Haut Conseil de la santé publique

AVIS

sur la suppression de l'étape de déleucocytation du plasma pour fractionnement collecté en France

26 juin 2025

Depuis le 1er semestre 2002, la France applique des normes de sécurité spécifiques exigeantes pour la fourniture de Plasma Pour Fractionnement (PPF) collecté en France. Ces normes concernent à la fois l'Établissement français du sang (EFS) et le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB). La matière première PPF collectée, après une sélection des donneurs et un contrôle biologique complet, doit en particulier subir une étape de réduction leucocytaire définie comme un abaissement significatif du nombre de leucocytes résiduels dans le plasma collecté. Elle est obtenue en général par filtration sur des dispositifs médicaux adaptés justifiant le terme de « leucofiltration ». Bien que le terme « réduction leucocytaire » soit plus adapté dans la mesure où, même avec les filtres les plus performants, il existe toujours des leucocytes résiduels dans le PPF, on parle couramment de « déleucocytation ». C'est ce terme qui sera utilisé dans le présent avis.

La raison principale de cette mesure de déleucocytation pour le PPF est historique et fait suite à l'apparition dans les années 1990 de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) principalement dans les îles britanniques et en France. Dès 1996, un lien de causalité a été établi entre la vMCJ et les prions responsables de la forme classique de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) [1-5]. Une des principales différences entre les formes classiques de maladies à prions (dont la plus commune est la MCJ dite sporadique) et la vMCJ est le tropisme marqué de l'agent de l'ESB pour les tissus lymphoïdes au niveau desquels il peut s'accumuler de façon silencieuse pendant des années avant d'atteindre le système nerveux central, alors que les prions responsables des autres MCJ ont un tropisme neurologique prédominant.

En application d'une décision de 2020 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)[1], les procédés de déleucocytation utilisés par les établissements de transfusion doivent garantir que le contenu en leucocytes résiduels du PPF est inférieur ou égal à la limite de $1{,}0 \times 10^6$ par litre de plasma déleucocyté [6], et ce pour au moins 90 % de la production (avec 95 % de niveau de confiance). Ce niveau d'exigence engendre des contraintes importantes pour l'EFS en termes de choix des fournisseurs de dispositifs médicaux et de surcoûts financiers ainsi qu'une perte de matière première plasmatique estimée à 10 000 litres par an (soit 1,2 %). Or, les pouvoirs publics ont lancé en 2023 un plan « Ambition plasma » avec des objectifs de collecte importants sur les quatre prochaines années afin d'accroître la souveraineté sanitaire en matière de médicaments dérivés du plasma (MDP) [7].

Compte tenu de ces éléments, au regard des évolutions des procédés de fractionnement et de l'épidémiologie de la vMCJ en France, et en prenant en considération le fait qu'il n'existe actuellement pas de seuil réglementaire européen, ni de recommandation en taux de leucocytes résiduels pour le PPF, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi le 29 novembre 2024 le Haut

[1] Décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles - Légifrance

Conseil de la santé publique (HCSP) afin qu'il se prononce sur la possibilité de faire évoluer cette exigence de l'ANSM sans compromettre la sécurité sanitaire par rapport au risque prion.

Pour répondre à cette saisine dont le texte intégral est fourni dans l'annexe 1, le groupe de travail permanent « Sécurité des produits du corps humain » (GT Secproch) du HCSP, renforcé par plusieurs experts français du risque prion, par des acteurs de l'ANSM et du LFB en charge de la sécurité des produits sanguins et par le responsable du plan « Ambition plasma » à l'EFS (Cf. annexe 2), s'est réuni le 11 février 2025, le 26 février 2025 et le 28 avril 2025.

Les recommandations préconisées par le HCSP sont fondées :

- sur les analyses de la littérature et de l'état de l'art présentées en séances par l'ANSM, par le LFB et par l'EFS ;
- sur une réactualisation du risque prion à l'aune des données épidémiologiques actuelles sur la vMCJ, des données scientifiques issues des analyses de risque conduites pour la sécurisation du PPF au Royaume-Uni où l'incidence de la vMCJ a été la plus élevée, et de l'état des connaissances sur l'efficacité des étapes d'élimination des prions mises en œuvre par le LFB pour éliminer les prions potentiellement présents dans les PPF ;
- sur une évaluation probabiliste du risque de transmission de la vMCJ via les médicaments dérivés du plasma (MDP) produits par le LFB, en comparant les scénarios avec et sans filtration leucocytaire et en prenant en compte les facteurs de réduction de prions validés par les études requises réglementairement ;
- et enfin sur une analyse critique des procédés présentés dans cet avis (méthodes de purification du LFB, modèle probabiliste et rapport du Ministère de la Santé du Royaume-Uni).

1. Du plasma pour fractionnement aux médicaments dérivés du plasma : un partenariat entre l'EFS et le LFB

Le plasma prélevé par l'EFS sert à deux filières distinctes pour satisfaire les besoins médicaux :

- le plasma thérapeutique ou plasma frais congelé utilisé sous forme labile pour la transfusion, qui représente environ 10% du plasma collecté en France ;
- le PPF destiné à être cédé au LFB pour la fabrication de MDP, qui représente environ 90% du plasma collecté en France. En 2024, 68% du plasma destiné au LFB étaient issus de prélèvements de sang total et 32% provenaient de prélèvements par aphérèse (qui présente l'avantage de pouvoir prélever de plus gros volumes chez le donneur dans la mesure où la fraction cellulaire du sang est restituée au donneur).

Au LFB, le fractionnement du plasma représente un ensemble de procédés industriels permettant d'extraire ou de séparer les principes actifs qu'il renferme. Les lots de MDP sont issus du fractionnement de plusieurs milliers de litres de plasma (2000 à 4500 L). Ce mélange de plasma subit d'abord une cryoséparation dont l'objectif est de produire un cryosurnageant se présentant comme un liquide jaune clair à partir duquel sont extraits les immunoglobulines, l'albumine et quelques autres protéines et un cryoprécipité prenant l'aspect d'une pâte jaune clair d'où sont extraits le facteur VIII et le facteur von Willebrand.

Les étapes de purification sont propres à chaque MDP (Figure 1). En plus de permettre la purification du produit, elles contribuent de façon importante à sa sécurisation du fait de leur action sur les éventuels agents pathogènes présents et notamment les prions. Les principales étapes qui contribuent à la sécurité vis-à-vis du risque prion sont la cryoprécipitation, la précipitation éthanolique, la précipitation par l'acide caprylique, la filtration en profondeur, l'adsorption sur le gel d'alumine, les chromatographies et la nanofiltration (voir *infra* pour plus de détails sur ces étapes de sécurisation).

Chaque produit est ensuite mis en flacons pour être dispensé en pharmacie. Chaque année, plus de 2 millions de flacons sont ainsi produits.

Les principales catégories de protéines obtenues par fractionnement sont :

- l'albumine Vialebex® ;
- les facteurs de coagulation (fibrinogène Clottafact®, facteur VIII Factane®, facteur IX Betafact®, facteur XI Hemoleven®, facteur von Willebrand Wilfactin®) ;
- les immunoglobulines (Igs) spécifiques (antitétaniques Gammatetanos®, anti-HBs IgHBsIM®, Ivhebex®) ou polyvalentes (Clairyg®, Tegeline®) ;
- les inhibiteurs des protéases (alpha-1-antitrypsine Alfalastin®) ;
- les antithrombotiques (antithrombine Aclotine®, protéine C Protexel®).

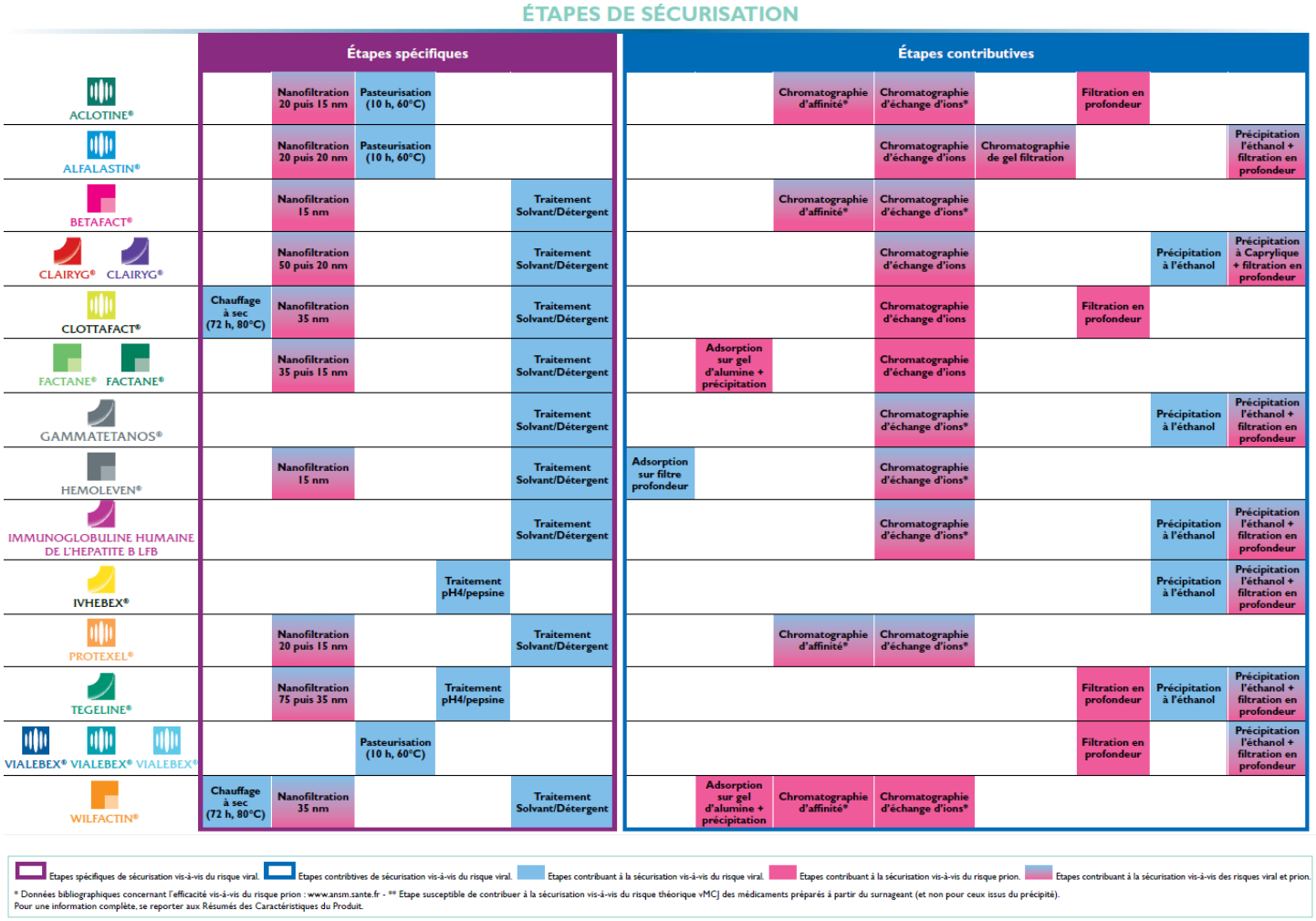


Figure 1. *Présentation schématique des différentes étapes conduisant à la fabrication au LFB de médicaments dérivés du sang à partir du plasma pour fractionnement (source LFB).*

Le monopole de la collecte de PPF en milieu civil est confié à l'EFS. La loi confie au LFB une mission de santé publique au travers de l'obligation de produire prioritairement ses MDP à partir de sang collecté éthiquement en France et d'en réserver prioritairement la distribution au marché français pour couvrir les besoins nationaux (article L. 5124-14 du code de santé publique). La loi lie donc l'EFS et le LFB au sein d'une filière intégrée dont les obligations respectives sont déclinées dans une convention qui fixe les volumes cédés, les prix de cession étant eux déterminés par arrêté interministériel.

2. Déleucocytation du plasma pour fractionnement : justifications et limites

2.1 Apport de la déleucocytation dans la réduction de l'infectiosité prion

Comme évoqué dans l'introduction, il existe un tropisme important des prions responsables de la vMCJ pour les tissus lymphoïdes et cet agent est également présent dans le sang des individus atteints. En plus des 4 cas probables de transmission de vMCJ rapportés dans les années 2000 au Royaume-Uni à partir de concentrés de globules rouges (CGR) non déleucocytés provenant de sujets ayant développé une vMCJ longtemps après leur don [8-11], la capacité des fractions sanguines à transmettre une maladie à prion à partir d'animaux infectés au cours de la phase préclinique de l'infection a été démontrée dans plusieurs modèles expérimentaux : agent de la tremblante adapté chez la souris ou le hamster, agent de l'ESB chez la souris, le mouton ou le maki, agent classique de la MCJ chez le cobaye, agent de la vMCJ chez la souris ou le singe cynomolgus, ou encore agent du syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker ou GSS (une maladie humaine à prion plus rare que la MCJ) (revue en référence [12]).

À partir de ces modèles, les auteurs ont cherché à identifier les composants du sang qui étaient porteurs de l'infectiosité ; toutes les études ont convergé pour montrer que les leucocytes constituent les composants les plus infectieux du sang périphérique. La faible infectiosité associée aux globules rouges ou aux plaquettes, quand elle existe, provient de leur contamination par des leucocytes résiduels. Concernant le plasma, son infectiosité en doses infectieuses par ml relève pour l'essentiel de la présence de leucocytes, même s'il existe une faible part liée à la fraction acellulaire (dans un rapport de l'ordre de 1 pour 10). Toutefois, rapportée au volume total du plasma en regard de celui de la couche leuco-plaquettaire renfermant les leucocytes et les plaquettes dans le sang circulant, l'infectiosité totale d'une unité de plasma serait sensiblement égale à celle de la fraction leucocytaire [12]. Des études ultérieures conduites entre 2011 et 2014 dans le modèle mouton avec différents prions ont précisé que les différentes variétés de leucocytes ne présentaient pas toutes la même capacité à transmettre la maladie et, fait encore plus intéressant, que les leucocytes vivants présentaient une infectiosité apparente beaucoup plus importante que les leucocytes fixés (dans un rapport de 1 à 100) [13-15].

Comme l'ont confirmé ces observations, la déleucocytation est apparue, notamment dans les pays les plus touchés par la vMCJ comme le Royaume-Uni, l'Irlande ou la France, comme un facteur de sécurisation transfusionnelle vis-à-vis du risque prion. La France a introduit dès 1995 la déleucocytation des PSL au niveau des concentrés de globules rouges et des concentrés plaquettaires et cette pratique a été généralisée par la circulaire DGS-DH n°98-118 du 20 février 1998. Un rapport d'experts datant de février 2000 a recommandé d'étendre cette mesure au plasma, ce qui a été concrétisé par l'arrêté du 29 avril 2003 pour l'ensemble des produits sanguins.

Les normes suivantes ont été arrêtées :

- le contenu maximal en leucocytes résiduels est fixé à 1,0 x 10^6 par unité pour les produits sanguins labiles (PSL) cellulaires ;
- le contenu maximal en leucocytes résiduels est fixé à 1,0 x 10^4 par litre pour le plasma à usage thérapeutique direct (c'est-à-dire le plasma transfusé);
- le contenu maximal en leucocytes résiduels doit être inférieur ou égal à 1,0 x 10^6 par litre pour le PPF.

