swissmedic

Information aux spécialistes

Janvier 2007

Contamination par les prions et sécurité des produits sanguins stables

Contexte

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (« transmissible spongiform encephalopathies » en anglais, TSE) sont des maladies dégénératives du cerveau qui peuvent toucher l'être humain (kuru, maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ), syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), insomnie familiale fatale (IFF), etc.) et l'animal (tremblante du mouton (scrapie), encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), maladie du dépérissement chronique du cerf et de l'élan (Chonic Wasting Disease), encéphalopathie transmissible du vison, etc.). L'agent infectieux en cause est une conformation anormale de la protéine prion (PrP^{Sc}) qui convertirait les protéines prions normales sous forme d'agrégats. Les protéines PrP^{Sc} s'agrègent dans les cellules neuronales de l'organisme touché et entraînent la mort des cellules. Compte tenu de leurs propriétés biochimiques et au vu de la symptomatologie, on distingue plusieurs souches de prions. Mais les analyses ont montré que l'agent causal de l'ESB et celui du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob chez l'être humain (nvMCJ) font très probablement partie de la même souche de prions. Il est donc possible que le nvMCJ soit transmis à l'homme par la consommation de viande provenant de bœufs contaminés par l'ESB.

Il est important de bien faire la différence entre le nvMCJ et la forme classique de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ) connue de longue date, qui peut se manifester sous forme spontanée (MSCs), familiale (MCJf) ou iatrogène (MCJi) et dont les incidences
(1 cas / million d'habitants / an) sont comparables dans le monde entier [1].

Les premiers cas de nvMCJ sont apparus en Grande-Bretagne en 1995 et depuis lors (jusqu'en décembre 2006), ce pays a enregistré au total 164 cas de personnes atteintes par le nvMCJ, 158 en étant décédées [2]. 21 cas de nvMCJ ont été recensés en France, sur lesquels 20 ont eu une issue fatale [3]. D'autres cas ont également été rapportés en Irlande, aux Pays-Bas, en Italie, en Espagne, au Portugal, aux Etats-Unis, au Canada, en Arabie Saoudite, en Chine (Hongkong) et au Japon. Mais à ce jour, aucun cas de nvMCJ n'a été rapporté en Suisse et il est encore trop tôt pour avoir des données précises sur la diffusion de l'agent du nvMCJ dans la population. Hilton et al. [4] estiment au vu de l'analyse d'échantillons d'appendice et d'amygdales que quelque 3800 Anglais seraient des porteurs cliniquement asymptomatique du nvMCJ et qu'ils pourraient à un moment ou à un autre développer cette pathologie. Sur un total de 12 674 échantillons analysés, des protéines prions pathologiques ont été mises en évidence dans 3 cas[1]. Mais des calculs plus récents de Clarke et Ghani, basés sur différents modèles mathématiques, estiment qu'entre 2004 et 2080, au maximum 363 cas cliniques de nvMCJ surviendront en Grande-

[1] 3 résultats positifs sur 12 674 échantillons de tissu analysés, d'où une prévalence estimée de 237 (95 % IC : 49 – 692) infections à nvMCJ non détectées par million d'habitants en Grande-Bretagne. Pour évaluer le nombre possible de porteurs cliniquement asymptomatique du nvMCJ (environ 3800), il a fallu prendre en compte le fait que les échantillons de tissu positifs avaient été prélevés sur des personnes âgées de 20 à 29 ans et que ce groupe de personnes n'est pas représentatif de la population britannique générale.

Rédaction: Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques
Communication
Hallerstrasse 7
Case postale
CH-3000 Berne 9
Tél. 031 322 02 11 / Fax 031 322 02 12
www.swissmedic.ch

Bretagne [5]. Cette publication contient également des projections quant au nombre de porteurs cliniquement asymptomatique du nvMCJ en Grande-Bretagne, qui se situe en fonction du modèle de calcul appliqué entre 140 et 5413 infections par le nvMCJ en 2004. En Suisse, une étude de tissus a été lancée en 2001 pour identifier des porteurs cliniquement asymptomatique du nvMCJ [6]. Il est prévu d'analyser au total 15 000 échantillons de tissu. Jusqu'en avril 2006, aucun des échantillons étudiés ne contenait de prions caractéristiques du nvMCJ.

Situation de départ

Alors que la MCJ a été transmise par le biais de transplantations de méninges et de cornée et de traitements à base d'hormones prélevées sur des hypophyses humaines, il n'y a jamais eu de transmission de la MCJ classique par du sang ou des produits sanguins humains [7]. En revanche, de plus en plus d'éléments suggèrent une possible transmission du nvMCJ par les produits sanguins labiles[2]. Expérimentalement, il a d'ailleurs été possible de transmettre l'agent de l'ESB à des moutons par le sang [8, 9] et, depuis, 3 cas de probable transmission humaine du nvMCJ au cours d'une transfusion de concentrés érythrocytaires non déleucocytés ont été répertoriés en Grande-Bretagne (entre décembre 2003 et juillet 2006)[3]. Les dons de sang proviennent de personnes qui, au moment du don, étaient cliniquement saines. Ce n'est que respectivement 42, 18 et 20 mois après le don que les donneurs ont développé les symptômes du nvMCJ [10, 11, 12, 13]. Et compte tenu de la longue période d'incubation, les personnes transfusées n'ont pour leur part développé de symptômes cliniques du nvMCJ que 6,5 (cas 1) et 8 ans (cas 3) plus tard. Le cas 2 n'a quant à lui jamais développé la maladie (cas cliniquement asymptomatique). Cette personne est décédée 5 ans après la transfusion de sang d'une rupture d'un anévrisme de l'aorte, mais l'autopsie a révélé la présence de prions pathogènes dans la rate et les ganglions lymphatiques du cou, mais pas dans le cerveau. Ce cas est particulier car c'est la première fois qu'une personne hétérozygote au niveau du codon 129 du gène codant la protéine prion (M/V)[4] infectée par des prions nvMCJ a pu être identifiée. On ignore par contre si ce patient aurait développé ultérieurement des symptômes cliniques du nvMCJ ou s'il n'aurait jamais développé cette pathologie. Tous les cas connus à ce jour de nvMCJ (cas cliniques) sont homozygotes pour la méthionine au niveau de ce locus du gène (M/M)[5] [3, 15]. Et alors que l'on considérait auparavant que seul ce génotype pouvait être infecté par le nvMCJ, le cas précité, de même que les études génétiques menées sur le kuru[6] [17, 18], les analyses génétiques de 2 des 3 échantillons d'appendice contaminés par le nvMCJ en Grande-Bretagne [4, 19[7]] et les dernières études animales [20] nous obligent à penser que même les personnes présentant une autre prédisposition génétique aux infections par le nvMCJ peuvent être touchées. Ces porteurs cliniquement asymptomatique du nvMCJ pourraient transmettre les prions pathogènes par exemple par le biais de transfusions sanguines ou d'instruments chirurgicaux contaminés. De telles voies de transmission secondaires pourraient néanmoins pratiquement disparaître si un dépistage adéquat et/ou des filtres à prions efficaces étaient disponibles.

