

Le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et l'hémophilie – complément d'information sur l'évaluation du risque associé aux produits dérivés de plasma pour soigner l'hémophilie

Document préparé par Albert Farrugia, BSc, PhD, pour le Groupe de travail de la FMH sur les EST

Introduction

En 2001, le Groupe de travail de la FMH sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) a publié une évaluation du risque posé par les produits dérivés de plasma (http://www.wfh.org/Content_Documents/Blood_Safety/vMCJ_Bulletin2_revised.pdf). Depuis, plusieurs développements ont permis de mieux comprendre l'incidence des EST sur la sécurité des produits sanguins. Le présent document rend compte de ces développements; il est à consulter en parallèle avec le document de 2001 et les bulletins récemment diffusés par le Groupe de travail de la FMH (<http://www.wfh.org/ShowDoc.asp?Rubrique=30&Document=37>).

La sécurité des produits sanguins et les EST

Des expériences sur des animaux continuent de montrer que les transfusions sanguines constituent un mode efficace de transmission des EST. La souche précise des EST ne semble pas avoir d'impact sur l'infectiosité sanguine. Dans le cas d'expériences sur des souris, tant la forme classique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) que son variant ont été transmis dans une proportion égale¹. Dans le cas de moutons, les transfusions de sang entier ont résulté en la transmission de l'ESB et de la tremblante du mouton² avec une fréquence qui laisse supposer un taux d'infectiosité élevé. Chez les humains, la MCJ classique (MCJc) n'a pas été associée aux transfusions sanguines. Toutefois, la description initiale du variant de la MCJ (vMCJ) révèle que celui-ci diffère de la forme classique dans la mesure où d'importantes parties du système lymphoréticulaire (SLR) – soit des tissus lymphoïdes comme les glandes lymphatiques, la rate, les amygdales, etc. – ont présenté une infiltration poussée de la protéine prion anormale que l'on pense être l'agent infectieux³. Comme le SLR est fortement irrigué en sang, il se peut que la concentration de prion infectieux présente dans le sang des personnes infectées par le vMCJ soit supérieure par rapport aux personnes infectées par la MCJc.

Par conséquent, le premier cas de transmission du vMCJ par transfusion sanguine, rapporté à la fin de 2003⁴, n'est pas surprenant. Un deuxième cas a été décrit, soit celui d'un patient ne présentant pas de symptômes du vMCJ, mais dont l'autopsie a révélé la présence de prions du vMCJ dans les tissus lymphoïdes; dans ce cas, le lien causal⁵ remonte à une transfusion de sang provenant d'un donneur qui a plus tard été atteint du vMCJ.

Par contre, il n'existe pas de cas confirmé de transmission de la MCJc par le sang chez les êtres humains, en dépit d'indications montrant que cette transmission se fait chez les animaux. En 2000, ayant passé en revue cinq études et 2 479 patients, les auteurs ont conclu que les études témoins ne suggèrent pas de risque de contracter la maladie de Creutzfeldt-Jakob par transfusion sanguine⁶. Toutefois, et avec raison, ils soulignent les limites associées au choix de la population témoin et la difficulté qu'il y a à se souvenir avec précision de transfusions passées. Vu l'historique plus long de la MCJc (décrite pour la première fois en 1920) par rapport au vMCJ (décrit pour la première fois en 1995), son existence à titre de risque de sécurité pour les produits sanguins devrait s'être manifestée, à l'instar de tous les autres agents infectieux transmis par le sang, parmi la population hémophile. Evatt et al⁷ ont étudié une série limitée de cerveaux



provenant de sujets d'autopsie atteints d'hémophilie et décédés de troubles neurologiques principalement associés au sida; ils n'ont constaté aucun des changements spongiformes associés à la MCJc. Là encore, les auteurs soulignent les limites attribuables à la taille restreinte de l'échantillon, mais il demeure que ces résultats sont encourageants.

Cependant, Vamvakas a fait remarquer qu'en raison des limites dues à la faiblesse du nombre de cas et aux périodes d'incubation prolongées, il est impossible, pour le moment, de conclure avec certitude que le risque de transmission de la MCJc par transfusion sanguine est inexistant⁸. Il démontre que le nombre de patients à évaluer, pour exclure un risque de 1 sur 1 000 de contracter la MCJc par transfusion sanguine, avec une marge de confiance de 95 p. 100, se chiffre à 40 000 (tableau 1).

