

Estimation du nombre de donneurs de sang en phase préclinique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique en France (*) (**)

par J. PILLONEL (j.pillonel@invs.sante.fr)¹, J.-P. BRANDEL^{2,3,4}, L. LÉON¹, D. SALOMON^{3,5}, S. HAÏK^{2,3}, I. CAPEK¹, V. VAILLANT¹, J. COSTE⁶, A. ALPÉROVITCH^{3,5}

RÉSUMÉ

Introduction – Une étude cas-témoin a récemment montré que les transfusés auraient un risque accru de développer une maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJs), ce qui suggère que les donneurs de sang en phase préclinique silencieuse pourraient transmettre l'agent de la MCJs.

Méthode – Nous avons développé un modèle afin d'estimer le nombre de donneurs de sang susceptibles d'être en phase préclinique de MCJs au moment d'un don de sang, en prenant plusieurs hypothèses sur la durée d'infectiosité avant l'apparition des premiers signes cliniques. Les distributions par groupe d'âge et sexe des cas de MCJs, de la population des donneurs de sang, de la population générale et de la mortalité en population générale ont été utilisées dans le modèle.

Résultats – Entre 1999 et 2008, le modèle estime que, chaque année, au moment du don, une moyenne de 1,1 (écart-type $(\sigma) = 0,3$) donneurs seraient en phase préclinique de MCJs si la durée d'infectiosité était égale à 1 an, 6,9 ($\sigma = 0,5$) si la durée d'infectiosité était de 5 ans, 18,0 ($\sigma = 0,6$) si elle était de 10 ans, et 33,4 ($\sigma = 1,1$) si elle était de 15 ans.

Conclusion – Le nombre estimé de donneurs de sang à un stade préclinique de MCJs est limité. Ce résultat, ainsi que l'absence d'augmentation dans le monde du nombre de cas de MCJs au cours du temps, est en faveur d'un risque très faible, s'il existe, de transmission de la MCJs par transfusion.

MOTS-CLÉS : maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, donneurs de sang, infection silencieuse.

(*) Texte paru dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 23 octobre 2012 / N° 39-40.

(**) Ce texte est une version courte de l'article initialement publié en anglais sous la référence : Pillonel J, Brandel JP, Léon L, Salomon D, Haïk S, Capek I, *et al.* Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiologic model-based study. *Transfusion* 2012 ; 52 (6) : 1290-5.

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France.

² Inserm, UMR-S 975, CNRS, UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie, UMR 7225, S-975 (CRICM), Équipe maladie d'Alzheimer-maladies à prions, Paris, France.

³ Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

⁴ AP-HP, Cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

⁵ Inserm, U708 Neuroépidémiologie, Paris, France.

⁶ Établissement français du sang Pyrénées-Méditerranée, Montpellier, France.

I. - INTRODUCTION

Les premiers cas de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), une encéphalopathie spongiforme transmissible humaine (EST) provoquée par l'agent infectieux de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), ont été décrits au Royaume-Uni en 1996 (1). L'émergence de la vMCJ a soulevé des inquiétudes quant à l'innocuité des transfusions sanguines et des produits dérivés du sang. Trois cas de vMCJ liés à une transfusion et une personne infectée, mais décédée d'une autre maladie, ont été rapportés au Royaume-Uni (2). Aucun autre cas de transmission liée à une transfusion de produits sanguins labiles provenant de patients décédés d'autres types de MCJ (sporadique, génétique ou iatrogène) n'a été signalé. Jusqu'à présent, les études sur le risque de transmission de la MCJ sporadique (MCJs) par transfusion sanguine avaient toutes donné des résultats négatifs (3-4), mais une étude cas-témoins italienne récente suggère la possibilité d'un lien entre les transfusions sanguines et la MCJs (5).

