

ANALYSE DU RISQUE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT JAKOB SPORADIQUE PAR LES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU PLASMA DU LFB JANVIER 2012

Résumé

L'évaluation du risque de transmission de la forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt Jakob (sMCJ) par les médicaments dérivés du plasma (MDP) du LFB, repose sur l'analyse actualisée des données scientifiques pertinentes en accord avec les analyses et conclusions des groupes d'experts Français et Internationaux. Pour ce qui concerne la sMCJ, le recul épidémiologique important dont on dispose et les études épidémiologiques n'établissent pas de lien entre sMCJ et le sang ou les MDP et le risque est considéré comme théorique. Ces données sont confortées par les données scientifiques relatives à la faible infectiosité sanguine retrouvée dans certaines maladies à prions (indétectable chez l'homme dans la sMCJ) et à l'efficacité des procédés de fabrication des MDP dans l'élimination des prions documentée pour les médicaments du LFB en accord avec les données de la littérature. La fabrication des MDP intègre l'application de mesures de précaution prenant en compte l'hypothèse de ce risque et destinées à renforcer la sécurité des MDP. Tout en reconnaissant l'absence de risque démontré de transmission de la sMCJ par les MDP, l'Afssaps impose, au titre de l'application du principe de précaution, le rappel de ces produits et la destruction des lots concernés par un don issu d'un donneur ultérieurement reconnu comme atteint de la sMCJ. Ce faisant, l'Afssaps va au-delà des recommandations des autorités Européennes (EMA) et Américaines (FDA) qui elles ne préconisent pas de rappel des lots de MDP en cas de sMCJ.

Introduction

La stratégie opérationnelle de LFB BIOMÉDICAMENTS face au risque prion repose sur l'**application des recommandations** du groupe d'experts multidisciplinaire de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) pour l'analyse du risque de transmission de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) par le sang et ses dérivés (rapport de décembre 2000, actualisé en 2002, 2003, 2004, 2005, 2007 et 2009 réf. 1-8) et sur une veille scientifique permanente au sein d'un **comité d'experts internationaux** (International Safety Advisory Committee¹) concernant toute nouvelle donnée scientifique de nature à modifier l'évaluation de ce risque.

La position des experts Français, de l'Agence Européenne du médicament (EMA/CHMP) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) font l'objet de rapports d'experts, de positions et de recommandations régulièrement actualisés (respectivement en juillet 2009 et juin 2011 (8,9)). Le CHMP a également émis en octobre 2004, une recommandation concernant les études de l'efficacité des procédés de fabrication des médicaments dérivés du plasma au regard du risque lié à la variante de la Maladie de

¹ LFB – INTERNATIONAL SAFETY ADVISORY COMMITTEE MEMBERS:
Chairman : P. BROWN (USA), F. BARIN (France), H. DIRINGER (Allemagne), C.LASMEZAS (France),
M.POCCHIARI (Italie), R.WILL (Royaume-Uni)

Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) (10). Ces documents représentent l'état actualisé des connaissances sur le risque prion.

Ce document résume les informations scientifiques pertinentes pour l'analyse du risque prion lié à la Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (sMCJ). Cette analyse repose sur le recul épidémiologique montrant l'absence de lien entre l'exposition au sang et aux médicaments dérivés du plasma (MDP) et le risque de contracter la sMCJ, conforté par l'état des connaissances en matière d'une part de l'exposition à l'agent (basée sur les données épidémiologiques et de l'infectiosité sanguine) et d'autre part sur l'efficacité des mesures de réduction du risque (mesures de précaution et réduction de l'infectiosité au cours des procédés de fabrication des MDP).

La MCJ sporadique (sMCJ).