Tableau 1 Risque approximatif de contracter la maladie de Creutzfeldt-Jakob (après transfusion d'un composant sanguin provenant d'un donneur qui plus tard a été atteint de la maladie) qui ne peut être exclu dans une marge de confiance de 95 ou de 99,9 p. 100

Patients recensés dans la base de données du National Blood Data Resource Centre	Cas de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en développement parmi ces patients	Risque <i>approximatif</i> de contracter la maladie de Creutzfeldt-Jakob non exclu avec une marge de confiance de 95 %	Risque <i>approximatif</i> de contracter la maladie de Creutzfeldt-Jakob non exclu avec une marge de confiance de 99,9 %
250	0	1,51 %	3,19 %
500	0	0,74 %	1,54 %
1 000	0	0,37 %	0,77 %
2 000	0	0,18 %	0,38 %
4 000	0	0,09 %	0,19 %
20 000	0	0,02 %	0,04 %
40 000	0	0,01 %	0,02 %

Même s'il est sage de continuer de considérer avec prudence la possibilité que les transfusions sanguines constituent un véhicule de transmission de la MCJc, il est peu probable que des preuves concrètes à cet égard n'aient pas été recueillies au cours des 80 années qui se sont écoulées depuis la description initiale de la maladie.

Les prions et le fractionnement du plasma

Dans le cas des modèles d'EST sur des souris, l'infectiosité sanguine est présente à la fois dans les composants cellulaires (principalement les leucocytes) et dans le plasma⁹. L'infectiosité plasmatique est présente aux stades préclinique et clinique de la maladie, quoique le titre d'infectiosité mesuré chez les traceurs par inoculation intraveineuse, plutôt qu'intracérébrale, est faible¹. L'infectiosité plasmatique ne peut être neutralisée par centrifugation ultrarapide ou par leucofiltration⁹, ce qui laisse supposer qu'elle n'est pas associée aux formes agrégées ou cellulaires de la protéine prion. Par conséquent, on ne peut ignorer la possibilité d'une accumulation éventuelle de l'infectiosité dans les protéines thérapeutiques (comme le facteur VIII) pendant le fractionnement du plasma. Comme la protéine prion présente une forte résistance aux procédés d'élimination d'autres agents infectieux, comme le traitement au solvant-détergent et le traitement thermique, la réduction du potentiel d'infectiosité doit dès lors venir de la clairance résultant de la purification des protéines thérapeutiques pendant le fractionnement.

Les fabricants de produits plasmatiques ont donc entrepris des enquêtes sur la capacité des procédés qu'ils emploient à séparer les prions des protéines thérapeutiques pendant le fractionnement. Ces enquêtes ont pris deux grandes formes. Dans les enquêtes sur l'infectiosité

endogène (ou interne), ils ont procédé au fractionnement du sang prélevé chez des animaux malades ou infectés par des EST, puis contrôlé l'infectiosité en injectant les fractions obtenues à d'autres animaux et en suivant la progression de la maladie, le cas échéant. Dans le cas des enquêtes sur l'infectiosité exogène (ou externe), un fragment de tissu, généralement purifié et provenant du cerveau d'un animal atteint d'EST, est introduit à l'un ou plusieurs des stades du procédé de fractionnement, puis les fractions obtenues font l'objet de tests comparables à ceux évoqués plus haut, sur des sujets animaux. Dans un cas comme dans l'autre, pour que les résultats obtenus soient utiles, les méthodes employées dépendent dans une forte mesure de la capacité des chercheurs à reproduire en laboratoire le procédé de fractionnement du plasma employé à échelle industrielle, démarche fort épineuse si jamais il en fut.

La majorité des études effectuées par les fabricants sont fondées sur la méthode *exogène*. En soi, cette méthode limite la mesure dans laquelle ces études sont susceptibles de fournir des données utiles puisque rien ne garantit que la forme d'infectiosité introduite pour contrôler le fractionnement est liée à l'infectiosité sanguine. Par contre, l'infectiosité *endogène* est présente en quantités minimales, ce qui signifie qu'il est difficile d'obtenir une impression utile de la mesure d'utilité d'une méthode de fabrication donnée en ce qui a trait à la neutralisation de l'infectiosité. Néanmoins, ces études existent et même si leurs résultats, dans une grande mesure, coïncident avec ceux des études *exogènes*, elles ont incité l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) à formuler le commentaire suivant : « les données préliminaires rapportées aux ateliers de l'EMA en 2002 et 2004 suggèrent que l'infectiosité endogène peut persister plus longtemps, pendant la démarche de fractionnement, que ne l'indiquent les études avec enrichissement ¹⁰ ». Si la majorité des études qui sont à l'origine de cette déclaration prudente sont issues d'un même groupe et n'ont pas fait l'objet d'un examen par les pairs aussi poussé que les études *exogènes*, il est inquiétant de songer que les formes d'infectiosité employées dans la plupart des études effectuées par des fabricants pourraient ne pas refléter ce qui se passe dans le cas du sang. Les études fondées sur une infectiosité *exogène* ont révélé que la forme de présentation de la protéine prion dans le système de fractionnement a une incidence sur la distribution dans les différentes fractions ¹¹. **La FMH est d'accord avec l'EMA qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine pour étudier la partition et la neutralisation de l'infectiosité endogène et la mesure dans laquelle elles se comparent aux données découlant des études avec enrichissement ¹⁰.**