Les EST sont induites par l'accumulation dans le cerveau d'une forme à repliement anormal (PrP^{TSE}) de la protéine prion normale (PrP^C). La MCJs représente environ 80 % des cas d'EST humaine. En France, la mortalité annuelle moyenne de la MCJs entre 1999 et 2008 était de 1,8 par million d'habitants⁷. Du fait que la survie après l'apparition des premiers signes cliniques est seulement d'environ six mois, la mortalité et les taux d'incidence sont similaires. La MCJs survient très rarement avant l'âge de 50 ans et son incidence est maximale pour la tranche d'âge allant de 70 à 79 ans (6). Mis à part l'âge, le seul autre facteur de risque bien établi pour la MCJs est le polymorphisme du gène de la protéine prion (PRNP) au codon 129 : les sujets homozygotes (méthionine-méthionine ou valinevaline au codon 129) ont un risque plus élevé de développer une MCJs que les sujets hétérozygotes (méthionine-valine) (7).

Dans cette étude, nous avons estimé le nombre annuel de donneurs de sang susceptibles d'être en phase préclinique d'une MCJs, en faisant plusieurs hypothèses sur la durée d'infectiosité du sang avant l'apparition des signes cliniques. Les formes génétiques et iatrogènes de la maladie n'ont pas été prises en compte, car les sujets présentant des antécédents d'exposition à un risque iatrogène ou des antécédents familiaux de maladies à prions ne sont pas autorisés à donner leur sang.

II. - MÉTHODES

Le nombre de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs au moment du don a été estimé en utilisant les données et les hypothèses suivantes.

A) Données

1) Mortalité annuelle de la MCJs

En France, la surveillance de la MCJ est réalisée par le Réseau national de surveillance des maladies de

Creutzfeldt-Jakob et maladies apparentées, qui recense et enregistre les cas suspects de MCJ. Depuis 1993, ce registre a rejoint l'*European Union Collaborative Group on CJD* (EUROCJD), dont les méthodes de surveillance et de classification ont été décrites précédemment (3, 4). Un total de 959 décès liés à une MCJs probable ou confirmée à l'autopsie a été enregistré en France entre janvier 2000 et décembre 2008. Le sexe, l'année du décès et l'âge au moment du décès étaient des données disponibles pour chacun des cas. La survie après l'apparition des premiers signes cliniques de la MCJs étant très courte, nous avons utilisé, par souci de précision, les dates de décès plutôt que les dates d'apparition des premiers symptômes.

2) Données démographiques et mortalité

Les distributions par sexe et groupe d'âge (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-65 ans) des donneurs de sang provenant des 17 centres de transfusion sanguine régionaux, sont centralisées chaque année par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Sur la période d'étude (1999-2008), les sujets âgés de moins de 18 ans et ceux de plus de 65 ans n'étaient pas autorisés à donner leur sang.

Les distributions de la population générale par sexe, groupe d'âge et année ont été fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques pour chaque année de 1999 à 2008⁸.

Nous avons également utilisé les données de mortalité entre 1999 et 2008 en fonction de l'âge, du sexe et de l'année du décès de la population générale fournies par l'Institut national des études démographiques⁹. En effet, la MCJs ne survient généralement qu'après 60 ans, nous avons pris en compte la possibilité qu'une personne atteinte d'une MCJs préclinique puisse décéder d'une autre cause avant l'apparition des premiers symptômes.

B) Principales hypothèses

La principale difficulté a été l'incertitude liée à la durée de la phase préclinique de la MCJs. Les études expérimentales ont permis de fournir des données sur cette durée chez des modèles animaux, ce qui n'est pas nécessairement pertinent pour l'histoire naturelle de la MCJs. Nous avons donc étudié différents scénarios avec des périodes d'infectiosité de 1, 5, 10 ou 15 ans. Il importe de noter que plus la période d'incubation est longue, plus le nombre de personnes infectées par la forme anormale de la PrP est grand et plus le risque de décès du fait d'autres causes avant les premiers signes cliniques augmente. Nous avons également fait l'hypothèse que la distribution du polymorphisme *PRNP* chez les donneurs de sang était similaire à celle de la population générale et que les sujets incubant

⁷ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques>

⁸ http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2&sous_theme=0&type=2&nivgeo=0&numpage=2&nombre=2