Dans le « guide sang » de l'EDQM (guide du Conseil de l'Europe pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins), constituant un recueil des normes techniques harmonisées[2], il n'y a pas de monographie spécifique pour le PPF. Toutefois, dans la monographie du plasma frais congelé (PFC) pour transfusion ou pour fractionnement, il est indiqué que le seuil maximal en leucocytes résiduels est respectivement de 1 x 10^6/unité pour le PFC déleucocyté et de 0,1 x 10^9/L pour le PFC non déleucocyté. De plus, il est précisé que le PFC destiné au fractionnement doit respecter les spécifications présentes dans la monographie (0853) du PPF de la Pharmacopée européenne.

Il n'existe aucune norme européenne opposable réglementairement pour le PPF en matière de leucofiltration [16].

2.2 Contraintes techniques, organisationnelles et financières liées à la déleucocytation du PPF

S'il apparaît légitime de maintenir des normes strictes de déleucocytation pour les PSL (concentrés de plaquettes, CGR, plasma pour transfusion…) pour des raisons détaillées ailleurs [17], la norme française appliquée au PPF destiné à la fabrication de MDP [6] induit des contraintes techniques, organisationnelles et financières qu'il convient de relever.

La norme française actuelle de déleucocytation du PPF restreint considérablement le choix des automates d'aphérèse permettant de prélever du plasma conforme à cette norme dans un contexte où les établissements équivalents à l'EFS en Europe n'ont pas cette exigence. Cette situation de quasi-monopole pourrait s'avérer problématique, d'autant plus en cas de difficultés de la part du fournisseur à maintenir la qualité de la prestation (signalement de nombreux évènements de matériovigilance par exemple) qui pèsent lourdement sur la continuité des approvisionnements. Par ailleurs, ces automates d'aphérèse ne sont pas compatibles avec un déploiement en collectes mobiles (données internes EFS).

L'ajout d'une filtration pour aboutir à la norme actuelle de déleucocytation entraîne une perte de volume plasmatique au niveau du filtre qui a été évaluée à environ 10 000 litres par an.

Enfin, ces contraintes génèrent des surcoûts financiers importants dans un contexte de forte concurrence budgétaire au niveau européen pour le marché des MDP.

3. Données épidémiologiques sur l'évolution de la variante de maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) en Europe

3.1 Bilan des cas de vMCJ identifiés en Europe

La Figure 2 illustre l'épidémie de cas de vMCJ telle que rapportée par l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) pour l'Europe avec 224 cas répertoriés (159 confirmés et 65 probables) dans 7 pays différents [18]. La France, avec 29 cas, est le deuxième pays le plus concerné par cette épidémie après le Royaume-Uni (178 cas).

[2] EDQM : Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins : https://www.edqm.eu/fr/blood-guide

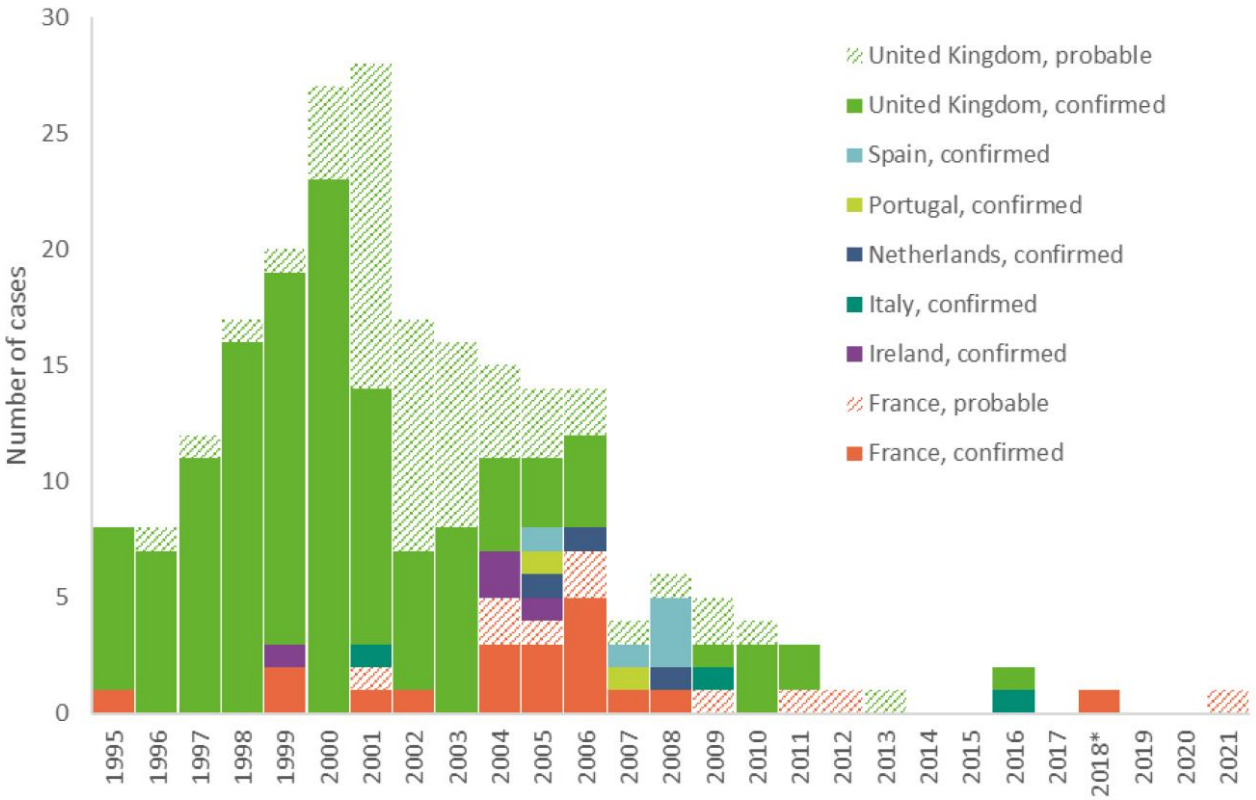


Figure 2. *Cas probables ou confirmés de forme variante de maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) rapportés en Europe depuis 1995* [18]*. Aucun nouveau cas n'a été rapporté depuis 2021 (ce dernier cas et celui de 2018 noté * correspondent probablement à une exposition professionnelle d'un personnel de recherche en France).*

3.2 Transmission de l'agent de la vMCJ par des produits sanguins

Les seuls cas identifiés de transmission de l'agent de la vMCJ par des produits sanguins sont les 4 cas mentionnés précédemment correspondant à des transfusions de CGR chez des patients britanniques [8-11]. En France, en 2004, 3 donneurs de sang ont développé une vMCJ après leurs dons. Bien que l'agent de la vMCJ ait été détecté dans le sang conservé de 2 d'entre eux [19], aucune transmission n'a été observée. À la différence des cas anglais, les produits sanguins avaient été systématiquement déleucocytés ; 7 receveurs ayant reçu des produits de ces 3 donneurs sont encore vivants [20].

Sous l'angle épidémiologique, il est important de souligner qu'**à ce jour aucun cas de transmission de l'agent de la vMCJ n'a été rapporté après transfusion de plasma ou administration de MDP** malgré le fait que :

- depuis 1999, plus de 58 millions de transfusions ont été réalisées au Royaume-Uni ;
- plus de 2,5 millions de grammes d'immunoglobulines ont été administrés au Royaume-Uni pendant la période d'infectiosité maximale (1983-1999).

3.3 Évaluation prospective du risque de vMCJ au cours des 50 prochaines années

Une modélisation conduite en 2019 au Royaume-Uni [21] a évalué entre 0 et 62 le nombre de cas de vMCJ post-transfusionnels au cours des 50 prochaines années à partir de 90 millions de produits sanguins transfusés dans ce pays ; en France avec une incidence de la pathologie environ dix fois plus faible, le nombre maximal de cas post-transfusionnels serait évalué à moins de 10. Ces chiffres démontrent l'existence d'un risque résiduel très faible mais non nul. **Toutefois, il est important de souligner que ce sont uniquement les PSL qui sont concernés.**

Une série d'études intitulées Appendix I, II et III [22-24] portant sur la présence de protéine prion pathologique dans des fragments appendiculaires de personnes opérées au Royaume-Uni entre 1962 et 2014, a révélé la présence de la protéine chez environ 1 personne sur 2000 testées, soulevant la question du portage asymptomatique de l'agent de la vMCJ et du risque de transmission secondaire par des produits dérivés du corps humain ou des interventions chirurgicales. Compte tenu de l'échelle de 1 à 10 entre la France et le Royaume-Uni, on peut estimer que la prévalence de « porteurs asymptomatiques » de prions vMCJ au niveau lymphoïde en France pourrait se situer aux environs de 1 sur 20 000, selon les scenarios les plus pessimistes.

Des inconnues scientifiques subsistent à propos de l'évolution de l'épidémie ; à ce jour la quasi-totalité des cas symptomatiques de vMCJ concerne des sujets qui sont homozygotes Met/Met au codon 129 du gène *PRNP* codant la protéine prion et situé sur le chromosome 20 ; au regard des connaissances épidémiologiques et expérimentales relatives à l'importance de ce polymorphisme sur la sensibilité à la maladie et sa durée d'incubation, il a été émis l'hypothèse que les sujets hétérozygotes (Met/Val) ou homozygotes (Val/Val) à cette position pourraient avoir une période d'incubation plus longue, ce qui laisserait craindre une deuxième vague épidémique de vMCJ ; aucun argument ne permet à ce jour de soutenir ou d'infirmer cette hypothèse [4,20]. Il est intéressant de signaler que le premier cas certain de vMCJ hétérozygote au codon 129 a été notifié au Royaume-Uni en 2016 [25].

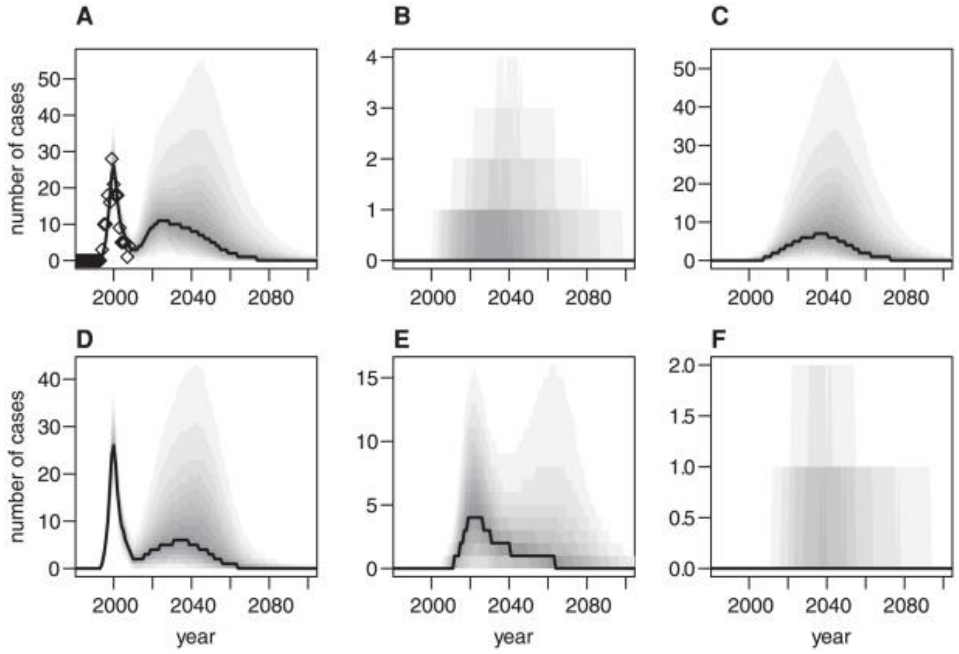


Figure 3. *Modélisation de l'épidémie de vMCJ au Royaume-Uni au cours des prochaines décennies. Les losanges correspondent aux cas effectifs. Les lignes noires correspondent à la médiane des cas estimés et le dégradé de gris représente l'intervalle de confiance 10-90%. A : nombre total de cas ; B : cas transfusionnels rattachés à un donneur identifié ; C : cas transfusionnels non rattachés à un donneur identifié ; D : cas associés au génotype Met/Met ; E : cas associés au génotype Met/Val ; F : cas associés au génotype Val/Val (d'après [26]).*

La Figure 3, empruntée à une étude basée sur un modèle stochastique relatif à la queue de l'épidémie de vMCJ au Royaume-Uni, montre qu'un deuxième pic épidémique très étalé pourrait apparaître entre 2025 et 2080 avec une incidence annuelle pouvant atteindre une dizaine de cas (écart-type : 1-65). Cependant, la part transfusionnelle (tous produits sanguins confondus) représentée par les panneaux B et C de la Figure 3 parait très réduite dans cette queue épidémique putative [26].

4. Modalités autres que la déleucocytation pour la sécurisation des PPF vis-à-vis du risque prion

Comme rappelé dans les paragraphes précédents, les stratégies de sécurisation vis-à-vis du risque prion et notamment de celui lié à l'agent de la vMCJ se sont beaucoup appuyées sur la déleucocytation, y compris pour les PPF. L'analyse de risque conjointe de l'EFS et du LFB s'appuie sur le fait que les nombreuses étapes de purifications des PPF pour en faire des MDP sont beaucoup plus efficaces que la déleucocytation pour réduire le risque prion, ce qui plaide pour un abandon de cette étape.

4.1 Étapes d'élimination des prions revendiquées lors du processus de fabrication des MDP à partir du PPF

La Figure 4 illustre les étapes revendiquées par le LFB pour la sécurisation des MDP.

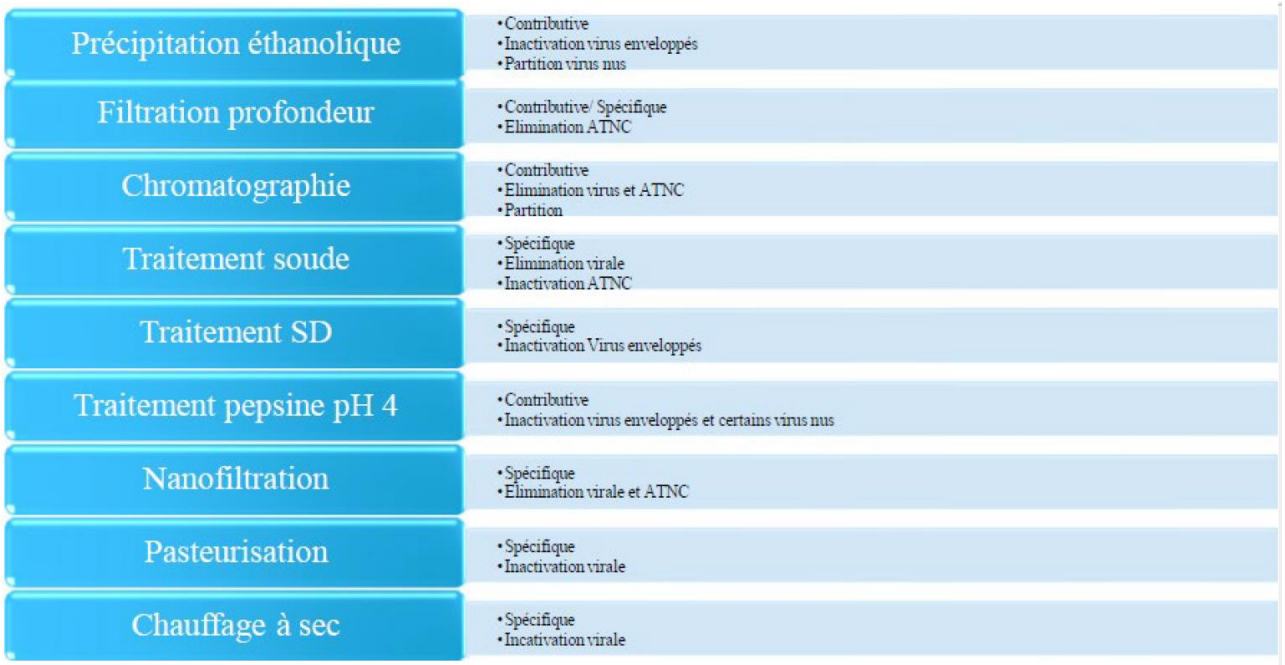


Figure 4. *Étapes de sécurisation des MDP revendiquées par le LFB. ATNC : agents transmissibles non conventionnels. SD : solvants-détergents (source LFB).*

La Figure 1 (page 3 *supra*) présente un récapitulatif des étapes d'élimination des prions lors de la purification des différents MDP fabriqués par le LFB. Chacune de ces étapes participe de façon plus ou moins importante, comprise entre 1 et plus de 5 $\log_{10}$, à une réduction du risque prion selon des évaluations effectuées sur différents modèles qui ne sont pas détaillées dans ce rapport. La sommation de ces facteurs de réduction permet au LFB de revendiquer des facteurs de réduction cumulés compris entre 4,5 et 12,9 $\log_{10}$ en fonction des différents produits.