Les études avec enrichissement (*exogènes*) ont néanmoins permis de recueillir des données utiles. Dans le cas des produits de fractionnement du plasma à utilisation généralisée – soit l'immunoglobuline et l'albumine – plusieurs étapes communes de la démarche de fractionnement éliminent les prions des fractions thérapeutiques dans des proportions considérables (révision par Foster, 2004 ¹²). De plus, lorsque les études portent sur des *souches* de prions provenant de différentes EST, la répartition pendant le fractionnement semble comparable et n'est pas affectée par la souche du prion ¹³. Cette conclusion indique que les études visant les maladies à prion actuellement connues devraient donner lieu à des prévisions raisonnables à l'égard des nouvelles maladies émergentes – le cas échéant – émergence dont la possibilité n'est pas à ignorer.

Ce que cela veut dire pour les concentrés utilisés pour soigner l'hémophilie – évaluation du risque

Certains organismes de réglementation ont mis au point des modèles d'évaluation du risque associé aux produits plasmatiques et ont tenté d'y intégrer des mesures de quantification quelconques pour pouvoir calculer le risque relatif. Des exemples de modèles de ce type sont évoqués dans les sources ^{14,15,16}. Essentiellement, tous ces modèles font intervenir divers paramètres pour évaluer le risque d'infection à l'EST par un receveur unique de dérivés de plasma, soit :

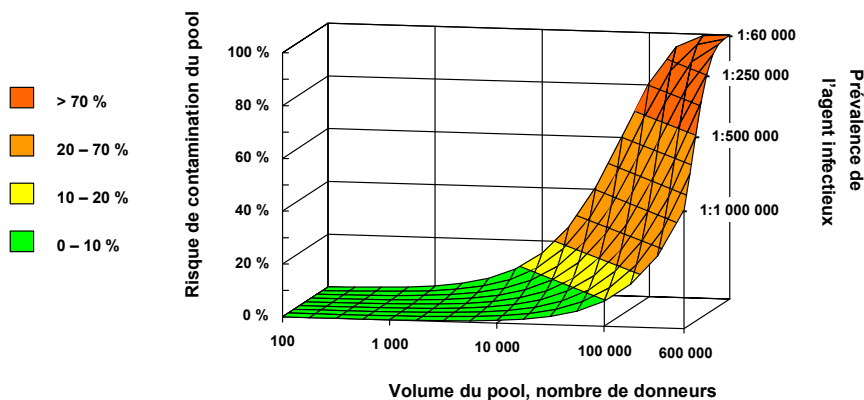
- le nombre de dons de sang et de plasma réunis en un même pool en cours de production;
- le taux d'infection aux EST parmi les donneurs de sang;
- le volume des dons de sang et de plasma;
- la concentration d'infectiosité des EST dans le plasma;
- le nombre d'unités de produit résultant de la démarche de production;
- le taux d'élimination des unités infectieuses d'EST atteint pendant la démarche de production;
- la quantité de produit à laquelle le patient est exposé.

Certains de ces paramètres sont détaillés ci-dessous.