[2] Les produits sanguins labiles proviennent en général d'un seul don. Entrent dans cette catégorie notamment le sang total, les concentrés érythrocytaires et thrombocytaires ainsi que le plasma (PFC = plasma frais congelé).
[3] 3 des 162 cas de nvMCJ, soit 1,85 %. 3 de < 30 cas de receveurs de produits sanguins labiles qui ont ensuite développé le nvMCJ et qui sont décédés correspondent à > 10%.
[4] Peuvent se développer tant des protéines prions qui contiennent de la méthionine en position 129 de la chaîne d'acides aminés que des protéines prions qui ont à ce même endroit de la valine.
[5] Près de 40 % de la population européenne sont homozygotes au niveau du codon 129 du gène codant la protéine prion pour la méthionine/méthionine, 50 % sont hétérozygotes sur ce locus du gène (M/V) et 10 % sont homozygotes valine/valine [14].
[6] Le kuru est une maladie à prion qui a atteint le stade épidémique au XX^{ème} siècle chez les Fore de Papouasie-Nouvelle-Guinée et qui n'a été décrite pour la première fois que dans les années 1950. Des études épidémiologiques ont montré que la consommation rituelle cannibale d'organes (en part. du cerveau) de proches défunts est la cause de cette maladie. Le cannibalisme a été interdit en 1954 et la fréquence des cas a diminué lentement (du fait de la longue période d'incubation) mais régulièrement. La transmissibilité du kuru a ensuite été démontrée par des essais de transmission réalisés sur les chimpanzés [16].
[7] 2 sont homozygotes pour la valine au niveau du codon 129 du gène codant la protéine prion.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Enfin et contrairement à ce qui a été observé avec les composants sanguins labiles, aucun cas de transmission du nvMCJ ou de la MCJ par des produits sanguins stables n'a été recensé à ce jour[8] [21, 22]. Ainsi, l'autopsie de patients hémophiles résidant en Grande-Bretagne, un pays à haut risque, a révélé que ces personnes qui toute leur vie ont reçu des préparations contenant des facteurs de coagulation provenant aussi de dons de sang anglais, ne présentaient aucun signe de MCJ ou de nvMCJ [23]. Une explication possible à cette constatation est que la fabrication des dérivés plasmatiques inclut plusieurs processus d'élimination des prions.

Mesures visant à prévenir la transmission de prions par le sang ou les produits sanguins

Dans le domaine de la transfusion, des mesures de réduction du risque de transmission interhumaine des maladies à prions ont été prises très tôt en Suisse. Ainsi, les donneurs à risque (p. ex. en raison d'un séjour d'au moins 6 mois en Grande-Bretagne entre 1980 et 1996 ou d'une transfusion sanguine depuis 1980) sont systématiquement exclus et les dons de sang sont tous déleucocytés.

De plus, depuis décembre 2003 et l'annonce d'un très probable premier cas de transmission du nvMCJ d'homme à homme lors d'une transfusion sanguine, l'Institut suisse des produits thérapeutiques, Swissmedic, a ouvert une procédure d'évaluation du profil de risque des produits sanguins stables. Pour ce faire, les titulaires d'autorisation ont été priés d'évaluer le potentiel de réduction de la concentration en prions des procédés de fabrication de leurs préparations, que ce soit au travers d'expérimentations réalisées sur les préparations ou d'analyses fondées sur des données scientifiques publiées. De premiers résultats de cette évaluation ont été publiés en janvier 2006 [24].

De plus, à l'instar des autorités de l'UE [25, 26], Swissmedic encourage depuis janvier 2005 les entreprises qui déposent des demandes de première autorisation à intégrer dans leur documentation d'autorisation des données spécifiques à la préparation concernant la réduction des prions.

Procédé de fabrication des préparations contenant des protéines plasmatiques

Après la décongélation du plasma congelé, les protéines insolubles du cryoprécipité sont séparées par centrifugation. Dans le surnageant du cryoprécipité, on isole les protéines solubles par adsorption sur des résines d'échangeurs d'ions et on fait précipiter d'autres protéines en faisant varier la concentration en éthanol (% EtOH), le pH, la température et la force ionique, avant de les séparer par centrifugation ou filtration en profondeur.

A titre d'illustration, nous vous présentons ci-après 20 étapes de fabrication pour lesquelles des données sur la réduction de la concentration en prions ont déjà été publiées.

(1) Filtration des leucocytes :

La leucodéplétion permet d'éliminer 42 % de l'infectiosité endogène des prions dans le sang de hamsters atteints de scrapie [27]. Le plasma utilisé au départ pour fabriquer des produits sanguins stables n'est que partiellement déleucocyté.

