



REFLEXION AUTOUR DES RETRAITS DE LOTS MDS – SMCJ



B.FLAN, Pharm, PhD
Directeur Veille Sécurité Biologique

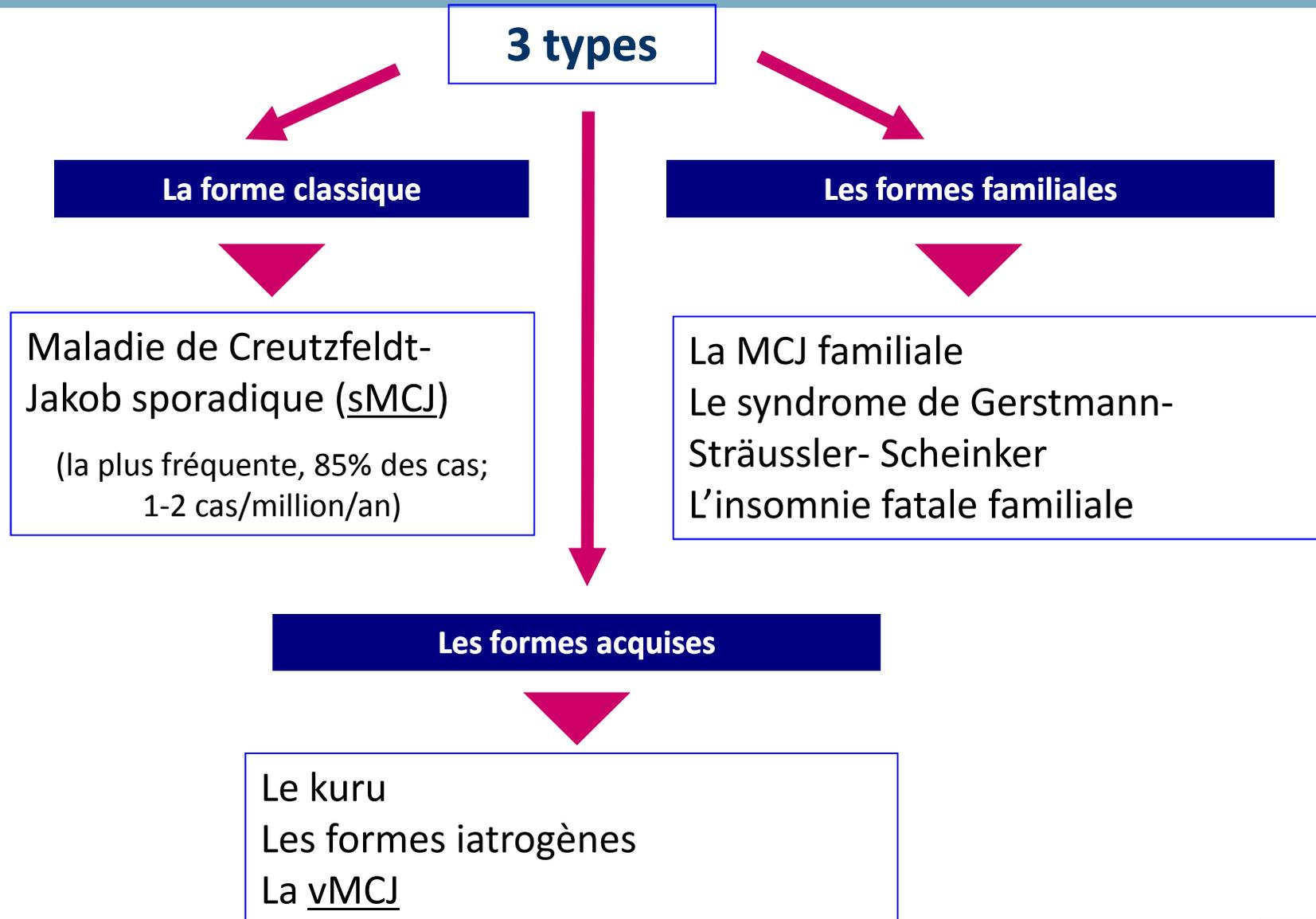


VII° journée normande de formation en transfusion et MDS
ROUEN – 11 juin 2015

AGENDA

- Introduction : sMCJ et vMCJ, surveillance de la maladie
- Sécurité des MDP vis-à-vis du risque sMCJ
- Positions des autorités réglementaires
- Éléments d'Analyse de Risque
 - Infectiosité sanguine (vMCJ)
 - Efficacité des procédés de fabrication des MDP
- Gestion d'une alerte sMCJ

LES MALADIES À PRIONS HUMAINES



MCJ SPORADIQUE ET VARIANTE DE LA MCJ

● sMCJ

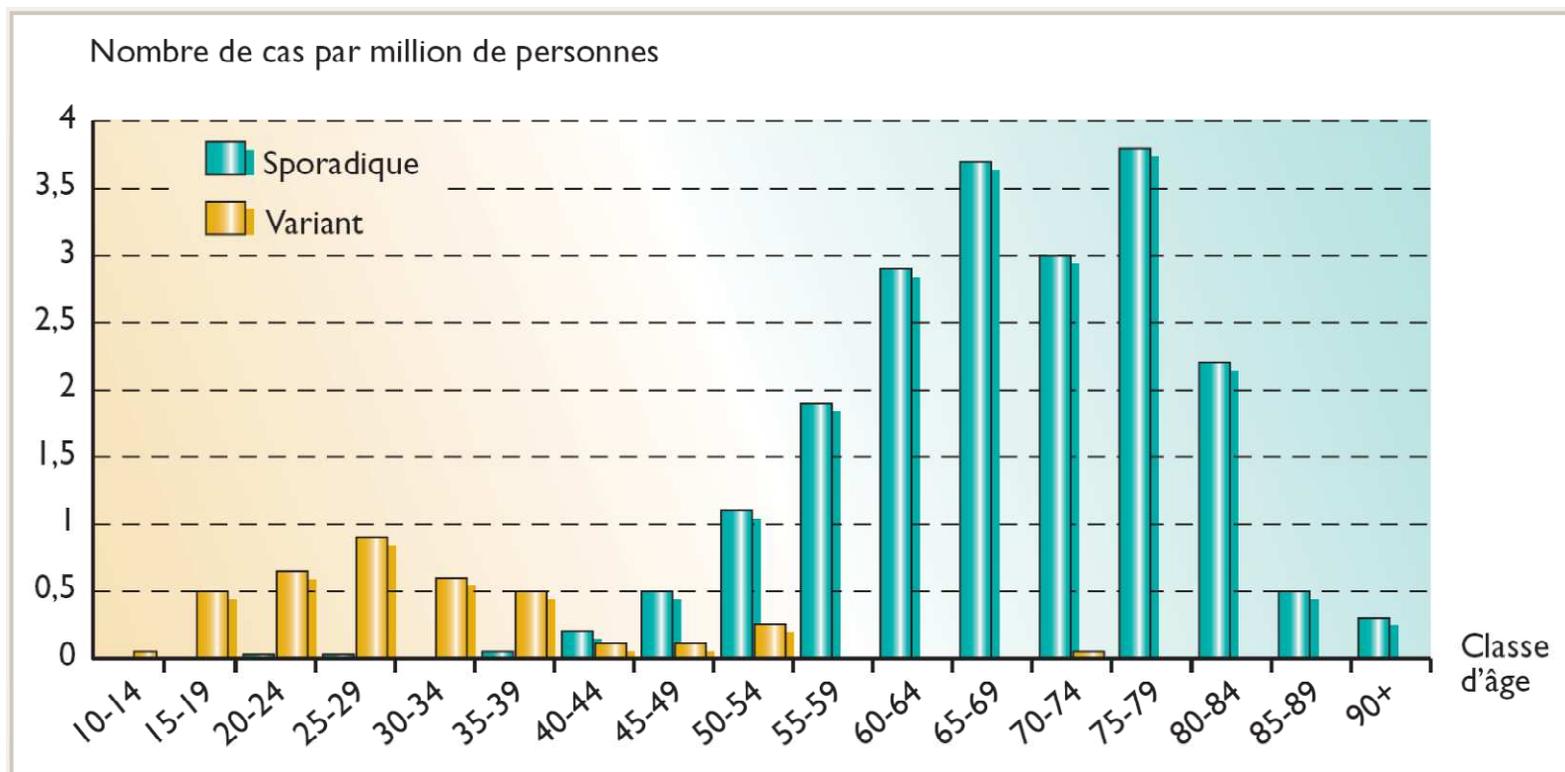
- Cause inconnue, 85 % cas
- 1.5 – 2 cas / million hab.
- Géographie : Monde
- Sujet âgé : moyenne ~ 68 ans