Le nombre de dons de sang et de plasma réunis en un même pool en cours de production

Le risque d'inclusion d'un agent infectieux dans un pool de plasma dépend de la prévalence de l'agent et du volume du pool (figure 1). Sachant cela, Lynch et al (1996)¹⁷ ont conclu que la réduction du volume du pool de plasma réduit le risque d'exposition à un agent infectieux au sein du groupe de donneurs. Toutefois, cette observation n'a d'importance que quand la prévalence des agents est faible ou que le volume des pools est inférieur à ce qui est pratique aux fins de fabrication de produits plasmatisés. Ces auteurs ont souligné que les patients qui reçoivent régulièrement des transfusions, comme les personnes atteintes d'hémophilie, finissent par être exposés même quand le volume des pools est restreint et que la prévalence des agents est faible. Brown (1998)¹⁸ a invoqué des principes semblables pour démontrer l'effet sur le risque d'exposition à la MCJ classique, aux taux de prévalence relevés parmi la population normale. Selon ses calculs, l'augmentation du volume des pools de 10 000 à 100 000 unités, respectivement, donne une augmentation de 1 à 13 p. 100 de la contamination, en supposant une infectiosité sanguine préclinique d'un an, et une augmentation de 13 à 74 p. 100, en supposant une infectiosité sanguine préclinique de 10 ans.

Figure 1 Courbe de probabilité du risque de contamination des pools de plasma de différentes tailles (d'après Lynch, 2002) http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/02/slides/3868S1_6.ppt



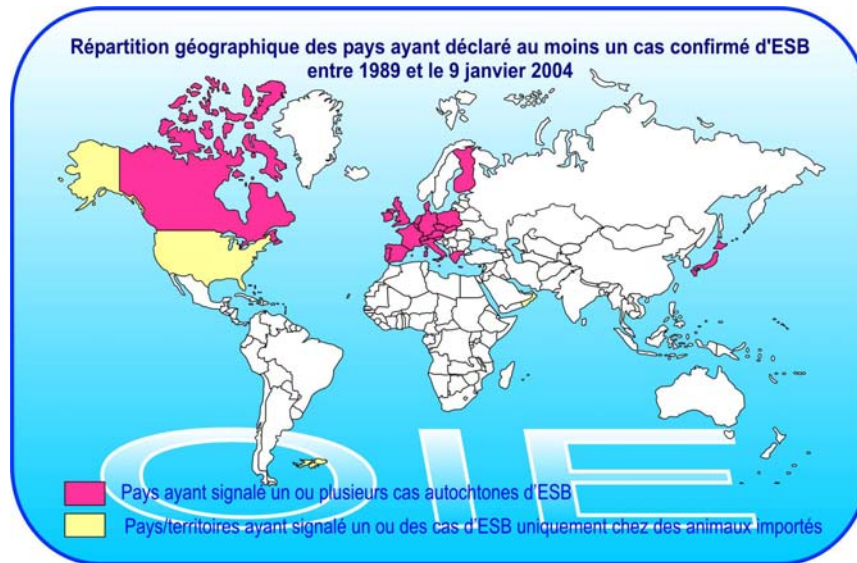
S'il est vrai que les personnes qui reçoivent régulièrement des produits plasmatiques finiront par être exposées à un pool potentiellement contaminé peu importe le volume de celui-ci, il demeure la possibilité inconnue que dans le cas d'un pool volumineux, il se produise un effet de dilution qui annule la transmission de la maladie, moyennant l'hypothèse d'une dose infectieuse laquelle, par définition, est infectieuse peu importe le taux de dilution, hypothèse qui n'a jamais été mise à l'épreuve.

Un pool de plasma formé de dons en aphérèse provenant de donneurs étroitement contrôlés, choisis pour leur faible risque d'exposition à des agents précis, constituerait un moyen pratique de minimiser l'exposition à des agents émergents pour lesquels il n'existe pas de tests de dépistage ou qui ne peuvent être éliminés, ou les deux. Par exemple, l'exclusion du pool de plasma destiné à la fabrication de facteurs de coagulation des donneurs qui ont pu être exposés à l'ESB pourrait décroître nettement, voire éliminer, le risque de vMCJ. Cette solution existe parce qu'il est possible d'identifier le facteur de risque précis, quoique dans certaines régions du monde, ce type de restriction du pool de donneurs aurait une incidence négative sur la réserve, la ramenant à un niveau non renouvelable en l'absence d'autres mesures comme le recrutement de donneurs d'aphérèse permanents et l'utilisation de produits recombinants dans la mesure du possible.