La forme sporadique de la MCJ (sMCJ) a été identifiée en 1920 (11,12); elle est la plus répandue des maladies à prion humaines, avec environ 85% des cas de MCJ dans le monde et une incidence annuelle moyenne au niveau mondial de l'ordre de **1 à 2 cas par million d'habitants** (13,14). L'apparition de la maladie se situe habituellement dans le groupe d'âge 45-75 ans (âge moyen d'environ 68 ans (15)). L'étiologie de cette maladie n'est pas connue avec certitude à ce jour ; elle serait due à la conversion spontanée (d'où appellation sporadique) de la protéine prion normale (PrP^C) en une forme anormale et pathologique (PrP^{TSE}). Elle est à l'origine de transmissions iatrogènes (plus de 200 cas dans le monde) par des produits d'origine humaine issus (ou en contact) de tissus cérébraux à haut titre infectieux (hormone de croissance et hormone gonadotrophique extractives, greffe de dure mère et électrodes de stéréotaxie).

Le tableau clinique de la sMCJ (16) se caractérise principalement par une dégradation intellectuelle progressive et rapide : pertes de mémoire, troubles affectifs, isolement social conduisant rapidement à un état de démence, mais aussi par des troubles de l'équilibre, de la coordination motrice, de la vue, avec particulièrement des secousses musculaires soudaines appelées *myoclonies*. Le patient finit par perdre sa capacité de parler et d'articuler, ne plus pouvoir bouger et sombrer dans un état de *mutisme akinétique*. La majorité des malades meurent en moyenne dans un délai moyen de 5 mois après l'apparition des premiers signes cliniques.

Si le diagnostic clinique est évocateur, la confirmation du diagnostic repose sur l'observation, à l'examen neuropathologique du cerveau, de la triade lésionnelle : **spongiose, gliose et perte de neurones**, associée très rarement à la présence de plaques amyloïdes (16). Ces plaques constituent d'ailleurs une des différences majeures entre la sMCJ et la variante de la MCJ (vMCJ) où 100 % des cas possèdent une abondance de plaques amyloïdes disséminées dans le cerveau en forme de fleurs (dont la désignation de plaques « *florides* »).

Résumé des études épidémiologiques relatives au risque de transmission de la sMCJ par le sang ou les MDP

La transfusion, n'apparaît pas comme un facteur de risque de contracter la sMCJ. Plusieurs études épidémiologiques résumées dans la brochure sMCJ du LFB (17) et de nouvelles très récentes, témoignent de l'**absence de cas** établissant un lien causal entre la sMCJ et le traitement par un produit sanguin provenant d'un donneur atteint de la maladie (18-21). En particulier une étude réalisée aux Etats-Unis rapporte les résultats du suivi de receveurs de

PSL issus de donneurs reconnus postérieurement au don comme atteints de la sMCJ. Cette enquête, dont la période d'observation se situe entre 1995 et 2006, a pu identifier 36 donneurs de sang atteints de la MCJ et 436 receveurs de PSL issus de ces donneurs. **Aucun cas de MCJ n'a été identifié chez les receveurs** (19). Par ailleurs une autre étude, basée cette fois-ci sur l'analyse des certificats de décès aux Etats-Unis sur une période couvrant plus de **30 années (1979-2008)**, n'a identifié **aucun cas de MCJ chez les receveurs de PSL ou de MDP** (jeunes transfusés de moins de 20 ans (plus de 100 000) et population de patients hémophiles (~20 000), thalassémiques (~1000) ou atteints de drépanocytose (~100 000)) (21). A noter qu'une seule étude publiée récemment à partir de l'observation de 741 cas de sMCJ en Italie, suggère l'augmentation des cas chez les patients ayant des antécédents de transfusion sanguine plus de 10 ans avant la maladie par rapport au groupe contrôle (22). En revanche, une étude similaire réalisée au Royaume-Uni, ne retrouve pas cette observation (23).