Au vu de ces données, le LFB met en avant la faible contribution de la déleucocytation (au maximum 1 $\log_{10}$) au regard de la somme des facteurs de réduction obtenus pour les différentes étapes d'élimination des prions mises en œuvre pour la purification de chacun des MDP.

4.2 Positionnement des experts des prions par rapport à cette analyse

Tout en reconnaissant que la déleucocytation ne représente qu'une part très faible de la sécurisation du PPF vis-à-vis du risque prion (alors qu'il s'agit de la seule mesure effective vis-à-vis des PSL), les experts des prions du groupe de travail ont rappelé un certain nombre de points méthodologiques qui relativisent partiellement certains arguments présentés au paragraphe précédent, compte tenu notamment du fait qu'une part importante des études conduites pour

démontrer l'efficacité de certaines étapes de purification sur l'élimination des prions sont anciennes et ont été effectuées selon des méthodologies qui comportent des limites détaillées ci-après.

4.2.1 Souche de prion et nature du matériel

Les prions sont des assemblages de protéine prion pathologique PrP^{sc} de conformation et de taille variables, présentant une hétérogénéité structurale intra- et inter-souche bien documentée (pour une revue, voir [27]). Cette diversité conditionne leur sensibilité aux procédés d'inactivation et d'élimination des prions, notamment ceux basés sur la rétention/séparation de taille [28-31].

Les essais de validation des facteurs de réduction reposent exclusivement sur la souche expérimentale de prion de hamster 263K, dont l'utilisation est acceptée par l'Agence européenne des médicaments « *European Medicines Agency* » (EMA) [32], mais qui ne représente ni la diversité des prions humains ni les propriétés spécifiques de l'agent de la vMCJ.

4.2.2 Méthodologie de mesure des facteurs de réduction

La mesure des facteurs de réduction repose principalement sur la disparition du signal PrP^{sc} résistant à la protéinase K (PrP^{res}) par technique de western-blot. Si cette approche et cette technique étaient couramment utilisées dans ce type d'analyse il y a une vingtaine d'années, elles ne sont plus recommandées aujourd'hui compte tenu de l'évolution des connaissances sur la biologie prion et de la disponibilité de techniques d'amplification *in vitro* plus sensibles, telles que la PMCA (*Protein Misfolding Cyclic Amplification*) ou le RT-QuIC (*Real-Time QUaking-Induced Conversion*) (pour une revue, voir [33]) ; le western-blot est de faible dynamique comparé à ces techniques et la disparition du signal PrP^{res} n'est pas toujours corrélée à la disparition effective de l'infectiosité (e.g., [34-36]).

Méthodologiquement, les études par western-blot sont souvent basées sur un nombre restreint de répétitions (généralement deux), sans analyse statistique approfondie (absence de moyenne, d'écart-type, etc.). En conséquence, tous les facteurs de réduction obtenus sont considérés comme significatifs, sans évaluation de leur variabilité ou de leur robustesse.

En complément des western-blots, des bioessais *in vivo* sont parfois réalisés chez le hamster. Bien que considérés comme la méthode de référence pour évaluer l'infectiosité, ils présentent dans le cas présent de limitations méthodologiques :

- le nombre d'animaux par condition est souvent limité à six, ce qui réduit la puissance statistique, surtout lorsque le taux d'attaque est inférieur à 100% ;
- les résultats des bioessais varient selon les études : pour des charges initiales comparables et des facteurs de réduction similaires, certains animaux développent la maladie, d'autres non ;
- les résultats bruts et les méthodes de calcul des facteurs de réduction (méthode statistique utilisée) peuvent manquer.

Il est important de noter que les facteurs de réduction sont souvent cumulés pour l'ensemble du procédé, alors qu'ils peuvent provenir de méthodes différentes (western-blot ou bioessai).

4.2.3 Cumul des facteurs de réduction et orthogonalité

Les facteurs de réduction sont cumulés pour chaque MDP, uniquement si les méthodes utilisées sont orthogonales, c'est-à-dire si elles agissent selon des principes physiques ou chimiques indépendants. De plus, cette approche de cumul suppose implicitement que, tout au long du procédé de fabrication de la substance active, bien que la concentration en prions diminue en raison des réductions successives de titre, la composition relative des assemblages de PrP^{sc} demeure inchangée (en termes de taille, de structure et de composition). Or, la diversité conformationnelle observée au sein d'une même souche varie en fonction de la concentration [37,38]. Au total, dans le cas où les mécanismes d'élimination sont similaires, les facteurs de réduction de chaque étape ne peuvent pas être additionnés ; en revanche lorsqu'on utilise plusieurs étapes d'élimination de prions dites orthogonales on peut additionner les facteurs de réduction.

4.2.4 Désinfection des colonnes de chromatographie

L'efficacité de décontamination est basée sur une seule publication [39] avec forte hétérogénéité des modèles (3 souches, 3 bioessais).

Les experts sont bien conscients de la difficulté d'actualiser ces études d'élimination de prions compte tenu du très faible nombre de laboratoires capables d'effectuer ces études, des risques inhérents à la manipulation des prions humains en laboratoire pour les personnels techniques et du coût élevé de ces évaluations. En regard de ces difficultés et en conformité avec les recommandations de l'EMA[3], le groupe de travail a proposé de conduire une analyse probabiliste de risque prenant en compte pour chacun des produis fabriqués par le LFB à partir de PPF, les données fournies par le LFB, en choisissant des conditions maximales de risque (« *worst case scenario* ») afin de modéliser l'impact qu'aurait la suppression de l'étape de déleucocytation pour la fabrication des MDP dans le contexte épidémiologique français puisque les donneurs ciblés sont ceux recrutés par l'EFS. Cette analyse probabiliste de risque est présentée dans le paragraphe suivant.

5. Évaluation probabiliste du risque de transmission de la vMCJ *via* les médicaments dérivés du plasma produits par le LFB

Comme mentionné ci-dessus, cette évaluation a été conduite à la demande du GT Secproch du HCSP en avril 2025 par le Pr Olivier Andréoletti (INRAE-ENVT, UMR 1225, centre Occitanie-Toulouse) en comparant les scénarios avec et sans filtration leucocytaire et en prenant en compte les facteurs de réduction de prions validés par les études réglementaires. Les données concernant les facteurs de réduction pour les différents produits manufacturés à partir du PPF ont été fournies par le LFB. Le modèle mathématique probabiliste utilisé a été développé par le Pr Fabien Corbière (ENVT Occitanie-Toulouse). Le rapport dans sa version originale rédigée en anglais figure en annexe 3. L'analyse ci-dessous présente un résumé synthétique de ce travail basé sur l'analyse faite par le Pr Andréoletti devant le GT Secproch.

5.1 Objectif du rapport

La présente étude a pour objectif principal de modéliser l'impact qu'aurait l'arrêt de la déleucocytation des PPF en France en quantifiant l'infectiosité résiduelle vis-à-vis du risque vMCJ pour les 14 MDP produits par le LFB ; pour chacun des produits, ce risque a été calculé en comparant un scénario avec déleucocytation totale ou partielle et un scénario sans déleucocytation.

[3] Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)

5.2 Méthodologie

Un modèle probabiliste type Monte-Carlo utilisant 10^6 itérations par produit a été utilisé ; il intègre la prévalence d'une infection par l'agent de la vMCJ dans le contexte français, la distribution de l'infectiosité vis-à-vis des prions au niveau du plasma et les étapes de purification appliquées à chacun des produits. Pour l'ensemble de ces paramètres, le modèle a intégré des données correspondant au scénario le plus défavorable (« *worst case scenario* ») :

- pour la **prévalence en France de l'infection asymptomatique** par l'agent de la vMCJ, le modèle s'est appuyé sur les données des études anglaises « Appendix » (voir *supra*) qui concluaient à une prévalence de ce portage au Royaume-Uni de 1 individu sur 2000 à 4000. Compte tenu d'une incidence 6 à 10 fois plus faible des cas de vMCJ en France (Figure 2), le modèle a pris en compte une incidence de portage asymptomatique de **1 sur 20 000 pour les donneurs français de PPF** ;
- pour l'**infectiosité des PPF**, le modèle s'est basé sur les études de transmission disponibles chez un patient atteint de vMCJ [14] et dans deux modèles animaux utilisant la souche de hamster 263K [27] et une souche de tremblante chez le mouton [28], en considérant que l'infectiosité restait stable tout au long de la phase asymptomatique. Les doses considérées comme infectieuses ont varié dans le modèle de **1 à 50 DI_{50}/ml de plasma non déleucocyté avec une valeur modale de 10** ;
- pour l'**efficacité de la déleucocytation** sur le risque prion, il a été pris en compte la capacité des filtres actuellement utilisés par l'EFS à éliminer les leucocytes en dessous de 1 X 10^6 par unité de PPF, ce qui correspond à une réduction de l'**infectiosité comprise entre 50% (0,3 log_{10}) et 90% (1 log_{10})** ; ces deux scénarios ont été testés ;
- concernant l'**efficacité de** transmission **de la voie intraveineuse**, les données de la littérature les plus péjoratives [29] ont montré qu'elle était au minimum **10 fois moins efficace que la voie intracérébrale** ;
- le modèle n'a pris en compte que les étapes revendiquées comme efficaces pour l'élimination des prions c'est-à-dire celles ayant fait l'objet par le LFB d'**études réglementaires de validation** (et dont notamment les précipitations par l'éthanol ou l'acide caprylique, la filtration en profondeur, les chromatographies et la nanofiltration).

Pour chacun des produits, l'origine du plasma utilisé a été estimée comme suit : 80% de plasmas issus de sang total et 20% de plasmas obtenus par plasmaphérèse. En outre, l'évaluation du risque pour chaque dose de produit a tenu compte du nombre de lots de plasma nécessaires pour sa fabrication.

Pour chacun des produits, 6 scénarios différents ont été analysés à partir de 2 conditions :

- absence de déleucocytation, déleucocytation partielle (50%) ou totale (90%) ;
- prise en compte ou non des autres étapes revendiquées comme efficaces pour l'élimination des prions au cours du procédé de purification.

Pour chacun des 6 scénarios, les **résultats** sont **exprimés en percentile 99,999 de réduction de l'infectiosité prion pour une dose de chaque produit** (sans prendre en compte le nombre de doses nécessaires pour traiter un patient).

Pour cette évaluation, le **seuil de sécurité d'infectiosité résiduelle pour le risque prion** a pris en compte les recommandations émises par des experts du Département britannique de la santé en 2002 [30], des experts de l'AFSSaPS en 2004 [31] et une étude de 2011 [32]. Le seuil retenu est de **0,01 DI_{50}, soit $10^{-2,16}$ DI pour une injection de produit**. Cela signifie qu'un produit dont le traitement lors de sa fabrication a été capable de réduire son infectiosité prion jusqu'à une valeur inférieure à $10^{-2,16}$ DI peut être considéré comme « à risque négligeable » vis-à-vis des prions.

5.3 Résultats et discussion

La Table 1 détaille les résultats de 2 des 6 scénarios évalués (voir l'annexe 3 pour les résultats complets), ceux prenant en compte les facteurs de réduction (FR) considérés comme validés réglementairement soit sans déleucocytation (colonne 3), soit avec une déleucocytation éliminant plus de 90% des leucocytes (colonne 4). La colonne 2 correspond aux facteurs de réduction revendiqués par le LFB hors déleucocytation.

Table 1. *Modélisation du risque résiduel prion pour les 14 produits fabriqués par le LFB à partir de plasmas humains français. Les résultats sont exprimés en capacité de réduction de l'infectiosité au cours du traitement. DI 99,999 %ile : Dose infectieuse exprimée en percentile 99,999 (ce qui signifie que la probabilité pour que le résultat indiqué ne soit pas atteint est inférieur à 0,000 1).*

Produit du LFB anonymisé	Somme des facteurs de réduction revendiqués par le LFB (log_{10})	Absence de déleucocytation (DI 99,999 %ile)	Déleucocytation 90 % (DI 99,999 %ile)
A	6,3	$10^{-4,66}$	$10^{-5,66}$
B	7,5	$10^{-5,96}$	$10^{-6,96}$
C	10	$10^{-8,32}$	$10^{-9,32}$
D	12,9	$10^{-11,03}$	$10^{-12,03}$
E	9,4	$10^{-7,94}$	$10^{-8,94}$
F	6,7	$10^{-4,37}$	$10^{-5,37}$
G	6,5	$10^{-5,27}$	$10^{-6,27}$
H	5,4	$10^{-2,88}$	$10^{-3,88}$
I	6,5	$10^{-6,27}$	$10^{-7,27}$
J	4,5	$10^{-3,15}$	$10^{-4,15}$
K	6,1	$10^{-3,78}$	$10^{-4,78}$
L	10,9	$10^{-9,42}$	$10^{-10,42}$
M	10,1	$10^{-9,12}$	$10^{-10,12}$
N	7,5	$10^{-5,52}$	$10^{-6,52}$

Il apparaît que **les 14 produits sont en-dessous du seuil de sécurité d'infectiosité résiduelle fixé à $10^{-2,16}$ DI, même en l'absence de déleucocytation** (colonne 3). **La déleucocytation totale permet de gagner 1 log_{10} de sécurité prion** (colonne 4).

La plupart des produits (12 sur 14) présentent une marge de réduction au-delà de 3,5 log_{10} avec les réserves formulées au chapitre 4.2 sur les limites des méthodes utilisées pour établir les facteurs de réduction.

La colonne 2 montre qu'il existe également des étapes de sécurisation supplémentaires non revendiquées par le LFB qui pourraient être intégrées dans le modèle si elles faisaient l'objet d'une validation réglementaire.