Le taux d'infection aux EST parmi les donneurs de sang

Il faut supposer que la prévalence du vMCJ au sein d'une population correspond au degré d'exposition de cette population à l'ESB par la consommation de produits de viande provenant de vaches ayant été nourries avec de la viande et de la farine d'os contaminées au Royaume-Uni. Du point de vue de la sécurité de la réserve de sang, le problème a été abordé principalement par l'exclusion des donneurs qui ont pu être exposés à l'ESB parce qu'ils ont habité des pays où des cas d'ESB ont été relevés. Si les préoccupations en la matière ont été axées sur le Royaume-Uni, d'autres pays ont désormais signalé des cas d'ESB indigène (figure 2). La mesure dans laquelle les donneurs de sang peuvent être exclus du pool de dons destiné à la fabrication de concentrés de facteur dépend d'autres aspects du système de collecte et de distribution du sang et, en particulier, de la mesure dans laquelle il est possible d'assembler un pool de donneurs, préférablement de donneurs d'aphérèse, dont les dons peuvent être réservés exclusivement à cet usage (voir plus haut). **La susceptibilité de certains génotypes au vMCJ et à d'autres EST pourrait se prêter au raffinement, dans une certaine mesure, de ces méthodes de sélection des donneurs. Par contre, le dépistage récent d'un second cas (asymptomatique) de transmission du vMCJ par le sang chez un individu dont le génotype n'avait auparavant pas été associé au vMCJ laisse supposer que toute la population exposée à l'ESB risque d'être susceptible au vMCJ, selon différentes périodes d'incubation¹⁹.**

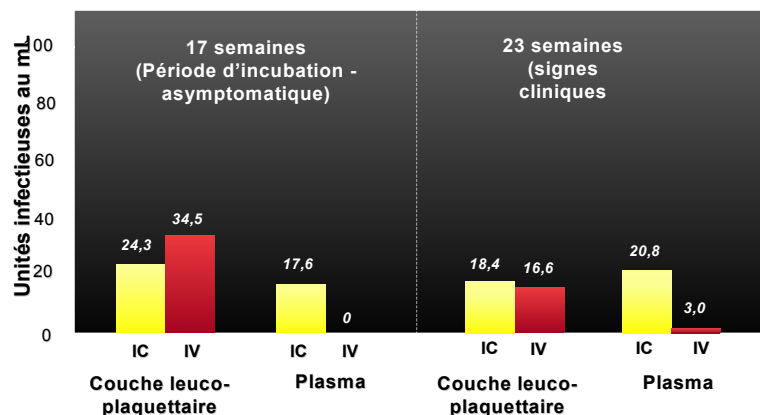
Figure 2



La concentration d'infectiosité des EST dans le plasma

Ce paramètre est hautement discuté et, en l'absence d'une méthode simple et rapide de mesure de l'infectiosité sanguine endogène, il est susceptible de demeurer incertain. Un survol de la littérature révèle qu'une concentration de 1 pour 100 unités infectieuses dans le sang d'animaux infectés par une EST suffit à transmettre la maladie. Cette concentration dépend de la voie d'infection et du composant sanguin – cellules ou plasma – mesuré. Dans les études portant sur des souris infectées par différentes EST humaines, la mesure de l'infectiosité plasmatique a montré une infectiosité au stade présymptomatique uniquement lorsque que les animaux d'expérience indicateurs sont inoculés par voie intracrânienne (figure 3). S'il est reconnu que la voie intraveineuse est moins efficace que la voie intracrânienne, la transmission transfusionnelle chez les primates survient avec des périodes d'incubation plus courtes par la voie intraveineuse, comparativement à la voie orale établie dans le cas de l'ESB²⁰. Cette constatation a incité l'EMEA à recommander qu'aux fins d'évaluation du risque, on retienne l'hypothèse de la pire éventualité de l'efficacité relative des voies intraveineuse et intracérébrale, soit 1:1¹⁰. Dès lors, et en attendant la collecte d'autres données, on considérerait comme hypothèse raisonnable une concentration infectieuse d'environ 20 unités infectieuses par ml dans le plasma.

Figure 3 Taux d'infectiosité dans la couche leuco-plaquettaire et le plasma de souris infectées au vMCJ (Cervenakova 2003)



Le taux d'élimination des unités infectieuses d'EST atteint pendant la démarche de production

En matière de sécurité virale des concentrés de facteur, les méthodes de sélection des donneurs évoquées plus haut ont eu un effet négligeable sur la sécurité des personnes qui reçoivent ces produits, comparativement à l'incidence des mesures de suppression virale²¹. Comme on l'a mentionné, l'efficacité de ces méthodes est limitée dans le cas des prions, mais heureusement, les étapes de purification des produits, y compris les concentrés, peuvent séparer les prions de la protéine thérapeutique. En règle générale, les études portant sur les concentrés de facteur révèlent que plus la protéine coagulante est pure, plus le degré d'élimination du prion est élevé.