[8] Les produits sanguins stables sont obtenus à partir de pools composés de centaines voire de milliers de dons. Font partie de cette catégorie de produits les immunoglobulines, l'albumine et les facteurs de la coagulation, par exemple.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Précipitations éthanoliques :

(2) Précipitation de la fraction (I+)II+III (pertinent pour l'inhibiteur de la protéinase-alpha 1 et pour l'albumine) :

1,3 $\log_{10}$, [28], fraction I+II+III (EtOH à 21 %, pH 6,7, sans agent de filtration)

2,2 $\log_{10}$ [29], fraction I+II+III (EtOH à 19 %, pH 5,85, avec agent de filtration)

3,1 à 4,0 $\log_{10}$ [30], fraction II+III (EtOH à 25 %, pH 7,1, sans agent de filtration)

≥ 4,7 à 6,0 $\log_{10}$ [31], fraction II+III (EtOH à 20 %, pH 6,7, sans agent de filtration)

(3) Précipitation de la fraction (I+)III (pertinent pour la plupart des immunoglobulines polyvalentes et spécifiques) :

≥ 3,7 $\log_{10}$ [28], fraction I+III (EtOH à 12 %, pH 5,1, sans agent de filtration)

3,5 $\log_{10}$ [29], fraction I+III (EtOH à 12 %, pH 5,1, avec agent de filtration)

≥ 4,3 à 5,3 $\log_{10}$ [31], fraction III (EtOH à 17 %, pH 5,4, sans agent de filtration)

Déterminant pour la réduction constamment élevée des prions dans le précipité de la fraction (I+)III semble être le pH acide (cf. aussi publication de Cai et al. qui arrive à la conclusion qu'à des pH ≤ 5, la PrP^{Sc} reste dans le précipité quelles que soient les concentrations en sels ou en éthanol [32]).

(4) Précipitation de la fraction IV/IV-4 (pertinent pour l'albumine) :
≥ 3,0 $\log_{10}$ [28], fraction IV (EtOH à 35 %, pH 5,55, sans agent de filtration)
3,0 $\log_{10}$ [29], fraction IV (EtOH à 40 %, pH 5,95, avec agent de filtration)

≥ 4,1 à ≥ 4,6 $\log_{10}$ [30], fraction IV (EtOH à 38 %, pH 6,0, sans agent de filtration)

≥ 4,1 à 4,6 $\log_{10}$ [31], fraction IV-4 (EtOH à 30 %, pH 5,8, sans agent de filtration)

(5) Précipitation à l'acide caprylique :

2,9 à 3,3 $\log_{10}$ [33] (8 à 20 mM d'acide caprylique, 2,9 $\log_{10}$: WB, 3,3 $\log_{10}$: bioassay)

Précipitations au polyéthylène glycol :

(6) PEG à 3 % : 1,8 à 2,2 $\log_{10}$ [34]

(7) PEG à 11,5 % : ≥ 4,9 à ≥ 5,4 $\log_{10}$ [31]

Filtrations en profondeur :

(8) Précipité de fraction II suspendu : ≥ 2,8 $\log_{10}$ [28], 4,5 $\log_{10}$ [29]

(9) pH 4 / solution traitée à la pepsine (précipité de fraction II filtré en profondeur) : 2,8 $\log_{10}$ [29]
(10) Filtration en profondeur du précipité de fraction II suspendu suivie d'une filtration en profondeur de la solution à pH 4 / traitée à la pepsine : 7,2 $\log_{10}$, **(8) + (9)** = 7,3 $\log_{10}$ [29]

(11) Précipité de fraction V suspendu : ≥ 4,9 $\log_{10}$ [28]

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Chromatographie :

(12) S sépharose (échangeur de cations) : 2,9 $\log_{10}$ [28]

(13) DEAE Toyopearl (échangeur d'anions) : 3,1 $\log_{10}$ [28]

(14) DEAE sépharose (échangeur d'anions) : 3,0 $\log_{10}$ [28]

(15) Héparine-sépharose (chromatographie d'affinité) : 1,4 $\log_{10}$ [28]

Nanofiltrations :

(16) Planova 10 N : > 3,8 $\log_{10}$ (avec Sarkosyl à 0,5 %) [35]

(17) Planova 15 N : > 4,2 $\log_{10}$ (avec Sarkosyl à 0,5 %), > 5,9 $\log_{10}$ (sans Sarkosyl) [35]

(18) Planova 35 N : 1,6 $\log_{10}$ (avec Sarkosyl à 0,5 %), 4,9 $\log_{10}$ (sans Sarkosyl) [35]

(19) Pall 35 nm : 4,4 $\log_{10}$ (sans détergent) [29]

(20) Viresolve 70 kD : ≥ 3,0 $\log_{10}$ [36]

Le diagramme de l'**Illustration 1** a pour but de donner une vue d'ensemble du procédé d'obtention de dérivés plasmatiques par fractionnement éthanolique dérivé de la méthode de Cohn-Oncley, tel qu'il est habituellement appliqué pour les produits sanguins stables autorisés en Suisse. Les fractions principales apparaissent sur fond gris ; les fractions séparées optionnelles sont quant à elles présentées dans un cadre en pointillés. Les numéros 1 à 20 (en gras et entre parenthèses) correspondent aux étapes de fabrication décrites ci-dessus, pour lesquelles des valeurs de réduction de la concentration en prions ont déjà été publiées.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

