Auer F, Blümel J, et al. Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 2007;35:79-97.
- Spurgeon B. French doctors are tried for treating children with infected growth hormone. *BMJ* 2008;336:348-9.
- Shilnikova NS, Krewski D & Tyshenko MG. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease risk management in Belgium. *IntJ Risk Ass Manag* 2010;14:179-91.
- Tamura C. Psychosocial issues of at-risk individuals of genetic prion disease. *Prion* 2014;8(Suppl 1):127-8.
- Tange RA, Troost D, Limburg M. Progressive fatal dementia (Creutzfeldt-Jakob disease) in a patient who received homograft tissue for tympanic membrane closure. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1990;247:199-201.
- Thomas JG, Chenoweth CE, Sullivan SE. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease via surgical instruments. *J Clin Neurosci* 2013;20:1207-12.
- Tyshenko MG, ElSaadany S, Oraby T, et al. Expert judgement and re-elicitation for prion disease risk uncertainties. *Int J Risk Assessment and Management* 2012;16:48-77.
- Van Everbroeck B, Michotte A, Sciote R, et al. Increased incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the age groups between 70 and 90 years in Belgium. *Eur J Epidemiol* 2006;21:443-47.
- Wadsworth JD, Asante EA, Desbruslais M, et al. Human prion protein with valine 129 prevents expression of variant CJD phenotype. *Science* 2004;306:1793-6.
- Wallis JP. vCJD and blood transfusion. *Br J Haematol* 2009;145:665-78.
- WHO. World Health Organization. Prion Diseases. In: *Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation*. Geneva: WHO; 2012.
- Wilson K, Hébert PC, Laupacis A, et al. A policy analysis of major decisions relating to Creutzfeldt-Jakob disease and the blood supply. *CMAJ* 2001;165:59-65.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061-7.
- Zaman SM, Hill FG, Palmer B, et al. The risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease among UK patients with bleeding disorders, known to have received potentially contaminated plasma products. *Haemophilia*. 2011;17:931-7.
- Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion Transmission of Human Prion Diseases. *Transfus Med Reviews* 2008;22:58-69.
- Zou W-Q, Puoti G, Xiao X, et al. Variably Protease-Sensitive Prionopathy: A New Sporadic Disease of the Prion Protein. *Ann Neurol* 2010;68:162-72.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé *à titre personnel* au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège, et des déclarations générales d'intérêts de ces derniers sont disponibles sur notre site web www.css-hgr.be (page : composition et fonctionnement – page : conflits d'intérêts).

BENOIT Yves BORRY Pascal BRUSSELMANS Koen	hématologie oncologie pédiatrique génétique humaine; bioéthique sang et dérivés sanguins; biologie moléculaire et cellulaire	UGent UZLeuven ISP
CRAS Patrick DENEYS Véronique	neuropathologie; prionologie immuno-hématologie; transfusion	UA; UZA UCL Mont-Godinne; Service du Sang, Croix Rouge de Belgique
DE PAEP Rudi GERARD Christiane	soins intensifs immuno-hématologie; transfusion	UZA CHU Sart-Tilman; ULg
HEINEN Ernst LAMBERMONT Micheline	histologie humaine; prionologie transfusion	ULg Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; ULB CHU Sart-Tilman; ULg
LARBUISSON Robert	anesthésiologie; réanimation	UCL Hôpital Jolimont La Louvrière
LATINNE Dominique LOIX Sébastien	biologie hématologique anesthésiologie; soins intensifs	UA; UZA; AFMPS KUL
MUYLLE Ludo PEERLINCK Kathelijne	sang, tissus et cellules maladies de la coagulation et des vaisseaux sanguins	AZBrugge AZ Delta Roeselare Clinique Reine Astrid Malmédy
SELLESLAG Dominik STOCKMAN Willem SZABO Bertrand	médecine interne; hématologie soins intensifs transfusion	ISP CHU Brugmann ZNA
THOMAS Isabelle VAN DER LINDEN Philippe ZACHEE Pierre	virologie anesthésiologie hématologie	

Le groupe de travail a été présidé par Véronique DENEYS et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.hgr-css.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.