Par conséquent, il a été démontré que les étapes de la chromatographie par échange d'ions et d'immuno-affinité^{22,23} de la démarche de fabrication du facteur VIII suppriment des quantités importantes d'infectiosité des EST. La précipitation des impuretés tout en laissant le facteur VIII surnageant permet généralement d'aboutir à une répartition utile du facteur VIII, loin de la protéine prion^{11,13}; cependant, les clairances résultant des étapes individuelles sont relativement faibles (voir le tableau 2).

Manifestement, ces résultats soulèvent la question de savoir quel niveau de clairance est nécessaire. Si des taux de clairance élevés sont désirables et peuvent, selon le type de modèle mathématique retenu, avoir un effet profond sur une évaluation du risque, il demeure que l'évaluation finale du risque résulte de la combinaison de tous les paramètres abordés ici. Par exemple, dans le cas d'une EST bien définie comme le vMCJ, où l'infection est limitée à un facteur comportemental précis (exposition à l'ESB selon l'attribut du lieu de résidence), le risque peut être considérablement réduit par des mesures de sélection des donneurs telles que celles évoquées plus haut, ce qui permet alors une tolérance accrue de facteurs de clairance faibles.

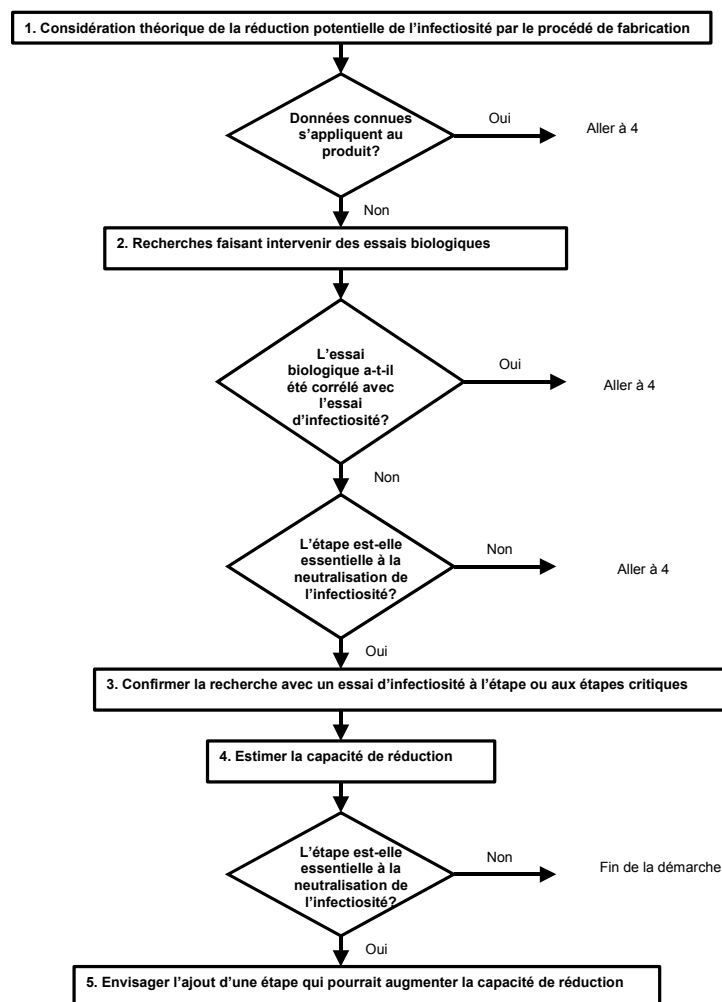
Tableau 2

Étapes de fabrication validées	Tremblante du hamster ¹ : Matériel d'enrichissement	Méthode de dépistage	PrP ou facteur de réduction de l'infectiosité	Entreprise
Cryoprécipitation, précipitation et adsorption, traitement au SD et chromatographie par échange d'ions, filtration sur membrane	263K : fraction microsomiale	Transfert Western	6,8 ³ log ₁₀	SNBTS Protein Fractionation Center
Cryoprécipitation et séparation cryoprécipité/PEG	263K : homogénat cérébral	Transfert Western Essai biologique	2,2 ³ log ₁₀ /ml 3,0 log LD ₅₀ /ml	Bayer
Cryoprécipité Précipitation à l'éthanol 8%	Sc237 : homogénat cérébral, fraction microsomiale, CLD ² Sc237 : PrP ^{Sc} purifiée Sc237 : homogénat cérébral, fraction microsomiale, CLD ² Sc237 : PrP ^{Sc} purifiée	Immuno-essai CDI	<1 log ₁₀ 2,4 log ₁₀ <1 log ₁₀ 3,1 log ₁₀	Aventis Behring
Colonne d'immuno-affinité de facteur VIII Chromatographie par échange d'ions	263K : homogénat cérébral	Essai biologique	4,6 log LD ₅₀ /ml 3,5 log LD ₅₀ /ml	American Red Cross/Baxter