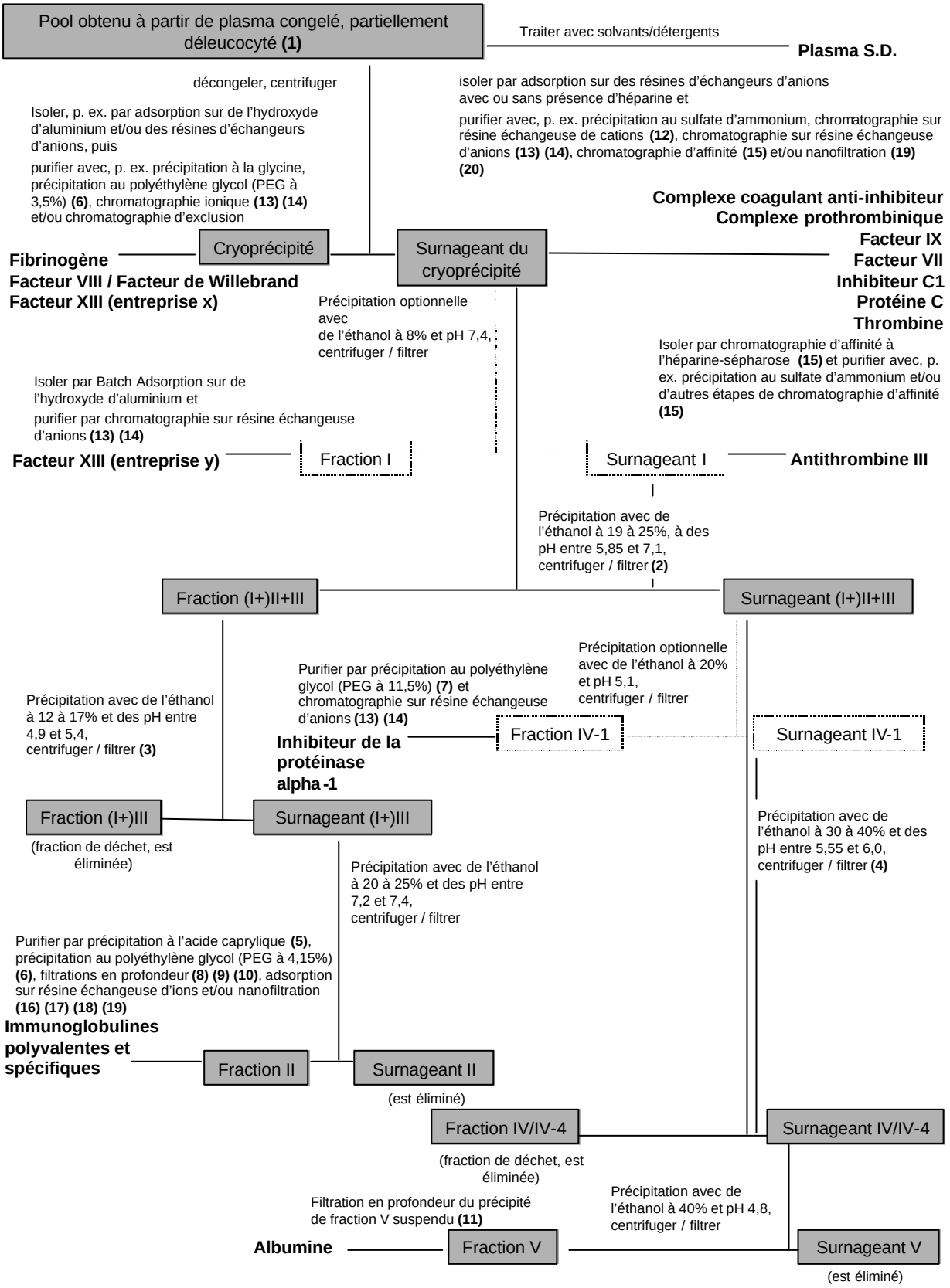

Illustration 1 Procédé de fabrication de préparations à base de protéines plasmatiques (fractionnement éthanolique dérivé de la méthode de Cohn-Oncley)

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Les étapes de fractionnement standard apparaissent sur fond gris, les étapes de fractionnement optionnelles étant indiquées dans un cadre en pointillés. Les numéros 1 à 20 (en gras et entre parenthèses) correspondent aux étapes du procédé précédemment décrites, pour lesquelles des valeurs de réduction des prions ont déjà été publiées.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Résultats

Les réponses reçues de l'ensemble des titulaires d'autorisation au sujet du potentiel de réduction des prions inhérent au procédé de fabrication de leurs produits sanguins stables autorisés en Suisse ont pu être synthétisées dans le tableau ci-dessous. Les valeurs sont basées à la fois sur des expérimentations spécifiques à la préparation et propres à l'entreprise et sur des projections faites à partir de données publiées.

Type de préparation	**Résultats**
Albumines	Des expérimentations ont été effectuées sur 5 des 7 préparations. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre 3,4 (2)[9] et ≥ 14,2 (4) $\log_{10}$. Pour les 2 autres préparations, les estimations concernant la réduction des prions basées sur des données publiées sont comprises entre ≥ 4,3 et ≥ 10,6 $\log_{10}$ [28, 30, 31].
Immunoglobulines polyvalentes	Des expérimentations ont été effectuées sur 9 des 12 préparations. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre > 3,3 (1) et 15,2 (4) $\log_{10}$. Pour les 3 autres préparations, les estimations concernant la réduction des prions basées sur des données publiées sont comprises entre ≥ 6,5 et 14,8 $\log_{10}$ [28, 31, 32, 33, 35, 37].
Immunoglobulines spécifiques	Des expérimentations ont été effectuées sur 4 des 8 préparations. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre 5,0 (4) et 9,5 (4) $\log_{10}$. Pour les 4 autres préparations, les estimations concernant la réduction des prions basées sur des données publiées sont comprises entre 7,0 et ≥ 16,0 $\log_{10}$ [28, 31, 33, 35, 37].
Facteur VII	Il n'existe pas de données spécifiques à ce type de préparation. Les estimations relatives à la réduction des prions varient entre 0,9 et 2,0 $\log_{10}$ et se fondent sur des expérimentations réalisées sur une préparation qui a subi des étapes de fabrication comparables.
Facteur VIII	Des expérimentations ont été effectuées sur 3 des 5 préparations. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre 4,1 (2) et 6,4 (5) $\log_{10}$. Pour les 2 autres préparations, les estimations concernant la réduction des prions basées sur des données publiées sont comprises entre 3,0 et 5,2 $\log_{10}$ [28] et des expérimentations ont été réalisées sur une préparation qui a subi des étapes de fabrication comparables.
Facteur IX	Des expérimentations ont été effectuées sur 4 des 5 préparations. Les estimations relatives à la réduction des prions varient entre ≥ 4,7 (3) et 10,5 (4) $\log_{10}$. Pour la cinquième préparation, les estimations concernant la réduction des prions basées sur des données publiées sont comprises entre 3,9 et 5,0 $\log_{10}$ [28] et des expérimentations ont été réalisées sur une préparation qui a subi des étapes de fabrication comparables.
Facteur XIII	Il existe des données spécifiques à ce type de préparation. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre 2,6 (2) et 5,2 (2) $\log_{10}$, en fonction du spike de prion utilisé.

