



Conseil supérieur d'Hygiène

Rue de l'Autonomie 4
B-1070 BRUXELLES

Avis du CSH concernant le risque de transmission de vCJD par transfusion de dérivés plasmatiques (CSH 8048/5)

(Validé par le Collège Transitoire en date du 09.11.2005)

I. Demande :

Le présent avis consiste en une révision de l'avis CSH n°: 8048/2 ayant les caractéristiques suivantes (référence a):

En date du 21 novembre 2004, le CSH a reçu de la main de M. Bontez une demande d'avis de M. Cuypers (cf. référence b) concernant le risque de transmission de vCJD par transfusion de dérivés plasmatiques fabriqués à partir de pools de plasma contenant le plasma d'un donneur de sang suspecté d'avoir contracté la maladie.

Cette demande a été débattue à la réunion du groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » tenue le matin du 21 novembre 2004. Le CSH a cependant décidé d'émettre un avis concernant cette demande après consultation des membres du groupe de travail « Inactivation des prions ». Le groupe de travail « Inactivation des prions » s'est réuni quatre fois pour débattre de ce sujet (le 23 décembre 2004, le 3 février 2005, le 2 juin 2005 et le 1 septembre 2005). Entre-temps, un avis provisoire (CSH 8048/3) a été rendu en urgence, le 23 novembre 2004, au sujet d'une demande similaire reçue du Cabinet de M. le Ministre. Le CSH a aussi reçu une demande d'avis complémentaire du Cabinet de M. le Ministre le 13 décembre 2004 à propos du risque réel de transmission de vCJD par transfusion de dérivés plasmatiques d'origine humaine (CSH 8097).

L'avis provisoire des membres du groupe de travail « Inactivation des prions » a été approuvé en réunion le 1 septembre 2005, puis validé par le Collège du CSH le 14 septembre 2005.

Le 8 décembre 2005, le groupe de travail « Inactivation des prions » a approuvé en réunion une modification de l'avis CSH n°: 8048/2. Une motivation concernant la recommandation en matière de traçabilité a été ajoutée lors de la réunion.

II. Avis :

Note de synthèse

Mission

1. Evaluation de la proposition d'exclure les donneurs de sang susceptibles d'avoir été traités par des dérivés plasmatiques afin de réduire le risque de transmission de l'agent vCJD par administration de ces produits sanguins.
2. Evaluation de la nécessité de mettre en œuvre d'autres mesures de précaution pour circonscrire la transmission de l'agent vCJD par transfusion sanguine.
3. Evaluation de la stratégie de communication proposée, c.-à-d. information du corps médical au sens large.

Mission 1

Le Conseil supérieur d'Hygiène (CSH) constate qu'aucun pays européen n'a mis en application l'exclusion des donneurs ayant été traités par des dérivés plasmatiques. Par ailleurs, 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.

Le CSH estime qu'il n'est pas indiqué d'exclure les donneurs qui ont été traités par des dérivés plasmatiques, ni de manière permanente les candidats à des dons qui ont été transfusés avec des composants sanguins. Néanmoins, 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.

Mission 2

Le CSH déplore l'absence de surveillance et de traçabilité concernant les dérivés plasmatiques dans le pays. Actuellement, il existe seulement une traçabilité du donneur jusqu'au produit final, et vice-versa; par contre, la traçabilité du patient vers le produit administré n'est pas certaine et la traçabilité du produit vers le patient est inexistante. 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 3

Le CSH est d'avis qu'il existe un besoin de faire connaître la mission du « réseau de surveillance CJD » aux hôpitaux et aux établissements de transfusion sanguine. Le CSH propose que ce réseau identifie de manière systématique parmi ses patients ceux qui ont donné ou reçu des produits sanguins et que ces informations soient échangées avec le centre de transfusion sanguine concerné. Une nouvelle campagne d'informations peut être utile pour tous les médecins concernés.

Le risque de transmission de vCJD par transfusion de dérivés plasmatiques

1. Introduction.

A la suite de l'apparition d'un deuxième cas de transmission possible du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) par transfusion sanguine au Royaume-Uni (référence g), plusieurs pays européens ont introduit des mesures de précaution supplémentaires afin de sauvegarder l'approvisionnement en composants et dérivés sanguins. Ce deuxième cas présente certaines caractéristiques qui font que le risque de transmission de vCJD par le sang est probablement supérieur à ce qui était supposé jusqu'à maintenant. Jusqu'à présent, tous les patients ayant développé la maladie étaient homozygotes pour la méthionine au niveau du codon 129 du gène de la protéine prion. Cependant, le patient en question était hétérozygote et ne présentait aucun symptôme de la maladie. La question se pose donc de savoir si les personnes hétérozygotes ne développent la maladie qu'après un temps d'incubation plus prolongé, si elles souffrent de cette maladie de façon subclinique ou si elles y sont totalement insensibles. Maintenant, la situation doit être réévaluée puisque le génotype hétérozygote se trouve dans la majorité de la population.