¹Tremblante du mouton adaptée au hamster (263K ou Sc237); ²CLD – *caveola-like domains*; ³somme de toutes les étapes contrôlées

De plus, le comportement semblable de différentes souches de prion en cours de fractionnement indique une capacité du procédé à éliminer les prions émergents avant qu'ils ne deviennent manifestes par la présence de la maladie, et est très important en l'absence d'un test de dépistage. Par conséquent, la FMH appuie la voie proposée par l'EMA aux fabricants et aux organismes réglementaires quant à l'évaluation de la capacité des procédés à éliminer les prions¹⁰ (figure 4).

Figure 4 Voie d'enquête proposée pour la réduction des EST pendant la fabrication des produits plasmatiques (d'après ¹⁶)



La quantité de produit à laquelle le patient est exposé

L'étude d'infections précédentes a montré que plus un patient est exposé aux produits, plus le risque qu'il court est élevé; ainsi, la différence des taux d'infection au VIH parmi les patients atteints d'hémophilie aiguë ou d'hémophilie légère, dans certains groupes, est bien reconnue. Le degré d'exposition influence donc aussi le risque d'infection aux EST. Ainsi, le risque d'exposition que court un patient atteint de la maladie de von Willebrand de type I légère est manifestement inférieur à celui que court un patient atteint d'hémophilie. Cette constatation est importante parce que, dans certaines collectivités où le risque associé aux EST et autres pathogènes transmis par le sang diminue graduellement pour les personnes atteintes d'hémophilie en raison de l'utilisation de produits recombinants, cette alternative n'existe pas pour les patients atteints de la maladie de von Willebrand. Par conséquent, l'évaluation du risque d'exposition aux EST est différente pour ces deux groupes de patients. De même, l'utilisation de concentrés de prothrombine complexe pour soigner les patients atteints d'hémophilie B doit être pesée avec circonspection, comme le déclarait le Groupe de travail dans son évaluation du risque de 2001, car la capacité de clairance des EST de ces produits est inférieure à celle des concentrés de facteur IX unique. Toutefois, leur emploi pour contrer les effets d'une surdose de warfarine²⁴

donne à ces produits un rôle soutenu. La reconnaissance du fait que l'emploi de ces produits est rare chez certains patients modifie l'évaluation du risque et donne lieu à une issue plus rassurante que ne peut le sembler l'issue immédiatement apparente, compte tenu des facteurs de clairance relativement modestes des prions associés à la fabrication des concentrés de prothrombine complexe.

L'évaluation du risque

L'emploi d'analyses structurées pour évaluer le risque de transmission des EST par les produits plasmatiques est un domaine nouveau. Comme le mentionne le présent exposé, les paramètres qui exacerbent le risque sont relativement faciles à identifier. Leur application à l'évaluation du risque est également simple et les analyses déjà parues sont citées ci-dessus. Alors que le cadre réglementaire international en la matière reste en cours d'élaboration, les autorités commencent à se servir de ces analyses pour influencer la formulation des politiques. En Australie, les évaluations réalisées par un comité indépendant qui conseille le gouvernement sur les EST²⁵ a amené celui-ci à la conclusion suivante :

Quoique le risque théorique associé au facteur antihémophilique dérivé de plasma est très faible, on ne peut dire qu'il soit entièrement négligeable. Il est prudent de recommander que, dès que cela sera possible, le facteur antihémophilique soit distribué sous forme de recombinant ou de produit d'un procédé de purification dont la capacité de réduction de la concentration en prions d'un ordre d'au moins 7 logs est prouvée²⁶.

Quoiqu'un tel conseil puisse mériter considération en Australie, la FMH conseille aux autorités, aux utilisateurs et à tous les fournisseurs de soins hémophiliques d'évaluer chaque situation en fonction de ses mérites propres et de prendre soigneusement note des difficultés soulevées dans la présente évaluation du risque. Il est possible de contrer la menace émergente que posent les EST dans les produits de traitement de l'hémophilie, à condition de tenir compte des principes scientifiques bien fondés et des mesures équilibrées. Il est important d'éviter le laxisme qui a caractérisé les épidémies précédentes véhiculées par le sang chez les personnes atteintes d'hémophilie, tout en conservant en bonne perspective cette question particulière et en faisant systématiquement la part entre la sécurité et l'approvisionnement.