[9] Les chiffres indiqués entre parenthèses correspondent au nombre d'étapes de fabrication qui ont fait l'objet d'expérimentations.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Complexe prothrombinique (facteurs II, VII, IX et X)	Des expérimentations ont été effectuées sur 2 des 3 préparations. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre ≥ 4,9 (3) et ≥ 6,6 (3) $\log_{10}$. Pour la troisième préparation, les estimations concernant la réduction des prions basées sur des expérimentations faites sur une préparation qui a subi des étapes de fabrication comparables sont comprises entre 0,9 et 2,0 $\log_{10}$.
Complexe coagulant anti-inhibiteur	Il existe des données spécifiques à ce type de préparation. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre 0,9 (1) et 2,0 (1) $\log_{10}$, en fonction du spike de prion utilisé.
Protéine C	Il n'existe pas de données spécifiques à ce type de préparation. Les estimations relatives à la réduction des prions varient entre 9,0 et 10,1 $\log_{10}$ et se fondent sur des expérimentations faites sur une préparation qui a subi des étapes de fabrication comparables.
Fibrinogène	Il existe des données spécifiques à ce type de préparation. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent entre 1,4 (3) et 3,6 (3) $\log_{10}$, en fonction du spike de prion utilisé.
Colles de fibrine (contiennent du fibrinogène, de la thrombine, de l'albumine et parfois du facteur XIII)	Des expérimentations ont été effectuées sur 2 des 4 préparations. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent, selon le spike de prion utilisé, entre 1,4 (3) et 3,6 (3) $\log_{10}$ (fibrinogène), 2,6 (2) et 5,2 (2) $\log_{10}$ (facteur XIII), ≥ 4,9 (3) et ≥ 6,6 (3) $\log_{10}$ (thrombine) et ≥ 7,6 (4) et ≥ 14,2 (4) $\log_{10}$ (albumine). Pour les 2 autres préparations, les estimations concernant la réduction des prions basées sur des données publiées [28, 30, 31, 34, 36, 38] et sur des expérimentations faites sur des préparations ayant subi les mêmes étapes de fabrication sont comprises entre 1,7 et 3,0 $\log_{10}$ (fibrinogène), 3,6 et 4,0 $\log_{10}$ (facteur XIII), 0,9 et 9,0 $\log_{10}$ (thrombine) et ≥ 4,3 bis ≥ 13,2 $\log_{10}$ (albumine).
Antithrombine III	Il existe des données spécifiques à ce type de préparation. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent, selon le spike de prion utilisé, entre 3,9 (3) et ≥ 9,9 (3) $\log_{10}$.
Inhibiteur de la protéinase alpha-1	Il existe des données spécifiques à ce type de préparation. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent, selon système de test utilisé, entre ≥ 9,9 (2) et ≥ 11,4 (2) $\log_{10}$.
Inhibiteur C1	Il existe des données spécifiques à ce type de préparation. Les facteurs de réduction des prions obtenus se situent, selon le spike de prion utilisé, entre 3,1 (2) et 5,6 (2) $\log_{10}$.
Dérivé d'hémine[10]	Il n'existe pas de données spécifiques à ce type de préparation. Les estimations relatives à la réduction des prions, qui s'appuient sur des données d'élimination de protéine, se situent entre 3,0 et 4,4 $\log_{10}$.
Plasma S.D.	Il n'existe pas de procédé de fabrication possédant un potentiel de réduction des prions significatif.

[10] L'hémine est obtenue à partir de concentré érythrocytaire humain, après plusieurs étapes d'extraction et de cristallisation.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Discussion

L'interprétation des données relatives à la réduction des prions obtenues dans ce modèle est grevée de quelques incertitudes, car la forme physique des prions pathogènes dans le sang n'est pas connue et parce que des différences importantes apparaissent en fonction du spike de prion utilisé.

Pour réaliser leurs études sur la réduction des prions, les entreprises ont utilisé du matériel infectieux prélevé sur des cerveaux de hamsters atteints de scrapie. Précisions que lors d'une étude comparative, aucune différence n'a été observée au niveau de la cryoprécipitation et de la précipitation au polyéthylène glycol (PEG à 3 % et 11,5 %) dans le prélèvement de PrP^{Sc} du cerveau humain (patients atteints de nvMCJ, de MSCs et de SGSS) par rapport au prélèvement de PrP^{Sc} de cerveaux d'animaux (cerveaux de moutons et de hamsters atteints de scrapie) [34]. Mais on ignore toujours dans quelle mesure le tissu cérébral est représentatif de l'agent potentiellement à l'origine du nvMCJ présent dans le sang humain.

La réduction des prions évaluée de manière expérimentale pour certaines étapes de la fabrication est fortement influencée par la manière dont est manipulé le tissu cérébral infectieux. Ainsi, lors de la cryoprécipitation, de la précipitation à l'éthanol à 8 % (précipitation de la fraction I, pH 7,4) et de la précipitation glycinique, les facteurs de réduction varient fortement en fonction du spike de prion utilisé (homogénat cérébral, fraction microsomiale, « Caveolae Like Domains » (CLDs), PrP^{Sc} purifiée) [30]. Même pour la nanofiltration, l'état d'agréagation du spike pris comme modèle est déterminant. Le détergent peut permettre une dissolution des agrégats, ce qui se traduit dans des facteurs de réduction faibles du spike EST pré-traité [35]. Pour les monomères de prion, la taille des pores ne permettrait sans doute pas d'élimination mécanique, même si une réduction basée sur d'autres interactions avec le matériel de filtration est possible.

Certaines entreprises ont testé les mêmes étapes de fabrication avec plusieurs méthodes de dépistage (mise en évidence de la PrP^{Sc} par Western Blot vs. mesure de l'infection EST par essai biologique) pour évaluer la réduction des prions et ont publié les données ainsi obtenues [29, 31, 33]. Les deux méthodes de dépistage ont d'ailleurs permis d'obtenir des résultats très semblables, alors qu'en général, les essais biologiques (bioassays) montrent des facteurs de réduction plus importants du fait de leur plus grande sensibilité par rapport à la détermination *in vitro* de la PrP^{Sc} par Western Blot (WB) ou CDI (« Conformational Dependant Immunoassay »). Les inconvénients de l'essai biologique sont notamment les temps d'analyse nettement plus longs, les coûts plus élevés et le grand nombre d'animaux nécessaires. De plus, Swissmedic partage l'avis émis par l'UE dans sa prise de position 2879 [25], selon lequel la réduction des prions peut être étudiée à l'aide d'un test biochimique (WB, CDI), étant donné qu'il a été montré pour des procédés de fabrication similaires que les résultats sont corrélés à ceux obtenus lors d'études d'infectiosité effectuées sur l'animal.