Au total, si l'on fait l'hypothèse que les facteurs de réduction mesurés avec la souche 263K s'appliquent à l'agent de la vMCJ (ce qui reste à démontrer), le modèle probabiliste proposé en appliquant pour les variables d'entrée la stratégie du « *worst case scenario* » montre que tous les MDP produits au LFB à partir du PPF présentent un risque considéré comme négligeable vis-à-vis du prion, même sans étape de déleucocytation.

6. Contexte de santé publique dans lequel se situe cette saisine en 2025

6.1 Besoin mondial en immunoglobulines (Igs)

Avec le vieillissement de la population mondiale et l'augmentation des indications thérapeutiques, la demande en Igs est en forte expansion (Figure 5).

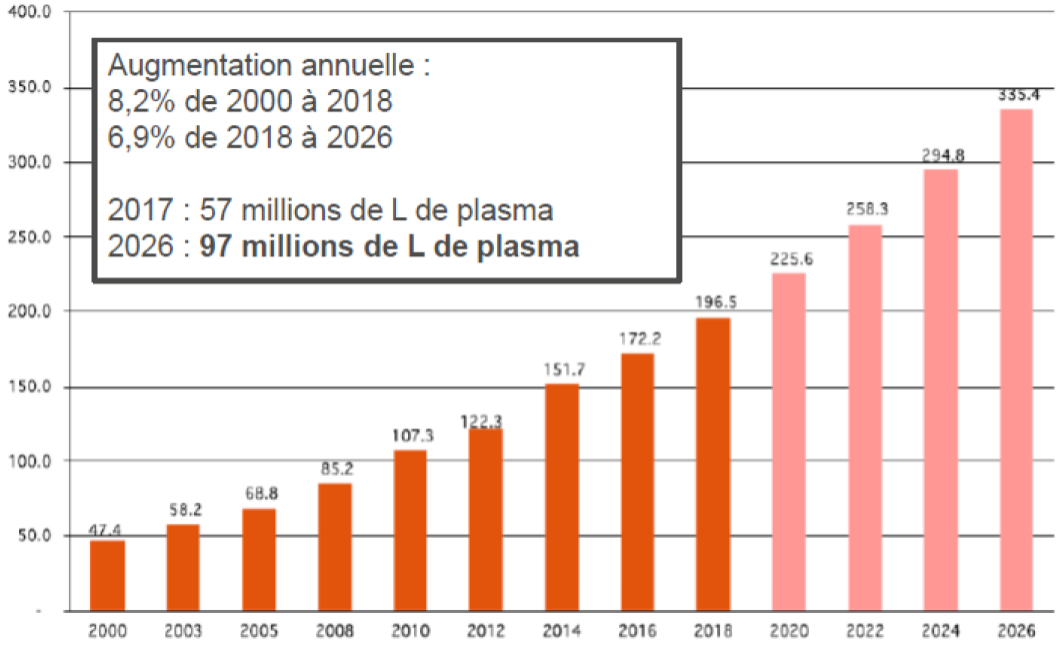


Figure 5. *Augmentation de la consommation mondiale annuelle des immunoglobulines entre 2000 et 2026 (en tonnes) (source EFS).*

En 2017, les 2/3 du plasma mondial provenaient des États-Unis d'Amérique et 90% du plasma fractionné en Europe étaient importés de ce pays (tendance confirmée en 2021), ce qui engendre de fortes tensions sur le marché mondial des Igs. À ce jour, les Igs issues des dons de plasma français transformés par le LFB ne couvrent qu'environ 30 à 35% des besoins nationaux.

Pour la France et l'Europe, l'enjeu est double :

- d'une part, celui de la souveraineté sanitaire dans un contexte international de crises sanitaires, écologiques et géopolitiques ;
- d'autre part, le développement d'une filière éthique de collecte, par opposition aux prélèvements rémunérés aux USA.

Malgré la forte diminution de la part des plasmas issus de sang total, l'objectif d'approvisionnement de 2024 a été atteint par l'EFS avec 867 127 litres de plasma adressé au LFB. L'objectif de 2025 est de dépasser le record historique de 2011 (911 486 litres) avec une prévision de 915 000 litres. Le nombre de plasmaphérèses effectuées en 2024 (N =382 956) a été le plus élevé depuis 12 ans (augmentation de 16% par rapport à 2023) et l'objectif de 2025 est fixé à 453 627 plasmaphérèses.

6.2 L'ambition plasma : un enjeu de souveraineté sanitaire

La France connaît actuellement de fortes tensions en MDP, ce qui la rend dépendante des MDP issus de PPF collecté pour grande partie dans les centres de plasmaphérèse américains qui pratiquent le don rémunéré. En 2021, deux tiers du plasma servant à la fabrication de MDP à l'échelle mondiale ont été collectés aux États-Unis. Il existe donc un enjeu d'indépendance vis-à-vis de la matière première servant à préparer les MDP, d'autant plus que la demande augmente de 6 à 8% par an en France et est également en forte croissance dans le monde.

Afin de mieux répondre aux besoins des patients et de renforcer la souveraineté nationale en matière d'approvisionnement en médicaments dérivés, le ministre en charge de la santé et le ministre des Comptes publics (comité de pilotage interministériel) ont fixé à l'EFS un objectif national de collecte de plasmas prélevés dans des conditions éthiques à 1,4 million de litres par an d'ici 2028 selon le cadencement ci-dessous :

- 915 000 litres en 2025,
- 1 million de litres en 2026,
- 1,2 million de litres en 2027,
- 1,4 million de litres en 2028.

Comme rappelé plus haut, le plasma à destination du fractionnement est obtenu soit par extraction à partir d'un don de sang total ou par aphérèse plasmatique (plasmaphérèse). Le volume de plasma extrait des prélèvements de sang total s'élève à 0,56 million de litres chaque année, sans perspective de hausse sensible car la cible de prélèvement de sang total est déterminée avant tout par le nombre de CGR nécessaires aux patients. L'objectif global final de collecte à 1,4 million de litres par an suppose un triplement du prélèvement de plasmaphérèse par rapport aux résultats de 2023. L'objectif est donc de stabiliser la source de plasmas issus de sang total tout en augmentant progressivement la part du plasma issu d'aphérèse qui deviendra la source majoritaire en 2028. À cette échéance, la plasmaphérèse sera la source majoritaire dans le volume approvisionné au LFB et représentera de l'ordre de 59% de l'objectif (contre seulement 38% des approvisionnements en 2025).

Pour atteindre ces objectifs, des champs d'investissement ont été déployés au sein de l'EFS sur le plan humain et financier avec 4 axes prioritaires :

- attirer, mobiliser et fidéliser les donneurs ;
- élargir l'offre de collecte ;
- acquérir de nouveaux équipements de prélèvement ;
- recruter et former de nouveaux collaborateurs tout en repensant les organisations de travail.

Concernant les équipements, les enjeux sont doubles : augmenter le parc de machines (qui est de l'ordre de 500 machines en 2024) tout en disposant d'un Plan de Continuité d'Activité (PCA) opérationnel. L'EFS a initié l'évaluation de nouveaux fournisseurs, dont les dossiers devront être déposés pour être autorisés par l'ANSM, avec pour objectif la réintroduction d'un ou plusieurs fournisseurs de machines de plasmaphérèse en sus de l'actuel dans le prochain appel d'offres pour un déploiement durant l'année 2026. L'évolution de la norme française de déleucocytation du PPF ($\leq 1{,}0 \times 10^6$/L) qui, à ce jour, limite à un seul industriel la fourniture de filtres aurait un gros impact sur le plan économique par rapport aux concurrents qui appliquent le seuil recommandé dans le guide de l'EDQM pour le plasma non déleucocyté ($< 0{,}1 \times 10^9$/L).

Enfin, l'introduction d'autres fournisseurs pourrait permettre à l'EFS d'étudier le redéploiement de collectes mobiles pour atteindre des territoires où il n'y a plus de collecte en raison de l'absence d'automates adaptés à cette activité.

7. Analyse de risque conduite au Royaume-Uni en faveur de l'utilisation du plasma anglais pour la fabrication des immunoglobulines en regard du risque de vMCJ

En 2021, la *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) a conduit une analyse de risque sur l'opportunité d'autoriser l'utilisation de plasmas provenant de sujets vivant dans les Îles Britanniques pour la fabrication d'Igs polyvalentes [33]. Nous proposons une synthèse de cette étude qui alimente la réflexion autour de la sécurité de ces MDP promis à une utilisation de plus en plus importante.

À l'instar de l'analyse française mentionnée au paragraphe précédent, la MHRA constate une inflation croissante des indications médicales pour les Igs (déficits primitifs mieux diagnostiqués, nouvelles indications pour le traitement de pathologies auto-immunes cancéreuses ou neurologiques…) avec une demande supérieure à l'offre nécessitant une régulation de la prescription de ces produits au Royaume-Uni.

Depuis 1999, l'ensemble des PPF utilisés au Royaume-Uni pour la fabrication de MDP sont importés des États-Unis. En 2019, l'*Advisory committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO)* avait mené une modélisation destinée à évaluer s'il était possible d'autoriser à nouveau l'utilisation de plasmas issus de donneurs anglais pour les patients nécessitant des transfusions régulières de plasma frais congelé. Le résultat de cette modélisation a montré que, en situation de « *worst case scenario* », la suspension des mesures sur le plasma frais pourrait entraîner un sur-risque de 15 cas supplémentaires de vMCJ au cours des 50 prochaines années. Ce risque a été considéré comme faible, ce qui a conduit à la réintroduction des plasmas frais congelés issus de donneurs anglais, avec maintien de la déleucocytation des produits.

Le présent travail s'est interrogé sur la possibilité de réintroduire des donneurs britanniques pour la fabrication d'Igs polyvalentes (standard ou hyper-immunes) à partir de PPF. Pour rendre son avis, la MHRA s'est appuyé sur l'avis d'experts prions et sur une modélisation mathématique.

L'avis des experts prions est résumé ci-après : « *En conclusion, la plupart des experts reconnaissent qu'il existe des arguments pour changer l'actuelle stratégie vis-à-vis du plasma mais que, étant donné la persistance d'incertitudes, une approche prudente doit être adoptée avec la poursuite et même l'augmentation de l'identification des cas autochtones de vMCJ et la mise en œuvre de stratégies pour développer des marqueurs d'infection sensibles et spécifiques. Cela étant, la plupart des experts estiment que le risque de transmission de prions à partir de produits sanguins est très faible et beaucoup moindre que celui entrevu il y a une vingtaine d'années* ».

Sans rentrer dans les détails méthodologiques, le modèle mathématique conclut que le risque maximal d'infections de type vMCJ par million de doses varie entre 67 et 0,000 000 09 cas (en fonction du type de médicaments, des différents fabricants et pour le plasma considéré) selon l'efficacité des étapes de sécurisation utilisées au cours de la purification revendiquées par les fabricants. Le risque tombe en dessous de 1 dès que le procédé revendique une réduction de plus de 6 $\log_{10}$; il est intéressant de noter qu'à partir de ce niveau de réduction, la déleucocytation n'apporte plus de bénéfice significatif. Avec les niveaux de réduction retenus dans le modèle décrit au paragraphe précédent pour les Igs non spécifiques fabriquées par le LFB (résultats obtenus avec la souche 263K[4] : 9,42 et 11,03 $\log_{10}$), le niveau de risque maximal pour une dose serait compris entre 0,2 et 0,000 000 09 cas par million de dose sans déleucocytation avec du plasma « britannique » (considéré comme environ 10 fois plus à risque que le plasma « français »).

S'agissant d'Igs dont l'utilisation peut être nécessaire à vie chez certains patients, l'étude s'est intéressée au surrisque induit par un traitement prolongé sur 33 ans à dose maximale *(« worst case scenario »*). À partir d'une cohorte de 30 000 patients ainsi traités, le nombre de cas de vMCJ varierait entre quelques dizaines (24 avec déleucocytation et 87 sans déleucocytation) pour les procédés les moins efficaces pour réduire le risque prion et moins de 1, sans impact de la déleucocytation, pour les procédés les plus efficaces. En utilisant les niveaux de réduction retenus dans le modèle décrit au paragraphe précédent pour les Igs fabriquées par le LFB, le risque théorique tombe à 0,000 2 cas de vMCJ pour 30 000 patients traités.

Ces résultats ont conduit à ré-autoriser l'utilisation de plasmas prélevés au Royaume-Uni pour la fabrication d'Igs et d'autres MDP, malgré un risque lié à la vMCJ considéré comme 10 fois plus élevé qu'en France dans ce pays.

[4] Cela suppose qu'il y a une équivalence entre les résultats obtenus avec la souche 263K et la souche vMCJ, ce qui n'est pas démontré expérimentalement à ce jour.

8. Analyse critique des modèles de risque pris en compte par le HCSP

8.1 Modèle transmis par le LFB

Le modèle du LFB est déterministe et repose sur une application directe de paramètres fixes, sans approche probabiliste ni distribution d'incertitude. Les hypothèses de départ incluent les données suivantes :

- prévalence de la vMCJ estimée à 1 sur 17 000 dons,
- infectiosité du plasma fixée à 0,02 DI/mL (sur la base d'une transmission par voie intraveineuse),
- facteurs de réduction issus des données fournies par le LFB, cumulés de façon arithmétique sans prise en compte de l'incertitude,
- efficacité de la déleucocytation introduite de manière floue, approximée à 1,5 $\log_{10}$ sans validation détaillée.

Le calcul introduit directement les facteurs de réduction associés aux étapes industrielles de préparation des MDP, puis retranche l'effet de la déleucocytation en tant que facteur additionnel. L'infectiosité résiduelle estimée varie selon les produits, allant de $5{,}3 \times 10^{-15}$ DI/dose pour le produit avec le meilleur score cumulé de réduction à $4{,}0 \times 10^{-7}$ pour celui avec le plus faible score. Ces résultats suggèrent que, même sans déleucocytation, les procédés industriels permettraient de rester en-dessous du seuil théorique de risque acceptable.

Cependant, la robustesse méthodologique du modèle est discutable :

- il ne tient pas compte de la distribution des risques ni de la variabilité biologique interindividuelle ;
- il ne propose aucune estimation d'incertitude ou d'écart-type associé aux facteurs de réduction ;
- il ne prend pas en compte l'effet cumulatif de l'exposition chez un même patient traité de manière répétée.

De plus, l'estimation de la contribution propre de la déleucocytation n'est pas clairement documentée. Elle semble présentée comme un paramètre secondaire, alors qu'elle constitue justement l'objet de la présente expertise. En l'état, ce modèle fournit une base illustrative du meilleur cas possible.

8.2 Modèle Corbière/Andréoletti

Le modèle de Corbière/Andréoletti repose sur une approche probabiliste de type Monte Carlo avec un million d'itérations par produit. Il intègre des hypothèses conservatrices qui visent à modéliser le pire scénario plausible pour la population française.

Les hypothèses retenues incluent :

- une prévalence de porteurs asymptomatiques de vMCJ de 1 sur 20 000 donneurs (exposition dix fois moindre qu'au Royaume-Uni,
- une infectiosité dans le plasma variant entre 1 et 50 DI_{50}/mL (valeurs issues de modèles animaux et de bioessais de sang vMCJ),
- une efficacité de la transmission par voie intraveineuse 10 fois inférieure à la voie intracérébrale,
- une efficacité de la déleucocytation estimée entre 0,3 et 1 log de réduction selon les données disponibles,
- des facteurs de réduction intégrés sur la base des facteurs de réduction disponibles et validés de façon réglementaire pour chaque produit.