● vMCJ

- Acquis par transmission de l'ESB,
- 229 cas – monde (déclin depuis 2000 au RU)
- Qq pays (Europe; 80 % R.U.)
- Sujet jeune (29 ans au RU, 36 ans en F)

DIFFERENCES ENTRE SMCJ ET VMCJ : ÂGE DES PATIENTS

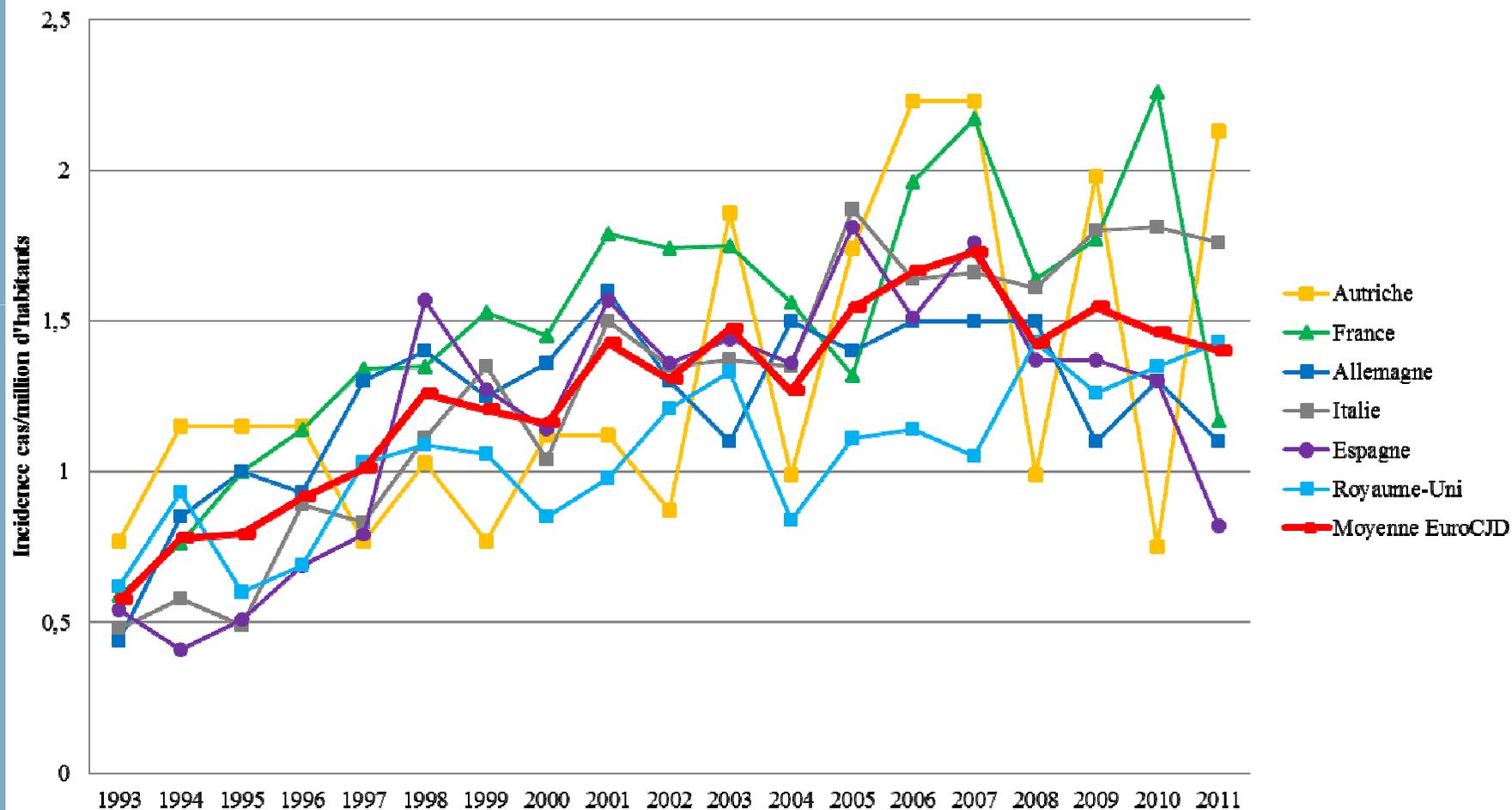
Age of affected patients



Will RG. Curr Top Microbiol Immunol. 2004;284:121-132

INCIDENCE SIMILAIRE DE LA SMCJ DANS TOUS LES PAYS

Incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique par pays



Source : EuroCJD

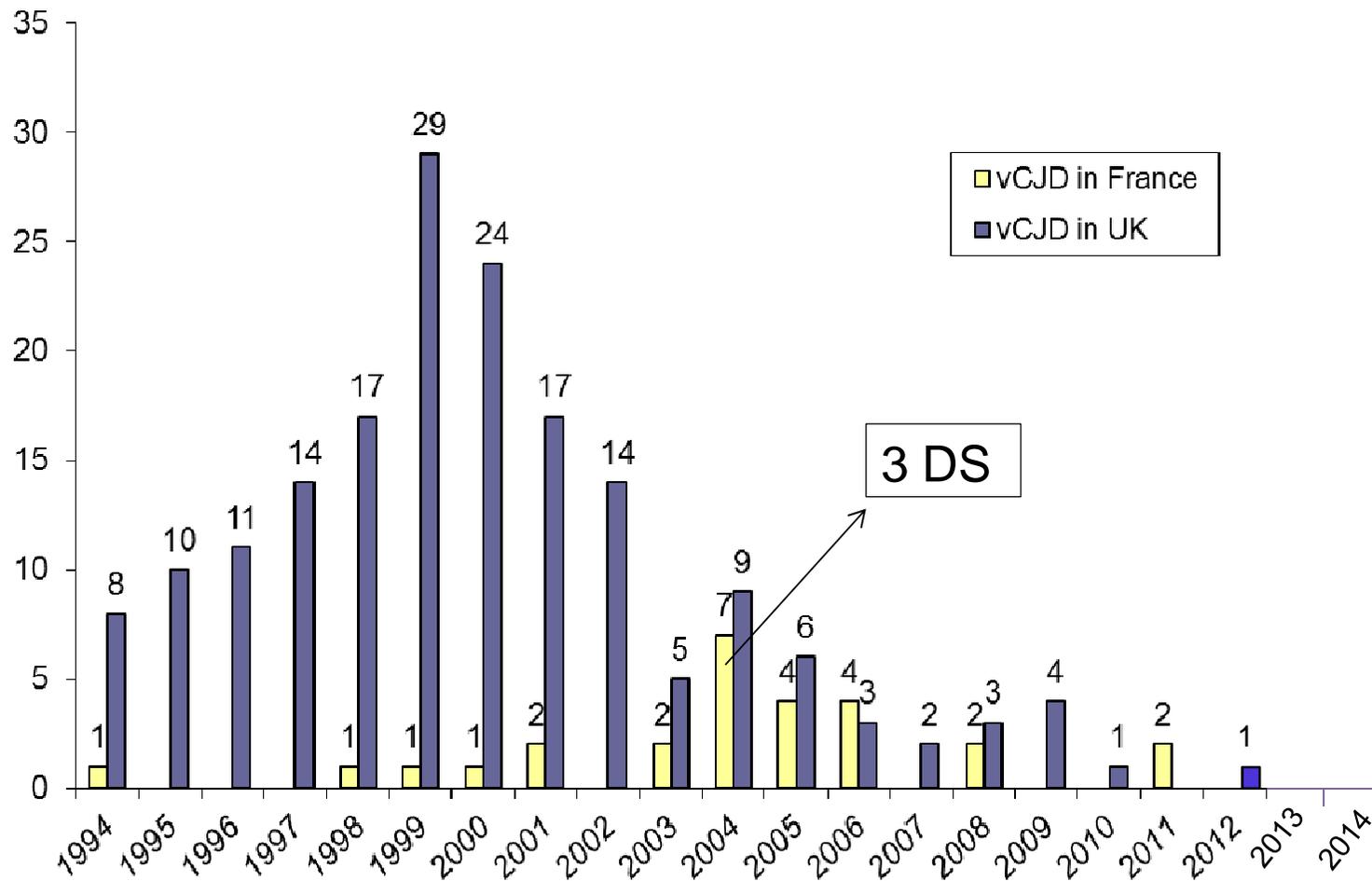
VMCJ : EPIDÉMIOLOGIE

Royaume Uni	177	(18 DS, 66 receveurs, 3 cas secondaires)
Irlande	2 + 2	(1 DS)
France	26 + 1	(2 derniers cas en 2009; 3 DS, 14 receveurs)
Hollande	3	
Portugal	2	
Espagne	5	(1 DS)
Italie	2	
Arabie Saoudite	1	
Japon	1(?)	
Canada	1 + 1*	(*Arabie Saoudite)