Les expérimentations de réduction des prions spécifiques aux différents types de préparations faites par les fabricants confirment les hypothèses concernant les étapes décisives du processus de fabrication dotées d'un potentiel d'élimination qui avaient été émises au vu des données publiées [27-36]. Ainsi, les précipitations et les filtrations en profondeur sont les étapes les plus intéressantes de ce point de vue. Les précipitations peuvent se faire par exemple en milieu alcoolique à un pH acide (fractionnement à froid à l'éthanol) ou par l'acide caprylique, le polyéthylène glycol, la glycine ou le sulfate d'ammonium. D'autres étapes du processus de fabrication permettent d'éliminer efficacement les prions utilisés comme modèles. Ainsi des adsorptions sur des résines d'échangeurs d'ions (Batch Adsorption ou chromatographie), de l'hydroxyde d'aluminium ou du charbon actif et de la nanofiltration.

On estime à l'heure actuelle que les préparations comportant au moins une étape de fabrication avec un potentiel de réduction des prions ≥ 3 log10 sont sûres (comme pour l'élimination et/ou

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

l'inactivation virale(s) exigée(s) [39]). Tel est en particulier le cas pour les albumines, les immunoglobulines polyvalentes et spécifiques et les préparations de facteur de coagulation VIII, qui sont toutes couramment utilisées. Les facteurs de réduction des prions évalués de manière expérimentale vont, pour ces quatre groupes de préparations et selon l'étape analysée, de > 3,3 à 15.2 $\log_{10}$. Dans le système étudié, plus de 99,9 % de l'infectiosité EST ajoutée est éliminée pendant la fabrication. Plus un procédé de fabrication contient d'étapes de fractionnement ou de processus (c.-à-d. plus nous sommes bas dans le diagramme de la page 5), plus la réduction de la concentration en prions ajoutés est grande. Ainsi, au vu des connaissances actuelles, la réduction de la concentration en prions obtenue expérimentalement ou estimée est jugée suffisante aussi pour les préparations à base de facteur IX, de facteur XIII, de protéine C, d'antithrombine III, d'inhibiteur de la protéinase-alpha 1 et de dérivé d'hémine.

Il est nécessaire d'optimiser les processus pour certaines préparations dont la fabrication n'inclut « que » les étapes initiales du processus de fractionnement et pour lesquelles aucune donnée spécifique n'a été obtenue à ce jour ou dont les facteurs de réduction de la concentration en prions sont insatisfaisants (préparations à base de facteur VII, de fibrinogène et de colles de fibrine, complexe prothrombinique, complexe coagulant anti-inhibiteur). Mais Swissmedic juge toujours que le rapport bénéfices/risques de ces préparations est positif, étant donné que la réduction de la concentration en prions est prouvée et que la probabilité de la présence de prions dans les matières premières est très faible.

Il est en revanche nécessaire de prendre des mesures pour le plasma S.D., dont le procédé de fabrication n'inclut aucune étape de réduction des prions (cf. ci-après).

Mesures à prendre

Pour le plasma S.D., il convient d'améliorer le procédé de fabrication jusqu'à ce qu'une élimination efficace des prions modèles ajoutés soit démontrée. Et d'ici à l'introduction d'un tel processus, seul du plasma provenant de pays exempts d'ESB et classés dans les niveaux de RGE I ou II[11] peut être utilisé.

Par ailleurs, en ce qui concerne les préparations à base de facteur VII, de complexe prothrombinique de complexe coagulant anti-inhibiteur, de fibrinogène et de colles de fibrine, des essais complémentaires sont nécessaires. Si leurs résultats ne sont pas concluants, il sera nécessaire d'évaluer et de valider de nouveaux procédés permettant de réduire la concentration en prions et, si ces derniers s'avèrent efficaces, de les introduire dans le procédé de fabrication, conformément à la prise de position de l'UE 2879 [25].

Perspectives

Avant d'introduire tout nouveau motif d'exclusion de donneur, il convient de mettre en balance le gain en terme de sécurité et le risque de pénurie en préparations vitales. Ainsi, la Grande-Bretagne, la Suisse [41], les Pays-Bas et la France ont décidé d'exclure du don de sang les personnes ayant été transfusées afin de réduire le risque de transmission du nvMCJ. A l'inverse, l'Allemagne par exemple, n'a pas pris de telle mesure car elle a jugé que le risque de pénurie en

[11] RGE = Risque géographique d'ESB : classement des pays en quatre catégories de risque (I à IV) par le comité scientifique directeur de la Commission européenne (jusqu'en 2003), et depuis 2003 par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ; niveau I : risque d'ESB hautement improbable, niveau II : risque d'ESB improbable mais ne pouvant être exclu [40].

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

produits sanguins était supérieur à ce lui d'une transmission du nvMCJ[12]. Si un test de dépistage sanguin du nvMCJ sensible et sélectif permettant d'identifier les porteurs du nvMCj était disponible dans le commerce, il est certain que nous pourrions exclure moins de donneurs volontaires à titre de précaution.

Les approches actuellement suivies en vue de la mise au point de tests de dépistage du nvMCJ/de la MCJ sont basées soit sur la mise en évidence directe de la protéine prion pathogène (PrP^{Sc}) dans le sang ou dans d'autres fluides corporels facilement accessibles, soit sur la mise en évidence de marqueurs secondaires [44]. Si une série de gènes ont pu être identifiés qui sont sur- ou sous-exprimés dans le cerveau au cours des EST, c'est la publication de la découverte d'un marqueur moléculaire identifiable dans les cellules sanguines périphériques („erythroid differentiation factor, EDF") qui a récemment retenu l'attention de la communauté scientifique [45], bien que des études subséquentes aient montré que ce marqueur varie considérablement chez les personnes saines [46].

La mise en évidence de la PrP^{Sc} dans les fluides corporels des porteurs cliniquement asymptomatique et cliniques du nvMCJ/de la MCJ se heurte à deux difficultés : d'une part sa faible concentration[13] et, d'autre part, le fait que la protéine prion physiologique PrP serait présente dans une quantité 10 000 fois supérieure. Aussi est-il indispensable de disposer d'anticorps hautement spécifiques pour permettre une identification sensible et sélective de la protéine pathogène. Il faudrait en outre augmenter préalablement la concentration en PrP^{Sc} au travers de plusieurs processus d'enrichissement. On peut pour ce faire penser à une précipitation sélective de la PrP^{Sc}, à la liaison à des ligands ou à une amplification cyclique (PMCA, « protein misfolding cyclic amplification ») [48].