Par ailleurs, le confinement des protéines prion défectueuses à la rate et les ganglions lymphatiques, et non aux amygdales ou au tissu lymphatique de l'intestin, suggère pour ce cas plutôt une infection intraveineuse qu'une infection par voie orale. Cependant, il n'existe pas de certitude totale qu'il s'agisse effectivement d'une transmission par les composants sanguins et non d'une contamination par l'alimentation.

La documentation des deux cas probables de transmission sanguine de vCJD par transfusion chez l'homme (en décembre 2003 et juillet 2004 au Royaume-Uni) concerne uniquement des transmissions par transfusion de concentrés érythrocytaires, c.-à-d. par composants cellulaires.

Afin de relever le défi posé par les maladies infectieuses et de réduire leur menace potentielle sur la sécurité du sang et de ses dérivés, le CSH a émis, au cours des dernières années, plusieurs avis visant à contrer une éventuelle transmission d'agents pathogènes par transfusion sanguine.

Même si, jusqu'à présent, aucun cas de vCJD ne s'est présenté dans la population belge, cette possibilité n'est pas à exclure et ces avis constituent des mesures de précaution.

Tous les avis émis par le CSH concernant la circonscription de la transmission d'agents pathogènes par transfusion sanguine restent justifiés pour garantir une sécurisation maximale sans mettre en péril l'approvisionnement de sang et l'autosuffisance.

Actuellement, en Belgique, plusieurs critères d'exclusion des donneurs minimisent la transmission potentielle de vCJD:

1. Les mesures de prudence spécifiques pour l'agent vCJD.

Le don de sang de toutes les personnes ayant séjourné en Grande-Bretagne 6 mois ou plus cumulativement entre 1980 et 1996 est exclu (CSH 4818).

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 recommandé la déleucocytation totale de tous les composants sanguins (globules rouges, plaquettes et plasma pour transfusion) (CSH 8048-4). L'arrêté royal du 1^{er} février 2005 garantit une déleucocytation systématique des composants sanguins.

2. Les mesures de précaution relatives aux maladies à prions.

Les dons de sang sont exclus pour :

- les personnes qui montrent des signes de maladies de Creutzfeldt-Jakob ainsi que les membres de leur famille,
- les donneurs ayant suivi un traitement aux hormones préparées au départ de tissu hypophysaire humain,
- les personnes qui ont reçu une greffe de cornée,
- les donneurs qui ont reçu une greffe de dure-mère,

- les personnes qui ont subi une craniotomie,
- les receveurs d'une allogreffe de chaînes ossiculo-tympaniques.

3. *Les mesures visant à réduire la dissémination d'agents pathogènes.*

Les composants sanguins délivrés aux hôpitaux proviennent exclusivement de dons prélevés en Belgique (autosuffisance).

Le CSH a recommandé, dès 2002 (CSH 7662), l'abandon de la préparation du plasma frais viro-inactivé à partir de pools de plasma: le plasma frais viro-inactivé doit subir une viro-inactivation par unité individuelle. En effet, la pratique des pools multiplie le nombre de receveurs qui peuvent être touchés suite à la présence d'un don infecté dans le pool (CSH 8093).

2. La nécessité et l'efficacité de l'exclusion des donneurs de sang susceptibles d'avoir été traités par des dérivés plasmatiques.

Certains pays européens, comme la France, le Royaume-Uni, l'Irlande, le Portugal, les Pays-Bas et la Suisse, ont exclu par précaution les donneurs qui ont été transfusés par des composants sanguins (référence c et d). Par contre, aucun pays n'a mis en application l'exclusion des donneurs ayant été traités par des dérivés plasmatiques. En Belgique, environ 8,2% des donneurs répondent "oui" à la question de savoir s'ils ont un jour été transfusés par ces composants. Selon l'arrêté royal du 1^{er} février 2005, la durée d'exclusion pour le don de composants sanguins est maintenant de 6 mois ou de 4 mois au moins si le test NAT pour l'hépatite C est négatif. Cette mesure concerne la prévention de la transmission de virus tels que HCV.

Dans son avis (CSH 8048-4) au sujet du risque de transmission de vCJD lors de transfusion sanguine, le CSH avait suggéré qu'une analyse de risque soit effectuée. Ce risque dépendra notamment de la nature du produit. Parmi les produits sanguins, les dérivés plasmatiques sont considérés posséder le risque potentiel minimal de transmission de l'agent vCJD. En effet, le plasma montre une infectiosité similaire aux composants cellulaires, qui contiennent des leucocytes, mais des étapes supplémentaires de purification s'ajoutent lors de son fractionnement (références e-f et h-k). En Grande-Bretagne, plusieurs centaines de patients hémophiles ont été exposés à des facteurs de coagulation fabriqués à partir d'un pool de plasma dont quelques donneurs sont porteurs de vCJD, mais à l'heure actuelle aucun n'a développé une maladie vCJD évidente.