Etats-Unis	3 + 1*	(*Arabie Saoudite)
Taiïwan	1	
	<hr/>	
Total	229	cas

Royaume Uni : 183 – 80%

EVOLUTION DES CAS DE VMCI

(Royaume Uni – n=177 et France – n=27)



MCJ SPORADIQUE ET VARIANTE DE LA MCJ

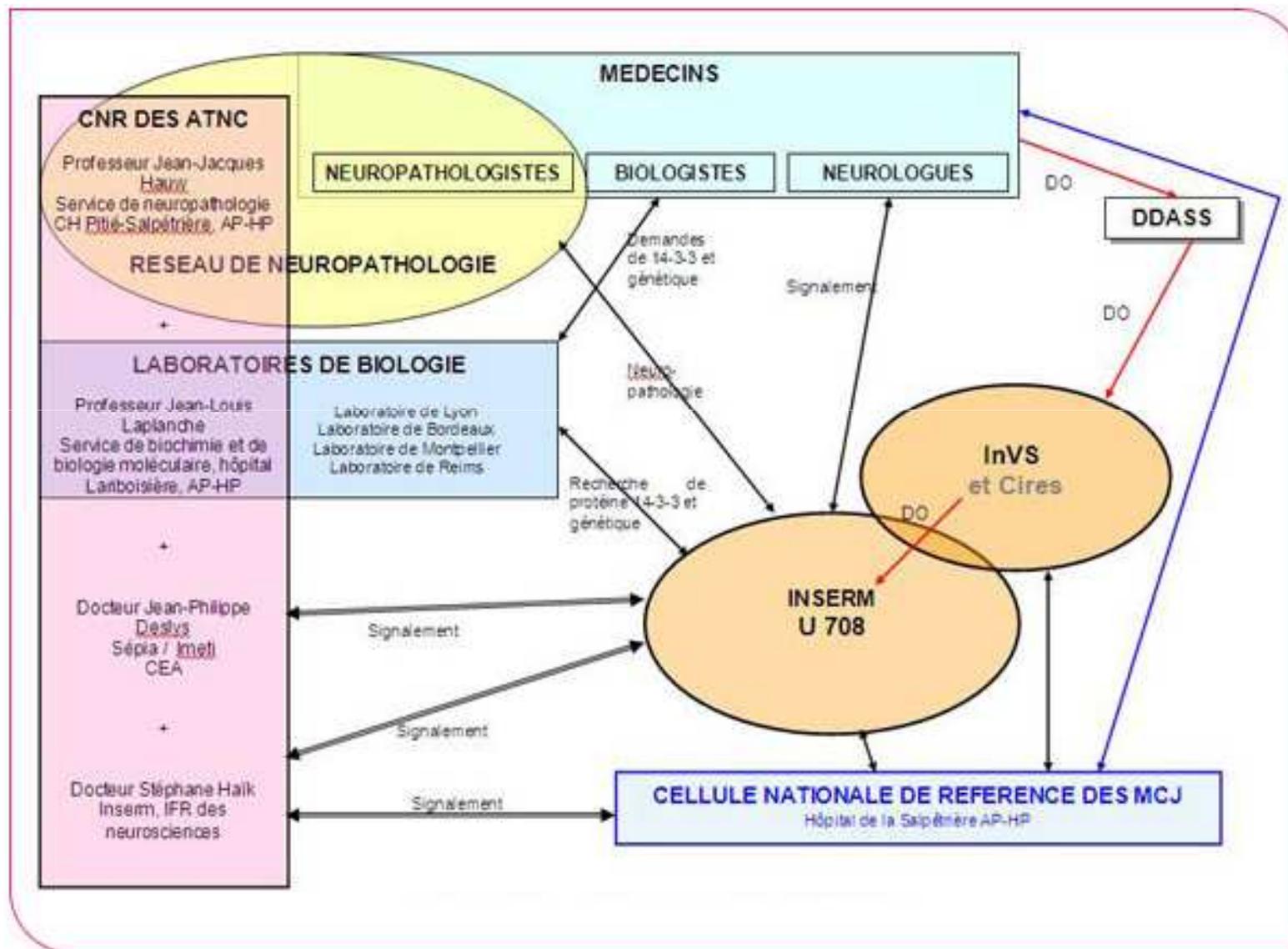
• sMCJ

- Cause inconnue, 85 % cas
- 1.5 – 2 cas / million hab.
- Géographie : Monde
- Sujet âgé : moyenne ~ 68 ans
- Transmission iatrogène (HGH, chirurgie, ...), pas transfusion
- Durée de la maladie : 4 - 6 mois
- Symptômes :
 - Début : démence rapidement progressive
 - Myoclonies
 - Anomalies visuelles ou cérébelleuses
 - Syndrôme pyramidal ou extra- pyramidal
 - Mutisme akinétique
- Diag : prot 14-3-3 ds le LCR, EEG atypique, autopsie (spongieuse, perte neuronale, astrocytose, PrPres)
- ADN (c. 129): **71% MM**, 13 % MV, 16 % VV