Les simulations montrent que sans procédés industriels de facteurs de réduction, le risque est inacceptable, même en présence de déleucocytation. En revanche, avec les facteurs de réduction fournis par le LFB, tous les produits sont situés en-dessous du seuil de sécurité de $10^{-2.16}$ (seuil limite pour considérer le risque comme négligeable à 99,99%), même sans déleucocytation. Cela conforte l'idée que l'essentiel de la sécurité repose sur les procédés industriels.

Cependant, certaines limites du modèle méritent d'être soulignées. Le modèle n'aborde pas la variabilité interindividuelle de la susceptibilité à la vMCJ, alors que des facteurs tels que l'âge, l'immunodépression ou les polymorphismes génétiques (en particulier au codon 129 du gène *PRNP*) sont susceptibles d'influer sur le risque. De plus, l'impact précis de traitements prolongés ou répétés, bien que modélisé globalement, n'est pas analysé finement, alors que des études ont suggéré que l'injection répétée de microdoses pourrait avoir un effet cumulatif important [47].

Au-delà de ces limites méthodologiques internes, le modèle n'explore pas certains scénarios critiques. En particulier, il n'intègre pas l'hypothèse d'une substitution de la souche 263K par la souche vMCJ, pourtant reconnue comme plus résistante aux traitements physico-chimiques. Des travaux ont montré que les prions humains peuvent être jusqu'à un million de fois plus résistants que ceux de hamster [28]. Simuler cette variabilité aurait permis de tester la robustesse effective des procédés industriels en conditions défavorables.

Enfin, le modèle n'intègre pas les risques liés à l'émergence de prions atypiques ou nouveaux [48], pour lesquels les procédés actuels pourraient être moins efficaces.

8.3 Rapport du ministère de la santé du Royaume-Uni

Le rapport britannique, publié en 2021, évalue le risque de transmission de l'agent de la vMCJ par les immunoglobulines issues de plasma collecté au Royaume-Uni. Cette évaluation est survenue dans le contexte d'une pénurie d'immunoglobulines consécutive à la pandémie de Covid-19 et visait à déterminer si la levée du moratoire de 1999 était acceptable. Le rapport repose sur des modèles transfusionnels préexistants adaptés à l'exposition par MDP, en particulier les Igs.

Le modèle introduit plusieurs hypothèses conservatrices mais s'appuie aussi sur des estimations approximatives de certains paramètres clés (charge infectieuse plasmatique, prévalence, efficacité des procédés). Il estime un risque théorique cumulé allant de 0,000 005 à 324 infections par million de doses, selon le produit et la durée du traitement. Le scénario le plus pessimiste envisageait 24 cas de vMCJ si 30 000 patients étaient traités pendant 33 ans avec des doses élevées.

Le modèle prend en compte l'effet de la déleucocytation, estimée réduire le risque d'un facteur 5. Ce paramètre est toutefois appliqué globalement, sans distinction produit par produit, et sur la base d'une hypothèse simplifiée, sans validation expérimentale propre aux médicaments.

Il est à noter que le rapport britannique ne fournit pas de validation industrielle détaillée pour les procédés de fabrication. Les facteurs de réduction utilisés sont génériques et appliqués de manière homogène. Le rapport reconnaît d'ailleurs explicitement que cette analyse n'est pas une évaluation produit par produit, mais une estimation populationnelle du risque résiduel global.

L'approche britannique relève ainsi davantage d'une logique de gestion du risque que d'une validation scientifique approfondie.

9. Synthèse argumentaire

La Table 2 récapitule de façon synthétique les arguments en faveur du retrait du critère de déleucocytation des spécifications françaises pour qualifier le PPF collecté par l'EFS ainsi que les arguments qui pourraient représenter des freins à cet assouplissement.

Table 2. *Synthèse argumentaire concernant la suppression de l'étape de déleucocytation du plasma pour fractionnement (PPF) en vue de la production de MDP.*

Données	Arguments en faveur du retrait de la déleucocytation des PPF	Freins à cet assouplissement
Données épidémiologiques	Extinction progressive de l'épidémie de vMCJ dans les Iles britanniques et en France (6 cas depuis 2011, aucun cas depuis 2021) Aucun cas de transmission de vMCJ avec du plasma thérapeutique ou du PPF, y compris au Royaume-Uni entre 1983 et 1999 au plus fort de la crise vMCJ, avant l'arrêt des prélèvements utilisés pour la fabrication de MDP	Possible « queue » épidémique dont il est difficile de modéliser l'amplitude Existence de porteurs asymptomatiques de l'agent de la vMCJ au niveau du système lymphoïde, avec une prévalence de l'ordre de 1 pour 2000 à 4000 au Royaume-Uni et environ 10 fois moins en France,
Données réglementaires	La Pharmacopée européenne n'a aucune exigence en matière de déleucocytation du PPF. Le guide de l'EDQM recommande que le taux de leucocytes résiduels du plasma non déleucocyté soit inférieur au seuil de 0,1 x 10^9 par litre de plasma	
Données scientifiques	Des études expérimentales démontrent l'efficacité de nombreuses étapes utilisées au cours de la préparation des MDP, ce qui aboutit à une réduction très significative de la charge prionique, bien supérieure à l'effet de la déleucocytation Dans les modèles animaux, les leucocytes vivants sont significativement plus infectieux en termes de risque prionique que les leucocytes fixés ; or les étapes de congélation-décongélation des PPF produisent une lyse des leucocytes au cours de la préparation des MDP	Les études expérimentales *in vitro* comportent des biais méthodologiques : • souches utilisées différentes de l'agent de la vMCJ ; • études parfois anciennes utilisant des modèles qui ne sont plus pertinents (e. g. utilisation du western-blot pour mesurer les facteurs de réduction) ; • prions parfois présents sous forme agrégée, ce qui peut fausser les évaluations de réduction de la charge prionique Complexité et coût des études pour étudier l'élimination des prions. La sommation des taux de réduction par différentes étapes d'élimination peut surestimer l'efficacité des traitements

Données	Arguments en faveur du retrait de la déleucocytation des PPF	Freins à cet assouplissement
Modélisation probabiliste : **- en France** **- au Royaume-Uni**	Les 14 produits fabriqués par le LFB sont en dessous du seuil maximal de sécurité d'infectiosité résiduelle acceptable fixé à $10^{-2,16}$, même en l'absence de déleucocytation Les immunoglobulines (Igs) polyvalentes et l'albumine possèdent une très forte marge de sécurité vis-à-vis du risque prion Risque résiduel pour les Igs évalué entre 0,2 et 0,000 000 09 cas par million de doses sans déleucocytation en utilisant les facteurs de réduction validés par le LFB (sous réserve de supposer que l'agent de la vMCJ se comporte comme la souche 263K, ce qui n'est pas démontré)	Deux produits d'utilisation peu courante en pratique médicale présentent un niveau d'élimination proche du seuil de sécurité d'infectiosité résiduelle
Aspects techniques, organisationnels et financiers	Levée des contraintes en matière d'appels d'offres pour les achats de filtres (un seul fournisseur capable de remplir les conditions actuelles de déleucocytation avec des incidents de matériovigilance) Économie de plasma (10 000 litres perdus par an du fait des filtres) Possibilité d'accroître la production des MDP, notamment pour les Igs, en maîtrisant les surcoûts financiers	

Recommandations du Haut Conseil de la santé publique

Au vu de l'ensemble des données exprimées dans cet avis, le HCSP émet un avis favorable à la suppression de l'étape de filtration supplémentaire pour le plasma pour fractionnement. Il recommande d'appliquer au PPF la norme européenne en vigueur pour le plasma non déleucocyté et sa déclinaison dans le guide de l'EDQM, soit un taux de leucocytes résiduels < 0,1 x 10^9/L pour au moins 90 % de la production [16].

Pour l'ensemble des médicaments dérivés du plasma et prioritairement ceux produits en grande quantité comme les immunoglobulines et l'albumine ou ceux qui présentent une marge de sécurité proche du seuil de sécurité d'infectiosité résiduelle vis-à-vis des prions, le HCSP recommande au LFB d'adopter dans les travaux ultérieurs évaluant l'efficacité des procédés de fabrication actifs sur les prions les évolutions méthodologiques suivantes :

- en utilisant des modèles de prions humains ou humanisés pertinents ou bien en démontrant l'équivalence entre les souches 263K et vMCJ en termes de facteurs de réduction ;
- en utilisant des techniques plus sensibles que le western-blot (PMCA, RT-QuIC) pour la mesure des facteurs de réduction ;
- en veillant à ne pas cumuler des procédés industriels non orthogonaux, c'est-à-dire ayant des effets de même nature, pour le calcul des facteurs de réduction ;
- en proposant pour les produits dont la marge de sécurité est plus faible l'évaluation d'étapes de purification qui n'ont pas encore l'objet d'une validation réglementaire.

Le HCSP recommande par ailleurs aux autorités sanitaires de renforcer la vigilance épidémiologique vis-à-vis de la survenue de nouveaux cas de vMCJ ou de cas atypiques de maladies à prions et de réaliser des études de prévalence dans la population française à partir des tests de dépistage existants.

Le HCSP recommande une évaluation régulière tous les 3-4 ans de la stratégie mentionnée dans cet avis avec possibilité de revenir à une stratégie de déleucocytation si des signaux de risque apparaissaient, notamment en cas d'émergence de prions atypiques ou nouveaux.

En l'absence d'autres étapes de sécurisation, le HCSP recommande la poursuite des normes actuelles de déleucocytation pour les produits sanguins labiles, y compris pour le plasma à usage thérapeutique.

Enfin, pour répondre aux besoins croissants en immunoglobulines, le HCSP encourage l'EFS et le LFB à assurer une autonomie nationale vis-à-vis de ces produits dans le cadre du programme « Ambition plasma ».

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de rédaction de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique, validé lors de la réunion du Bureau du Collège du 26 juin 2025 : 7 membres votants sur 10 membres qualifiés étaient présents, aucun conflit d'intérêt. Le texte a été approuvé par 7 votes pour, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

1. Lasmézas CI, Deslys JP, Demaimay R, et al. BSE transmission to macaques. Nature. 1996;381:743-744.
2. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. Nature. 1996;383:685-690.
3. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, et al. Transmissions to mice indicate that “new variant” CJD is caused by the BSE agent. Nature. 1997;389:498–501.
4. Brandel JP. Les maladies à prions ou encéphalopathies spongiformes transmissibles. Rev Médecine Interne. 2022;43:106-115.
5. Berche P. Histoire des prions. Feuillets de Biologie. 2013;54:53-62.
6. Décision du 4 juin 2020 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles - Légifrance
7. Bocquet T, Meinrad H, Bliem C. L’ambition de l’EFS pour la collecte de plasma à destination du fractionnement, un enjeu de souveraineté sanitaire. Poster p-208. XXXIème Congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS) - Toulouse, du 29 novembre au 1er décembre 2023. Trans Clin Biol. 2023;30:S140. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782023003543.
8. Llewelyn CA, Hewitt RE, Knight RS et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. Lancet 2004;363:417–421.
9. Peden AH, Head MW, Ritchie DE, Bell JE, Ironside JW. Autopsy detection of pre-clinical vCJD transmission following blood transfusion from a PRNP codon 129 heterozygote. Lancet 2004;364:527–529.
10. Wroe SJ, Pal S, Durrenajaf S et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. Lancet 2006;368:2061–2067.
11. Health Protection Agency. Health Protection Report, Vol 1, no 3, 26 January 2007. Available at: http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2007/news2007/news0307.htm.
12. Brown P. Creutzfeldt-Jakob disease: reflections on the risk from blood product therapy. Haemophilia. 2007;13:33-40. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01572.x.
13. McCutcheon S, Alejo Blanco AR, Houston EF, et al. All clinically-relevant blood components transmit prion disease following a single blood transfusion: a sheep model of vCJD. PLoS One. 2011;6:e23169. doi: 10.1371/journal.pone.0023169.
14. Douet JY, Zafar S, Perret-Liaudet A, Lacroux C, Lugan S, Aron N, Cassard H, Ponto C, Corbiere F, Torres JM, Zerr I, Andreoletti O. Detection of infectivity in blood of persons with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Emerg Infect Dis. 2014;20:114–117.
15. Lacroux C, Comoy E, Moudjou M, et al. Preclinical detection of variant CJD and BSE prions in blood. PLoS Pathog. 2014;10:e1004202. doi: 10.1371/journal.ppat.1004202.
16. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components. Official Journal L 091, 30/03/2004 P. 0025–0039.
17. Douet JY, Bujdoso R, Andreoletti O. 2015. Leukoreduction and blood-borne vCJD transmission risk. Curr Opin Hematol. 2015;22:36–40.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in donors of blood and plasma having temporarily resided in or visited the United Kingdom 2023. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/variant-creutzfeldt-jacob-disease-donors-blood-and-plasma-having-temporarily.
19. Bougard D, Brandel JP, Bélondrade M, et al. Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. Sci Transl Med. 2016;8:370ra182.

20. Denouel A, Brandel JP, Peckeu-Abboud L, et al. Prospective 25-year surveillance of prion diseases in France, 1992 to 2016: a slow waning of epidemics and an increase in observed sporadic forms. Eurosurveillance. 2023;28:2300101.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment: The risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission via blood and plasma-derived medicinal products manufactured from donations obtained in the United Kingdom 2021. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-risk-variant-creutzfeldt-jakob-disease-transmission-blood.
22. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. J Pathol. 2004;203:733-739.
23. Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, et al. Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. Br Med J. 2013;347:f5675-f5675.
24. Gill ON, Spencer Y, Richard-Loendt A, et al. Prevalence in Britain of abnormal prion protein in human appendices before and after exposure to the cattle BSE epizootic. Acta Neuropathol (Berl). 2020;139:965-976.
25. Mok T, Jaunmuktane Z, Joiner S, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with heterozygosity at PRNP codon 129. N Engl J Med. 2017;376:292-294.
26. Garske T, Ghani AC. Uncertainty in the tail of the variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic in the UK. PLoS One. 2010;5:e15626. doi: 10.1371/journal.pone.0015626.
27. Igel A, Fornara B, Rezaei H, Beringue V. Prion assemblies: structural heterogeneity, mechanisms of formation, and role in species barrier. Cell Tissue Res. 2023;392:149-166. doi:10.1007/s00441-022-03700-2.
28. Giles K, Glidden DV, Beckwith R, et al. Resistance of bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions to inactivation. PLoS Pathog. 2008;4:e1000206. doi:10.1371/journal.ppat.1000206.
29. Igel A, Moudjou M, Destrez P, Clayette P, Beringue V. PMCA to demonstrate the efficacy of prion inactivation methods on reusable medical devices: a relevant alternative to animal bioassays. J Hosp Infect. 2024;154:60-3. doi:10.1016/j.jhin.2024.07.020.
30. Kobayashi A, Satoh S, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Type 1 and type 2 human PrPSc have different aggregation sizes in methionine homozygotes with sporadic, iatrogenic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. J Gen Virol. 2005;86:237-240. doi:10.1099/vir.0.80389-0.
31. Somerville RA, Gentles N. Characterization of the effect of heat on agent strains of the transmissible spongiform encephalopathies. J Gen Virol. 2011;92:1738-1748. doi:10.1099/vir.0.030452-0.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. EMA publishes reflection paper on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products.31 May 2024.Available on: EMA publishes reflection paper on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products.
33. Moudjou M, Castille J, Passet B, et al. Improving the predictive value of prion inactivation validation methods to minimize the risks of iatrogenic transmission with medical instruments. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8:591024. doi:10.3389/fbioe.2020.591024.
34. Tixador P, Herzog L, Reine F, et al. The physical relationship between infectivity and prion protein aggregates is strain-dependent. PLoS Pathog. 2010;6:e1000859. doi:10.1371/journal.ppat.1000859.
35. Lasmezas CI, Deslys JP, Robain O, et al. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. Science. 1997;275:402-405.
36. Langeveld JPM, Balkema-Buschmann A, Becher D, et al. Stability of BSE infectivity towards heat treatment even after proteolytic removal of prion protein. Vet Res. 2021;52:59. doi: 10.1186/s13567-021-00928-8.