⁹ http://www.ined.fr/fr/france/mortalite_causes_decès/decès_sexe_age/

la MCJs avaient autant de chance de donner leur sang que la population générale, sauf au cours de l'année précédant leur décès. Nous avons en effet supposé qu'un patient décédé de la MCJs n'avait pas donné son sang au cours de l'année précédant sa mort. Enfin, nous avons fait l'hypothèse que la mortalité annuelle liée à la MCJs était stable au cours du temps. Par conséquent, la mortalité annuelle moyenne de la MCJs calculée de 2000 à 2008 nous a permis d'estimer la mortalité après 2008, lorsque nous avons pris en compte des durées d'infectiosité de 5, 10 et 15 ans. De la même façon, nous avons supposé qu'il n'y avait pas de tendance temporelle des taux de mortalité de la population générale et nous avons ainsi appliqué les taux de 2008 aux années suivantes.

C) Le modèle

Nous avons estimé le nombre annuel de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs par groupe d'âge et par sexe à l'aide d'un modèle mathématique décrit dans l'article publié dans *Transfusion* (8), en prenant plusieurs hypothèses sur la durée d'infectiosité avant l'apparition des premiers signes cliniques. Ce modèle a utilisé les distributions des cas de MCJs, les proportions de donneurs de sang et la distribution de la mortalité dans la population générale par groupe d'âge et sexe.

III. - RÉSULTATS

A) Caractéristiques démographiques des personnes atteintes de MCJs

De 2000 à 2008, 959 cas de MCJs (556 confirmés par autopsie et 403 probables) ont été diagnostiqués chez 537 patients de sexe féminin (56 %) et 422 patients de sexe masculin. L'âge moyen au décès était de 69,8 ans (écart-type (σ) = 9,2 ; médiane, 71 ans ; extrêmes : 33-91 ans) (Figure 1). Le nombre moyen de cas annuel de MCJs était égal à 106 (σ = 17).

B) Caractéristiques démographiques de la population des donneurs de sang

Chaque année, environ 1,55 million de personnes ont donné leur sang, ce qui représente 4,1% de la population française âgée de 18 à 65 ans. La proportion de

donneurs de sang était similaire entre les femmes et les hommes mais variait avec l'âge (Figure 2) : la proportion des donneurs de sang était plus élevée (5,5 %) pour la tranche d'âge des 18-29 ans et plus faible (2,4 %) pour la tranche d'âge des 60-65 ans.

C) Nombre annuel estimé de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs

Entre 1999 et 2008, le modèle a estimé que, chaque année, une moyenne de 1,1 (σ = 0,3) donneurs seraient en phase préclinique de MCJs si la durée d'infectiosité était égale à 1 an, 6,9 (σ = 0,5) si la durée d'infectiosité était de 5 ans, 18,0 (σ = 0,6) si elle était de 10 ans, et 33,4 (σ = 1,1) si elle était de 15 ans. La figure 3 montre que le nombre annuel estimé de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs a été stable sur la période d'étude pour chaque période d'infectiosité.

Fig. 1 - Distribution des cas de Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (confirmés et probables) en fonction de l'âge au décès. France, 2000-2008.