• vMCJ

- Acquis par transmission de l'ESB,
- 229 cas – monde (déclin depuis 2000 au RU)
- Qq pays (Europe; 80 % R.U.)
- Sujet jeune (29 ans au RU, 36 ans en F)
- 3 cas secondaires / transfusion (+1 préclinique).
- 1,5 ans (8 – 36 mois)
- Symptômes :
 - Début : symptômes psychiatriques précoces
 - Ataxie
 - Mvts involontaires (myoclonus...)
 - Démence
 - Mutisme akinétique
- IRM, biopsie amygdales PrPsc, autopsie (idem + plaques florides)
- ADN codon 129 : **100% MM**

RÉSEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE DES MCJ



CRITÈRES DE DIAGNOSTIC : SMCJ ET VMCJ (INVS)

Formes sporadiques

I	démence rapidement progressive	
II	A	myoclonies
	B	anomalies visuelles ou cérébelleuses
	C	syndrome pyramidal ou extrapyramidal
	D	mutisme akinétique
III	EEG typique	
IV	Hypersignaux du noyau caudé ou du putamen à l'IRM cérébrale *	

> **Définie**
Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique

> **Probable**
I + 2 de II + III
ou I + 2 de II + IV *
ou MCJ possible + 14-3-3 positive

> **Possible**
I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans
* à partir du 1^{er} janvier 2010

VMCJ

> **Cas définis**
IA et confirmation neuropathologique de v-CJD (e)

> **Cas probables**
I et 4/5 de II et IIIA et IIIB
ou I et IVA

I	A	trouble neuropsychiatrique progressif
	B	durée de la maladie >6 mois
	C	les examens de routine ne sont pas en faveur d'un autre diagnostic
	D	pas d'argument pour une exposition à une source iatrogène potentielle
	E	pas d'argument pour une forme familiale d'EST
II	A	symptômes psychiatriques précoces (a)
	B	symptômes sensitifs douloureux persistants (b)
	C	ataxie
	D	myoclonies ou chorée ou dystonie
	E	démence
III	A	pas d'EEG typique de MCJ sporadique (c) (ou pas d'EEG disponible)
	B	« signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM
IV	A	biopsie d'amygdale positive (d)

(a) dépression, anxiété, apathie, retrait, illusions

(b) inclue des douleurs franches ou des dysesthésies

(c) complexes triphasiques périodiques généralisés à environ 1 cycle /seconde

(d) la biopsie d'amygdale n'est pas recommandée en routine, ni en cas d'anomalies typiques de MCJ sporadique mais peut être utile dans les cas où les symptômes cliniques sont compatibles avec une vMCJ sans « signe du pulvinar » bilatéral sur l'IRM

(e) spongieuse et dépôts de PrP étendus avec des plaques florides dans le cortex cérébral et le cervelet

SÉCURITÉ DES MDP VIS-À-VIS DU RISQUE SMCJ



AUCUNE INDICATION DE TRANSMISSION DE LA SMCJ PAR LE SANG ET LES MDP

- Recul épidémiologique important (> 80 ans); développement des transfusions sans augmentation des cas de sMCJ
- Etudes de « look back » (PSL) (*Dorsey, 2009, Hewitt, 2006*)
- Etudes rétrospectives chez des patients receveurs de sang et produits sanguins
 - hémophilie A et B, thalassémie et drépanocytose (*Holman, 1996, 2011*)
 - examen neuro-pathologique chez patients hémophiles (USA, Royaume Uni) (*Evatt, 1998, Lee 1998*)
- Etudes cas-témoins : pas d'association de la sMCJ avec la transfusion sanguine (*Cuesta et al, 2012*)
 - association sMCJ – ATCD de transfusion > 10 ans (*Puopolo at al, 2011*) non confirmée au Royaume Uni (*Molesworth, 2011*)

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE « LOOK BACK » POUR LA SMCJ

	Période	Nombre sMCJ	Nombre Receveurs	PSL	Suivi Receveurs	CJD	Référence
US	1978 - 2006	36	436	238 RBC 75 Pq 49 PI 35 WhB, cryo, granulo	329 (75,4 %) †*** 91 (20,9 %) alive 16 (3,7 %) lost	0	Dorsey et al, 2009
US	-	?	611 (575 adequate)	-	184 (32%) alive > 5 y (126 (22%) alive > 10y) 36 (5,9 %) lost	0	Dorsey et al, 2014
UK	1978 - 2006	3*	20	11 RBC 8 Pq 1 PI	12 † ⁽¹⁾ (60 %) 7 alive ⁽²⁾ (35 %) 1 lost (5 %)	0	Hewitt et al, 2006
UK	1978 - 2006	3f CJD**	11		5 † ⁽³⁾ (45 %) 3 alive ⁽⁴⁾ (27 %) 3 lost (27 %)	0	Hewitt et al, 2006
UK		15	118	56 RBC 43 Pq 13 PI 5 WB	69 † (58 %)**** 34 alive (29 %) 15 lost (13 %)	0	WILL, IPFA, 2010
D		1	27 (+8 ?)		14 alive (longest observ: 21 y)	0	Heye, 1994

(n= 58+) (787)

* dons 1 - 5y < sCJD

** dons 1 - 15y < fCJD

*** a total of 144 survived > 5y; 68 received blood < 5y before sCJD in donor

**** a total of 43 survived > 5y

(1) 8 survived 1-8y

(2) > 7-9y (> 13-21y)

(3) 3 survived 3-10-17y

(4) > 13-21y

(149 alive > 5 y/186)

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE « LOOK BACK » POUR LA VMCJ

LOOK BACK STUDIES for v-CJD

	Période	Nombre vMCJ	Nombre Receveurs	PSL	Suivi Receveurs	CJD	Référence
UK	1978 - 2010	18	66	27 RBC (27 LR) 1Pq (2 LR) 4 PI (2 LR) 3 WhB, cryo	45 (68 %) † ⁽¹⁾ 21 (32 %) alive ⁽²⁾	3 + 1 non clinique	Will, 2010
F		3	42	RBC (80 % LR)	30 (71%) † ⁽³⁾ 8 alive (4 DLC)	0	Brandel, 09/2013