Le risque de transmission de la MCJ (formes sporadique et variante – vMCJ liée à la consommation de viande bovine issue d'animaux atteints de l'encéphalopathie spongiforme bovine) par le sang et les produits sanguins fait l'objet d'une attention particulière des autorités de santé. Ainsi en France, dès 1992, des mesures ont été mises en place au titre de l'application du **principe de précaution vis-à-vis du risque lié à la sMCJ**, malgré l'absence de données confirmatoires: exclusion des donneurs de sang potentiellement à risque d'être porteurs de la sMCJ (antécédents familiaux de MCJ, antécédents de maladie neurodégénérative ou de traitement par hormone de croissance ou greffe de dure mère). Parmi ces mesures et tout en reconnaissant l'absence de risque démontré de transmission de la sMCJ par les MDP (7) l'Afssaps impose **le rappel de ces produits et la destruction des lots concernés** par un don issu d'un donneur ultérieurement reconnu comme atteint de la sMCJ. Cette mesure s'inscrit dans le cadre de la politique de sécurité transfusionnelle en France; elle est prise à titre de mesure "d'extrême précaution". A cet égard, la position française va **au-delà des recommandations des autorités européennes (EMA) (actualisée en juin 2011 (9)) et américaines (FDA (24))** qui ne préconisent pas le rappel des lots de MDP en cas de sMCJ (uniquement vMCJ). La position des autorités européennes est résumée ci après: *"a recall of plasma-derived medicinal products is not justified where a donor is later confirmed as having sporadic, familial or iatrogenic CJD"*. Indeed, *"cumulative epidemiological evidence does not support transmission of sporadic CJD by blood, blood components or plasma-derived medicinal products"*.

Au delà de ces données n'établissant pas de risque de contracter la sMCJ par transfusion ou par les MDP, la sécurité des MDP est confortée par les données scientifiques relatives à cette maladie et sur l'analyse du risque de transmission de la vMCJ, pour laquelle un risque transfusionnel est établi, représentant ainsi un scénario du pire pour la sMCJ. Les données d'analyse du risque de transmission des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST) sont résumées ci après.

Données scientifiques pour l'analyse de risque de transmission des EST par le sang et les médicaments dérivés du plasma

L'analyse de risque de transmission de la MCJ consiste à estimer, d'une part, l'exposition au risque des patients receveurs de MDP et d'autre part l'efficacité des mesures de réduction de ce risque. Les données scientifiques pertinentes pour cette analyse concernent, pour l'exposition au risque, l'épidémiologie de la maladie (nombre de dons positifs par pool de plasma), l'infectiosité sanguine dans les EST et l'exposition des receveurs aux MDP

(produit spécifique, traitement annuel). La réduction du risque quant à elle repose sur les mesures de précaution appliquées au plasma (exclusion des donneurs susceptibles de représenter un risque, leucoréduction) et l'efficacité des procédés de fabrication des MDP dans l'élimination de l'infectiosité liée au prion. A titre de précaution, l'analyse de risque fait appel à des hypothèses dites de "worst case scenario" afin de tenir compte des incertitudes scientifiques. Cette analyse et ses conclusions sont décrites dans les rapports de l'Afssaps (1-8). Elles sont ici résumées.

Exposition potentielle des lots de plasma

En accord avec l'épidémiologie de la sMCJ (1 à 2 cas par million d'habitants de par le monde) et compte tenu de la taille des lots de plasma (10 000 à 17 000 dons), 1 lot de plasma sur 50 à 100 est susceptible de contenir un don issu d'un donneur atteint de la sMCJ. **A titre conservatoire** on retient l'hypothèse que chaque lot de plasma contiendrait un don positif.