De plus, la faible prévalence du nvMCJ dans la population augmente le risque de faux positifs lors des dépistages. Ainsi, même avec une spécificité du test très élevée (99,9 %), une prévalence théorique du nvMCJ de 1 pour 100 000 et l'analyse de 1 million d'échantillons, il faudrait s'attendre à 1000 faux positifs et environ 10 vrais positifs. Aussi l'évaluation de nouveaux tests sur des personnes saines, par exemple les donneurs de sang, soulève-t-elle des questions éthiques. Que faire en cas de résultat positif si aucun test de confirmation ne peut être effectué ? Les personnes pour lesquelles le résultat est positif doivent-elles en être informées étant donné que le temps d'incubation est très long, que l'on ignore toujours si tous les porteurs du nvMCJ développeront la maladie et, enfin et surtout, qu'aucun traitement n'existe ?

Il faudra encore des années pour qu'un procédé sélectif et sensible de dépistage routinier de la PrP^{Sc} dans le plasma humain soit disponible sur le marché. D'ici là, il est donc impératif de garantir la sécurité des produits sanguins en sélectionnant avec le plus grand soin possible les donneurs et en caractérisant scrupuleusement et en développant en permanence les procédés de fabrication. Parmi ces innovations, citons les nanofiltrations ou l'introduction de filtres à prions spécifiques et efficaces. Ces derniers font d'ailleurs actuellement l'objet d'évaluations pour la filtration des concentrés érythrocytaires [49, 50, 51, 52]. Mais nul ne sait pour l'instant quand ils seront commercialisés. Enfin, étant donné que les leucocytes et les prions ne sont pas les seuls éléments à être filtrés dans le sang, puisque des quantités significatives de facteur IX [53] le sont aussi, l'utilisation de ces filtres à prions pour d'autres produits sanguins ne va pas sans poser problème.

[12] Une enquête menée en Allemagne en 2001 auprès de 4838 donneurs a révélé que 4 % des donneurs seraient exclus parce qu'ils ont un jour reçu une transfusion de sang ou de plasma [42]. Au vu des retours reçus à ce jour des centres de transfusion sanguine suisses, environ 2 % de donneurs supplémentaires ont dû être exclus [43].

[13] On estime que la quantité de PrP^{Sc} circulant dans le sang des porteurs cliniquement asymptomatique est < 1 pg/ml [47]. A titre de comparaison, rappelons que le seuil de détection de l'antigène de l'HBs et du VIH-p24 est de 10 pg/ml, l'HBsAg et le VIH-p24-Ag étant des protéines d'une taille moléculaire comparable à celle de la PrP^{Sc}.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

Références bibliographiques

[1] Aguzzi A. Prion diseases of humans and farm animals: epidemiology, genetics, and pathogenesis. Journal of Neurochemistry 2006;97:1726-1739.

[2] Internet: http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm (dernier accès: 03 janvier 2007)

[3] Internet: http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/mcj/donnees_mcj.html (dernier accès : 03 janvier 2007)

[4] Hilton D, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Rithie D, Penney M, Hegazy D, Ironside JW. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. J Pathol 2004;203:733-739.

[5] Clarke P, Ghani AC. Projections of the future course of the primary vCJD epidemic in the UK: inclusion of subclinical infection and the possibility of wider genetic susceptibility. J R Soc Interface 2005;2(2):19-31.

[6] Internet: http://www.bag.admin.ch/prionen/01879/01883/index.html?lang=de (dernier accès : 03 janvier 2007)

[7] Ricketts MN, Brown P. Transmissible spongiforme encephalopathy update and implications for blood safety. Clin Lab Med 2003;23:129-137.

[8] Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. Lancet 2000;356:999-1000.

[9] Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. Transmission of prion diseases by blood transfusion. Journal of General Virology 2002;83:2897-2905.

[10] Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004;363:417-421

[11] Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. Lancet 2004;364:527-529

[12] Internet: http://www.hpa.org.uk/hpa/news/articles/press_releases/2006/060209_cjd.htm (dernier accès : 03 janvier 2007)

[13] Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, Lineham JM, Brandner S, Wadsworth JDF, Hewitt P, Collinge J. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. Lancet 2006 ;368 :2061-2067.

[14] Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and its transmission by blood. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2003;1:1479-1486.

[15] The National CJD Surveillance Unit. 13th Annual Report 2004. http://www.cjd.ed.ac.uk/report13.htm (dernier accès : 03 janvier 2007)

[16] Tyler KL. Commentary: Gibbs CJ, Amyx HL, Bacote A, Masters CL, Gajdusek CD. Oral Transmission of Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease, and Scrapie to Non-human Primates. J Infect Dis 1980;142:205-208.

[17] Goldfarb LG, Cervenakova L, Gadjusek DC. Genetic studies in relation to kuru: an overview. Curr Mol Med 2004;4:375-384.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

[18] Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21st century – an acquired human prion disease with very long incubation periods. Lancet 2006;367:2068-2074.

[19] Ironside JW, Bishop MT, Conolly K, Hegazy D, Lowrie S, Le Grice M, Ritchie DL, McCardle LM, Hilton DA. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. BMJ 2006;332:1186-1188.

[20] Ersdal C, Ulvund MJ, Espenes A, Benestad SL, Sarradin P, Landsverk T. Mapping PrP^{Sc} propagation in experimental and natural scrapie with different PrP genotypes. Vet Pathol 2005;42:258-274.

[21] Evatt BL. Prions and haemophilia: assessment of risk. Haemophilia 1998;4:628-633.

[22] Evatt B, Austin H, Barnhart E, Schonberger L, Sharer L, Jones R, DeArmond S. Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. Transfusion 1998;38:817-820.

[23] Lee CA, Ironside JW, Bell JE, Giangrande C, Ludlam M, Esiri M, McLaughlin JE. Retrospecitve neuropathological review of prion disease in UK haemophiliac patients. Thromb Haemost 1998;80:909-911.

[24] Internet : http://www.swissmedic.ch/Archiv/Prionensicherheit-d.pdf#search=%22swissmedic%20%C3%BCberpr%C3%BCft%20die%20Prionensicherheit%22 (dernier accès : 03 janvier 2007)

[25] CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jakob Disease and Plasma-Derived and Urine-Derived Medicinal Products, London, 23 June 2004, EMEA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1.

[26] Guideline on the Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-Derived Medicinal Products with Regard to vCJD Risk, London, 21 October 2004, CPMP/BWP/CPMP/5136/03.

[27] Gregori L, McCombie N, Palmer D, Birch P, Sowemimo-Coker SO, Giulivi A, Rohwer RG. Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiforme encephalopathies from blood. Lancet 2004;364:529-531.

[28] Foster PR, Welch AG, McLean C, Griffin BD, Hardy JC, Bartley A, MacDonald S, Bailey AC. Studies on the Removal of Abnormal Prion Protein by Processes Used in the Manufacture of Human Plasma Products. Vox Sang 2000;78:86-95.

[29] Gregori L, Maring JA, MacAuley C, Dunston B, Rentsch M, Kempf C, Rohwer RG. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. Biologicals 2004;32:1-10.

[30] Vey M, Baron H, Weimer T, Gröner A. Purity of spiking agent affects partitioning of prions in plasma protein purification. Biologicals 2002;30:187-196.

[31] Lee DC, Stenland CJ, Miller JCL, Cai K, Ford E, Gilligan KJ, Hartwell RC, Terry JC, Rubenstein R, Fournel M, Petteway SR. A direct relationship between partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. Transfusion 2001;41:449-455.

[32] Cai K, Miller JLC, Stenland CJ, Gilligan KJ, Hartwell RC, Terry JC, Evans-Storms RB, Rubenstein R, Petteway SR, Lee DC. Solvent-dependent precipitation of prion protein. Biochim Biophys Acta 2002;1579:28-35.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

[33] Trejo SR, Hotta JA, Lebing W, Stenland C, Storms RE, Lee DC, Li H, Petteway S, Remington KM. Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process. Vox Sang 2003;84:176-187.

[34] Stenland CJ, Lee DC, Brown P, Petteway SR, Rubenstein R. Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. Transfusion 2002;42:1497-1500.

[35] Tateishi J, Kitamoto T, Mohri S, Satoh S, Satoh T, Shepherd A, Macnaughton MR. Scrapie removal using Planova virus removal filters. Biologicals 2001;29:17-25.

[36] Van Holten RW, Autenrieth S, Boose JA, Hsieh WT, Dolan S. Removal of prion challenge from an immune globulin preparation by use of a size-exclusion filter. Transfusion 2002;42:999-1004.

[37] Lee DC, Stenland CJ, Hartwell RC, Ford EK, Cai K, Miller JLC, Gilligan KJ, Rubenstein R, Fournel M, Petteway SR. Monitoring plasma processing steps with a sensitive Western blot assay for the detection of the prion protein. Journal of Virological Methods 2000;84:77-89.

[38] Foster PR. Assessment of the potential of plasma fractionation processes to remove causative agents of transmissible spongiform encephalopathy. Transfusion Medicine 1999;9:3-14.

[39] Note for Guidance on Virus Validation Studies: the Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses, London, 14 February 1996, CPMP/BWP/268/95.

[40] Internet: http://www.efsa.europa.eu/etc/medialib/efsa/science/tse_assessments/gbr_assessments/summary_list_countries.Par.0001.File.dat/GBR_assessments_table_Overview_assessed_countries_2002-2006.pdf (dernier accès : 03 janvier 2007)

[41] Internet: http://www.swissmedic.ch/Archiv/Blutspenden.pdf (dernier accès : 03 janvier 2007)

[42] Bericht der Arbeitsgruppe (Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts, des Robert Koch-Instituts, des Bundesministerium für Gesundheit und externe Experten) "Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK" vom 13. April 2006, Seite 82.

[43] Rapport d'activités du Service de transfusion sanguine CRS, p. 24 et 25.

[44] Soto C. Diagnosing prion diseases: needs, challenges and hopes. Nat Rev Microbiol 2004;2:809-819.

[45] Miele G, Manson J, Clinton M. A novel erythroid-specific marker of transmissible spongiform encephalopathies. Nat Med 2001;7:361-364.

[46] Glock B, Winter M, Rennhofer SO, Brunholzl E, Troscher D, Reisacher RB, Mayr WR. Transcript level of erythroid differentiation-related factor, a candidate surrogate marker for transmissible spongiform encephalopathy disease in blood, shows a broad range of variation in healthy individuals. Transfusion 2003;43:1706-1710.

[47] Brown P, Cervenakova L, Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. J Lab Clin Med 2001;137:5-13.

[48] Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. Nature 2001;411:810-813.

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12

[49] Sowemimo-Coker SO, Pesci S, Andrade F, Kim A, Kascsak RB, Kascsak RJ, Meeker C, Carp R. Pall leukotrap affinity prion-reduction filter removes exogenous infectious prions and endogenous infectivity from red cell concentrates. Vox Sang 2006;90:265-275.

[50] Gregori L, Lambert BC, Gurgel PV, Gheorghiu L, Edwardson P, Lathrop JT, MacAuley C, Carbonell RG, Burton SJ, Hammond D, Rohwer RG. Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from human red blood cells with prion protein affinity ligands. Transfusion 2006;46:1152-1161.

[51] Prowse C. Prion removal with filters. ISBT Science Series 2006;1:230-234.

[52] Gregori L, Lambert BC, Rohwer R. Removal of Brain PrP^{res} in Leukoreduced Human RBC Using the MacoPharma Prion Capture (P-CAPT™) Filter. Poster 16.11 of the 39th Annual Congress of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology (DGTI), 19. – 22. September 2006, Frankfurt a.M. und Transfusion Med Hemother 2006;33(suppl 1):75-76.

[53] Internet: http://www.pall.com/34445_38650.asp (Rapport technique de Pall, dernier accès : 03 janvier 2007)

Pour de plus amples informations :

Anna Barbara Stalder, Cheffe de projet scientifique, division Vaccins et produits sanguins, tél. 031 322 04 77

Daniel Häuptli, co-chef de la division Vaccins et produits sanguins, tél. 031 323 55 67

Urs Candrian, co-chef de la division Vaccins et produits sanguins, tél. 031 322 94 62

Swissmedic · Hallerstr. 7 · Case postale· CH-3000 Berne 9 · www.swissmedic.ch · Tél. +41 31 322 02 11 · Fax +41 31 322 02 12