⁽³⁾ 8 ≥ 5y

⁽⁴⁾ 16 ≥ 5y
6 ≥ 10y

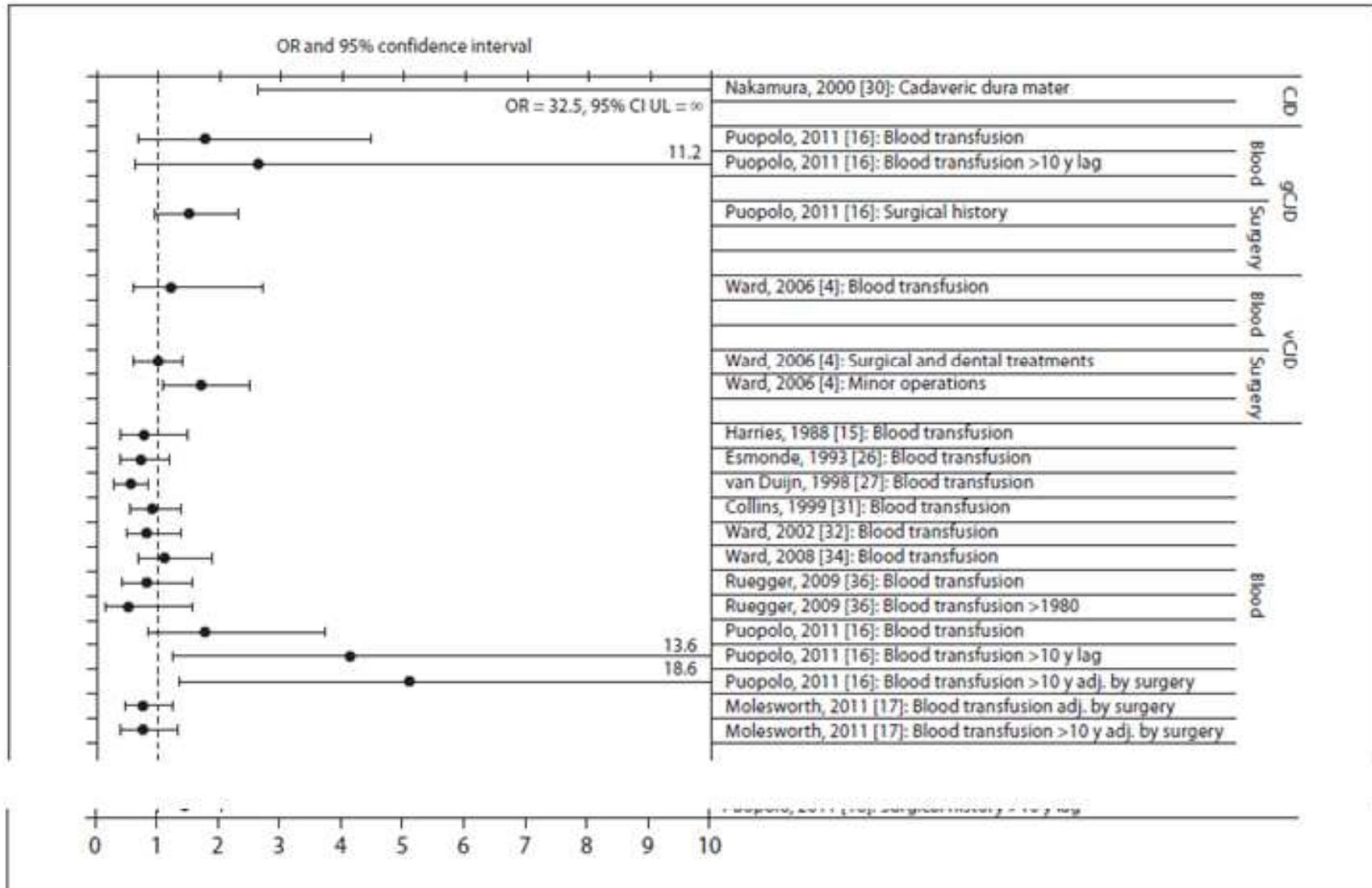
(1) 13 ≥ 5y / 2 DLC

(2) 21 ≥ 5y / 12 DLC

AUCUNE INDICATION DE TRANSMISSION DE LA SMCJ PAR LE SANG ET LES MDP

- Recul épidémiologique important (> 80 ans); développement des transfusions sans augmentation des cas de sMCJ
- Etudes de « look back » (PSL) (Dorsey, 2009, Hewitt, 2006)
- Etudes rétrospectives chez des patients receveurs de sang et produits sanguins
 - hémophilie A et B, thalassémie et drépanocytose (Holman, 1996, 2011)
 - examen neuro-pathologique chez patients hémophiles (USA, Royaume Uni) (Evatt, 1998, Lee 1998)
- Etudes cas-témoins : pas d'association de la sMCJ avec la transfusion sanguine (Cuesta et al, 2012)
 - association sMCJ – ATCD de transfusion > 10 ans (Puopolo at al, 2011) non confirmée au Royaume Uni (Molesworth, 2011)

MCJ : ETUDES CAS TEMOIN (FROM CUESTA ET AL, 2012)



POSITIONS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES



SMCJ ET RAPPELS DE LOTS : POSITION FRANCE (1/2)

- **rappel des lots de MDP en cas de sMCJ chez un donneur**
 - Communiqué de Presse ministériel du 22 mars 1994 annonçant le retrait et la destruction des lots de médicaments contenant du plasma issu d'un donneur ayant développé ultérieurement une MCJ...,
 - Circulaires (information des patients)
 - DGS N° 96-504 du 31 Juillet 1996,
 - DH/AFS N° 97/662 du 30 septembre 1997
 - DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 Avril 1998

SMCJ : POSITION EUROPE (EMA)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

London, 23 June 2011
EMA/CHMP/BWP/303353/2010
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products

Cumulative epidemiological evidence does not support transmission of sporadic, genetic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) by plasma-derived medicinal products. There is no change to the previous CHMP position that recall of plasma-derived medicinal products is not justified where a donor is later confirmed as having sporadic, genetic or iatrogenic CJD.

SMCJ : POSITION USA (FDA)

Guidance for Industry

Revised Preventive Measures to
Reduce the Possible Risk of
Transmission of Creutzfeldt-Jakob
Disease (CJD) and Variant
Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by
Blood and Blood Products

E. Plasma Derivatives

1. Plasma derivatives manufactured using plasma from donors with CJD or CJD risk factors, or geographic risk deferrals, as defined in Section IV.D.

We are not recommending that you withdraw pooled plasma, intermediates, and plasma derivatives manufactured from these donors.

3. Plasma derivatives manufactured using plasma from donors with a physician's clinical or pathological diagnosis of CJD and age less than 55 years

We may recommend quarantine and withdrawal of products if available information is ambiguous and does not clearly eliminate the possibility of vCJD.

SMCJ ET RAPPELS DE LOTS : POSITION FRANCE (2/2)

- rapport « La filière du Sang en France », Olivier Véran, Juillet 2013

Cette position de la France est aujourd'hui isolée en Europe et dans le monde, et n'est plus justifiée sur le plan scientifique au regard de l'analyse de risque menée par l'ANSM.

Par ailleurs, l'ANSM a récemment renouvelé son analyse qui confirme que les « *conséquences négatives de cette mesure au regard d'un risque théorique de transmission doivent faire revoir son application stricte qui, si elle était justifiée en 1996 en l'état des connaissances, ne l'est plus en 2013.* »¹⁹

¹⁹ Note du directeur général de l'ANSM du 13 janvier 2013 au Directeur général de la santé.