De nombreuses études visant à détecter la présence d'infectiosité sanguine dans les EST ont été menées ces dernières années. Elles reposent sur 3 types d'études (pour revue 25) : les études destinées à rechercher l'infectiosité soit directement **dans le sang de sujets atteints d'EST naturelles** (26,27), soit dans le **sang d'animaux infectés expérimentalement** par inoculation intracérébrale à des animaux receveurs (28-32), et les études de **transmissibilité par transfusion expérimentale** dans lesquelles la charge infectieuse sanguine potentielle est administrée par voie intraveineuse (33-36). L'ensemble de ces travaux montre qu'une très faible infectiosité sanguine (10-30 Unités Infectieuses/ml) peut être mise en évidence expérimentalement dans certaines maladies à prions (indétectable chez l'homme dans la sMCJ). De plus, selon une étude statistique publiée très récemment, ces valeurs pourraient être surestimées (37). En effet les auteurs de l'étude ont procédé à des calculs d'estimations du titre infectieux du sang chez des sujets atteints de vMCJ, en se basant sur les données de transmissions secondaires de vMCJ chez l'homme (Étude TMER au Royaume Uni ; (38)). Ils ont ainsi calculé des titres de l'ordre de 0.29 et 0.75 U Inf/unité de CGR (contenant ~20 ml de plasma résiduel) chez l'homme, nettement inférieurs à ceux retenus dans les analyses de risque : l'Afssaps (2004) retient le chiffre de 10 Unités infectieuses par ml pour le plasma déleucocyté, ce qui, en l'absence de risque transfusionnel avéré, représente une hypothèse conservatoire pour la sMCJ. Ainsi l'exposition potentielle des lots de plasma est très faible : elle peut être estimée à 0.001 U Inf / ml (280 ml – volume de plasma d'un don - X 10 U Inf/ml / 2 800 10³ ml – volume minimal des pools de plasma).

Réduction du risque : efficacité des procédés de fabrication des MDP

La sécurité des médicaments dérivés du plasma du LFB repose sur les mesures suivantes :

1 Mesures relatives à la qualité du plasma pour fractionnement

- Exclusion des donneurs de sang présentant des **antécédents** familiaux de MCJ, antécédents de maladie neurodégénérative ou de traitement par hormone de croissance ou de greffe de dure mère.
- Les **donneurs de sang préalablement transfusés** sont exclus du don de sang en France depuis septembre 1997, afin de prévenir le risque de transmission inter humaine de MCJ.

- Les donneurs ayant **séjourné plus de 12 mois dans les îles Britanniques** entre 1980 et 1996 sont exclus du don de sang ou de plasma depuis Janvier 2001 (idem position Européenne). Cette mesure concerne la prévention de la variante de la MCJ (vMCJ).
- Le plasma mis en œuvre par le LFB pour la fabrication des médicaments dérivés du plasma bénéficie d'une étape de **leucoréduction** réduisant à moins de 10^6 leucocytes / litre la teneur résiduelle en leucocytes du plasma pour fractionnement. L'efficacité de cette mesure a été évaluée dans un modèle d'infectiosité sanguine endogène chez le hamster infecté par la scrapie (souche 263K). Elle a montré des réductions de l'infectiosité de 42% et 72% dans 2 expériences indépendantes (39-40).

2 Mesures relatives aux Procédés de Fabrication

2.1 Efficacité des procédés

La position du CHMP de l'EMA (Juin 2011) précise que « **les données disponibles montrent que les procédés de fabrication des médicaments dérivés du plasma réduiraient l'infectiosité (liée au prion) si elle était présente dans le plasma humain** ».