37. Bohl J, Moudjou M, Herzog L, et al. The smallest infectious substructure encoding the prion strain structural determinant revealed by spontaneous dissociation of misfolded prion protein assemblies. J Mol Biol. 2023;435:168280. doi:10.1016/j.jmb.2023.168280.
38. Igel-Egalon A, Bohl J, Moudjou M, et al. Heterogeneity and architecture of pathological prion protein assemblies: time to revisit the molecular basis of the prion replication process? Viruses. 2019;11:429. doi:10.3390/v11050429.
39. Bellon A, Comoy E, Simoneau S, et al. Decontamination of prions in a plasma product manufacturing environment. Transfusion. 2014;54:1028-1036. doi:10.1111/trf.12381.
40. Gregori L, Lambert BC, Gurgel PV., et al. Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from blood plasma by pathogen reduction technology. Transfusion. 2006;46:1152-1161.
41. Andreoletti O., Lacroux C., Simon S. et al. Prion infectivity in blood and its cellular components after experimental scrapie infection in sheep. PLoS Pathogens. 2012;8:e1002782.
42. Kimberlin R.H., Walker C.A. Pathogenesis of scrapie in mice after intracerebral or peripheral inoculation. J Gen Virol. 1988;69:1759-1770.
43. DNV Consulting. Risk Assessment of vCJD in Blood Products. UK Dept. of Health; 2003. Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.infectedbloodinquiry.org.uk/sites/default/files/401-700%20copy%206/401-700%20copy%206/HCD00000254_710%20-%20Risk%20assessment%20of%20exposure%20to%20vCJD%20infectivity%20in%20blood%20and%20blood%20products%20-%2001%20Feb%202003.pdf.
44. AFSSaPS. Avis du groupe d'experts du 16 novembre 2004 – Risque vMCJ dans les médicaments dérivés du sang. Février 2005. Disponible sur : ms071001_rapport.pdf
45. Fryer H.R., McLean A.R., Baylis M. et al. Evidence for sub-infection-threshold transmissions of prion diseases in a large series of titration experiments. Proc Natl Acad Sci. USA. 2011;108:16318-16323.
46. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 21 April 2021. Use of UK plasma for the manufacture of immunoglobulins and vCJD risk. Available at: https://www.gov.uk/government/publications/critical-risk-assessment-report-use-of-uk-plasma-for-the-manufacture-of-immunoglobulins-and-vcjd-risk/critical-risk-assessment-report-use-of-uk-plasma-for-the-manufacture-of-immunoglobulins-and-vcjd-risk.
47. Fryer HR, McLean AR. There is no safe dose of prions. PLoS One. 2011;6:e23664. doi:10.1371/journal.pone.0023664.
48. Comoy EE, Mikol J, Jaffre N, et al. Experimental transfusion of variant CJD-infected blood reveals previously uncharacterised prion disorder in mice and macaque. Nat Commun. 2017;8:1268. doi:10.1038/s41467-017-01347-0.

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé du 29 novembre 2024

De : EMERY, Grégory (DGS)
Envoyé : vendredi 29 novembre 2024 12:30
À : HCSP-SECR-GENERAL <HCSP-SECR-GENERAL@sante.gouv.fr>
Objet : Saisine relative à la déleucocytation du plasma pour fractionnement collecté en France

Monsieur le président, cher Didier,

Comme évoqué avec le secrétariat général, je souhaite obtenir de nouvelles recommandations sur la sécurité biologique des médicaments dérivés du plasma (MDP) produits en France par le LFB à partir de plasma pour fractionnement (PPF) fourni par l'EFS.

Depuis 1998, la France s'est singularisée par plusieurs normes de sécurité particulièrement contraignantes, qui concernent à la fois l'EFS et le LFB et dont la pertinence peut être réinterrogée au regard des évolutions épidémiologiques et scientifiques. En effet, après la sélection des donneurs et un contrôle biologique complet de la matière première PPF collectée en France, celle-ci est déleucocytée. La raison principale historique avancée du maintien de cette étape de déleucocytation est le risque de transmettre le prion responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) mais l'intérêt de celle-ci peut aujourd'hui être remis en question pour cet agent pathogène notamment en regard des procédés de fractionnement et de l'évolution de l'épidémiologie de cette maladie. En effet aujourd'hui, il n'existe pas de seuil réglementaire européen ni de recommandation en taux de leucocytes résiduels pour le PPF.

Une documentation technique et une bibliographie provenant du LFB et de l'ANSM, ainsi qu'une demande cosignée par l'EFS et le LFB en date du 21 juin 2024 adressée à l'ANSM pour réviser la norme de déleucocytation, accompagnent ma saisine.

Cette source documentaire précise, pour les différentes spécialités du LFB, l'estimation globale de la réduction d'infectiosité prion par les procédés de purification industriels (entre ≥ 4,5 et ≥ 10,5), ainsi que le détail de cette estimation par étape de procédé concerné.
Par ailleurs, l'apport de la leuco-réduction dans la réduction de l'infectiosité prions est estimé à moins de 1 log sur certains modèles expérimentaux.

Avec ces éléments à votre disposition, je souhaite que nous puissions faire évoluer cette norme française qui fixe le seuil maximal de leucocytes résiduels à 1.10^6/L pour le PPF, par une décision de l'ANSM. Ce niveau actuel engendre des contraintes importantes pour l'EFS notamment en termes de fournisseurs, des surcoûts financiers et une perte de matière première plasmatique estimée à 10 000 litres par an (soit 1,2%), alors même que le gouvernement a lancé un plan Ambition plasma avec des objectifs de collecte ambitieux sur les quatre prochaines années afin d'accroitre la souveraineté sanitaire en matière de MDP.

Votre avis est attendu pour le **6 mars 2025.**

Mes équipes sont à disposition pour vous apporter l'appui nécessaire notamment si des difficultés émergeaient lors des travaux.

Amitiés,

Dr Grégory EMERY
Directeur général de la santé
Ministère de la santé et de l'accès aux soins
14, avenue Duquesne – 75007 Paris

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE L'ACCÈS AUX SOINS
Liberté
Égalité
Fraternité

Direction générale de la santé

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Membres de droit :

Guillaume BELLIARD, ANSM
Thibaut BOCQUET, EFS
Marianne DELVILLE, ANSM
Muriel FROMAGE, ANSM
Pierre GALLIAN, EFS
Edmond-Luc HENRY, Association Française des Hémophiles
Sabine HENRY, CsMIME
Olivier JAVAUDIN, CTSA
Syria LAPERCHE, EFS
Thierry PEYRARD, EFS
Elodie POUCHOL, EFS
Bruno POZZETTO, CsMIME, pilote
Isabelle SAINTE-MARIE, ANSM
Imad SANDID, ANSM
Anne-Marie ROQUE-AFONSO, société française de microbiologie
Bruno VENTELOU, CsMIME
Renaud VERDON, CsMIME

Experts prions :

Olivier ANDREOLETTI, École nationale vétérinaire de Toulouse, UMR Interactions Hôtes Agents Pathogènes, équipe Pathogenèse des encéphalopathies spongiformes transmissibles

Jean-Thierry AUBIN, virologue

Vincent BERINGUE, INRAE, UMR Virologie Immunologie Moléculaires, équipe Macro-Assemblages Protéiques et Maladies à Prion, université Paris-Saclay

Daisy BOUGARD, Laboratoire TransDiag, Prions et Protéinopathies, EFS Montpellier

Emmanuel COMOY, Service d'Étude des Prions et des Infections Atypiques – SEPIA, Centre d'Energie Atomique Paris-Saclay, site de Fontenay-aux-Roses

Jean-Philippe DESLYS, Service d'Étude des Prions et des Infections Atypiques – SEPIA, Centre d'Energie Atomique Paris-Saclay, site de Fontenay-aux-Roses

Stéphane HAIK, Institut du cerveau, équipe maladie d'Alzheimer, maladies à prions, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

Représentants du Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Virginie DENCIC
Mazen ELZAABI
Sébastien MERRIEN
Sergiy TCHERNIUK

Secrétariat général du HCSP :

Marc DURAND

Annexe 3 – Évaluation des risques de transmission de la vMCJ par les médicaments dérivés du plasma, rapport du professeur O. Andréoletti

Risk Assessment of vCJD Transmission via Plasma-Derived Drugs: Evaluating the Impact of Leukoreduction and Manufacturing Reduction Factors

Introduction

This document assesses the potential impact of the suspension of plasma leukoreduction measures currently in place for plasma collected in France on the risk of vCJD transmission via plasma-derived medicinal products. These medicinal products are produced by LFB using plasma collected by EFS, which is subsequently frozen and processed.

Leukoreduction was introduced in France in the early 2000s as a preventive measure to reduce the risk of vCJD transmission. At that time, there were significant uncertainties regarding the distribution of prion infectivity in blood, the prevalence of the disease among blood donors, and the efficiency of prion (including vCJD) transmission via blood components. The assessment refers to the fraction used as starting plasma for fractionation, not finished liquid plasma (as leukoreduction is still in effect for these products).

To assess the impact of discontinuing leukoreduction on the vCJD exposure profile, a probabilistic mathematical model was developed by Professor Fabien CORBIERE (ENVT Toulouse). This model incorporates a wide range of parameters, such as vCJD prevalence, infectivity levels associated with blood components, efficiency of intravenous transmission, and the impact of leukoreduction on transmission of prion diseases. Data used for parameterization and the associated variability were derived from human infected samples when available and supplemented with data from prion animal models to reduce uncertainty. Where applicable, probability distributions were defined for each parameter, and worst-case scenarios were identified and incorporated into the model to account for uncertainties.

The model also considers production-specific parameters for each product, including batch size, the number of doses per batch, and the prion reduction factor associated with the manufacturing process, as supported by validation studies approved by regulatory agencies. For each product and scenario, one million iterations of the model were performed to establish the distribution of residual infectivity likely to be present in individual doses.

To assess the final risk of transmission associated with residual prion exposure, the analysis integrates knowledge of both multiple exposures to low prion doses and the concept of a single, infra-infectious prion dose. A threshold level of exposure—below which the risk of transmission is considered negligible—was determined and compared to the maximum level of infectivity observed in any dose over the one million iterations simulated in the model.

For some products, the therapeutic value is further discussed by considering the risk/benefit balance and the impact of the dosing regimen—whether through a single administration or multiple exposures—in order to provide a clearer understanding of the final residual vCJD exposure risk.

A) Key Input Parameters and Assumptions

This section establishes the key parameters and assumptions used in the model regarding vCJD prevalence, the levels and distribution of infectivity in blood and its components, and the transmission efficacy via the intravenous (IV) route. These elements were derived from published literature, incorporating data obtained directly from studies on vCJD in humans as well as guidance from prion disease animal models when human data were insufficient.1. vCJD prevalence in France.

1. *vCJD prevalence in France*

In the absence of extensive direct epidemiological data on subclinical vCJD in France, our estimation relies on extrapolating findings from the UK appendix study. This study, which analyzed archived appendectomy tissues, estimated a vCJD prevalence in the United Kingdom on the order of 1 in 2,000 to 1 in 4,000 individuals. However, historical data indicate that the incidence of both BSE and clinically manifest vCJD in France has been approximately one- tenth of that observed in the UK. This disparity is likely due to differences in exposure to BSE- contaminated food products and other region-specific risk factors.

Based on this observation, we infer that the prevalence of asymptomatic vCJD carriers in France would be proportionally lower. By applying the 1:10 ratio derived from the incidence figures, the estimated prevalence in France would be approximately 1 in 20,000 to 1 in 40,000 individuals. Although uncertainties remain due to limited direct data, this adjusted estimate provides a plausible framework for modeling the vCJD exposure profile in the French population, in turn guiding the risk assessment associated with plasma-derived drug production.

As a consensus scenario we considered a fixed value of 1 in 20,000 vCJD asymptomatic carrier in the blood donor population.

2. *Prionemia Dynamics and Infectivity in Blood Components*

Data on the infectivity levels in the blood of individuals affected by or incubating CJD remain limited. In one study, Douet et al. (2014) inoculated transgenic mice expressing bovine prion protein via the intracerebral (IC) route using both brain tissue and various blood fractions (erythrocytes, plasma, and leukocytes) derived from a patient with confirmed vCJD. They estimated that whole blood contained approximately 4.45 ID per mL—comparable to the infectivity found in roughly 1.4×10^{-6} g of vCJD brain tissue—while non-leukoreduced plasma contained about 2.12 ID per mL. In the same study, four plasma samples from sporadic CJD (sCJD) patients were tested; two of these yielded titers of 2.12 and 3.7 ID per mL (equivalent to 0.3–0.5 µg of a reference sCJD MM1 brain sample). However, given assay sensitivity limitations and the small sample size, the lack of transmission from the other two plasma samples cannot be conclusively interpreted.

Animal models provide additional estimates of blood infectivity. In hamsters, for example, the average infectivity measured via the IC route is around 10 ID per mL (Gregori et al., 2004, 2006). In scrapie-affected sheep (PG127S), whole-blood infectivity ranges from 2.9 to 16.3 ID per mL (Andreoletti et al., 2012), while in BSE-infected sheep, whole-blood titers were approximately 1.4–1.5 ID per mL—corresponding to a 10^{-6} dilution of brain homogenate from terminally affected animals titrated in the same reporter animal model (Salamat, 2021).

Longitudinal studies in various animal models indicate that following peripheral exposure, especially via the oral route, prion infectivity becomes detectable in the blood within weeks to months, and prionemia is maintained throughout the incubation period despite some fluctuations (Lacroux et al., 2012; Andreoletti et al., 2012; Salamat et al., 2021; Thomas et al., 2025).

Studies in rodents and ruminant models consistently indicate that the highest levels of blood infectivity are associated with white blood cells (WBCs) (Brown et al., 1998; Cervenakova et al., 2003; Andreoletti et al., 2012; Gregori et al., 2004; Mathiason et al., 2010). Additionally, infectivity

has been demonstrated in purified platelets from experimentally infected sheep (scrapie) and deer (chronic wasting disease) (Mathiason et al., 2010; Lacroux et al., 2012; Holada et al., 2002).

Rodent prion models suggest that plasma may harbor 40%–60% of the infectivity found in whole blood (Gregori et al., 2004; Gregori et al., 2006). This estimate is consistent with a report from a vCJD patient, in whom plasma accounted for approximately 50% of whole blood infectivity (Douet et al., 2014). In contrast, studies in BSE- and scrapie-infected sheep, as well as in CWD-infected deer, indicate that the fraction of infectivity present in plasma relative to whole blood may be considerably lower (Mathiason et al., 2010; Dassanayake et al., 2011; Andreoletti et al., 2012).