ELÉMENTS D'ANALYSE DE RISQUE

- INFECTIOSITÉ SANGUINE; EFFICACITÉ DES PROCÉDÉS



INFECTIOSITÉ SANGUINE VOIE IC SOURIS TRANSGENIQUE

Detection of Infectivity in Blood of Persons with Variant and Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease

Jean Yves Douet, Saima Zafar,
Armand Perret-Liaudet, Caroline Lacroux,
Séverine Lugan, Naima Aron, Herve Cassard,
Claudia Ponto, Fabien Corbière,
Juan Maria Torres, Inga Zerr,
and Olivier Andreoletti

- Modèles souris Tg surexpriment gène PrP
- Inoculation par Voie IC
- Titre > 10^{3,6} ID₅₀ IC / ml sang total (modèle scrapie, sourisTg 338 - *Andreoletti, 2012*)

Table 2. Intracerebral inoculation of blood components collected from 1 vCJD and 4 sCJD cases (MM1) in transgenic mice expressing the bovine or human prion protein gene*†

Mouse model	Donor	Specimen	Inoculated mice	Positive mice	Incubation period, d	ID/mL (95%CI)‡
tgBov	vCJD	Leukocyte	24	3	476, 567, 576	2.23 (0–4.87)
		Plasma	24	1	453	2.12 (0–6.52)
		Erythrocyte	24	1	433	2.12 (0–6.52)
tgHu	sCJD case 1	Plasma	14§	1	338	3.70 (0–11.65)
		Brain	6	6	216 ± 2	NA
	sCJD case 2	Plasma	24	0	>700	0 (0–6.24)
		brain	6	6	217 ± 5	NA
	sCJD case 3	Plasma	24	1	233	2.12 (0–6.52)
		Brain	6	6	205 ± 5	NA
	sCJD case 4	Plasma	24	0	>700	0 (0–6.24)
		Brain	6	6	207 ± 3	NA

INFECTIOSITÉ SANGUINE ~1 000 FOIS INFÉRIEURE AUX ESTIMATIONS BASÉES SUR MODÈLE RONGEUR

Estimation of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity titers in human blood

TRANSFUSION 2011;51:2596-2602.

Luisa Gregori, Hong Yang, and Steven Anderson

TABLE 1. Model estimates of infectivity doses per unit of blood collected from sheep infected with BSE or scrapie agents¹³

IP _i (%)*	Mid-percent IP	Total number of transfused sheep	Number of infected recipient sheep	ID _{iv} /unit		
				Mean	5th	95th
0 to 25	0.13	8	0	0.10	0.005	0.28
>25 to 50	0.38	12	3	0.29	0.11	0.49
>50 to 75	0.63	15	7	0.47	0.28	0.67
>75 to 100	0.88	8	7	0.80	0.57	0.96

* Percentage of IP elapsed at time of donation.

TABLE 2. Model estimates of infectivity doses per unit of human NLR-RBCs collected from vCJD-infected donors

Model estimate	ID _{iv} /unit		
	Mean	5th	95th
Assumes 4 TTvCJD cases per 15 recipients (Model 1)	0.29	0.13	0.48
Assumes 21 TTvCJD cases per 27 recipients (Model 2)	0.75	0.56	0.96

~ 0,01 Uinf/ml plasma
(Afssaps : 10 Uinf /ml)

EFFICACITE DES PROCÉDES DE FABRICATION DES MDP



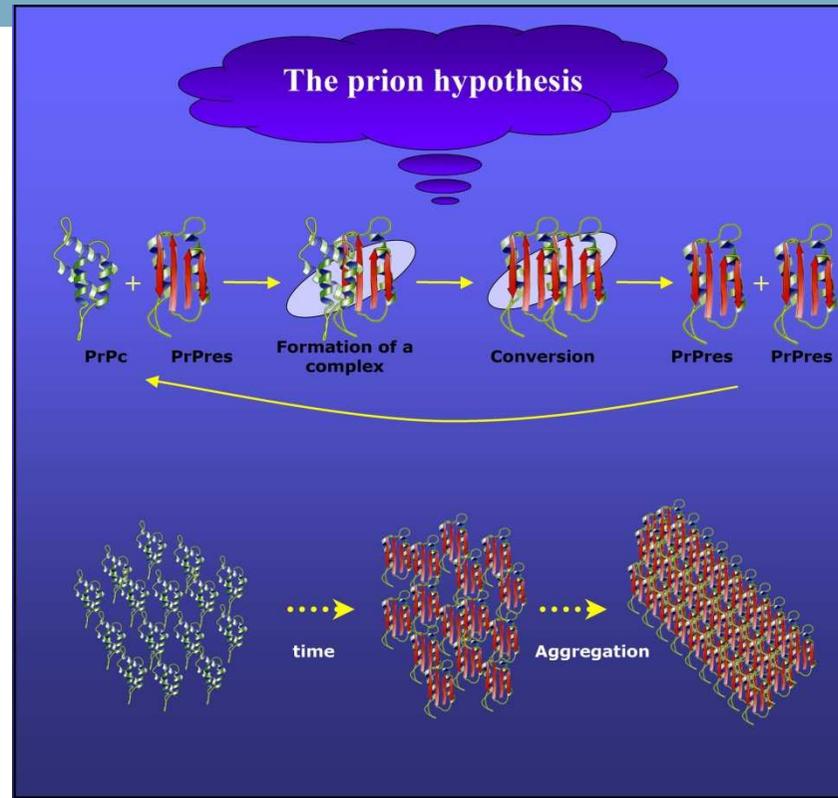
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

London, 23 June 2011
EMA/CHMP/BWP/303353/2010
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products

Available data indicate that the manufacturing processes for plasma-derived medicinal products would reduce vCJD infectivity if it were present in human plasma. Manufacturers are required to estimate the potential of their specific manufacturing processes to reduce infectivity using a step-wise approach.

HYPOTHÈSE « PRION » (PRUSINER 1982)



PrPc native :

- mbrane cellulaire (GPI anchor)
 - 30 – 35 Kda,
 - 42 % hélices α (3) (30% β)
 - sensible à la Protéinase K
- 27 rôle dans la protection des neurones

