



## Conseil supérieur d'Hygiène

Rue de l'Autonomie 4  
B-1070 BRUXELLES

### **Avis du CSH relatif au risque réel de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) par transfusion de dérivés plasmatiques d'origine humaine (CSH 8097)**

*Validé par le Collège Transitoire en date du 09.11.2005*

#### **I. Demande:**

En date du 13 décembre 2004, le CSH a reçu une demande d'avis du Cabinet de M. le Ministre (cf. référence a) concernant le risque réel de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) par transfusion de produits sanguins d'origine humaine et, plus particulièrement, de produits plasmatiques stables.

Cette demande a été débattue aux réunions du groupe de travail « Inactivations des prions » tenues le 23 décembre 2004, le 3 février 2005, le 2 juin 2005, le 1 septembre 2005 et le 13 octobre 2005. Entre-temps, deux avis (CSH 8048/2 et 8048/3) ont été rendus au sujet des demandes concernant les éventuelles mesures à prendre pour réduire le risque de transmission de vCJD par le sang et les produits sanguins.

L'avis provisoire des membres du groupe de travail « Inactivation des prions » a été approuvé en réunion le 13 octobre 2005 puis validé par le Collège du CSH le 9 novembre 2005. Une motivation concernant la recommandation en matière de traçabilité a été ajoutée lors de la réunion du 8 décembre 2005.

#### **II. Avis:**

##### *Note de synthèse*

##### Mission

1. Etablissement du risque réel de la transmission de l'agent vCJD lié à l'utilisation des dérivés plasmatiques.
2. Recommandations de mesures à prendre vis-à-vis des patients à traiter.
3. Recommandations de mesures à prendre vis-à-vis des candidats donneurs de sang, d'organes, de tissus et de cellules qui auraient reçu de tels produits.
4. Evaluation de l'impact de ces patients sur les praticiens de la santé, tels que médecins, chirurgiens, dentistes et infirmiers.

##### Mission 1

Le Conseil supérieur d'Hygiène (CSH) constate que pour l'agent vCJD, le risque réel de la transmission lié à l'utilisation des dérivés plasmatiques peut difficilement être estimé car nous ne disposons pas de connaissance suffisante de l'agent, de sa physiopathologie ou de son mode de transmission.

L'évaluation de l'efficacité des technologies de séparation utilisées lors du fractionnement du plasma montre que la plupart des dérivés plasmatiques subissent des étapes de réduction d'infectiosité. Le taux de réduction obtenu en simulation expérimentale lors du fractionnement des albumines est très élevé.



## Conseil supérieur d'Hygiène

Le CSH est d'avis que, compte tenu des nombreuses incertitudes, le risque réel de transmission est très faible, mais ne peut être écarté, et il est impossible de le quantifier.

Le CSH déplore l'absence de surveillance et de traçabilité concernant les dérivés plasmatiques dans le pays. Le CSH recommande qu'une traçabilité complète du donneur au receveur, et vice-versa, soit rendue obligatoire pour tous les dérivés plasmatiques hormis ceux utilisés comme excipients.

### Mission 2

Le CSH souligne l'importance de choix précis des indications pour limiter l'utilisation des produits sanguins.

### Mission 3

L'application des mesures de précaution recommandées auparavant par le CSH est suffisante pour garantir une sécurisation maximale sans mettre en péril l'approvisionnement de sang et l'autosuffisance. Ces dispositions sont également d'application pour les donneurs de cellules, tissus ou organes.

### Mission 4

Les mesures de précaution qui sont de mise pour les praticiens de la santé sont décrites dans la brochure "Recommandations pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (maladie de Creutzfeldt-Jakob) en milieu hospitalier".

*Le risque réel de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) par transfusion de dérivés plasmatiques d'origine humaine*

#### **1. Introduction.**

L'apparition de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) serait due à une transmission de l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (BSE) à l'espèce humaine via de la nourriture contaminée. Le Royaume-Uni a eu la plus forte exposition à cette nourriture et ce pays dénombre considérablement plus de cas de vCJD (> 150 patients) que tout autre pays. En dehors du Royaume-Uni, quelques pays ont annoncé un cas isolé de cette maladie, mais la France a recensé environ un dixième du nombre de cas du Royaume-Uni. A côté des mesures prises afin d'arrêter la contamination d'origine alimentaire, de nombreux pays ont introduit des mesures de précaution pour contrer une éventuelle transmission secondaire lors des soins médicaux et dentaires ou par transfusion sanguine et transplantation de tissus ou d'organes.