*Albert Farrugia PhD
Août-septembre 2004*

Remerciements : les commentaires experts et utiles du D^r Paul Brown sont grandement appréciés.

¹ Cervenakova L et al. « Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy », *Transfusion*, n° 43 (2003), p. 1687-1694.

² Hunter N et al. « Transmission of prion diseases by blood transfusion », *J Gen Virol*, n° 83 (2002), p. 267-71.

³ Hill AF et al. « Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy », *Lancet*, n° 349 (1997), p. 99-100.

⁴ Llewelyn et al. « Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion », *Lancet*, n° 363 (2003), p. 417-412.

⁵ Peden A et al. « Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient », *Lancet*, n° 264 (2004), p. 527-29.



-
- ⁶ Wilson K et al. « Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies », *BMJ*, n° 321 (2000), p. 17-19.
- ⁷ Evatt B et al. « Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia », *Transfusion*, n° 38 (1998), p. 817-20.
- ⁸ Vamvakas EC. « The risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by transfusion of blood, plasma and plasma derivatives », *J Clin Apheresis*, n° 14 (1998), p. 135-143.
- ⁹ Brown P et al. « Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans », *Transfusion*, n° 39 (1999), p. 1169-78.
- ¹⁰ Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. « CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products », EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1, 2004. En ligne à <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/287902rev1.pdf>, consulté le 5 octobre 2004.
- ¹¹ Vey M et al. « Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification », *Biologicals*, n° 30 (2002), p. 187-96.
- ¹² Foster P. « Removal of TSE agents from blood products, *Vox Sanguinis*, n° 87 (suppl. 2, 2004), p. S7-S10.
- ¹³ Stenland CJ. « Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma », *Transfusion*, n° 42 (2002), p. 1497-1500.
- ¹⁴ Anderson S. « Risk analysis for TSE and plasma products », présenté au Transmissible Spongiform Encephalopathy Advisory Committee of the Food and Drug Administration, 20 février 2003, en ligne à http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/slides/3923S1_11.ppt, consulté le 5 octobre 2004.
- ¹⁵ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). « Risk analysis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission by blood and blood products », 2000, en ligne à <http://agmed.sante.gouv.fr/ang/pdf/mcj02.pdf>, consulté le 5 octobre 2004.
- ¹⁶ Det Norske Veritas. « Risk Assessment of Exposure to vCJD Infectivity in Blood and Blood Products for Department of Health », 2003, en ligne à http://www.dnv.com/binaries/vCJD_Update_Report_tcm4-74414.pdf, consulté le 5 octobre 2004.
- ¹⁷ Lynch TJ et al. « Considerations of pool size in the manufacture of plasma derivatives », *Transfusion*, n° 36 (1996), p. 770-5.
- ¹⁸ Brown P. « Donor pool size and the risk of blood-borne Creutzfeldt-Jakob disease », *Transfusion*, n° 38 (1998), p. 312-5.
- ¹⁹ Peden et al. « Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient », *Lancet*, n° 4 (2004) 264, p. 527-29.
- ²⁰ Herzog C et al. « Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection », *Lancet*, n° 363 (2004), p. 422-428.
- ²¹ Farrugia A. « Plasma for fractionation: safety and quality issues », *Haemophilia*, n° 10 (2004), p. 334-340.

²² Drohan WN. « Transmissible spongiform encephalopathies: needs perceived by the blood fractionation industry », International Workshop on Clearance of TSE Agents from Blood Products and Implanted Tissues, Gaithersburg MD, USA, 13-14 septembre 1999.

²³ Foster PR. « Distribution of a bovine spongiform encephalopathy-derived agent over ion-exchange chromatography used in the preparation of concentrates of fibrinogen and factor VIII », *Vox Sanguinis*, n° 86 (2004), p. 92-99.

²⁴ Yasaka M et al. « Effect of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose », *Ann Hematol*, n° 82 (2003), p. 121-3.

²⁵ En ligne à <http://www.health.gov.au/nhmrc/sectse/contents.htm>

²⁶ Australian Health Ministers' Advisory Council Blood and Blood Products Committee. « Report of the working party on the supply and use of Factor VIII and Factor IX in Australia », 2003, en ligne à http://www.nba.gov.au/pdf/factor_VIII_IX.pdf, p. 62.