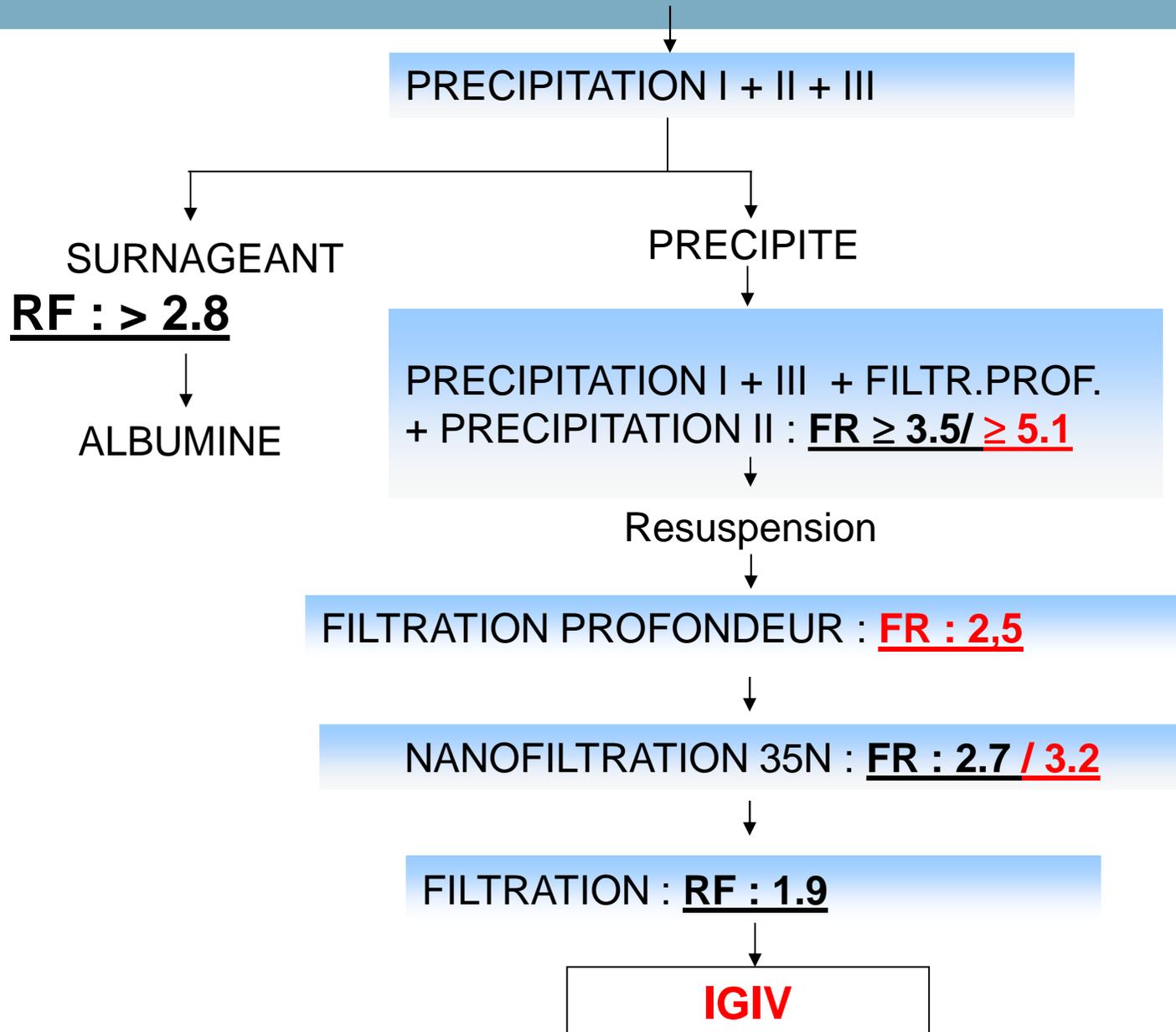
PrPsc (PrPTSE) :

- + PK (PrPres) : 27 - 30 kd (- N term, AA 23 - 89)
- ↗ feuillets β (42%) (3% α)
- résistance à la PK (→ Détection)
- toxique (neurones)

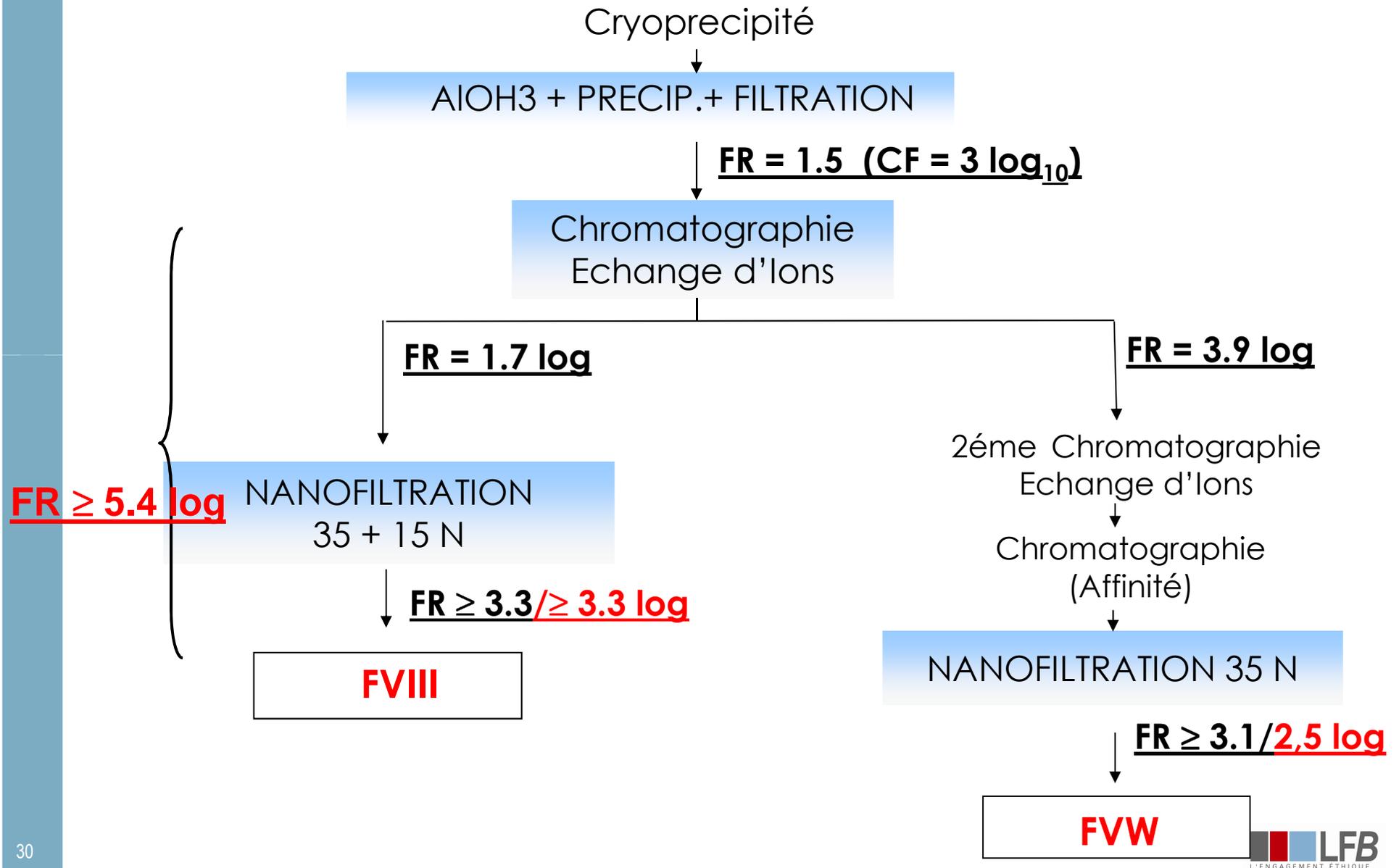
PROPRIÉTÉS DE LA PRPSC

- Résistance aux traitements classiques de décontamination (résiste aux techniques d'inactivation virale des MDP)
- ↗ Hydrophobicité de la PrPc
 - **insolubilité** (solvants aqueux et organiques, détergents non ioniques)
 - ≠ protéines plasmatiques (solubles) → séparation par centrifugations, filtrations
 - pi acide → précipitation en fonction du pH (↘); chromatographie (EI)
 - **agrégation** : oligomères, agrégats, dépôts amyloïdes (cerveau)
 - **taille de l'agent infectieux ?**
 - Dimère, 55 kDa ? (Alper 1966) → 50 - 150 kDa → 600 kDa
 - 15 << 40 nm (filtration, *Tateishi 1993*)
 - **adsorption** sur différentes surfaces → gels de chromatographie, silicates, charbon actif (filtration en profondeur), membranes de filtres...