L'exclusion de donneurs traités par des dérivés plasmatiques n'est pas recommandée puisque le pouvoir infectant de l'agent vCJD est très limité pour ces dérivés. Les méthodes de préparation des dérivés plasmatiques comprennent certaines étapes qui éliminent l'agent vCJD. En outre, une telle exclusion réduirait à tel point le nombre de donneurs disponibles que des problèmes surviendraient au niveau de l'approvisionnement. De plus, les donneurs ne sont pas toujours au courant du fait qu'ils ont été traités avec de tels produits. Ils ne savent pas toujours que les produits tels les immunoglobulines anti-tétaniques sont bien des dérivés plasmatiques.

La seule étude ayant évalué l'efficacité de l'exclusion des donneurs ayant reçu un composant sanguin a montré qu'en Allemagne (80 millions d'habitants), la protection ne concernerait qu'un seul cas de vCJD sur une période de 10 ans (référence l).

Dès lors, le CSH estime qu'il n'est pas indiqué d'exclure des donneurs qui ont été traités par des dérivés plasmatiques, ni de manière permanente les candidats à des dons qui ont été transfusés avec des composants sanguins. Néanmoins, 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.

3. La nécessité de mettre en œuvre d'autres mesures de précaution pour circonscrire la transmission de l'agent vCJD par transfusion sanguine.

A l'heure actuelle, aucun cas de vCJD ou de maladie CJD sporadique dû à la transmission par des dérivés plasmatiques n'a été rapporté chez les hémophiles. Pourtant, ceux-ci sont surveillés étroitement dans différents pays depuis les tragédies de contamination de produits sanguins par HIV-1 et HCV. Une hémo- et pharmacovigilance soutenue semble essentielle pour identifier toute transmission potentielle. Malheureusement, la traçabilité des dérivés plasmatiques n'est plus garantie depuis leur délivrance, comme médicament, par les pharmacies hospitalières.

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 seulement une traçabilité du donneur jusqu'au produit final, et vice-versa; par contre, la traçabilité du patient vers le produit administré n'est pas certaine et la traçabilité du produit vers le patient est 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.

4. La valeur de la stratégie de communication proposée: information du corps médical.

Le CSH est d'avis qu'il existe un besoin de faire connaître la mission du réseau de surveillance CJD aux hôpitaux (médecins du service d'hygiène hospitalière, services de stérilisation, ...) et aux établissements de transfusion sanguine.

Etant donné que ce réseau ne vérifie pas de manière systématique quels patients atteints de la maladie CJD ont donné ou reçu des produits sanguins, le CSH propose que ces informations soient désormais recueillies et échangées avec le centre de transfusion sanguine concerné.

Une nouvelle campagne d'informations peut être utile pour tous les médecins concernés.

III. Composition du groupe de travail qui a participé à la remise 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.

IV. Références :

- a) « Avis concernant le risque de transmission de vCJD par transfusion de dérivés plasmatiques », CSH n°: 8048/2.
- b) Courrier de M. D. Cuypers, Président du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement (sous réf. DC/CDC/WB/0404), du 16/10/04 adressé à M. G. De Backer, Président du CSH.
- c) Enquête EC Public Health and Risk Assessment « *Precautionary measures against vCJD transmission by blood* », European Commission Health and Consumer Protection Directorate-General, Octobre 2004, 13 pages.
- d) Communiqué de presse « *Durcissement des critères applicables aux dons de sang* », Swissmedic Journal, Vol. 8:763, 2004.
- e) 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.
- f) CHMP Position Statement « *Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products* », June 2004, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev1.

Références scientifiques:

- g) Article « *Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient* » Lancet, Vol. 364:527-529, 2004.
- h) Article « *Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety* » Hemophilia, Vol. 8:63-75, 2002.
- i) Article « *Removal of TSE agents from blood products* » Vox Sanguinis, Vol. 87 (Supplément 2):7-10, 2004.
- j) Article « *Impacts and Concerns for vCJD in Blood Transfusion: Current Status* » Current Molecular Medicine, Vol. 4:361-373, 2004.
- k) Article « *The modern landscape of transfusion-related iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease and blood screening tests* » Current Opinion in Hematology, Vol. 11:351-356, 2004.
- l) Exposé « *Modelling of effects of the exclusion of transfusion recipients* » TSE - Safety of Blood Components Meeting, PEI, 21/03/03. [e-mail du Prof. Klaus Dietz au secrétariat scientifique du CSH]