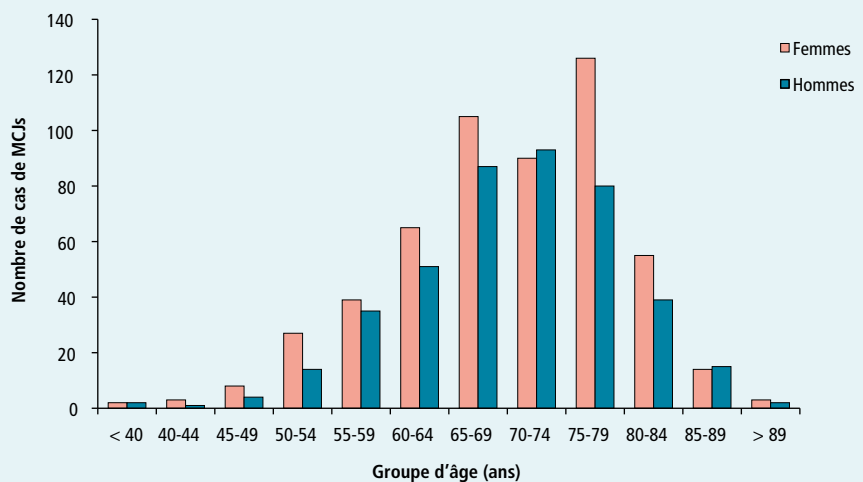
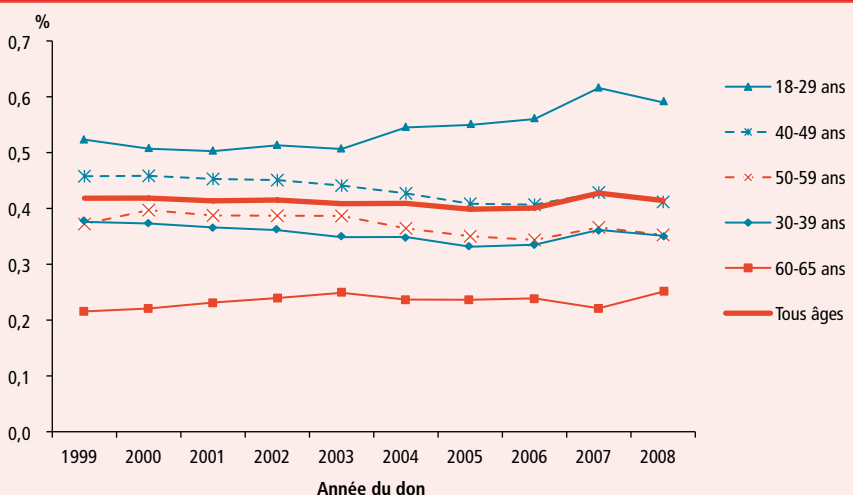


Fig. 2 - Distribution de la population des donneurs de sang, par groupe d'âge et année du don. France, 1999-2008.



Au cours de la période 1999-2008, le nombre moyen de dons par donneurs de sang était de 1,64 (25,4 millions de dons provenant de 15,5 millions de donneurs). En utilisant cette valeur, le risque qu'un don de sang provienne d'un donneur en phase préclinique de MCJs a été estimé à 1 sur 1 410 000 pour une période d'infectiosité de la MCJs de 1 an, à 1 sur 225 000 pour une période d'infectiosité de 5 ans et, respectivement, de 1 sur 86 000 et de 1 sur 46 500 pour des périodes d'infectiosité de 10 et 15 ans.

IV. - DISCUSSION

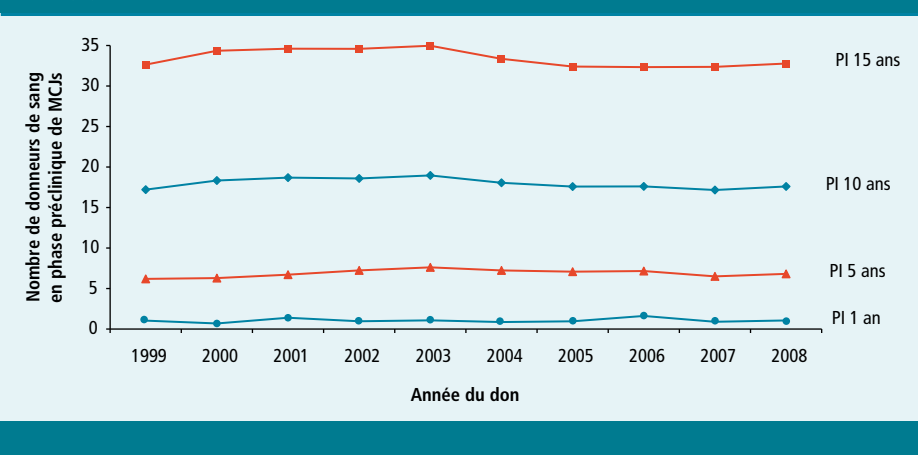
Le nombre annuel de donneurs en phase préclinique de MCJs serait compris entre 1 et 33, en considérant une phase préclinique infectieuse variant d'un an à 15 ans avant l'apparition des symptômes. Si l'on restreint cette période à 5 ans maximum, le risque théorique qu'un don de sang soit infecté varie de 1 sur 1,41 million à 1 sur 225 000. Ce risque est équivalent aux autres risques transfusionnels, que l'on estimait être de 1 sur 1,37 million de dons pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 1 sur 860 000 pour le virus de l'hépatite C (VHC) et de 1 sur 470 000 pour le virus de l'hépatite B entre 1998 et 2000 en France, avant la mise en place du dépistage génomique viral pour le VIH-1 et le VHC (9).