In the 263K hamster model, whole blood leukoreduction removed approximately 72% of the total blood infectivity (Gregori et al., 2006).

In a sheep scrapie model Andreoletti et al., 2012 reported that the infectivity associated with white blood cells ranged from 4.5 to 13.4 ID/mL, closely matching the overall blood infectivity (2.9 to 16.3 ID/mL), which suggests that most of the infectivity is leukocyte-associated. Intravenous infusion experiments further demonstrated that while leukoreduction reduces transmission efficacy, it does not completely eliminate residual infectivity.

In vCJD-affected patients, the direct impact of plasma leukoreduction on prion titer has not been measured, but indirect estimates can be drawn from Douet et al. (2014). In one vCJD patient sample, infectivity levels associated with leukocytes isolated from 1 mL of whole blood were found to be 0.72 ID/mL, while non-leukodepleted plasma had a total infectivity of

2.12 ID/mL. For a 250 mL plasma unit, this corresponds to a total infectivity of approximately 530 ID.

Based on a leukocyte-associated infectivity of 0.72 ID per 4–6 × 10^6 leukocytes (number of leucocytes in 1mL of human blood) and a crude plasma leukocyte concentration ranging from 10^9 to 2.25 × 10^9 cells per unit, and a reduction to between 10^6 and 2.25 × 10^6 cells per unit by leukodepletion, the computation reveals that the total infectivity (530 ID) comprises two fractions: a 'soluble fraction' and a leukocyte-associated fraction.

Depending on the scenario -number of initial leucocytes par mL), the cellular component can contribute between 120 and 405 ID, leaving the soluble fraction to contribute the remaining 410 to 125 ID, respectively.

Because leukodepletion reduces the leukocyte count roughly 1,000-fold, the leukocyte- associated infectivity is diminished to between 0.12 and 0.405 ID, while the soluble infectivity remains unchanged. Consequently, the total infectivity post-leukodepletion is estimated to range from approximately 125 ID to 410 ID per unit, representing an overall reduction of about 76% when the cellular fraction predominates and around 23% when the soluble component is more substantial.

Overall, these data indicate that the effectiveness of leukoreduction in reducing vCJD plasma infectivity could vary considerably—from approximately 23% to 76%—depending on the relative contributions of the soluble and leukocyte-associated infectivity components.

Based on the available evidence, the following assumptions are made for this risk model:

- **Infectivity in Non-Leukoreduced Plasma:** Plasma from an incubating individual is assumed to contain between 1 and 50 ID_{50} per mL, with a modal value of 10 ID_{50} per mL.
- **Impact of Leukoreduction:** Leukoreduction is assumed to remove 50 % (approximately a 0.3 $\log_{10}$ reduction) or 90 % (approximately a 1 $\log_{10}$ reduction) of the leukocyte-associated infectivity, leaving the soluble fraction unchanged.
- **Disease Stage Consistency:** The infectivity level during the asymptomatic phase is assumed to be similar to that observed at the terminal stage of the disease.

These assumptions can be considered to represent a worst-case scenario:

- The infectivity attributed to plasma is assumed to be five times higher than the levels demonstrated in whole blood from affected individuals.

- The infectivity associated with the leukocytes removed by the leukoreduction process is considered to represent the majority (50% to 90%) of the plasma-associated infectivity.

3. *Relative Efficiency of Transmission Routes*

It is well established that the route of infection significantly influences the infectious dose required to cause disease. Early studies on the 139A strain of mouse-adapted scrapie by Kimberlin and Walker (1988) and their subsequent review (Kimberlin, 1996) provided guideline values for the relative efficiency of infection compared to the intracerebral (IC) route. The proposed guideline values are:

- **Intravenous (IV):** 10 times less efficient than IC
- **Intraperitoneal (IP):** 100 times less efficient
- **Subcutaneous (SC):** 10,000 times less efficient
- **Intramuscular (IM):** 10,000 times less efficient
- **Oral/Intragastric:** 100,000 times less efficient

These values have been referenced in later studies (e.g., Prince et al., 2003; Schulz-Schaeffer et al., 2007), although additional data validating these factors across species remain limited. More recent work (Andreoletti et al., 2012) in a PG127S scrapie model in sheep showed that intravenous inoculation required approximately 1,000 ID_{50} (as determined by the IC route in transgenic mice expressing ovine PrP, tg338) to transmit disease, suggesting a 1,000-fold reduction in efficiency compared to the IC route in this model. Interestingly, Douet et al. (2014) observed that both sheep and tg338 models showed similar sensitivity to the IC route (e.g., titration of the same isolate by the intracerebral route in both models yielded equivalent results). In non-human primate studies (Brown et al., 1994), peripheral inoculation—specifically via IV—was markedly less efficient than IC inoculation, with some IV inoculations failing to produce disease even over extended observation periods.

Given these diverse results, an IC/IV ratio of 10 is used as a baseline for this risk assessment.

4. What Do We Mean by a "Negligible" Residual vCJD Risk?

Experimental evidence: there is no safe dose

Large-scale titration studies show that prion infectivity does **not** exhibit a threshold below which transmission is impossible.

Table 1. Large-scale titration studies demonstrating the absence of a safe-dose threshold for prion transmission

Model	Route	Lowest dose that still transmitted disease	Key message
Conventional C57BL/6 mouse (≈ 4 000 animals) – Fryer & McLean 2011	**Intracerebral (IC)**	10^{-2} ID_{50} / IC (≈ $10^{-2.3}$ infectious doses, ID)	Infection is still observed two logs below 1 ID_{50}; at very low doses the attack rate is *linear* with dose.
263K hamster – Diringer *et al.* 1998	**Oral**	Repeated gavage with < 1 ID_{50} per exposure produced high attack rates	Cumulative low-dose exposure is as hazardous as a single large dose.
BALB/c mouse – Jacquemot *et al.* 2005	**Intraperitoneal (IP)**	Weekly IP injections of < 10^{-1} ID_{50} for seven months → 90 % attack vs 0 % after one-off dose	Re-exposures < 10^{-1} ID_{50} accumulate efficiently.

These data justify treating any detectable prion level as potentially infectious; the practical question becomes *how far below* the demonstrably infectious range regulators require manufacturers to be.

Regulatory & risk-model context

Table 2. Benchmarks used by regulators and titration studies to define a "negligible" residual prion infectivity per dose

Source	Preferred metric	Position on "negligible risk"
DNV Consulting risk model for blood products (UK DoH, 2002)	*Lifetime* cumulative IV dose	≤ 0.012 IV ID_{50} (≈ 0.01 IC ID_{50}) considered "unlikely to be measurable".
French AFSSaPS expert group (Nov 2004 update)	Single parenteral dose	Classifies ≤ 0.02 ID_{50} as the "limit threshold of infectivity".
EMA/CHMP Guideline on plasma products & vCJD (CPMP/BWP/5136/03, 2004)	No numeric limit; step-wise clearance must be justified case by case.	States that log reductions < 1 log are not meaningful but leaves the acceptability judgement to MS authorities.
Low-dose titration (Fryer & McLean 2011)	IC dose–response	Reliable infection down to 10^{-1} ID_{50} confirms that a 10^{-2} ID_{50} ceiling maintains ≥ 100-fold safety margin.

Taken together, national risk assessments have converged on a **working benchmark of "≤ 10^2 ID_{50} (IC) per dose"** as a practical definition of negligible residual risk, even though the EMA guideline itself is non-numerical.

Converting to straight infectious doses (ID) using 1 ID_{50} ≈ 0.693 ID gives the value used in thisreport: 10^2 ID_{50}/IC *i.e* $10^{-2.16}$ ID/IC (1 ID50=0.693 ID)

Implications for the present risk assessment

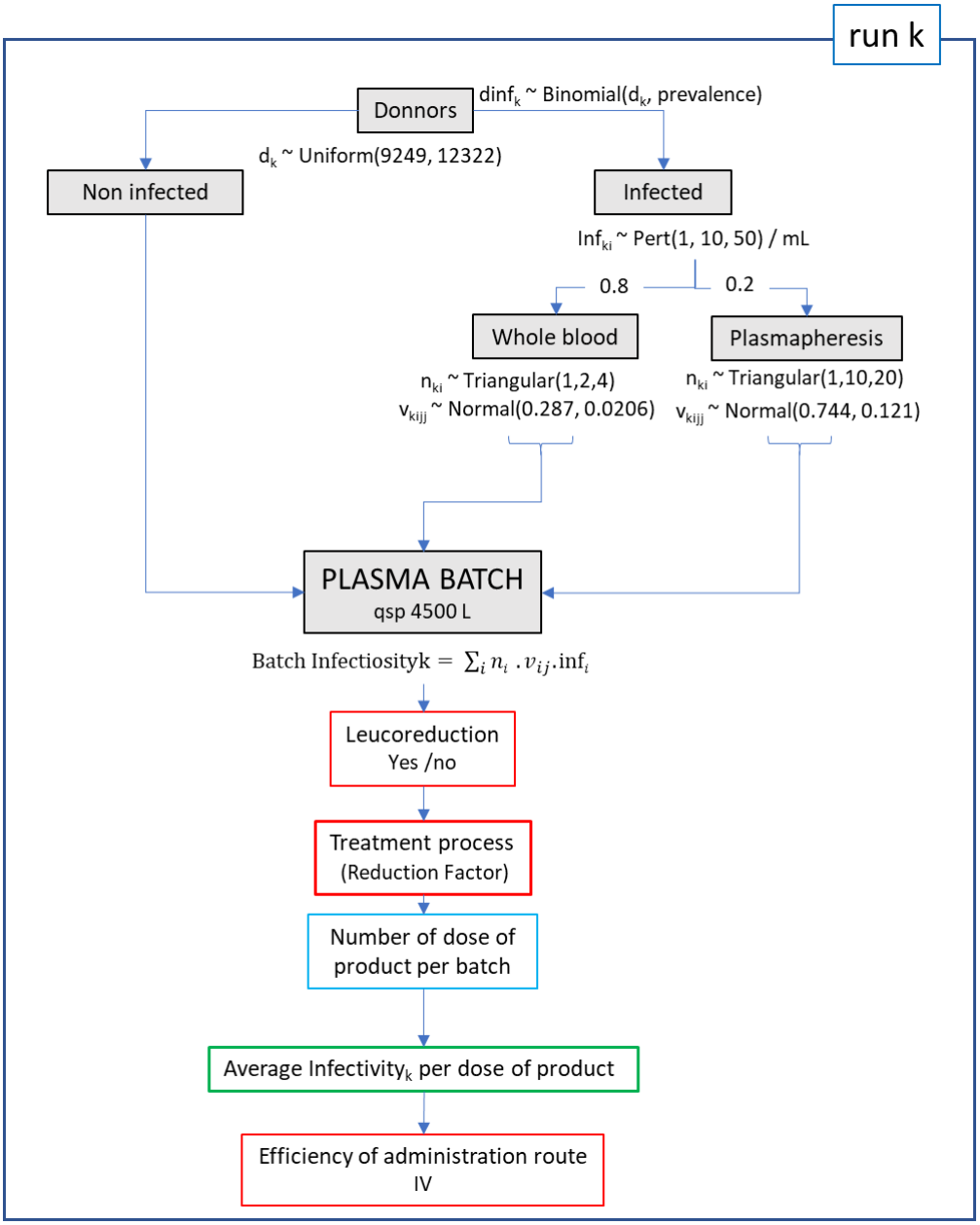
Trigger value. Throughout the modelling we flag any scenario that yields > $10^{2.1}$ ID per clinical dose (99.999 %-ile) as *non-negligible*.

Single vs. repeated dosing. Because low-dose exposures accumulate (Diringer 1998; Jacquemot 2005) the per-dose ceiling is applied **independently of treatment schedule**; products administered frequently must therefore achieve the same stringent per-dose clearance as those used acutely.

B) Model Structure and Methodology

1.Simulation of Production Batches

The diagram below illustrates the structure of the model:



2. Calculation of Residual Infectivity and Risk Probabilities

The table below summarizes the parameters used in the model (including the distribution types and associated values) and indicates whether these parameters were considered as worst-case assumptions to reflect uncertainties or as consensus scenarios.

Table 3: Key Parameters, Distributions, and Values Used in the Probabilistic vCJD Risk Model

Component	Description	Distribution	value	comment
Level Analysis	The model is applied individually to each plasma-derived product produced by LFB.			
Donor Contribution	- **Number of Donors**: Considers the total number of plasma donors contributing to a production batch- consider p - **Source Breakdown**: 80% of plasma comes from whole blood donations; 20% is obtained via plasmapheresis.	Uniform	min: 9249 max: 12322	As provided by LFB
Population Prevalence	Integrates the estimated prevalence of asymptomatic vCJD carriers within the French donor population, extrapolated from UK data and incidence ratios, to estimate the risk in the local context.	Binomial	B(1,0.8)	As provided by LFB
Infectivity Estimates	- **Blood Component Infectivity**: Considers the estimated infectivity levels associated with various blood components (e.g., whole blood, plasma, and leukocyte fractions). - **Leukoreduction Impact**: Factors in the reduction of infectivity in plasma units from asymptomatic vCJD donors when leukoreduction is applied.	Triangular	Triang(1,2,4) and Triang(1,10,20)	As provided by LFB
Transmission Efficiency	Models the relative efficacy of the intravenous (IV) route for transmitting prion diseases, contributing to the overall risk assessment.	Normal	N(0.287,0.0206) and N(0.744, 0.121)	As provided by LFB
Manufacturing Process Parameters	- **Prion Reduction Factor**: Incorporates validated reduction factors from manufacturing processes as demonstrated in regulatory-approved validation studies. - **Production Parameters**: Includes batch size and the number of individual doses produced per batch.	Fixed	1/20 000	Consensus scenario
Risk Calculation	Uses one million iterations of the model to simulate variability and uncertainty across parameters, thereby estimating the residual infectivity distribution per dose.	Binomial	B(d,p)	
Final Exposure Assessment	Calculates the maximum infectivity that could be present in a single dose, allowing comparison of two scenarios: with leukoreduction versus without leukoreduction, ultimately quantifying the exposure risk for recipients.	Pert	min: 1ID /mL mode: 10 ID/mL max : 50 ID/ mL	Worst case, considered fixed for an infected donor

C) Model outputs

For each plasma-derived product, the model is applied under multiple scenarios to assess the impact of leukoreduction and Prion reduction factors associated with manufacturing processes:

- Leukoreduction is applied using two selected values—reflecting uncertainties of the impact of leukoreduction on Plasma infectivity
- Reduction factors provided by manufacturing processes are either integrated or not in the simulation to assess their contribution to residual risk reduction.

For each of these scenarios, the model simulates one million independent production batches, thereby capturing the inherent variability in donor contributions, blood component infectivity, and manufacturing parameters.

Within each simulated batch, the model calculates the mean residual infectivity per dose based on the specific parameter inputs and the scenario conditions. Key percentiles—namely the 50th, 99th, 99.9th, 99.99th, and 99.999th—of these mean infectivity values are then computed across all iterations, providing a robust statistical profile of the residual infectivity distribution.

To further quantify the risk, for each simulated batch (denoted by k), the model calculates the probability that a single dose contains more than one infectious dose (ID). This probability is derived using a Poisson distribution, where the probability for batch k is given by:

$Pr_k(ID > 1) = 1 - \exp(-\mu_k)$,

where μ_k is the average infectivity per dose for that batch. After calculating this probability for each batch, the same sets of percentiles (50%, 99%, 99.9%, 99.99%, and 99.999%) are determined from the aggregated data.