Concernant la transfusion sanguine, le plasma de donneurs originaires du Royaume-Uni n'est plus fractionné depuis 1998 puisque les lots de dérivés plasmatiques sont généralement très grands et leur rappel cause d'importants problèmes logistiques. Par ailleurs, les modélisations de la transmission de l'agent vCJD par les dérivés plasmatiques (références g et h) diffèrent selon les hypothèses d'infectiosité retenues ainsi que la prise en compte ou non de différents facteurs de réduction de celle-ci. Selon les experts britanniques, les hémophiles qui ont reçu des facteurs de coagulation étaient "at risk" (référence g), tandis que pour les français les patients hémophiles n'ont pas atteint le "seuil limite d'infectiosité" (référence h). A noter que le calcul des autorités britanniques ne fait intervenir aucun facteur de réduction de l'infectiosité par partition ou rétention lors du fractionnement des dérivés plasmatiques. Le plasma de donneurs français continue à être fractionné en dérivés plasmatiques.

Le CSH a émis au cours des dernières années plusieurs avis visant à circonscrire la transmission d'agents pathogènes, tels les prions. En ce qui concerne l'agent vCJD, ces avis constituent des mesures de précaution, car, jusqu'à présent, aucun cas de maladie causée par le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ne s'est présenté dans la population belge.

Puisqu'il n'existe aucune méthode d'inactivation de l'agent vCJD qui soit applicable aux produits sanguins, des mesures pour réduire le risque ont été mises en place au niveau de la qualification des donneurs et de la sécurisation des composants sanguins.

La valeur des critères d'exclusion des donneurs de sang ainsi que les caractéristiques connues en matière d'infectiosité des prions pour les divers produits sanguins ont été revues de manière approfondie dans l'avis n° 8048/5 du CSH dans l'optique de la sécurisation des produits sanguins d'origine humaine et notamment des dérivés plasmatiques. Les mesures de précaution recommandées par le CSH visent à contrer les facteurs de risque suivants: exclure les donneurs si antécédent familial de CJD, si traitement par hormones extraites d'hypophyses humaines, si receveur de greffe de cornée ou de dure-mère, et éviter la pratique du "pooling" du plasma. Une mesure de prudence spécifique pour l'agent vCJD a été ajoutée: l'exclusion du don de sang de toutes les personnes ayant séjourné en Grande-Bretagne 6 mois ou plus cumulativement entre 1980 et 1996.

Suite à la découverte, en Grande-Bretagne en 2003, d'un premier cas vraisemblable de transmission de vCJD par transfusion de sang non-déleucocyté, le CSH a également recommandé la déleucocytation totale de tous les composants sanguins (CSH 8048/4). Par ailleurs, le CSH est d'avis qu'il faut exclure de manière permanente les donneurs ayant reçu une transfusion de composants sanguins au Royaume-Uni après 1980 (CSH 8048/5).

### **2. L'établissement du risque réel de la transmission de l'agent vCJD lié à l'utilisation des dérivés plasmatiques.**

L'analyse de risque de la transmission de l'agent vCJD par administration de dérivés plasmatiques doit tenir compte de nombreux facteurs et, en particulier, de:

1. la prévalence selon l'origine géographique des donneurs,



## Conseil supérieur d'Hygiène

2. l'efficacité du questionnaire de sélection des donneurs (les critères d'exclusion retenus par mesure de précaution et la modification de ces critères dans le temps),
3. l'infectiosité relative des divers dérivés sanguins,
4. la capacité de réduction de l'infectiosité inhérente aux étapes de fractionnement (précipitation, partition, purification), et
5. l'utilisation des dérivés plasmatiques.

Cependant, pour l'agent vCJD, le risque réel peut difficilement être estimé car nous ne disposons pas de suffisamment de données en ce qui concerne les facteurs suivants:

1. la dose infectieuse minimale,
2. la durée de la période d'incubation (phase asymptomatique),
3. la quantité de l'agent vCJD présent dans le sang ou le plasma,
4. la fluctuation des taux d'infectiosité en fonction de l'évolution de la maladie,
5. le pourcentage d'infectiosité réel selon le type de produit sanguin,
6. la variabilité de la réduction de l'infectiosité pour chaque étape de préparation des dérivés plasmatiques, et
7. les types et les quantités de dérivés reçus par patient.

Pour le présent avis, le CSH a revu les données de la littérature scientifique et de certains rapports internes des industries de fractionnement du plasma (références b-h) afin d'évaluer l'efficacité des technologies de séparation pour ce qui est de réduire ou d'éliminer l'infectiosité associée à la présence de prions. Après avoir procédé à l'évaluation de ces données, le CSH constate que les expériences d'élimination ('spiking studies') utilisent de nombreuses formes de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme transmissible ('brain homogenate', microsomes, PrP<sup>sc</sup>, ...) et de méthodologies de détection (Western blot, bioassay, ...). Ces expériences montrent que la plupart des dérivés plasmatiques subissent des étapes de réduction d'infectiosité lors du fractionnement. Le taux de réduction obtenu en simulation expérimentale lors du fractionnement des albumines est très élevé (dépassé 4 Log<sub>10</sub> pour certaines étapes).