La limite d'âge supérieure des donneurs de sang est récemment passée en France de 65 à 70 ans. Toutefois, l'impact de ce changement sur le nombre de donneurs en phase préclinique de MCJs est négligeable, puisqu'en 2010, moins de 1% des donneurs étaient âgés de 66 à 70 ans.

Ces estimations sont basées sur des données provenant du Réseau national de surveillance de la MCJ, considéré comme un registre de haute qualité au sein du groupe collaboratif EUROCDJ. Nous avons utilisé un modèle simple qui prend en compte les autres causes de décès et qui repose sur des hypothèses raisonnables. La principale difficulté a été la durée supposée de la phase préclinique infectieuse.

Bien que les modèles expérimentaux ne soient pas totalement pertinents pour les maladies à prions humaines, leurs résultats montrent que l'infectiosité du sang a pu être établie pour la tremblante du mouton, l'ESB, la vMCJ et le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (10-12). Il n'est cependant pas possible de déterminer clairement depuis combien de temps le sang est infectieux avant l'apparition des premiers signes cliniques de l'EST. Les quelques transmissions expérimentales montrent que le

Fig. 3 - Nombre annuel attendu de donneurs de sang en phase préclinique de MCJs pour quatre périodes d'infectiosité (PI), France, 1999-2008



sang est infectieux au début de la période d'incubation chez environ un tiers des animaux, et chez tous les animaux une fois que la maladie est déclarée (7). Dans les cas rapportés de transmission de la vMCJ par transfusion sanguine, les donneurs ont commencé à développer les premiers signes de la maladie dans les trois ans qui ont suivi le don, et la période d'incubation chez les receveurs allait de 5 à 9 ans.

Si un lien entre antécédents d'intervention chirurgicale et risque de MCJs a pu être suggéré dans certaines des études cas-témoins qui ont examiné ce lien (13, 14), la relation entre transfusion et MCJs est encore plus incertaine. En effet, parmi l'ensemble des études qui ont analysé la possibilité d'une telle relation, une seule étude cas-témoin réalisée en Italie a montré une association significative entre la MCJs et une transfusion sanguine ayant eu lieu au moins 10 ans avant l'apparition des premiers signes cliniques de la MCJs chez le receveur (odds ratio ajusté, 5,05 (1,37-18,63)) (5). Cependant, comme le soulignent les auteurs eux-mêmes, ce résultat est-il biologiquement plausible ou bien est-il la conséquence de biais dans le schéma de l'étude ? Les études cas-témoins sur un lien éventuel entre transfusion et MCJs présentent en effet une fiabilité limitée, du fait notamment d'un biais de mémorisation. Une approche mieux appropriée consisterait à croiser les registres de MCJ aux dossiers des receveurs de transfusions sur une longue période.