Finally, the maximum infectivity observed in a dose over the one million simulations is reported. This value allows a direct comparison of the maximum exposure risk associated with a product under each scenario.

This comprehensive modelling approach enables a comparative risk assessment across multiple scenarios by highlighting differences in residual infectivity and the probability of exceeding a critical infectivity threshold. The results are a key component of the overall evaluation, helping to determine whether current plasma leukoreduction measures should remain in place or could potentially be suspended without significantly compromising recipient safety.

The table below reports both the maximum 99.999th percentile value (indicating that there is less than a 0.000 1% chance that any dose exceeds this level of infectivity) and the maximum infectivity observed in a single dose. These values are provided for each product, comparing scenarios in which no leukoreduction is applied to those in which leukoreduction is implemented—with either 50% efficacy or 90% removal of plasma infectivity—and where manufacturing process reduction factors are either applied or omitted.

These estimates are considered conservative, as they represent the maximum level of residual infectivity that could be present in a dose.

Table 4. Residual Infectivity per Single Dose (log_{10} ID/IC): Comparative Impact of Leukoreduction and Manufacturing Reduction Factors Across Plasma-Derived Products

	RF = 0							RF as demonstrated in validation studies					
	No leukoreduction.		Leukoreduction removal of 50% of plasma infectivity		Leukoreduction removal of 90% of plasma infectivity			No leukoreduction.		Leukoreduction removal of 50% of plasma infectivity		Leukoreduction removal of 90% of plasma infectivity	
Product	**99.999% percentile**	**Maximal value**	**99.999% percentile**	**Maximal value**	**99.999% percentile**	**Maximal value**		**99.999% percentile**	**Maximal value**	**99.999% percentile**	**Maximal value**	**99.999% percentile**	**Maximal value**
A	$10^{1,64}$	$10^{1,82}$	$10^{1,34}$	$10^{1,52}$	$10^{0,64}$	$10^{0,82}$		$10^{-4,66}$	$10^{-4,48}$	$10^{-4,95}$	$10^{-4,79}$	$10^{-5,66}$	$10^{-5,48}$
B	$10^{1,54}$	$10^{1,71}$	$10^{1,24}$	$10^{1,41}$	$10^{0,54}$	$10^{0,71}$		$10^{-5,96}$	$10^{-5,79}$	$10^{-6,26}$	$10^{-6,09}$	$10^{-6,96}$	$10^{-6,79}$
C	$10^{1,68}$	$10^{1,85}$	$10^{1,38}$	$10^{1,55}$	$10^{0,68}$	$10^{0,85}$		$10^{-8,32}$	$10^{-8,15}$	$10^{-8,62}$	$10^{-8,45}$	$10^{-9,32}$	$10^{-9,15}$
D	$10^{1,87}$	$10^{2,05}$	$10^{1,57}$	$10^{1,74}$	$10^{0,87}$	$10^{1,05}$		$10^{-11,03}$	$10^{-10,85}$	$10^{-11,33}$	$10^{-11,16}$	$10^{-12,03}$	$10^{-11,85}$
E	$10^{2,33}$	$10^{2,50}$	$10^{2,03}$	$10^{2,20}$	$10^{1,33}$	$10^{1,50}$		$10^{-4,37}$	$10^{-4,20}$	$10^{-4,67}$	$10^{-4,50}$	$10^{-5,37}$	$10^{-5,20}$
F	$10^{1,46}$	$10^{1,63}$	$10^{1,16}$	$10^{1,33}$	$10^{0,46}$	$10^{0,63}$		$10^{-7,94}$	$10^{-7,77}$	$10^{-8,24}$	$10^{8,07}$	$10^{-8,94}$	$10^{-8,77}$
G	$10^{1,23}$	$10^{1,40}$	$10^{0,92}$	$10^{1,10}$	$10^{0,23}$	$10^{0,40}$		$10^{-5,27}$	$10^{-5,10}$	$10^{-5,58}$	$10^{-5,40}$	$10^{-6,27}$	$10^{-6,10}$
H	$10^{2,53}$	$10^{2,70}$	$10^{2,23}$	$10^{2,40}$	$10^{1,53}$	$10^{1,70}$		$10^{-2,88}$	$10^{-2,70}$	$10^{-3,18}$	$10^{-3,00}$	$10^{-3,88}$	$10^{-3,70}$
I	$10^{0,23}$	$10^{0,40}$	$10^{-0,08}$	$10^{0,10}$	$10^{-0,77}$	$10^{-0,60}$		$10^{-6,27}$	$10^{-6,10}$	$10^{-6,58}$	$10^{-6,40}$	$10^{-7,27}$	$10^{-7,10}$
J	$10^{1,35}$	$10^{1,52}$	$10^{1,05}$	$10^{1,22}$	$10^{0,35}$	$10^{0,52}$		$10^{-3,15}$	$10^{-2,98}$	$10^{-3,45}$	$10^{-3,28}$	$10^{-4,15}$	$10^{-3,98}$
K	$10^{2,32}$	$10^{2,49}$	$10^{2,02}$	$10^{2,20}$	$10^{1,32}$	$10^{1,49}$		$10^{-3,78}$	$10^{-3,61}$	$10^{-4,08}$	$10^{-3,91}$	$10^{-4,78}$	$10^{-4,61}$
L	$10^{1,48}$	$10^{1,65}$	$10^{1,18}$	$10^{1,35}$	$10^{0,48}$	$10^{0,65}$		$10^{-9,42}$	$10^{-9,25}$	$10^{-9,72}$	$10^{-9,55}$	$10^{-10,42}$	$10^{-10,25}$
M	$10^{0,98}$	$10^{1,15}$	$10^{0,68}$	$10^{0,85}$	$10^{-0,02}$	$10^{0,15}$		$10^{-9,12}$	$10^{-8,95}$	$10^{-9,42}$	$10^{-9,25}$	$10^{-10,12}$	$10^{-9,95}$
N	$10^{2,38}$	$10^{2,56}$	$10^{2,08}$	$10^{2,26}$	$10^{1,38}$	$10^{1,56}$		$10^{-5,52}$	$10^{-5,34}$	$10^{-5,82}$	$10^{-5,64}$	$10^{-6,52}$	$10^{-6,34}$

For each plasma-derived product, the probabilistic model simulates one million independent production batches. Within each batch, the model calculates both the 99.999th percentile of residual infectivity—which corresponds to a probability of less than 0.0001% that a dose exceeds this value—and the maximum infectivity observed in a single dose. Various scenarios are presented that combine the application or omission of manufacturing process reduction factors (as validated by regulatory studies) with different leukoreduction efficacies (representing either 50% efficacy or 90% removal of plasma infectivity).

D) Discussion

In the **absence of any manufacturing reduction factor (RF)**, the simulations show that the residual infectivity in every plasma-derived product is well above the acceptance limit of $10^{2.1}$ ID per dose. Even after leukoreduction—whether assumed to remove 50 % or 90 % of plasma infectivity—the 99.999 th-percentile and maximum values remain two to four orders of magnitude higher than the threshold for products. Consequently, without a proven RF the vCJD transmission risk cannot be regarded as negligible, regardless of leukoreduction efficiency.

When the **validated RFs** are incorporated, residual infectivity falls dramatically across the board, with values up to 99.999 th-percentile values of $10^{11.3}$ IID_{50} per dose—essentially eliminating measurable risk.

Two products, H and J, warrant closer scrutiny. Although both lie below the $10^{-2.16}$ limit, they sit closer to it than the other products.

All LFB manufacturing schemes contain *un-credited* prion-clearance operations.

non-validated step	typical log_{10} reduction*	notes
Cryoprecipitation	≈ 1 log †	present in every process
Affinity or ion-exchange chromatography	≈ 2 – 5 logs ‡	present only in a subset of products

* published ranges; because these stages have not yet been formally validated, the gains were **not counted** in the primary risk model.† Cai 2000; Foster 2000; Vey 2002. ‡ Golker 1996; Blum 1986; Foster 1999; Grandgeorge 1997; Gawryl 1998.

If we conservatively add the corresponding log-credits to the two borderline products, their residual-risk metrics improve as follows:

product	extra log credit applied	original 99.999th %ile	adjusted 99.999th %ile	original max	adjusted max
H	+3 logs (1 log cryo + 2 logs IEX)	$10^{-2.88}$	$10^{-5.88}$	$10^{-2.70}$	$10^{-5.70}$
J	+1 log (cryo only)	$10^{-3.15}$	$10^{-4.15}$	$10^{-2.98}$	$10^{-3.98}$

After including these realistic—but still conservative—credits, **both H and Jf all well below the ≤$10^{-2.16}$ ID_{50} safety threshold**, providing an additional ≥100-fold margin beyond the validated steps alone.

In terms of risk-management implications, the following conclusions raised:

- **validated RFs are indispensable.** Without them, residual prion levels would exceed acceptable limits even with effective leukoreduction;
- **non-validated steps add further security**—particularly for products with borderline values—and their prion-clearance capacity should be formally quantified in future studies;

- given the updated calculations, **no product exceeds** the $10^{-2,16}$ ID per-dose threshold in any realistic use scenario, supporting the proposed suspension of plasma leukoreduction for LFB manufacturing.

Conclusion

Overall, none of the evaluated products exceed the maximal admissible residual infectivity of $10^{-2.16}$ ID per dose. In contrast, in the absence of the RF, all products exhibit residual infectivity levels that are unacceptably high, regardless of whether leukoreduction is performed.

These findings support the view that discontinuing leukoreduction of plasma collected in France and used by LFB does not compromise the safety level regarding the risk of vCJD transmission in product recipients.

However, the study strongly underscores the critical role of incorporating robust manufacturing RFs to reduce the risk of prion transmission from plasma-derived products.

Overall, these data provide a conservative basis for guiding future risk management and securitization strategies, reinforcing the importance of maintaining effective prion reduction methods in ensuring product safety.

Références:

AFSSaPS. *Avis du groupe d'experts – Risque vMCJ dans les médicaments dérivés du sang.* 18 Nov 2004.

Andreoletti O., Lacroux C., Simon S. et al. (2012). *Prion infectivity in blood and its cellular components after experimental scrapie infection in sheep.* PLoS Pathogens, 8(6), e1002782. Blum M., Schmäschke R., Löwer J. et al. (1986). *Partition of scrapie infectivity during fractionation of human plasma proteins by chromatography.* Vox Sanguinis, 50, 255-262.

Brown P., Rohwer R.G., Gajdusek D.C. et al. (1994). *Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion in a non-human-primate model.* Lancet, 343, 785-786.

Brown P., Cervenakova L., McShane L. et al. (1998). *Further studies of blood infectivity in spongiform encephalopathy.* Transfusion, 38, 810-816.

Cai K., Gierman T., Addison B. et al. (2000). *Removal of transmissible spongiform encephalopathy agent during cryoprecipitation of plasma.* Vox Sanguinis, 78, 35-45.

Cervenakova L., McKenzie C., Brown P. et al. (2003). *Leukocyte subpopulations as carriers of transmissible spongiform encephalopathy infectivity.* Transfusion, 43, 168-174.

DNV Consulting. *Risk Assessment of vCJD in Blood Products.* UK Dept. of Health; 2002. Douet J.Y., Lacroux C., Andriamandroso C. et al. (2014). *Infectivity in blood fractions from a clinical variant Creutzfeldt-Jakob disease case.* Emerging Infectious Diseases, 20, 1133-1141. Diringer H., Raddatz H., Vorberg I. (1998). *Cumulative oral exposure to low prion doses leads to scrapie in hamsters.* Journal of General Virology, 79, 609-612.

Foster P.R. (1999). *Partition of abnormal prion protein during the fractionation of human plasma.* Transfusion Medicine, 9, 3-14.

Foster P.R. (2000). *Impurity clearance during cryoprecipitation of plasma proteins.* Vox Sanguinis, 78, 21-27.

Fryer H.R., McLean A.R., Baylis M. et al. (2011). *Evidence for sub-infection-threshold transmissions of prion diseases in a large series of titration experiments.* PNAS, 108, 16318- 16323.

Gawryl M.S., Lathrop J.T., Yan Z. et al. (1998). *Removal of transmissible spongiform encephalopathy infectivity in the manufacture of plasma-derived products using ion-exchange chromatography.* Transfusion, 38, 916-923.

Golker C.F., Wollmer T., Hoppé U. et al. (1996). *High-capacity anion-exchange chromatography eliminates scrapie agent.* Biotechnology & Applied Biochemistry, 23, 65- 72.

Grandgeorge M., Villet D., Sinegre G. et al. (1997). *Chromatographic separation of plasma proteins and removal of prion infectivity.* Vox Sanguinis, 73, 203-209.

Gregori L., McCombie N., Palmer D. et al. (2004). *Effectiveness of leukoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from red-cell concentrates.* Transfusion, 44, 1724-1730.

Gregori L., Lambert B.C., Gurgel P.V. et al. (2006). *Reduction of transmissible spongiform encephalopathy infectivity from blood plasma by pathogen reduction technology.* Transfusion, 46, 1152-1161.

Holada K., Siméonova M., Mathiason C. et al. (2002). *Platelets can harbour prion infectivity*. British Journal of Haematology, 119, 1014-1020.

Jacquemot C., Cuche C., Dormont D. et al. (2005). *Cumulative effect of repeated low-dose peripheral exposure to prions.* Virology, 337, 233-241.

Kimberlin R.H., Walker C.A. (1988). *Pathogenesis of scrapie in mice after intracerebral or peripheral inoculation.* Journal of General Virology, 69, 1759-1770.

Kimberlin R.H. (1996). *Bovine spongiform encephalopathy: an appraisal of the current epidemic and future risks.* Trends in Microbiology, 4, 91-96.

Lacroux C., Simon S., Lugan S. et al. (2012). *Prion transmission by blood transfusion from sheep experimentally infected with scrapie and BSE.* Journal of General Virology, 93, 1620- 1625.

Lee D.C., Brown P., Cervenakova L. et al. (2001). *Effectiveness of plasma fractionation procedures in removing infectivity of transmissible spongiform encephalopathy agents.* Transfusion, 41, 448-454.

Mathiason C.K., Hays S.A., Powers J. et al. (2010). *Infectious prions in pre-clinical saliva and blood of deer with chronic wasting disease.* Science, 329, 1332-1335.

Prince E.J., Tamai Y., Lee Y.J. et al. (2003). *Oral susceptibility of mice to different bovine spongiform encephalopathy agent variants.* Emerging Infectious Diseases, 9, 416-418.

Salamat M.K.F. et al. (2021). *Quantitative analysis of prion infectivity in blood of BSE-infected sheep.* Transboundary and Emerging Diseases, 68, 2871-2882.

Schulz-Schaeffer W.J., Tschampa H.J., Kranefuss I. et al. (2007). *A prospective 12-year study of neurologic disease caused by prion infection in humans: safety implications for blood transfusion.* Blood, 109, 1130-1135.

Thomas M., Andréoletti O., Corbiere F. et al. (2025). *Longitudinal monitoring of prionemia in experimentally infected sheep.* Prion, 19, e2131111.

Vey M., Schäfer W., Neuenschwander S. et al. (2002). *Reduction of prion infectivity by cryoprecipitation and filtering during human plasma fractionation.* Transfusion, 42, 864-871.

Le 26 juin 2025

Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr