

Sommaire

1.	Introduction	5
2.	Rappel des recommandations du rapport antérieur 1994/1995	8
	2.1. Dans le domaine de l'hémovigilance	8
	2.2. Dans le domaine de la sécurité transfusionnelle	8
	2.3. Dans le domaine de la formation et de l'information	8
3.	L'Agence Française du Sang : état des lieux	10
	3.1 Organigramme	11
	3.2 Inspection des Etablissements de Transfusion Sanguine	13
4.	L'hémovigilance : 3 ans après la publication du décret	15
	4.1 Le réseau d'hémovigilance : état des lieux	15
	4.2 Gestion de l'alerte	18
	4.3 Bilan de la gestion et de l'analyse des FIT	19
	4.4 Etudes épidémiologiques	22
	4.5 Synthèse et recommandations	24
	4.6 Les bibliothèques donneurs de produits sanguins labiles	27
5.	Les risques transfusionnels immunologiques et infectieux	29
	5.1 Risques immunologiques	29
	5.2 Risques infectieux	30
6.	Les mesures de sécurité prises ou en cours d'exécution	40
	6.1 Déleucocytation systématique des PSL	40
	6.2 Exclusion des donneurs transfusés	43
	6.3 Albumine et bras placebo des essais randomisés	48
	6.4 Formation des médecins du don	49
7.	Pratique transfusionnelle et sécurité sanitaire	51
	7.1 Collecte de plasma anti-D	51
	7.2 Transfusion de plaquettes	52
8.	L'évolution de la transfusion sanguine	54
	8.1 Progrès dans les méthodes de conservation des cellules sanguines	54
	8.2 Sécurisation virale du plasma thérapeutique	54
	8.3 Réduction ou inactivation de la charge virale dans les produits cellulaires	55
	8.4 Les facteurs de croissance hématopoïétique	55
	8.5 Les substituts de plaquettes	56
	8.6 Obtention « d'hématies universelles »	56

8.7. Transfusion de plaquettes dont les antigènes HLA ont été « élus »	57
8.8. Le champ d'application des thérapies cellulaires	57
9. La transfusion sanguine dans la Communauté Européenne	58
10. Veille scientifique et sanitaire en transfusion sanguine	60
11. Synthèse du rapport - actions prioritaires	64
12. Conclusion	66

GLOSSAIRE

ADM	(Agence du médicament)
AFS	(Agence française du sang)
ANAES	(Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)
ANRS	(Agence nationale de recherche sur le SIDA)
AP-HP	(Assistance publique - hôpitaux de Paris)
AQ	(Assurance qualité)
CAL	(Concentrés appauvris en leucocytes)
CNH	(Centre national d'hémovigilance)
CPA	(Concentrés de plaquettes d'aphérèse)
CCPPRB	(Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale)
CSH	(cellules souches hématopoïétiques)
CSST	(Comité du suivi de la sécurité transfusionnelle)
DGS	(Direction générale de la santé)
DH	(Direction des hôpitaux)
DRASS	(Direction régionale des affaires sanitaires et sociales)
EFG	(Etablissement Français des Greffes)
ES	(Etablissement de soins)
ETS	(Etablissement de transfusion sanguine)
FIT	(Fiche incident transfusionnel)
GIFIT	(Gestion informatique des fiches d'incident transfusionnel)
GVH	(Reaction greffon contre l'hôte)
HHV8	(Herpes Human Virus 8)
HLA	(Human Leukocyte Antigen)
HTLV	(Human T Leukemia Virus)
IL	(Interleukine)
INTS	(Institut national de la transfusion sanguine)
LFB	(Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies)
OMS	(Organisation mondiale de la santé)
PCR	(Polymerase Chain Reaction)
PSL	(Produits sanguins labiles)
RNSP	(Réseau national de santé publique)
TPO	(Thrombopoïétine)
UV	(Unité de valeur)
VHB	(Virus hépatite B)
VHC	(Virus hépatite C)
VIH	(Virus de l'immunodéficience humaine)

1. Introduction

Pour élaborer ce rapport, le Comité a rencontré plusieurs responsables en charge de la sécurité transfusionnelle.

- Pour l'Agence Française du Sang (AFS)
 - le Président, Laurent Vachey,
 - le Directeur Général, Madame Agnès Jeannet,
 - le Directeur Médical et Scientifique, le Professeur Luc Douay,
 - le Président du Conseil Scientifique, le Professeur Marc Gentilini,
 - plusieurs services de l'AFS chargés des actions suivantes :
 - hémovigilance (Drs Joëlle Debeir, Catherine Frette, Sari Fari),
 - inspection (Françoise Chevrolle),
 - groupe sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles par le sang (Christine Saura).
- Pour le Comité National d'Hémovigilance (CNH)
 - le Professeur Roger Salamon,
 - le Professeur Rachid Salmi,
 - l'équipe du CNH
- Le Président de l'Université de Bordeaux II (Professeur Jacques Beylot)
- Pour l'Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS)
 - le Directeur chargé de la formation continue (Professeur Philippe Rouger).
- Pour la Direction Générale de la Santé
 - le Professeur Jean-François Girard,
 - le Docteur Anne-Marie Jullien, Madame Hélène Khodoss du bureau de la transfusion
- Pour le Secrétariat d'Etat chargé de la Santé
 - conseiller technique : le Docteur Florence Weber.

Le Comité a eu par ailleurs à sa disposition, les documents suivants :

- Rapport d'activité juillet 1995, juillet 1996 de l'AFS (publication 1997) ;
- Rapport sur l'activité de transfusion sanguine - cahier statistique 1996 - AFS ;
- Rapport d'activité 1996 de l'INTS ;
- Les bulletins de l'hémovigilance déjà publiés (avril 95, novembre 95, mars 96, juillet 96, avril 97) ;
- Les lettres de l'AFS (juillet 1996, décembre 1996, mars 1997, octobre 1997);
- Le rapport d'activité du CNH 1996, avec les protocoles d'étude EPICOS, BACTHEM, RECEPT, rapport sur l'analyse des Fiches d'Incident Transfusionnel 1995-1996 ;
- Les notes de synthèse du groupe AFS «Sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles par les PSL » ;
- les notes de synthèse du groupe AFS sur l'introduction des techniques de détection et d'amplification génique dans la qualification biologique des dons en France (AFS) ;
- la note de synthèse sur l'intérêt de la déleucocytation pour la sécurité microbiologique des produits sanguins (AFS) ;
- l'actualisation des contre-indications au don, à l'égard des risques possibles de transmission des encéphalopathies subaiguës spongiformes par les PSL (AFS) ;
- la mesure d'ajournement définitif du don, des receveurs de produits biologiques d'origine humaine non sécurisés (AFS) ;
- Différentes circulaires DGS AFS relatives à la sécurité transfusionnelle ;
- Rapports de la commission des communautés européennes : enquête sur les réglementations et pratiques en matière de transfusion dans les états membres, proposition de recommandations (17 novembre 1997) ;
- Recommandations pour la pratique clinique, indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles (ANAES) ;

- Synthèse des textes réglementaires concernant l'utilisation thérapeutique des transfusions de PSL (ANAES, novembre 1997) ;
- Note de l'AFS du 24 septembre 1997 relative à la mise en place des biothèques donneurs en transfusion sanguine ;
- « Les biothèques » : compte rendu de la réunion Fondation Marcel Mérieux, biothèque Internationale d'Annemasse et l'AFS, octobre 1996 - 106 pages, Publication Fondation Marcel Mérieux ;
- Note technique de l'AFS et du LFB sur l'approvisionnement en plasma anti-D (15 octobre 1997) ;
- Protocole de restimulation des donneurs de plasma anti-D (AFS/DGS, septembre 1997);
- Rapport de recherche « Recherche du risque viral, sécurité du don et réorganisations en transfusion sanguine, comparaison Angleterre. Belgique, France », Michel Setbon et coll (avril 1997) ;
- Bilan du réseau d'hémovigilance AFS (congrès de Bordeaux, 6-8 novembre 1997).

2. Rappel des recommandations du rapport antérieur 1994/1995

- actions prioritaires -

Le Comité a sélectionné parmi ses recommandations, les actions prioritaires suivantes :

2.1. Dans le domaine de l'hémovigilance :

- Renforcer la compétence en épidémiologie de la cellule hémovigilance de l'AFS ;
- Activer l'efficacité du réseau d'hémovigilance dans ses fonctions d'alerte ;
- Flécher de façon précise l'activité du CNH ;
- Vérifier régulièrement que les règles du dispositif de traçabilité soient rigoureusement appliquées ;
- Définir les objectifs et les modalités de mise en place d'une sérobiothèque.

2.2. Dans le domaine de la sécurité transfusionnelle :

- Une étude pilote de détection de l'hépatite C, par technique d'amplification génique mériterait d'être discutée ;
- Renforcer les mesures de prévention des accidents bactériens : contrôles bactériologiques systématiques des concentrés de plaquettes, étude pilote sur l'intérêt de la numération globulaire chez les donneurs de PSL, étude cas-témoin des mesures correctives immédiates en cas d'accident bactérien ;
- Selon les conclusions des différents groupes de travail, il n'existe pas de fait nouveau motivant la pratique systématique de l'Ag p24, au niveau des dons du sang ;
- Si aucune raison scientifique ne justifie un double test des anticorps anti-VIH, il faut cependant contraindre les ETS à n'utiliser que l'un des 3 tests les plus performants connus à l'heure actuelle : il faut de plus, instaurer, au niveau des ETS, un contrôle systématique de tout nouveau lot du kit utilisé, et revoir les conditions de contrôle des lots au niveau de l'Agence du Médicament ;
- Tout mettre en oeuvre (procédures, formation ciblée) pour aboutir à une réalisation **systématique** de la vérification ultime de la compatibilité ABO au lit du malade ;

- Compte tenu de l'intérêt incontestable de la déleucocytation des PSL, celle-ci devrait être systématique, afin qu'à terme, le PSL déleucocyté devienne un produit standard ;
- La transfusion autologue mérite d'être encouragée dans des indications bien précises, mais elle doit être encadrée par des bonnes pratiques (après la publication du précédent rapport 1994/1995), pour éviter les dérives et les excès (circulaire DGS/DH/AFS n° 97/57 du 31 janvier 1997, relative à la transfusion sanguine autologue en chirurgie).

2.3. Dans le domaine de la formation et de l'information :

- Mettre en oeuvre une formation en transfusion sanguine des personnels médicaux et paramédicaux des établissements de santé, et introduire dans le cursus des études médicales, un enseignement de la transfusion sanguine ;
- L'information pré-don doit encore être optimisée et surtout validée ;
- Renforcer la formation des médecins de collecte ;
- Renforcer l'encadrement médical et scientifique de la Direction Médicale de l'AFS.

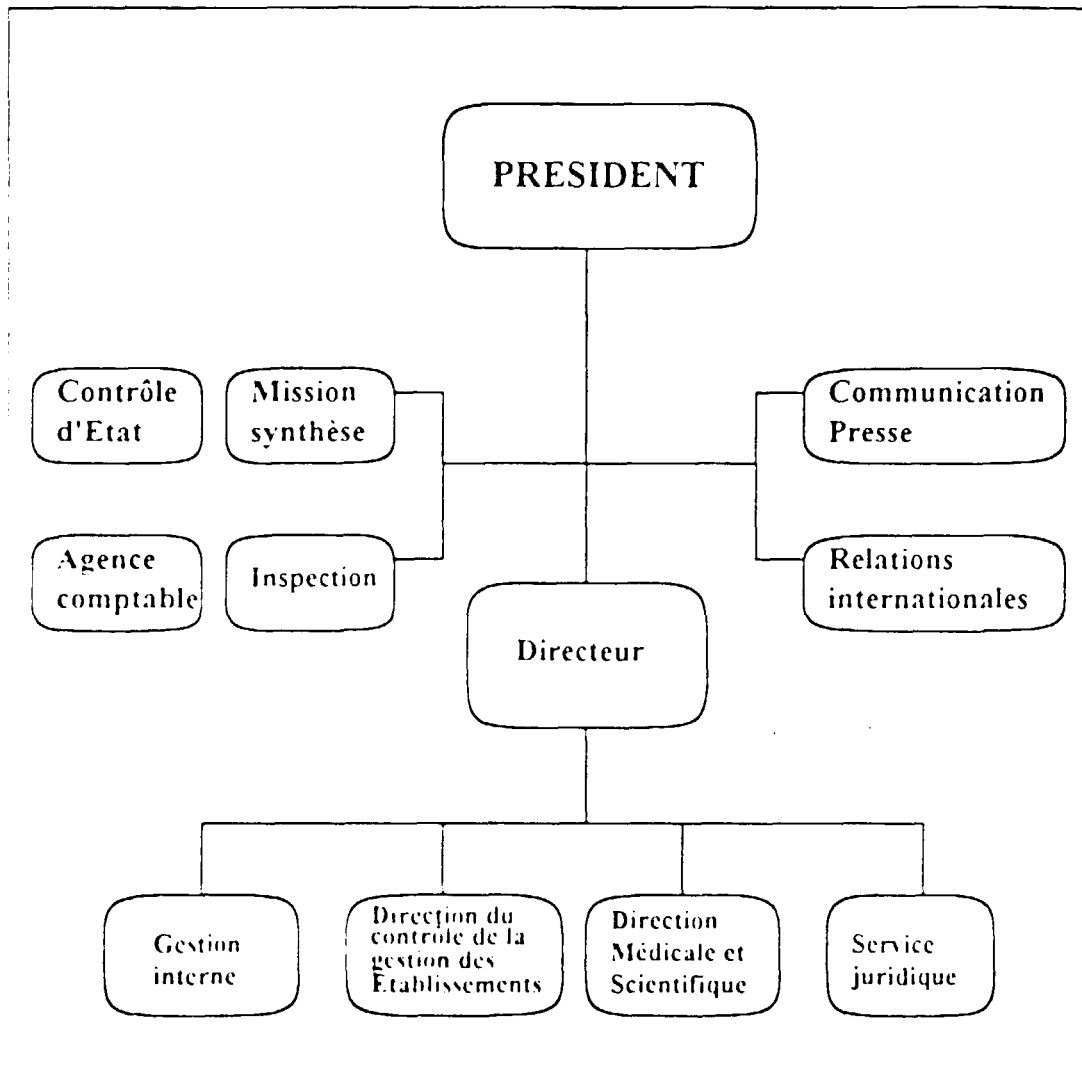
3. L'Agence Française du Sang

Au 1er septembre 1997, 85 personnes travaillent à l'AFS. Les différents services, au travers des organigrammes, sont présentés sur les pages suivantes.

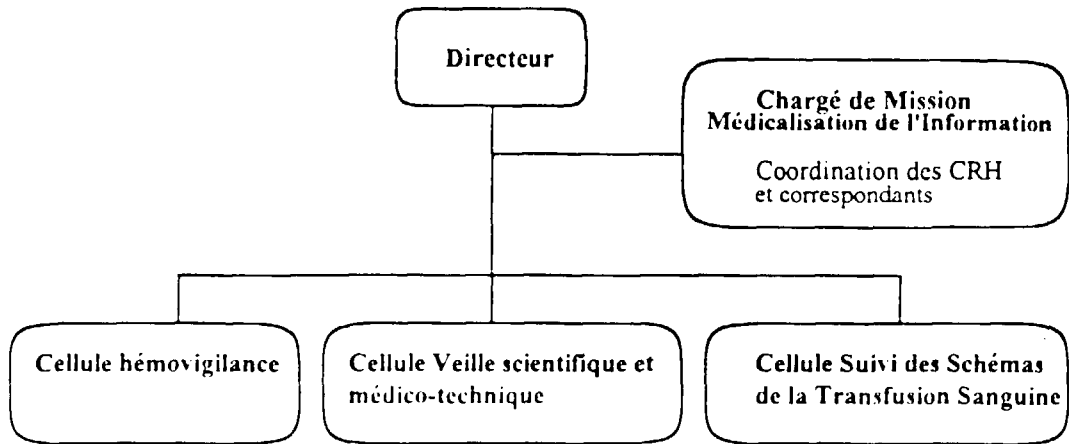
Deux rapports, présentés par l'AFS, ont été publiés :

- Rapport sur l'activité de transfusion sanguine (juillet 1995-juillet 1996) ;
- Cahier statistique 1996 («La Documentation française», 1997).

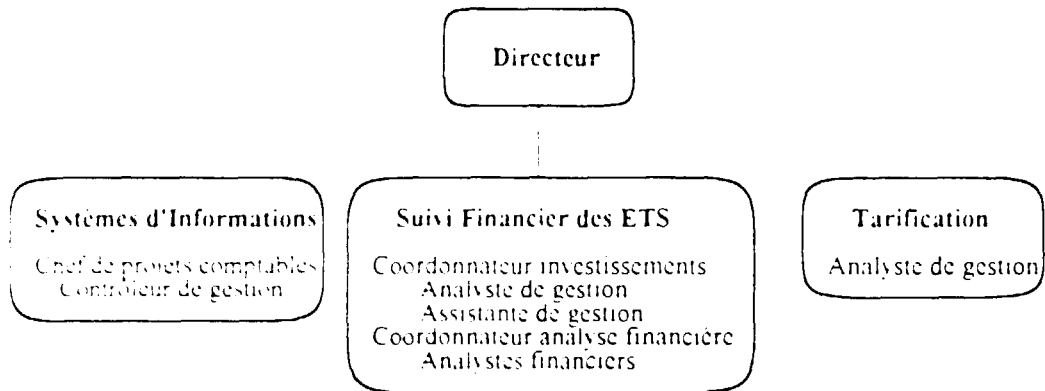
3.1. Organigramme au 1er septembre 1997



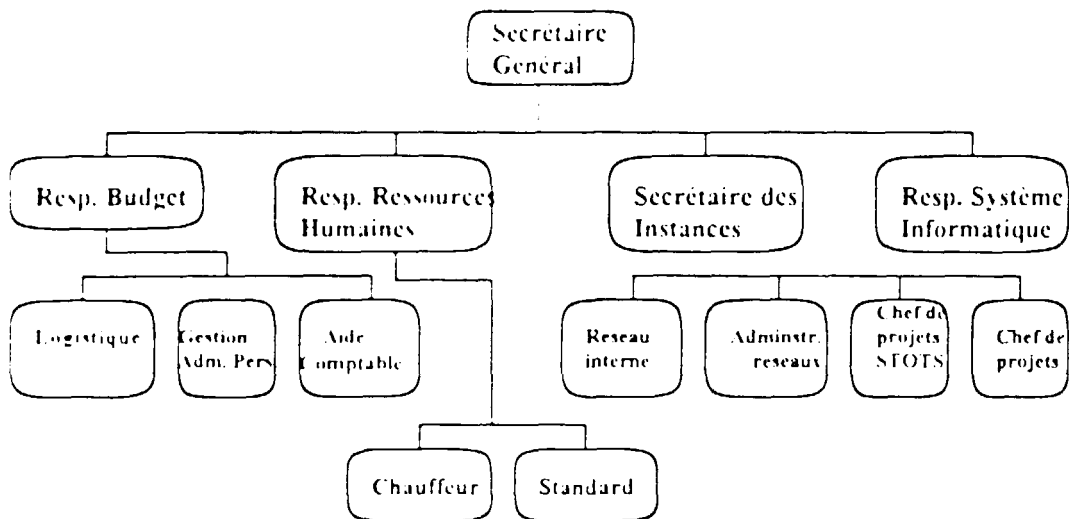
Direction Médicale et Scientifique



Direction du Contrôle de la Gestion des Etablissements



Secrétariat Général



3.2 L'inspection des ETS par l'AFS

L'équipe d'inspection se compose de 8 inspecteurs (un de plus depuis le dernier rapport du CSST), mais, comme l'avait recommandé le Comité dans son précédent rapport, 2 postes supplémentaires ont été budgétés en 1997 et sont en cours de recrutement.

Le premier tour d'inspection a été terminé en octobre 1997.

En théorie, chaque ETS devrait être inspecté tous les 2 ans (peut être tous les 3 ans pour les ETS ayant bénéficié d'un rapport d'inspection satisfaisant).

Certains sites ont été visités 3 à 4 fois (33 mises en demeure ont été adressées au Directeur sur les 105 inspections réalisées). Deux suspensions d'activité ont été prononcées en un an.

Bilan des inspections :

- Tous les ETS ont été contrôlés ;
 - Concernant la qualité des produits, les contrôles sont satisfaisants ;
 - L'hygiène des locaux et du personnel est en général insuffisante ;
 - Les procédures de décontamination de la peau des donneurs ne sont pas toujours respectées ;
 - Problème de fonctionnement et d'organisation ;
 - Seize rapports d'inspection ont souligné des dysfonctionnements de l'entretien médical, mais l'inspection est difficile, compte tenu de la confidentialité à respecter ;
- Le prélèvement de PSL est encore le chaînon dont le contrôle est encore insuffisant (cas exemplaire de La Rochelle est-il isolé ?)

Un ETS est susceptible de recevoir 4 types d'inspection :

- AFS : activités transfusionnelles dans son ensemble
- LFFB : activités de prélèvement de plasma pour fractionnement
- ADM : produits de thérapie cellulaire (en projet)
- EFG : banque de tissus.

Recommandations :

- 1. Regroupement des missions d'inspection des activités développées dans un ETS, au sein de la nouvelle Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ;**
- 2. En attendant la création de la nouvelle agence, une indépendance de l'inspection, sur le plan décisionnel, par rapport aux autres structures de direction de l'AFS (cette indépendance n'exclut pas un recours à des expertises par la Direction Médicale et Scientifique dans certains domaines médico-techniques) ;**
- 3. Un renforcement de l'équipe, par recrutement de deux inspecteurs supplémentaires.**

4. L'hémovigilance : trois ans après la publication du décret

4.1. Le réseau d'hémovigilance : état des lieux

4.1.1. Les intervenants : au niveau central, la cellule d'hémovigilance de l'AFS a été renforcée, comme cela avait été souhaité par l'actuel Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle. La cellule se compose maintenant de 6 membres :

- Un responsable à temps plein, ayant une bonne expérience de la transfusion sanguine, en fonction depuis septembre 1996, assistée :
 - d'un médecin temps plein, hématologue avec une bonne expérience du terrain,
 - d'un épidémiologiste temps plein,
 - d'un statisticien à temps partiel,
 - d'une secrétaire,
- Un médecin de Santé Publique, plus spécifiquement responsable du réseau des coordonnateurs.

Chargée de la gestion des alertes, de la transmission au Centre National d'Hémovigilance (CNH) du contenu informatisé des fiches d'incidents transfusionnels (FIT) en vue de leur exploitation épidémiologique en temps différé (données vérifiées, éventuellement corrigées et complétées), chargée de l'animation du réseau national, la cellule d'hémovigilance de l'AFS est la plaque tournante de l'hémovigilance

Outre la collaboration avec le Centre National d'Hémovigilance de Bordeaux et en accord avec lui, la cellule hémovigilance de l'AFS a reçu, en 1997, une assistance méthodologique de l'Unité INSERM 444 «Epidémiologie et sciences de l'information» (Paris Saint-Antoine, directeur Pr. J. J. Valleron), en particulier en vue de l'exploitation descriptive des FIT pour la période 1994- septembre 1997

Les coordonnateurs régionaux à la date de décembre 1997, 24 coordonnateurs régionaux, placés au sein des DRASS, avaient été mis en place. Une seule région (Auvergne) restait à pourvoir. Chargés de surveiller à l'échelon régional la qualité des données relatives aux incidents transfusionnels (exhaustivité et fiabilité) qui leur sont systématiquement adressées par les correspondants d'hémovigilance des ETS et des ES, quel que soit le grade de l'incident, responsables de l'animation régionale du réseau, les coordonnateurs s'avèrent être d'excellents

relais dans le réseau national d'hémovigilance, que renforcent une communication quotidienne avec l'Agence Française du Sang grâce à la messagerie nationale, des réunions de 48 heures tous les deux mois à l'Agence, une participation aux groupes de travail de l'Agence.

Il apparaît essentiel au Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle que cette mission d'hémovigilance, pour laquelle les coordonnateurs régionaux avaient été mandatés, soit bien préservée. Le Comité insiste en particulier sur la nécessaire indépendance, au sein des DRASS, des coordonnateurs.

Les correspondants hémovigilants des ETS et des ES

Ils sont responsables du recueil, à l'échelon local, d'une information la plus complète possible et de la rédaction des FIT systématiquement envoyées aux coordonnateurs régionaux, et la cellule d'hémovigilance de l'AFS dans les 48 heures qui suivent un accident grave (grade 2, 3, 4 et grade 1 s'il implique d'autres receveurs). Chargés également de la traçabilité, ils sont amenés à se prononcer sur l'origine de l'incident transfusionnel. Ils sont par ailleurs tenus d'assister aux nombreuses réunions réalisées à l'échelon local par le coordonnateur. Depuis septembre 1996, (installation du logiciel de saisie GIFIT dans les ETS) les correspondants des ETS doivent aussi prendre en charge l'informatisation des FIT, quelle qu'en soit la gravité, y compris les FIT des années antérieures (1994-1995).

Un rapport de l'AFS, en décembre 1997, fait état de plus de 1.800 correspondants en place dans les 2 000 établissements concernés, soit une couverture de 95 %. En fait, si le problème soulevé dans le précédent rapport du Comité, quant à l'absence de correspondants d'hémovigilance dans un nombre non négligeable d'établissements privés et de petits établissements, semble s'estomper peu à peu, il persiste une évidente hétérogénéité dans la présence de correspondants au niveau des régions et selon le statut privé ou public. Il appartient aux coordonnateurs régionaux d'intervenir activement, en particulier dans l'amélioration du réseau au niveau du privé. De plus, il semble exister un « turn over » non négligeable ce qui, à terme, est un risque évident de perte de qualité.

Au total, le réseau d'hémovigilance s'avère globalement correctement structuré, malgré la persistance d'hétérogénéités régionales. Les connaissances nécessaires à la gestion de l'alerte en hémovigilance semblent par ailleurs bien intégrées. Le Comité recommande

très vivement que cette cohérence de fonctionnement soit bien préservée dans le futur quelle que soit la nouvelle organisation des Agences de Sécurité Sanitaire. Le Comité souhaite également que l'impact du système soit évalué par un intervenant extérieur.

Le Centre National d'Hémovigilance (CNH)

Très spécifiquement chargé des activités de « surveillance épidémiologique » de l'hémovigilance, le CNH, au cours des années 1996-1997 et comme souhaité dans le précédent rapport, s'est centré sur quatre actions (développées plus loin) :

- L'analyse des FIT,
- Le suivi de la collecte (Etude EpiCos),
- L'utilisation des produits sanguins labiles (Etude RECePT,
- L'analyse des accidents bactériens (Etude BACTHEM).

Il n'intervient pas à proprement dit dans la gestion de l'alerte qui reste sous l'entière responsabilité de la cellule hémovigilance de l'AFS. Seuls les fichiers informatisés des FIT lui sont transmis pour analyse approfondie, en temps différé.

Le CNH développe des projets de recherche propres* (n=11), le plus souvent en collaboration et à la demande de certains ETS.

Le statut du CNH, voire sa mission au sein du réseau d'hémovigilance, restent encore posés.

Le CNH fonctionne depuis sa création par conventions annuelles entre l'AFS et l'Université de Bordeaux 2. Les dernières conventions, portant chacune sur des actions spécifiques, ont été signées entre mai et septembre 1996

Neuf personnes sont impliquées dans les activités du CNH, qu'elles soient mandatées ou non par l'AFS. Hormis 3 membres sur postes hospitalo-universitaires, rémunérés par l'Université de Bordeaux 2, le personnel du CNH est sous contrats à durée déterminée.

* Alternative à la transfusion homologue. Efficacité des procédures de prélèvements sur les contaminations bactériennes.

Imputabilité des incidents transfusionnels. Suivi des receveurs analyse de décision. Traçabilité effective des PSL dans les ES français. Evaluation d'un système de traçabilité régionale. Indications du dépistage en transfusion sanguine. Dépistage du VHC Groupe donneurs et Santé publique. Articulations avec les autres vigilances. Reproductibilité du contrôle ultime au lit du malade.

4.1.2. La Télématique : une Gestion Informatisée des Fiches d'Incidents Transfusionnels (GIFIT), quel qu'en soit le grade, a été mise en place. Il s'agit strictement d'une initiative de l'AFS. Le logiciel de saisie et de transmission des FIT, apparemment convivial, a été distribué en mars 1996 dans les 43 sites. Ce système de gestion des données en temps réel est opérationnel depuis septembre 1996. De fréquentes sessions de formation au travail de saisie ont été organisées par l'AFS. Le Comité souhaite qu'une évaluation de la qualité du travail de saisie soit rapidement disponible. Une nouvelle version (GIFIT2), avec de minimes modifications, est en cours d'élaboration.

Les données issues de GIFIT ne sont transmises au CNH que dans un second temps.

Le Comité de sécurité Transfusionnelle attire l'attention sur deux points :

- **La possibilité d'accès aux données informatisées, ainsi élargie aux correspondants des ETS, voire dans le futur aux correspondants des ES, et l'éventuelle exploitation à l'échelon loco-régional de ces données informatisées, doivent être extrêmement maîtrisées. Cet état de fait renvoie au problème plus général de la place et des limites de chacun des partenaires du réseau dans la responsabilité de l'analyse des FIT, qu'il importe de définir clairement de façon urgente ;**
- **L'informatisation des données doit permettre d'accélérer et d'amplifier le retour d'information (édition des accidents graves par exemple) vers l'ensemble des acteurs concernés, les correspondants des ES en particulier, qui reste relativement sommaire.**

4.2. Gestion de l'alerte

En 1997, 69 % des incidents étaient déclarés aux correspondants d'hémovigilance dans un délai de 2 jours ce qui, certes, montre une sensible amélioration de l'efficacité du réseau d'hémovigilance dans le processus de l'alerte mais ne répond pas encore totalement au délai souhaité (48 heures) : on note ainsi qu'11 % des incidents n'avaient été notifiés qu'au-delà de 8 jours, dont apparemment des incidents impliquant d'autres receveurs pour lesquels le délai moyen de notification est de 17 jours.

Le processus de transmission des données présente actuellement les caractéristiques suivantes:

- Il existe deux supports : la version "FIT papier" et la version "FIT informatisée";
- Dans sa version actuelle, la FIT ne fait pas de distinction entre les quelques éléments nécessaires à la gestion d'une situation d'alerte et ceux indispensables à l'évaluation épidémiologique et obligatoirement plus nombreux.

Après audition, le Comité de Sécurité Transfusionnelle recommande les points suivants : compte tenu de la mise en place de l'informatisation systématique en temps réel, cette double procédure de transmission n'est pas nécessaire. On devrait s'orienter vers une conservation de la FIT papier uniquement dans le processus d'alerte, et en faisant appel à une version simplifiée de la FIT. Le Comité suggère de revoir les critères de déclenchement de l'alerte.

4.3. Bilan de la gestion et de l'analyse des FIT

4.3.1. **La cellule hémovigilance de l'AFS** : la saisie informatique des FIT des années 1994-1995, et 1996 jusqu'à la mise en place de GIFIT, était faite par la cellule Hémovigilance de l'AFS avant transmission du fichier au CNH en vue de l'exploitation épidémiologique. Depuis la mise en place du logiciel de saisie GIFIT, la saisie est faite par les correspondants d'hémovigilance des ETS (qui de plus, ont ressaisi toutes les FIT depuis 1994, soit une double opération pour la majorité des FIT recensées). La cellule d'hémovigilance garde le contrôle et la gestion des FIT en tant que système d'alerte.

En date de juin 1997, 8 500 FIT avaient été saisies, provenant pour 93 % du secteur public et 7 % du secteur privé. A cette date, il restait environ 30 % de fiches à introduire. Un bilan de novembre 1997 fait état de 10 880 FIT analysables pour la période 1994 - 1er octobre 1997. Le nombre estimé de FIT à recevoir durant le dernier trimestre de 1997 était d'environ 1.100.

Ce nombre très élevé de notifications correspond en fait à des FIT de grade 1 dans 83 % des cas. La poursuite de la déclaration de ces incidents transfusionnels de gravité mineure se pose l'exploitation par le CNH des FIT de grade 1 (en cours de discussion) devrait permettre de répondre à cette question. On note (rapport sur l'activité de transfusion sanguine, 1997) que 91 FIT de gravité 2 (morbidité à long terme), concernant des sérologies positives

découvertes à posteriori avaient été adressées entre juillet 1995 et juin 1996, contre 32 dans la période juillet 1994-juin 1995, soit une nette prise de conscience de la nécessité de rechercher et notifier ces incidents retardés. Au 1er juillet 1997, seules les données 1994-1995 avaient été transmises au CNH pour l'exploitation épidémiologique.

La cellule d'hémovigilance de l'AFS a fait l'analyse descriptive cumulée des incidents notifiés de 1994 au 1er octobre 1997 (voir bilan ci-dessous) ainsi que l'analyse de 6.767 FIT sélectionnées en raison d'une imputabilité ≥ 2 et dont l'enquête était terminée. Le Comité regrette le caractère très statique de ces analyses qui n'apportent aucun élément d'évaluation du risque transfusionnel (incidence de chaque type d'accidents connus ou nouveau). Or, on dispose maintenant de données chiffrées sur un certain nombre d'activités transfusionnelles auxquelles pourraient être rapporté le nombre d'accidents notifiés et/ou imputés. Le Comité regrette également l'absence, du fait de la modalité des analyses (approche cumulée), de toutes données évolutives au cours de la période d'étude sur le nombre d'accidents enregistrés et leur incidences. Le Comité souligne enfin que l'analyse portant sur une sélection des FIT, réalisée à partir d'une base de données incomplète, n'est pas à l'abri d'une non représentativité des données diffusées.

4.3.2. Le CNH : en date du 11 juin 1996, le CNH avait reçu 348 FIT, correspondant aux seules notifications du 2ème semestre 1994 et des deux semestres de 1995, incidents immédiats ou retardés.

Le rapport sur l'analyse globale de ces trois premiers semestres de notification, pour les 309 incidents avec imputabilité et de grade 2-4, a été adressé à l'AFS le 24 février 1997. Ce rapport fait état d'une augmentation du nombre de notifications au cours de la période, que l'on peut interpréter comme étant très liée à une amélioration du taux de notification, notamment pour les incidents retardés (anticorps irréguliers et séroconversions, au nombre de 132) et d'un délai rapide de déclaration des incidents immédiats aux correspondants. Dans son rapport, le CNH souligne l'absence relativement fréquente du report informatique des éléments obtenus dans le suivi des enquêtes, notamment concernant le diagnostic final (14 % de diagnostics « inconnus » et 45 % d'« enquêtes en cours » à la date de l'analyse).

On peut, là également, regretter le caractère très peu informatif d'une approche qui reste essentiellement descriptive et ne répond donc que très partiellement à la finalité d'une

surveillance épidémiologique : l'évaluation de l'impact des mesures correctives recommandées.

Au cours du premier semestre 1997, la persistance d'un manque de coordination et de consensus entre l'AFS et le CNH au niveau de la responsabilité de l'analyse des FIT et de ses modalités (en temps réel versus en temps différé), la persistance du retard dans la transmission des données des FIT 1996, se sont traduits par l'absence de prise en charge de l'évaluation épidémiologique des fiches 1996 par le CNH (qui a donc été faite, dans un bilan descriptif global rapporté ci-après, par la cellule d'hémovigilance de l'AFS sous le contrôle de l'Unité INSERM 444) et par la prévision, par l'AFS, d'un appel d'offres pour l'exploitation de ces fiches 1996

4.3.3. Bilan descriptif cumulé (1994 - 1er Octobre 1997) des incidents d'origine transfusionnelle (données AFS) : on note un nombre régulièrement croissant de notifications entre 1994 (n = 436) et 1996 (n = 4.833), apparemment toutefois de même ordre de grandeur en 1996 et 1997. Plus de 85 % des incidents notifiés correspondaient à des incidents immédiats, 4,4 % à des incidents retardés et près de 11 % à des RAI+.

- Les incompatibilités ABO sont au nombre de 89 dont 71 % (63) sont d'origine CGR,
- les incidents d'origine VIH notifiés sont au nombre de 30. Seuls 4 sur les 18 incidents actuellement validés ont une imputabilité 3 ou 4 ;
- les incidents VHB notifiés sont au nombre de 55. Seuls 3 sur les 30 actuellement validés ont un niveau d'imputabilité 3 ou 4 ;
- les incidents VHC notifiés s'élèvent à 302. Seuls 14 sur les 104 actuellement valides ont un niveau d'imputabilité 3 ou 4 ;
- 79 décès ont été notifiés pour l'ensemble de la période : 53 (80 %) ont une imputabilité au moins égale à 1 et 27 (34 %) une imputabilité 3 ou 4. L'origine de ces 27 décès est
 - bactérienne dans 12 cas avec imputabilité 3 ou 4 ;
 - surcharge volémique dans 2 cas ;
 - incompatibilité immunologique dans 6 cas ;
 - autres causes 7 (dont une infection virale)

- les incidents bactériens notifiés sont au nombre de 675. Un grand nombre semble pouvoir être éliminés (d'où l'intérêt de l'enquête BACTEM)

4.3.4. Au total, malgré un très gros effort de rattrapage dans l'informatisation des FIT et dans la mise en place de sa gestion future, on constate un retard difficilement admissible dans l'évaluation épidémiologique des incidents transfusionnels et leur évolution, lié en partie à un important décalage dans la transmission des données au CNH. Pour 1996, seule est disponible une description par l'AFS des diagnostics étiologiques notifiés du 1er janvier 1996 au 30 septembre 1996 (bulletin d'hémovigilance d'avril 1997). On regrette que la description réalisée par l'AFS des incidents notifiés entre 1994 et le 17 octobre 1997 soit une analyse cumulée sans approche évolutive, sans évaluation des risques transfusionnels. Cette situation reflète la persistance d'une cohésion imparfaite entre l'AFS et le CNH sur le sujet. On peut s'étonner également de l'opportunité d'avoir préconisé une ressaisie informatique des FIT par les correspondants d'hémovigilance des ETS pour les années 1994-96 (ces FIT étant déjà informatisées par la cellule hémovigilance de l'AFS) ce qui, de plus, peut être la source de divergences dans les données publiées. L'intérêt de poursuivre la déclaration des incidents transfusionnels de gravité 1 doit être rapidement évalué.

4.4. Etudes épidémiologiques

Le CNH a mené les 3 études suivantes

- Etude sur la qualité de la collecte (EPICoS) ;
- Etude des accidents bactériens (Bacthem). Proportion non négligeable de fausses alertes ;
- Etude sur les receveurs (RECePT)

4.4.1. Etude EPICoS : il s'agissait de décrire les caractéristiques des volontaires au don de sang et de caractériser les collectes de sang afin d'en améliorer la qualité. La méthodologie a été celle d'une étude transversale sur un échantillon représentatif de volontaires au don en France métropolitaine (le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 60 000), déterminé à partir d'un sondage en grappe stratifié avec allocation proportionnelle. Une convention avait été signée en avril 1996. Les premières inclusions ont débuté le 15 septembre 1996. Le recueil

des données, portant sur un total de 64.092 volontaires au don (à visée homologue) recensés dans les 12 sites retenus par le tirage au sort, était terminé le 31 décembre 1996. Un rapport préliminaire a été présenté au groupe de travail (AFS, DGS, INTS, RNSP, ETS). Le rapport final, transmis en juillet 1997, a été suivi d'une version corrigée en décembre 1997.

Ce rapport descriptif (% d'exclusions cliniques -10,8 % - leurs causes, d'interruptions de don -0,3%-, de dons détruits -5,0 % et leur causes), s'il n'a pas apporté d'informations réellement nouvelles et originales, a permis d'apporter une connaissance quantitative précise. Il devrait déboucher sur une approche proprement préventive intégrant notamment des éléments non pris en compte, tels l'environnement de la collecte.

4.4.2. Etude BACTHEM : basée sur le principe d'une étude cas-témoins, l'objectif principal est de déterminer l'existence de facteurs de risque (groupe de receveurs à risque et circonstances favorisantes) dans la survenue d'incidents liés à une contamination bactériennes des PSL.

L'étude est réalisée par le CNH en collaboration avec la cellule hémovigilance de l'AFS et l'ensemble du réseau d'hémovigilance. La convention a été signée le 17 juin 1996.

L'enquête effectuée à l'échelon national, a débuté le 17 novembre 1996, après une courte phase de pré-enquête. Le nombre de sujets à inclure a été fixé à 120 cas et 280 témoins (même date de distribution, même établissement). A la date du 8 juillet 1997, soit après 8 mois d'étude, 54 suspicions signalées avaient été explorées, et après investigations locales par un médecin épidémiologiste en étroite collaboration avec les acteurs locaux, seuls 14 cas (7 certains et 7 probables) avaient été inclus, soit un nombre d'incidents bactériens très inférieur à celui estimé et également très inférieur au nombre suspecté comme tel. Le bilan du 17 décembre 1997 fait état de 20 cas et 40 témoins (et 95 suspicions de contamination). Il est clair que les délais de réalisation fixés par la convention entre l'AFS et le CNH (1 an) ne pourront être respectés. Une analyse est cependant prévue lorsque 80 cas et 160 témoins auront été inclus.

Le Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle insiste sur la pertinence de cette étude, tant au niveau scientifique que sur un plan didactique, puisqu'elle implique la participation des acteurs du réseau d'hémovigilance dans une recherche appliquée. Les difficultés de réalisation rencontrées ne sauraient être un obstacle à sa complète réalisation.

4.4.3. Etude RECePT : l'objectif est de décrire les caractéristiques des patients transfusés en France Métropolitaine et de caractériser les situations transfusionnelles. Le protocole est celui d'une étude prospective sur échantillon représentatif de receveurs (sondage aléatoire stratifié des ETS puis des ES, selon leur densités respectives de distribution ou de consommation; fraction de sondage: 1/200 au total), échelonné sur une année civile. Il a été prévu de faire porter l'étude sur 2.500 receveurs (soit environ 1.000 actes transfusionnels). Les questionnaires sont remplis par les correspondants d'hémovigilance. Cette étude avait été précédée d'une étude pilote de faisabilité sur 5 sites (étude ReProLab menée en novembre 1995) centrée sur les caractéristiques et le devenir des receveurs de PSL. Le rapport final avait été diffusé en novembre 1996.

En date du 8 Juillet 1997, le recueil des données dans les 87 ES sélectionnés dans les 6 ETS « faibles distributeurs» tirés au sort, était terminé, celui effectué dans les 77 ES sélectionnés dans les 5 ETS étiquetés « moyens distributeurs» était en cours et celui à effectuer dans les 78 ES selectionnés dans les 6 ETS «forts distributeurs » tirés au sort était simplement programmé. Le recueil final des données est prévu pour fin décembre 1997.

Il s'agit d'une étude importante en terme de sécurité transfusionnelle puisqu'elle va permettre de disposer de données fiables sur la population exposée et donc d'établir des risques transfusionnels. Difficile à gérer sur le plan épidémiologique, ce type d'enquête nécessite, par excellence, la compétence du CNH.

4.5. Synthèse et recommandations

Concernant le système d'alerte, comme souligné dans le précédent rapport, le réseau national d'hémovigilance repose sur un schéma théorique d'organisation très satisfaisant. Le Comité constate que dans sa mission d'«alerte», il a actuellement acquis un bon niveau de fonctionnement, notamment dans l'enregistrement des effets survenant à distance. Le renforcement de la cellule d'hémovigilance de l'AFS, une meilleure couverture des ES par la présence progressive de correspondants d'hémovigilance, bien que persistent encore d'évidentes insuffisances dans le secteur privé, l'amélioration des actions de formation et de coordination des acteurs à l'échelon régional (sous la responsabilité des coordonnateurs) et national (réunions régulières des coordinateurs à l'AFS), sont des éléments très positifs dans ce processus d'alerte.

Le Comité recommande très vivement que cette cohérence de fonctionnement soit bien préservée dans le futur.

L'apparent « turn over » non négligeable des correspondants d'hémovigilance des ETS et des ES doit être sérieusement et rapidement solutionné.

Afin d'alléger un système de notification qui s'avère lourd, il conviendrait d'envisager une version simplifiée de la FIT papier en tant qu'élément initial du déclenchement des interventions sur le terrain

L'opportunité de déclaration des incidents de grade 1 doit être sérieusement évaluée. Plus généralement, il conviendrait de revoir les critères de définition de l'alerte.

La mission d'hémovigilance des coordonnateurs régionaux **et leur indépendance**, telle qu'elle avait été définie initialement, doit être bien préservée.

Concernant la surveillance épidémiologique des incidents notifiés :

- L'exploitation des FIT n'est pas satisfaisante. Le retard enregistré à la transmission des données au CNH n'est pas résolue, créant la persistance d'une situation conflictuelle sur le sujet entre l'AFS et le CNH ;
- L'opportunité d'enregistrer et d'informatiser les incidents de grade 1 doit être reconsidérée. Pour ce faire, l'analyse approfondie de ces incidents par le CNH doit être entreprise
- La possibilité d'accès aux données informatisées par les correspondants des ETS, voire dans le futur aux correspondants des ES et l'éventuelle exploitation à l'échelon loco-régional des données informatisées, tout comme la création de groupes spécifiques de travail sur des études relatives à L'hémovigilance (ex. Groupe receveurs de la Société française de transfusion sanguine), doivent être absolument maîtrisées. Il importe de définir clairement la place et les limites de chacun des partenaires du réseau, en particulier celle du CNH, dans la responsabilité de l'analyse épidémiologique des FIT. Le Comité avait déjà souligné ce problème d'attribution et de respect de la responsabilité de chacun des acteurs du réseau. Il insiste sur la nécessité d'une compétence épidémiologique spécifique et se déclare très soucieux du maintien de l'excellence de qualité des

informations diffusées et surtout de l'éventualité d'une dispersion des responsabilités ;

- Le CNH s'est centré sur trois actions qui avaient été considérées comme prioritaires par l'actuel Comité. Elles ont été élaborées à partir de protocoles rigoureux et le déroulement de chacune de ces actions nécessite une parfaite maîtrise des investigations. Des contraintes ou obstacles de réalisation, non prévus, freine l'état d'avancement de certains travaux par rapport au calendrier fixé (enquête BACTHEM plus particulièrement), ce qui ne saurait nullement remettre en question la poursuite des études encore en cours.

Concernant la gestion de l'information :

Outre les remarques exprimées ci-dessus, le Comité souligne l'opportunité de la mise en place de l'informatisation en temps réel des FIT (GIFIT) pour accélérer et amplifier le retour d'information vers l'ensemble des acteurs concernés, correspondants des ES en particulier.

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS

- **Préserver dans le futur la cohérence actuellement observée dans le fonctionnement du réseau d'hémovigilance ;**
- **Envisager une version simplifiée de la FIT papier en tant qu'élément initial du déclenchement des interventions sur le terrain (processus d'alerte)**
- **Evaluer l'opportunité de déclaration des incidents de grade 1. Revoir les critères de déclenchement de l'alerte ;**
- **Bien préserver la mission d'hémovigilance et l'indépendance des coordonnateurs régionaux, telle qu'elle avait été définie initialement ;**
- **Se garder d'une dispersion des responsabilités dans l'analyse des FIT**
- **Poursuivre l'intégration des différents acteurs loco-régionaux du réseau d'hémovigilance dans les activités de recherches épidémiologiques à visée évaluative qui doivent être poursuivies ;**
- **Améliorer l'information et sa diffusion.**

4.6. Les biothèques donneurs de produits sanguins labiles

L'AFS a fixé comme un des objectifs prioritaires 97/98, la mise en place d'une politique coordonnée pour le développement des biothèques (sérum et cellules), afin de disposer «d'archives biologiques», relatives aux dons de produits cellulaires ou plasmatiques.

Sur le plan technique, la démarche de l'AFS a conduit à une étude de faisabilité, à évaluer les solutions techniques et à proposer une organisation territoriale permettant d'optimiser le dispositif des biothèques transfusionnelles. D'un point de vue médico-technique, seule la conservation en azote liquide (- 196° C) assure une conservation de qualité des échantillons à long terme. S'agissant du contenant, la paillette est préférable au cryotube, pour des raisons de traçabilité, de sécurité de conditionnement et de capacité de stockage bien supérieure.

Un projet de directive technique de l'AFS relative aux conditions de conservation, aux fins d'analyses ultérieures, d'échantillons biologiques prélevés sur le don de sang, prise en application de l'article R-666-12-11, du code de la santé publique, a été adressé à tous les directeurs d'ETS le 23 septembre dernier. L'AFS demande à l'ensemble des ETS d'organiser la conservation des échantillons. La directive technique reprend les principes généraux (protection de la confidentialité, durée de la conservation égale à 5 ans), l'organisation d'un partenariat entre plusieurs ETS disposant d'une biothèque commune, les conditions techniques à respecter (prélèvement, conditionnement, conservation). La présente directive devrait être mise en oeuvre, au plus tard, le 1er janvier 1999.

Les ETS auront la possibilité d'adresser à l'AFS un dossier d'investissement pour un projet de biothèque régionale ou inter-régionale (pour un nombre de prélèvements de 100 à 150.000 par an), comprenant un cahier des charges, une organisation entre les partenaires concernés, une évaluation et un coût prévisionnel

Le Comité considère le projet « biothèque » comme prioritaire, compte tenu des modes de conservation très disparates des échantillons biologiques d'un ETS à l'autre. Une centralisation des échantillons biologiques à l'échelon régional, voire inter-régional devra disposer d'une informatique commune entre les partenaires pour faciliter le suivi des échantillons à long terme.

Les règles et les procédures d'accès à la biothèque et d'utilisation des échantillons doivent être définis par le Conseil Scientifique de l'AFS.

Dans le contexte du prochain schéma territorial d'organisation de la transfusion sanguine, le Comité considère que la mise en oeuvre d'un réseau des biothèques doit s'intégrer dans un programme ambitieux de surveillance des maladies émergentes et autres maladies transmissibles à l'échelon national, voire européenne, en relation étroite avec les outils de vigilance sanitaire.

5. Risques transfusionnels immunologiques et infectieux (96-97)

5.1. Les risques immunologiques

Parmi les 79 décès notifiés depuis la mise en place de l'hémovigilance, 53 ont une imputabilité possible (grade 1 à 4) à la transfusion. Les accidents immunologiques sont responsables de 9 de ces 53 décès (17 %).

5.1.1 Les incompatibilités ABO

Entre 1994 et le 1er octobre 1997, sur les 11.217 FIT enregistrées, 89 accidents ABO ont été répertoriés, considérés comme graves dans 37 % des cas avec 4 décès notifiés. Il faut noter que dans 23 % des cas ces incidents ABO n'ont eu aucune conséquence clinique. Parmi ces 89 accidents, 63 (71 %) sont dus à des concentrés de globules rouges. Les incidents dus aux concentrés plaquettaires (21 soit 24 %) sont plus difficilement analysables. A l'origine de ces 63 accidents, les ETS sont en cause dans 15 cas (24 %) par défaillance des contrôles de documents, voire une erreur de groupage. L'origine de ces accidents se situe donc essentiellement au niveau de l'établissement de soins par contrôles défectueux de la concordance entre le produit et le patient au niveau des différentes étapes de validation. Dans tous ces cas le contrôle pré-transfusionnel ultime a été en défaut.

Enfin, il faut noter que les transfusions autologues ne sont pas à l'abri d'incidents immunologiques. Parmi les 169 FIT notifiées dans le cadre de transfusions autologues, 5 concernaient des incompatibilités ABO

5.1.2 Les incompatibilités non ABO

Parmi les incompatibilités immunologiques non ABO, dans 20 % des cas, il s'agit d'anticorps anti-rhésus, anti-Kidd et anti-Duffy. Parmi les 4 décès répertoriés, 3 étaient dus à des anticorps anti-jka, anti-jkb et anti-kell.

Il faut retenir la fréquence des problèmes liés au système HLA et plaquettaire qui représente 67 % (689) des 1.017 incidents transfusionnels immédiats notifiés.

Synthèse 1996/1997 : en 1996, 32 accidents par incompatibilité ABO ont été répertoriés et en 1997, 31 accidents. Selon les données parvenues à l'AFS, aucun décès n'est à déplorer. Dans les autres systèmes immunologiques érythrocytaires, 42 accidents sont survenus en 1996 (dont

23 dans le système Rhésus, 13 dans le système Kell, dont 1 mortel) et 31 en 1997 (dont 14 dans le système Rhésus et 2 dans le système Kell).

5.1.3 Les agglutinines irrégulières

La notification d'anticorps irréguliers, apparaissant dans les semaines qui suivent la transfusion sanguine, représente 93% (971 FIT sur un total de 1036) des incidents retardés.

En conclusion

La fréquence des accidents ABO n'a pas diminué en 1996/1997 par rapport aux années précédentes, même si aucun décès n'est à signaler au cours de cette période. L'absence d'évolution mortelle dans le cadre des incompatibilités ABO peut être liée à une meilleure prise en charge des patients dès les premiers signes cliniques d'incompatibilité ; il peut s'agir aussi d'une diminution de la prescription des transfusions ; de plus, effectuées chez des malades en blocs opératoires, elles ne seraient pas reconnues comme spécifiquement responsables des décès. Il n'en reste pas moins que les accidents ABO relèvent toujours d'un dysfonctionnement logistique majeur et que toutes les mesures doivent être prises pour le corriger.

Le Comité recommande que l'appel d'offres lancé auprès des sociétés privées pour la réalisation d'un kit de contrôle ultime au lit du malade, soit suivi rapidement d'effet. Il rappelle que dans le rapport précédent, il avait été stipulé que tout devait être mis en oeuvre (procédure et formation) pour aboutir à une réalisation systématique de la vérification ultime de la compatibilité ABO au lit du malade.

5.2. Les risques infectieux

5.2.1. Bactéries

Parmi les 79 décès notifiés depuis le début de l'hémovigilance, 17 (21 %) sont attribués à des infections bactériennes. Si l'on considère la part des contaminations bactériennes dans les 53 décès dont l'imputabilité à la transfusion est au moins égale à 1, elle est de 32 %. Les accidents bactériens représentent donc la première cause de décès par accidents liés à la transfusion sanguine.

Sur les 10.880 FIT enregistrées et analysées depuis 1994, 675 incidents sont rapportés à une infection bactérienne. L'étiologie bactérienne de ces incidents est particulièrement difficile à

établir et nécessite des investigations bactériologiques rigoureuses qui ne sont pas toujours réalisées. En fait, après enquête, il s'avère que parmi les FIT notifiant des accidents bactériens, seules 20 à 30 % d'entre elles sont finalement retenues comme de possibles infections bactériennes liées à la transfusion.

Décès : imputabilité 3-4 (selon les données disponibles)

1994	5
1995	4
1996	3
1997	5

Les germes les plus souvent incriminés sont des Cocci gram+ (51 %) et des bacilles gram- (28 %).

Il faut noter que malgré les recommandations de septembre 1996 concernant l'hygiène et la désinfection cutanée lors du prélèvement du donneur, les incidents bactériens se sont poursuivis en 1997. Il est certain qu'il existe une meilleure déclaration des suspicions d'incidents bactériens, mais les enquêtes bactériologiques ne sont pas toujours correctement effectuées.

Les recommandations que le Comité avaient émises en 1994/1995 comportaient :

- Contrôles bactériologiques sur les lots de plaquettes : les outils ne sont pas encore valides et quelques études sont en cours ;
- Etude pilote sur la pertinence d'une NFS chez tous les donneurs avec exclusion du don quand le chiffre de leucocytes est supérieur à 12.000/mm³ : elle est en cours dans quelques sites.

Recommandations

- **Validation des outils bactériologiques permettant un contrôle des lots de plaquettes puis application de ces outils ;**
- **Evaluation de l'intérêt de l'élimination systématique des dix premiers ml du don du sang ;**
- **Analyse de l'étude pilote d'une prise de température systématique des donneurs au niveau des tympans ;**

- **Elaboration d'un document détaillé sur les examens biologiques à réaliser en cas de suspicion de contamination bactérienne ;**
- **La gravité des contaminations bactériennes, qui représentent la cause majeure des décès liés à la transfusion, justifie de façon incontournable la poursuite de l'étude BACTHEM.**

5.2.2. Virus

Saisine du CSST septembre 1997 (annexe 1)

L'avis du CSST a été sollicité en septembre 1997 sur la proposition de l'AFS de supprimer la pratique obligatoire d'un deuxième test de dépistage pour les dons du sang présentant une réactivité initiale non répétable (positif puis négatif, négatif) avec un premier test de détection des anticorps anti-VIH, anti-VHC ou de l'antigène HBs.

Le comité a recommandé que l'utilisation d'un deuxième réactif (de même qualité) devait être poursuivie et que les dons du sang présentant de telles réactivités ne soient pas réintroduits dans le circuit transfusionnel.

En effet, la proposition de l'AFS reposait sur une étude rétrospective, dont les résultats incomplets ne permettaient pas de conclure.

Le comité a suggéré qu'il soit rappelé aux ETS que la sérothèque est obligatoire et que les échantillons posant des problèmes diagnostiques doivent être congelés à -80° C dans les 4 à 6 heures qui suivent le prélèvement, ceci pour permettre des études de biologie moléculaire ultérieures.

Enfin, le Comité a recommandé qu'une étude prospective soit entreprise avec analyse parallèle de ces échantillons par un deuxième réactif mais aussi par des techniques de biologie moléculaire

Transmission des VIH, VHB, VHC (rapport AFS Bordeaux)

Il faut rappeler que la sécurité d'un dérivé du sang doit s'évaluer dans sa globalité, c'est-à-dire en tenant compte de la qualité de la sélection des donneurs, de celle de la qualification biologique du don, enfin de la maîtrise du procédé de fractionnement comportant les étapes d'élimination/ inactivation virale.

La déclaration de transmission de virus lors de l'acte transfusionnel correspond aux incidents retardés et concerne les virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et des hépatites B (VHB)

et C (VHC). Les enquêtes d'imputabilité sont très difficiles, du fait d'un défaut fréquent de traçabilité, ou de contrôle réalisable sur les donneurs.

Pour le VIH, parmi les 30 enquêtes entreprises depuis 1994, 18 sont terminées : seules 4 des 18 ont mis en cause la transfusion dont 3 sont postérieures à 1985 (1990, 1995, 1996). Dans 2 des 4 cas, l'analyse du sérum du donneur a montré que le VIH aurait pu être détecté par PCR. Dix enquêtes restent en cours.

En ce qui concerne le VHB, 30 des 55 enquêtes sont terminées. Parmi ces 30 investigations, 3 cas sont imputables à la transfusion depuis 1994. Dans un de ces 3 cas, l'étude du sérum du donneur a montré que la PCR aurait permis de détecter le VHB. Vingt trois enquêtes sont en cours

Pour le VHC, 104 des 302 enquêtes sont terminées ; dans 48 cas l'origine transfusionnelle a été écartée. Un cas en 1996 est clairement associé à un don anticorps anti-VHC négatif et PCR positive. Restent en cours 156 enquêtes Il convient de distinguer les séropositivités liées à des transfusions antérieures au 1er mars 90 (dépistage obligatoire) qui représente les 2/3 des cas de celles liées à des transfusions récentes.

L'estimation du risque résiduel viral en 1995 par million de dons est de :

1,75 (0,3 - 4,6) pour VIH

8,5 (2,8 - 25,2) pour VHB

4,5 (1,7 - 10,0) pour VHC

0,71 (0,0 - 1,6) pour HTLV

Sécurité virale et qualité des collectes

L'organisation de la collecte, l'accueil et la sélection du donneur sont les premiers actes de la chaîne transfusionnelle qui vont conduire à la production de produits sanguins à usage thérapeutique.

En France, contrairement à l'Angleterre), il n'existe pas de véritable planification de la collecte au niveau national par rapport aux besoins quantitatifs, comprenant des ajustements progressifs en fonction de l'analyse des paramètres tels que : donneurs présentés, exclus, causes d'exclusion, incidents techniques locaux, etc.

La sélection des donneurs représente un acte majeur du processus opérationnel d'identification du risque viral. Cette sélection de donneurs doit être intégrée dans un processus global de recrutement, d'information, d'éducation et de fidélisation des candidats aux dons du sang.

La sélection des donneurs repose en France sur un entretien personnalisé et confidentiel réalisé par un médecin. On note une hétérogénéité dans la durée des entretiens médicaux pré-dons, qui va de 5 à 20 mn.

La formation des médecins de collecte (800) a certes été améliorée mais reste insuffisante. Les textes établissant le statut des médecins de collecte ne sont pas encore parus.

Recommandations :

- **Il serait nécessaire que le questionnaire de sélection des donneurs soit standardisé avec une liste précise des items à aborder lors de l'entretien sachant qu'il n'y a pas de moyen d'inspecter la qualité des interrogatoires ;**
- **La formation des médecins de collecte doit être poursuivie, leur intégration dans les ETS doit être favorisée ;**
- **Le processus de recrutement et d'information pré-don doit être réévalué et homogénéisé ;**
- **Vaccination des donneurs de sang et des receveurs chroniques de PSL contre l'hépatite B (rappel des recommandations du rapport 94/95).**

Analyses biologiques réalisées sur les dons du sang

Dans le domaine de la sécurité transfusionnelle, le Comité avait sélectionné dans son rapport 1994/ 1995 les actions prioritaires suivantes

- Etude pilote de détection de l'hépatite C par technique d'amplification génique ;
- Recommandation au niveau des ETS de n'utiliser, parmi les tests de détection des anticorps anti-VIH, que l'un des 3 tests les plus performants ;
- Instauration au niveau des ETS d'un contrôle systématique de tout nouveau lot utilisé ;
- Révision des conditions de contrôle des lots au niveau de l'Agence du Médicament.

Parmi ces mesures préconisées par le Comité dans son précédent rapport, seules les études de détection du génome de l'hépatite C ont débuté, comme on le verra plus loin. Les autres recommandations n'ont pas été prises en compte.

Depuis ce rapport, le Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle a recommandé la mise en place de la déleucocytation des PSL. Cette mesure, dont les intérêts sont multiples, peut aussi prévenir une potentielle transmission théorique des agents transmissibles non conventionnels et en particulier, le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Dans les modèles animaux, il a été évoqué que les leucocytes sanguins pourraient véhiculer ce variant. Cette mesure de déleucocytation doit par ailleurs rendre très infime le risque de transmission du virus HTLV, dont il a été prouvé qu'il était strictement intracellulaire et absent du plasma. Par ailleurs, dans son précédent rapport le Comité avait évoqué le risque pathogène de la transmission par voie sanguine du virus de l'hépatite G. Depuis, plusieurs études ont montré que le virus de l'hépatite G ne pouvait pas être tenu comme responsable de pathologie hépatique. Aucune symptomatologie clinique ne lui est actuellement rattaché, ce qui le fait classer parmi les virus orphelins.

Recommandation

Réévaluer l'intérêt du dépistage systématique sur tous les dons de PSL des anticorps anti-HTLV I/II chez les donneurs de sang de France métropolitaine, quand la déleucocytation des PSL sera généralisée (en revanche, le dépistage systématique doit être maintenu dans les régions à risques ou chez les donneurs provenant de ces régions).

Groupe de travail AFS « Sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles par les produits sanguins labiles »

Le groupe de travail « Sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles par les produits sanguins labiles » de l'AFS a été renouvelé en 1996, après 3 ans d'existence.