Dans tous les pays, un grand nombre de mesures préventives ont été introduites afin de protéger les produits sanguins contre le risque d'agents infectieux. Il s'agit notamment de l'exclusion des personnes ayant des facteurs de risque particuliers, du dépistage des dons de sang pour des infections transmissibles par transfusion, du rappel et du retrait de tous les composants sanguins, produits plasmatiques et tissus issus de personnes ayant ultérieurement développé une maladie transmissible. Cependant, peu de ces mesures s'avèrent adaptées dans le cas de la MCJs. Aucun dépistage n'est pour l'instant disponible pour détecter la MCJs. L'exclusion des donneurs qui présentent des antécédents d'interventions chirurgicales neurologiques ou ophtalmologiques, qui ont reçu une greffe d'or-

gane ou de tissu ou qui ont des antécédents familiaux de maladies à prions ou de démence, ainsi que celle des sujets ayant reçu un traitement à base d'hormones de croissance ou de gonadotrophines, réduit le risque potentiel de transmission de MCJ iatrogène ou génétique par transfusion, mais n'empêche pas le prélèvement de sang d'un donneur incubant une MCJs. Bien que des études aient suggéré que des antécédents d'intervention chirurgicale puissent être un facteur de risque pour la MCJs (13-15), il n'est pas envisageable de refuser tous les dons de sang provenant de sujets ayant subi une intervention chirurgicale. Ainsi, en France, seules deux mesures peuvent contribuer à réduire le risque théorique de MCJs liée à une transfusion : l'exclusion des personnes ayant reçu une transfusion sanguine et le retrait de tous les produits sanguins préparés à partir d'un don d'une personne dont on apprend *a posteriori* qu'elle est potentiellement atteinte de MCJs. Dans ce dernier cas, les produits sanguins labiles ont généralement déjà été utilisés au moment de la notification de la MCJs

et seuls les produits dérivés du plasma sont encore en circulation. Ainsi, parmi les mesures visant à réduire le risque d'infection transmise par transfusion, très peu sont réellement efficaces pour minimiser le risque théorique de transmission de l'agent de la MCJs par transfusion.

D'un autre côté, il convient de garder à l'esprit que la MCJs n'est pas une maladie émergente. En effet, des centaines de milliers de personnes ont reçu du sang provenant de donneurs incubant la MCJs. L'absence au niveau mondial de toute augmentation dans des proportions épidémiques de la MCJs sur une très longue période est rassurante et indique que le risque de transmission de la MCJs par le sang, s'il existe, est certainement très faible.

Remerciements

Nous remercions Pascale Bernillon (InVS) pour son aide concernant la méthodologie de l'étude.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, *et al.* A new variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996 ; **347** : 921-5.
- (2) Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vox Sang*. 2006 ; **91** (3) : 221-30.
- (3) van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, *et al.* Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet*. 1998 ; **351** (9109) : 1081-5.
- (4) Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M, *et al.* European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2000 ; **53** (7) : 747-54.
- (5) Puopolo M, Ladogana A, Vetrugno V, Pocchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor and possible biases. *Transfusion*. 2011 ; **51** (7) : 1556-66.
- (6) Institut de veille sanitaire. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France, 1992-2002. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire 2004. 2p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_5921
- (7) Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, *et al.* Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1999 ; **353** (9165) : 1673-4.
- (8) Pillonel J, Brandel JP, Léon L, Salomon D, Haïk S, Capek I, *et al.* Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiologic model-based study. *Transfusion*. 2012 ; **52** (6) : 1290-5.
- (9) Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM. Trends in residual risk of transfusion transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion*. 2002 ; **42** (2) : 980-8.
- (10) Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. *Haemophilia*. 2007 ; **13** Suppl 5 : 33-40.
- (11) Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, *et al.* Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol*. 1994 ; **35** (5) : 513-29.
- (12) McCutcheon S, Alejo Blanco AR, Houston EF, de Wolf C, Tan BC, Smith A, *et al.* All clinically-relevant blood components transmit prion disease following a single blood transfusion: a sheep model of vCJD. *PLoS One*. 2011 ; **6** (8) : e23169.
- (13) Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet*. 1999 ; **353** (9154) : 693-7.
- (14) Ward HJ, Everington D, Croes EA, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprêtre N, Zerr I, *et al.* Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology*. 2002 ; **59** (4) : 543-8.
- (15) De Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, *et al.* EUROSUR-GYCJD Research Group. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 ; **82** (2) : 204-12.