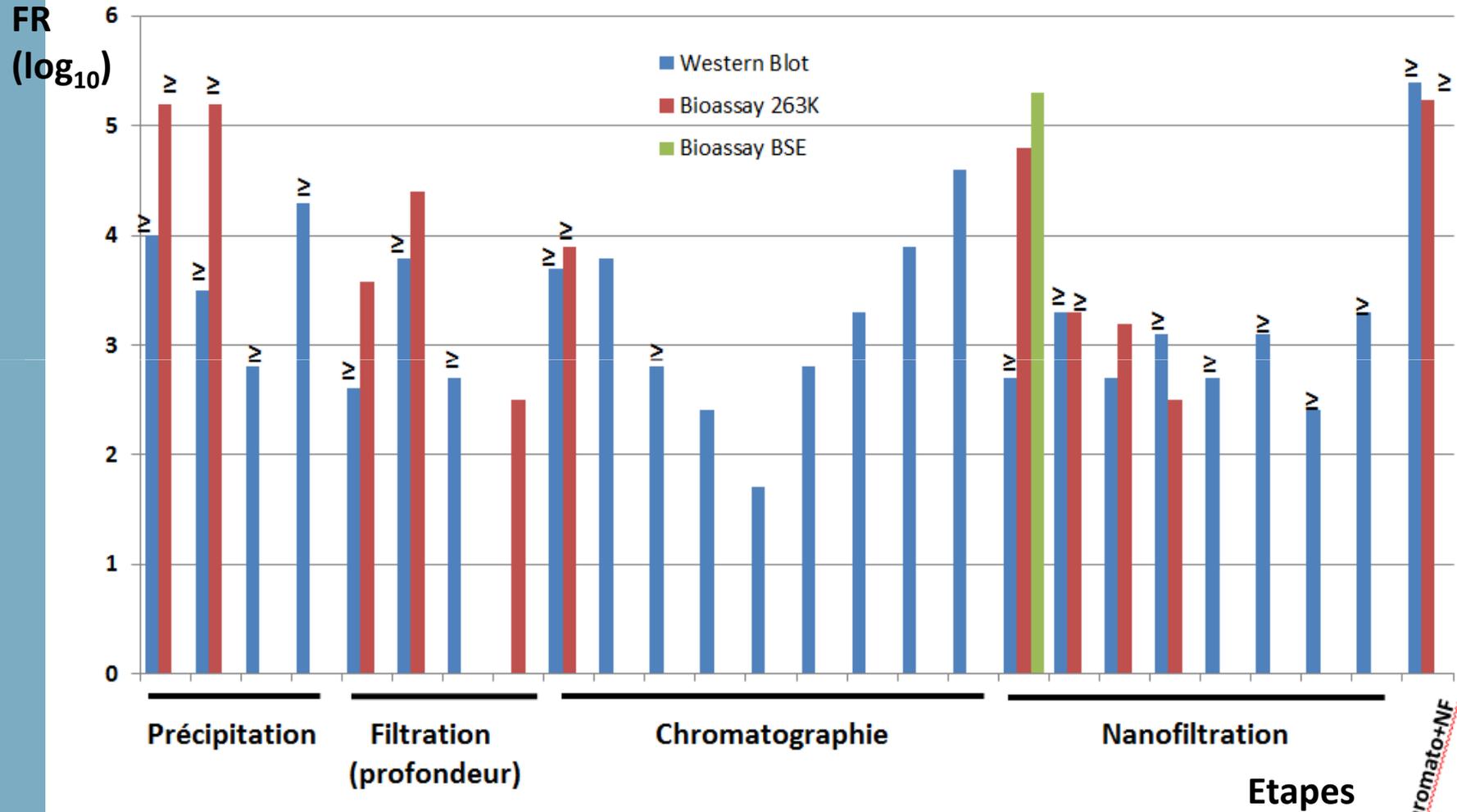
RÉDUCTION PRIONS : IGIV



REDUCTION PRIONS : FVIII ET FVW



EFFICACITÉ DES PROCÉDÉS DU LFB (RÉSUMÉ)



EST : EFFICACITÉ DES PROCÉDÉS



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Transfusion Clinique et Biologique 14 (2007) 51–62

TRANSFUSION
CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/TRACLI/>

State of the art

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

Fabrication des médicaments dérivés du sang en France et prévention du risque de transmission de la vMCJ : mesures de précaution et efficacité des procédés de fabrication dans l'élimination des prions

Benoît Flan*, Samuel Arrabal

LFB S.A., 3, avenue des Tropiques, B.P. 305 Les Ulis, 91958 Courtaboeuf cedex, France

GESTION D'UNE ALERTE SMCJ



GESTION D'UNE ALERTE SMCJ

- INSERM – InVS : Cas probable ou confirmé de sMCJ → Donneur de sang (EFS) ?
 - Traçabilité des dons de sang et de plasma fournis au LFB
- Information du LFB → Traçabilité des dons (plasmas) (1 à 22 dons)
 - Don(s) récent(s) non fractionné(s) : destruction
 - Dons fractionnés : Traçabilité des lots de MDP
 - Fabrication (jusque 60 lots concernés – 10 dons)
 - Distribution (Hôpitaux)
- Information ANSM
 - Décision de Retrait des Lots : courrier de rappel validé par l'ANSM
 - Lots non libérés : blocage des lots et destruction
 - Lots libérés : Retrait des lots en cours de validité et destruction
 - Risque de rupture ?

IMPACTS LFB

- En 2012 : **4 Rappels**; 2013 : **3** ; 2014 : **3**
- Impacts LFB
 - Directs
 - Enquêtes de Traçabilité (~10 alertes/an)
 - Mise en Quarantaine des produits
 - Destruction des produits (jusque 60 lots concernés pour un rappel)
 - Indirects
 - Tensions sur approvisionnements
 - Image du Laboratoire (versus concurrents)

CONCLUSION (1/2)

- Consensus scientifique quant à l'absence de risque de transmission de la sMCJ par le sang et ses dérivés (recul important, études)
- Positions des autorités de santé (EMA, FDA) ne préconisent pas le retrait des lots en cas de sMCJ
- Estimation de l'infectiosité sanguine (vMCJ) actualisée aboutit à une diminution d'un facteur $\sim 1\ 000$ de l'infectiosité

CONCLUSION (2/2)

- Analyse de risque des MDP, tenant compte de l'efficacité des procédés, confirme des marges de sécurité très importantes vis-à-vis de la sMCJ (– 7 à – 14 log)
- Mesures de précaution pour la forme variante contribuent à la réduction du risque sMCJ
 - leucoréduction du plasma
 - ajout d'étapes de sécurisation (nanofiltration)
 - validation de l'efficacité des étapes des procédés de fabrication des MDP
- Evolution de la position Française ?

- Merci de votre attention...



REFLEXION AUTOUR DES RETRAITS DE LOTS MDS – SMCJ



B.FLAN, Pharm, PhD
Directeur Veille Sécurité Biologique



VII° journée normande de formation en transfusion et MDS
ROUEN – 11 juin 2015