Le LFB a pour sa part réalisé un **vaste programme d'études de l'efficacité de ses propres procédés de fractionnement du plasma** dans l'élimination des prions, selon une méthodologie conforme aux guidelines de l'EMA (9,10). Ces études permettent de confirmer l'efficacité des étapes de **fractionnement éthanolique** et de **filtration**, en particulier, filtration en profondeur (fabrication des immunoglobulines, de facteurs de coagulation, de l'albumine, de l'antithrombine et du fibrinogène), de **chromatographie d'échange d'ions** (facteur VIII, facteur Willebrand, fibrinogène, facteur IX, protéine C et PPSB) et de **nanofiltration** (facteur VIII, immunoglobulines, facteur IX, facteur Willebrand, facteur XI, antithrombine et fibrinogène), telles qu'appliquées par le Laboratoire. Des facteurs de réduction de l'ordre de ou supérieurs à 3 \log_{10} ont été observés pour la plupart de ces procédés appliqués aux médicaments du LFB. La nature de l'agent infectieux dans le cerveau et dans le sang n'est aujourd'hui pas encore connue avec certitude, posant la question de la représentativité des modèles de l'agent prion utilisés dans les expériences de surcharge. Néanmoins, il a été montré que d'une part le **modèle de tremblante 263K est représentatif** de l'agent de la **sMCJ (et de la vMCJ)** et d'autre part que l'évaluation de l'efficacité d'étapes de précipitation éthanolique (T IV et t I+III) **n'est pas modifiée quelle que soit la nature de l'agent** infectieux (issu du cerveau, différents modes de préparation et degrés de purification) incluant une forme de prion non sédimentable (surnageant d'ultracentrifugation) et peu agrégée de surcharge expérimentale³. L'efficacité de la nanofiltration a également pu être montrée dans ce modèle avec une réduction de 2.7 \log_{10} pour le nanofiltre 15nm (41).

Par ailleurs certains travaux, incluant ceux du Laboratoire sont en faveur de l'additivité des contributions d'étapes de procédés différentes dans leur mode d'action (Chromatographie d'échange d'ions et Nanofiltration appliquées au facteur VIII (**FACTANE**[®]) : facteurs de réduction de 1,7 et $\geq 3,3$ log respectivement pour chaque étape, et **$\geq 5,4$ log en bioessai** pour l'expérience réalisée en série), le traitement solvant-détergent (SD) pour sa part réalisé en amont de la chromatographie n'ayant pas d'impact sur l'étape de nanofiltration.

Les résultats de la majorité de ces études ont été publiés (42,43) et ont fait l'objet de présentations auprès du Groupe de Travail sur la Sécurité Virale et du Groupe d'Experts de l'Afssaps et au cours des dernières réunions des groupes d'experts de l'OMS et de l'EMA

³ Étude LFB en cours de publication réalisée à l'aide de la fraction SHS (Berardi *et al.*, Transfusion, 2006).

en octobre 2005 et dans des congrès scientifiques internationaux (44-46). L'ensemble de ces études a par ailleurs été soumis à l'Afssaps dans le cadre de la mise à jour des AMM des médicaments du LFB. L'actualisation 2004 du rapport Afssaps de 2000 (4) précise que « *les études réalisées et les résultats sont conformes avec les données de la littérature* » et que « *ces données viennent conforter les estimations du risque résiduel théorique* ».

2.2 Nanofiltration

La **nanofiltration sur filtres de 15, 20 ou de 35 nm**, introduite dès 1996 pour le **facteur IX** et le **facteur XI**, est appliquée depuis janvier 2001 pour le facteur VIII (**FACTANE[®]**, premier et unique facteur VIII au monde nanofiltré sur un filtre de 15 nm) et depuis février 2002 pour les immunoglobulines humaines normales intraveineuses (**TEGELINE[®]**, filtration 35 nm). Cette technologie est appliquée à l'ensemble des MDP fabriqués par le LFB selon un calendrier dûment validé. Ainsi le LFB, à l'échelle mondiale, joue-t-il un rôle pionnier pour l'application de cette nouvelle technologie à une large gamme de médicaments dérivés du plasma, pour la sécurité des patients. Cette étape est **susceptible d'augmenter la marge de sécurité des MDP**, comme le montrent les résultats des études.

3 Mesures relatives aux produits

Au titre du principe de précaution, et malgré des analyses de risque qui concluent à la sécurité des MDP notamment grâce à l'efficacité des procédés de fabrication, **les lots de MDP** produits à partir d'un pool de plasma contenant un don provenant d'un donneur reconnu a posteriori comme atteint d'une MCJ (toutes formes) sont rappelés du marché. Le rappel des lots s'effectue en lien avec les Autorités de Santé (Afssaps) et s'inscrit dans le cadre du dispositif de complète traçabilité des dons de sang (et de plasma), du donneur aux médicaments dérivés du plasma et incluant la distribution des médicaments, instauré en France depuis de nombreuses années.