Compte tenu des nombreuses incertitudes susmentionnées, le risque réel de transmission est très faible, mais ne peut être écarté, et il est impossible de le quantifier.

Par conséquent, le CSH recommande qu'une traçabilité complète du donneur au receveur, et vice-versa, soit rendue obligatoire pour tous les dérivés plasmatiques hormis ceux utilisés comme excipients. En effet, actuellement, il existe une traçabilité du donneur jusqu'au produit final, et vice-versa; par contre, la traçabilité entre le receveur et le produit administré est incertaine, voire inexistante. A titre d'excipient, l'albumine présente en effet le risque le plus faible et offre en outre l'avantage de pouvoir être administrée en petit volume.

Aussi, dans son avis 8048/3, le CSH avait recommandé qu'une analyse de risque soit faite spécifiquement pour chaque méthode individuelle de préparation de dérivés plasmatiques. A cet égard, l'EMA a publié des recommandations destinées aux fabricants (référence d), rappelant néanmoins qu'aucune guidance définitive ne peut être donnée à l'heure actuelle.



## Conseil supérieur d'Hygiène

### **3. Les mesures à prendre vis-à-vis des patients à traiter.**

Le CSH souligne l'importance de choix précis des indications pour limiter l'utilisation des produits sanguins.

### **4. Les mesures à prendre vis-à-vis des candidats donneurs de sang, d'organes, de tissus et de cellules qui auraient reçu de tels produits.**

Les mesures à prendre vis-à-vis des candidats au don de sang sont mentionnées aux point 2 et 3, ainsi que dans les avis du CSH n° 8048, 8048/5 et 8048/3.

Ces dispositions sont également d'application pour les donneurs de cellules, tissus ou organes.

### **5. L'évaluation de l'impact de ces patients sur les praticiens de la santé, tels que médecins, chirurgiens, dentistes et infirmiers.**

Les mesures de précaution qui sont de mise pour les praticiens de la santé sont décrites dans la brochure "Recommandations pour la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (maladie de Creutzfeldt-Jakob) en milieu hospitalier" (CSH 7276).

### **III. Composition du groupe de travail qui a participé à l'émission de cet avis :**

- Accoe Walter
- Baele Philippe
- Ballyn Geert
- Bontez Walter
- Cras Patrick
- De Mol Patrick
- Faber Chantal
- Ferrant Augustinus
- Gérard Michèle
- Lambermont Micheline
- Latinne Dominique
- Muylle Ludo
- Quoilin Sophie
- Renders Wim
- Sondag-Thull Danièle
- Thomas Isabelle
- Van Everbroeck Bart
- Verschraegen Gerda
- Voets Ellen

La présidence de ce groupe de travail est assurée par M. CRAS P. et le secrétariat scientifique assumé par HÜBNER R.



## Conseil supérieur d'Hygiène

### IV. Références :

- a) Courrier de M. R. Demotte, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique (sous réf.-), du 13/12/04 adressé à M. G. De Backer, Président du CSH.
- b) CPMP Discussion Paper «*The investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk*», November 2003, EMEA/CPMP/BWP/5136/03.
- c) CHMP Position Statement «*Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products*», June 2004, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev1.
- d) CHMP «*Guideline on the investigation of manufacturing processes for Plasma-Derived Medicinal Products with regard to vCJD risk*», October 2004, EMEA/CPMP/BWP/5136/03.

### Références scientifiques:

- e) Article «*Removal of TSE agents from blood products*», Vox Sanguinis, Vol. 87 (Supplément 2):7-10, 2004.
- f) Exposé «*Removal of Prions by Plasma Fractionation Processes*», Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee, FDA, 10/02/03.  
[ [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3923S1\\_13\\_files/frame.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3923S1_13_files/frame.htm) ]
- g) Rapport «*Risk Assessment of Exposure to vCJD infectivity in Blood and Blood Products*», February 2003, Det Norske Veritas Consulting.  
[ [http://www.dnv.com/binaries/vCJD\\_Update\\_Report\\_tcm4-74414.pdf](http://www.dnv.com/binaries/vCJD_Update_Report_tcm4-74414.pdf) ]
- h) Rapport «*Evaluation du risque de transmission de l'agent de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses composants*», Actualisation Novembre 2004, AFSSAPS.

\*\*\*\*\*