S'agissant d'un risque théorique, les autorités françaises en accord avec l'avis du Comité National d'éthique (CNCE) considèrent que l'information des receveurs de lots de MDP ayant fait l'objet de mesure de rappel pour cause de sMCJ n'est pas justifiée (47).

Conclusion

En accord avec la position de l'EMA, les données épidémiologiques cumulées n'établissent pas de lien en faveur du risque de transmission de la sMCJ (pour laquelle il existe un recul important) par le sang ou les MDP. En accord avec l'état des connaissances scientifiques, ces études sont aujourd'hui confortées par les données d'infectiosité sanguine qui est très faible dans les modèles expérimentaux (indétectable chez l'homme dans la sMCJ) et d'efficacité des procédés de fabrication des MDP du LFB qui présentent tous plusieurs étapes efficaces dans la réduction de l'infectiosité prions.

L'ensemble de ces données conforte l'absence de risque de transmission de la Maladie de Creutzfeldt Jakob sporadique (sMCJ) par les Médicaments Dérivés du Plasma fabriqués par le LFB.

TEXTES DE REFERENCE et BIBLIOGRAPHIE

- 1 Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés - Recommandations, Afssaps, 11 décembre 2000.
- 2 Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt - Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000, rapport Afssaps de Février 2002.
- 3 Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt- Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000, rapport Afssaps de Mars 2003.
- 4 Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt- Jakob par les produits de santé et par les tissus et fluides d'origine humaine - Actualisation des données du rapport du groupe ad hoc de décembre 2000, Rapport Afssaps de février 2004.
- 5 Evaluation du risque de transmission de l'agent de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses composants. Réunion du groupe d'experts du 16 novembre 2004. Février 2005.
- 6 Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et produits sanguins. Information Presse. Direction Générale de la Santé - Afssaps. 28 février 2005.
- 7 Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et de la forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé d'origine humaine - Sixième actualisation des données du rapport du groupe d'experts ad hoc de décembre 2000 - Afssaps - Rapport de novembre 2007
- 8 Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) par les produits de santé d'origine humaine - Septième actualisation des travaux du groupe d'experts pluridisciplinaire - Rapport de Juillet 2009 Afssaps
- 9 CPMP Position Statement on Creutzfeldt - Jakob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products, EMA/CHMP/BWP/303353/2010, London, 23 June 2011.
- 10 Guideline on the Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with regard to VCJD Risk, CPMP/BWP/CPMP/5136/03, London, 21 October 2004.
- 11 Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Creutzfeldt HG. Z Gesamte Neurol Psychiatr 1920; 57:1-18
- 12 Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befunde. Mitteilung eines vierten Falles. Jakob A. Med Klin 1921;17:372-376
- 13 The epidemiology of Creutzfeldt-jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. P. Brown et al. Neurology 37 (1987) 895-904
- 14 Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, S.J. Collins et al., Brain 129 (2006) 2278-2287.
- 15 Human prion diseases and bovine spongiform encephalopathy (BSE), J. Collinge, Hum.Mol. Genet. 6 (1997) 1699-1705
- 16 Neuropathology of prion diseases, H. Budka, Br. Med. Bull. 66 (2003) 121-130.
- 17 La Maladie de Creutzfeldt-Jakob Sporadique, H. Baron, brochure LFB.
- 18 Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies, K Wilson et al., BMJ 2000 Jul 1;321 (7252):17-9
- 19 Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in a US surveillance study, K. Dorsey, Transfusion 2009, May;49(5):977-84.
- 20 Human TSEs - Epidemiological surveillance. Présentation orale: R.G. Will, Congrès Prion2010, Salzburg octobre 2010 - Transfusion Medecine Epidemiological Review : résultats sMCJ (recul de 10 ans): Aucun receveur de PSL issus de donneurs atteint de sMCJ (suivi de 240 cas de sMCJ) n'a développé de signes neurologiques évocateurs de la maladie.
- 21 Thirty-Year Review of Prion Disease Surveillance in the United States, R.C. Holman et al., Poster, Congrès Prion2011, NeuroPrion, Montréal mai 2011
- 22 Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases, Puopolo et al., Transfusion 2011

- 23 Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and risk of blood transfusion in the United Kingdom. AM. Molesworth et al., *Transfusion* 2011 51(8):1872-3.
- 24 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" May 2010
- 25 Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy. Brown, P., *Vox Sanguinis* (2005) 89, 63-70
- 26 Brown, P. (unpublished) cité dans 25 (*Vox Sanguinis* (2005) 89, 63-70)
- 27 Transfusion Experiments in BSE and vCJD -Infected Cynomolgous Macaques: An Update. E. Comoy et al., Poster Bio-038, Congrès Prion2011, NeuroPrion, Montréal mai 2011
- 28 The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. P.Brown et al., *Transfusion* 1998; 38: 810-6
- 29 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, P. Brown et al., *Transfusion* 1999; 39: 1169-78
- 30 Scrapie infectivity in hamster blood is not associated with platelets. Holada K et al. *J Virol.* 2002; 76(9):4649-50
- 31 Infectivity in the blood of mice with a BSE-derived agent. Taylor DM et al. *J Hosp Infect* 2000; Sep;46(1):78-9.
- 32 Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy, Cervenakova L et al., *Transfusion* 2003; 43: 1687-94
- 33 Transmission of BSE by blood transfusion in sheep, Houston F et al., *Lancet.* 2000 Sep 16;356(9234):999-1000.
- 34 Transmission of prion diseases by blood transfusion. Hunter N. et al., *J Gen Virol.* 2002 Nov;83(Pt 11):2897-905.
- 35 The neuropathologic phenotype of experimental ovine BSE is maintained after blood transfusion. Sisó S et al., *Blood.* 2006 Jul 15;108(2):745-8.
- 36 Prion diseases are efficiently transmitted by blood transfusion in sheep. Houston F. et al., *Blood.* 2008 Dec 1;112(12):4739-45
- 37 Estimation of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity titers in human blood. Gregori L. et al., *Transfusion* 2011.
- 38 Transfusion Medicine Epidemiology Review, <http://www.cjd.ed.ac.uk/TMER/TMER.htm>
- 39 Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. Gregori L. et al., *Lancet* 2004;264:529-531
- 40 Reduction in infectivity of endogenous transmissible spongiform encephalopathies present in blood by adsorption to selective affinity resins. Gregori L et al. *Lancet.* 2006;368(9554):2226-30
- 41 Comparison of nanofiltration efficacy in reducing infectivity of centrifuged versus ultracentrifuged 263K scrapie-infected brain homogenates in "spiked" albumin solutions. Cardone, F. *et al.* *Transfusion.* 2011 Nov 14. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03425.x.
- 42 Evaluation de l'efficacité des procédés de purification des protéines plasmatiques à éliminer les agents transmissibles non conventionnels. Flan B. et Aubin J.T. *Virologie*, 2005; 9:S45-S56.
- 43 Manufacture of plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission: precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal. Flan B. et Arrabal S., *Transfus Clin Biol.* 2007 May;14(1):51-62.
- 44 Blood Product Safety, CHI TSE Conference, Washington, February 2003
- 45 2nd EPFA International Scientific Workshop on TSEs and the Safety of Blood and Plasma Derivatives, Edinburgh, Scotland, 19-20 November 2003
- 46 Présentation orale de S. Arrabal (LFB Les Ulis) lors du meeting AFH 2007, Paris, France
- 47 Circulaire DGS/SQ 4 no 98-231 du 9 avril 1998