Il s'agit d'un groupe consultatif placé auprès de la Direction Médicale et Scientifique de l'Agence. Son programme de travail, élaboré par le Directeur de l'Agence et par les membres du groupe, doit être validé par le Conseil Scientifique de l'Agence qui doit aussi statuer sur les conclusions de ce groupe

Le bilan d'activité de ce groupe peut être résumé comme suit :

- Note de synthèse sur l'expérimentation de la mesure d'exclusion des receveurs de produits biologiques vivants d'origine humaine non sécurisés dans les ETS de Franche-Comté et Nord-Pas de Calais (mars 1997). Le groupe proposait des mesures d'accompagnement à cette décision, à partir desquelles des notes d'information ont été

réalisées à l'intention des directeurs des ETS, des médecins préleveurs et des donneurs de sang ;

- Le texte sur les bonnes pratiques du prélèvement est en cours de révision ;
- Actualisation des contre-indications justifiant l'exclusion des donneurs en prévention du risque possible de transmission des encéphalopathies subaiguës spongiformes par le sang et ses composants (avril 1997) ;
- Note de synthèse sur l'intérêt de la déleucocytation pour la sécurité microbiologique des produits sanguins labiles (juillet 1997) ;
- Elaboration des protocoles de validation des équipements et matériels dans les ETS (mars 1997) ;
- Création d'un comité de pilotage sur la qualification biologique des dons par les techniques de détection des génomes viraux (juillet 1997). Ce sujet sera détaillé plus loin

A l'évidence ce groupe Sécurité Virale de l'AFS est composé d'experts dont la compétence est largement reconnue

Mais ce groupe est redondant avec d'autres groupes «Sécurité virale» de l'Agence du Médicament, de la DGS, voire pour certains problèmes ponctuels de l'ANRS. Tous ces groupes sont d'ailleurs constitués, en partie, des mêmes experts.

Dans la restructuration en cours avec création de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé, il est évident que tous ces groupes doivent être unifiés, sous la direction de l'Agence de Sécurité Sanitaire.

Par ailleurs, il faut noter que les propositions faites par le groupe Sécurité virale sont longues à mettre en application du fait de leurs examens successifs par le Conseil Scientifique de l'AFS, la direction générale de l'AFS, puis la DGS. Dans la nouvelle restructuration, il sera nécessaire de bien définir les instances qui décideront de la validité des mesures proposées par le groupe de Sécurité virale.

Recommandation

Dans le cadre de la création de la nouvelle agence de Sécurité Sanitaire, un seul groupe de sécurité virale pour la prévention des agents transmissibles par le sang, les greffes et les médicaments doit être formé.

Les missions de ce groupe, les responsables de l'élaboration de son programme, les instances chargés d'examiner et de valider ses propositions devront être parfaitement définis.

5.2.3. Qualification des dons du sang par les techniques de détection des acides nucléiques des virus VHC, VHB et VIH

L'intérêt de ces techniques est leur capacité potentielle à détecter les génomes viraux alors que les anticorps ne sont pas encore présents, donc à raccourcir la fenêtre sérologique et à augmenter la sécurité transfusionnelle.

Cette question avait déjà été abordée dans le précédent rapport du CSST qui avait souligné que les problèmes techniques n'étaient pas maîtrisés ; le Comité avait recommandé que l'évaluation et la mise en place de ces techniques en transfusion fassent l'objet de réflexions continues au sein du groupe « Sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles par les PSL », en liaison avec le Conseil Scientifique de l'Agence Française du Sang. Il avait aussi souligné l'importance d'une étude pilote de détection de l'hépatite C par amplification génique. En effet, c'est dans le cadre de cette infection que l'intérêt théorique de ces techniques est le plus élevé du fait de la longueur de la fenêtre sérologique.

Réduction du risque résiduel par utilisation de la PCR

Virus	Fenêtre sérologique (jours IC)	Risque résiduel EN dons (IC) en France	Unités infectieuses seronegatives par an	Fenêtre PCR(2) jours	Unités infectieuses seronegatives PCR + par an
VIH	22 (16-38)	1 million (2-4 millions)	3	11	1-2
VHC	66 (38-94)	2-4 millions (57 millions-525 millions)	14-15	23	9-10
VHB	56 (25-100)	178 millions (100 millions-585 millions)	16-17	31	7-8

Source : S. Laperche, Colloque de Versailles 1997

1 Tests de 2e generation

2 Etude americaine (Schreiber et al, N. Engl. J. Med. 1996)

Par ailleurs, un contrôle par PCR de l'absence d'ANR du VHC va débiter à partir de l'année 1998 dans les pools de plasma utilisés pour la fabrication des médicaments dérivés du sang. Cette mesure devrait être prise par l'Agence du Médicament, en concertation avec la Communauté Européenne.

Il va donc exister une difficulté majeure si l'on considère que les pools de plasma pour fabrication de médicaments vont être testés par des techniques de biologie moléculaire alors que les mêmes dons ne le seront pas pour les receveurs de produits sanguins.

Le groupe Sécurité virale de l'AFS, conscient de ce problème a formé un «Comité de pilotage PCR» composé d'experts chargés de proposer et d'évaluer des protocoles d'études analysant la possibilité d'introduire les techniques de biologie moléculaire (BM) en transfusion puis d'envisager la méthodologie nécessaire à la mise en place de ces techniques.

Plusieurs actions ont été entreprises :

- L'Agence Française du Sang a visité des centres de transfusion en Allemagne qui ont commencé quelques études pilotes sur l'introduction de la BM en transfusion, poussés par les mêmes contraintes et pressions que celles existant en France et provenant des unités et laboratoires de fractionnement de plasma. Les procédures testées en Allemagne sont très diverses et en évolution constante en ce qui concernent la taille des pools de plasmas et les techniques de PCR. L'Allemagne annonce avoir comme objectif une mise en oeuvre de ces techniques en 1998, d'abord pour la qualification des concentrés de globules rouges vis-à-vis des VIH, VHB et VHC, par des techniques permettant la détection d'au moins 1.000 équivalents copies/ml
- Aux USA, la société Gen-Probe a été sélectionnée sur appel d'offres, avec la mission de développer pour mai 1998 un automate permettant le dépistage génomique viral **unitaire**, pour les dons de sang et de cellules, qui serait mis en place en 1999. La position des Etats-Unis concernant la détection du génome VHC dans les plasmas pour fractionnement ne semble pas très claire.
- Une concertation européenne a débuté avec l'Allemagne, l'Italie, l'Angleterre, le Luxembourg et les Pays Bas

- Le Comité de pilotage PCR issu du groupe «Sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles par les produits sanguins labiles» de l'AFS s'est fixé comme missions :
 - d'effectuer le bilan des techniques ;
 - de tester des protocoles de faisabilité ;
 - d'évaluer les avantages et inconvénients des différentes techniques ;
 - de préparer les aspects logistiques : préparation des échantillons, etc. ;
 - d'évaluer les coûts.

- Une étude de faisabilité doit être initiée à Montpellier et à Lille.

Par ailleurs, un groupe d'experts appartenant à l'INTS, aux ETS de Lille, Montpellier, Brest et Paris Saint-Louis et au laboratoire de bactériologie-virologie de l'hôpital Henri Mondor ont effectué une étude multicentrique sur la détection du génome du virus de l'hépatite C sur échantillons poolés. Cette étude a été soumise à publication. Elle montre la faisabilité du poolage des échantillons en utilisant différentes méthodes de PCR : PCR nichée non standardisée « faite à la maison », Amplicor™ HCV utilisée dans sa version manuelle ou semi-automatisée (Cobas™ Amplicor™). L'étude montre également que l'expérience technique est un paramètre très important de la qualité des résultats et que la mise en place de ces techniques de biologie moléculaire nécessitera une solide formation du personnel médico-technique.

En Résumé, sous la pression des laboratoires de fractionnement du plasma, à l'échelon européen, il devient nécessaire dans un court délai d'envisager le dépistage de certains génomes viraux dans les dons du sang, alors même que les techniques ne sont pas disponibles. La démarche logique voudrait que dans un premier temps cette détection soit limitée au VHC et au VHB (ces 2 virus demeurent un problème de santé publique). Une large réflexion doit être entreprise sur les principes scientifiques à la mise en place de telles mesures, leur impact en santé publique. les problèmes techniques et logistiques.

6. Les mesures de sécurité prises ou en cours d'exécution

6.1 La déleucocytation systématique des PSL

Rappel

«La déleucocytation consiste à soustraire aseptiquement la majeure partie des leucocytes d'un produit sanguin labile homologue à usage thérapeutique». La réglementation française impose un contenu résiduel en leucocytes inférieur à 1×10^6 pour les produits déleucocytés. En pratique, les techniques de déleucocytation actuelles par filtration ou par des dispositifs spéciaux de prélèvement par aphérèse, permettent d'obtenir un taux résiduel plus bas, de l'ordre de 10^5 .

La déleucocytation réduira fortement la transmission des virus intraleucocytaires stricts, tels que le CMV, l'HTLV, l'EBV, l'HHV6 et l'HHV8. Elle diminuera la charge virale pour les virus qui se répartissent à la fois dans les milieux intra et extra-cellulaires, tel que le HIV.

Concernant la prévalence du HHV-8, les connaissances épidémiologiques sont encore imparfaites. Il est raisonnable de penser qu'une petite fraction de donneurs est infectée. Le virus a été retrouvé dans les cellules mononucléées du sang périphérique de sujets sains. Dans une population de patients multitransfusés avec des produits sanguins appauvris en leucocytes, la recherche par PCR de l'ADN du HHV-8 a été négative dans tous les cas (The Lancet 1997, 350, p 217). En attendant d'en connaître plus sur la prévalence de l'HHV-8 chez les donneurs de sang, la déleucocytation est une mesure préventive justifiée.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob a été transmise à des animaux par inoculation intra-cérébrale de leucocytes ou de buffy coat provenant de patients. Si la transmission expérimentale par voie sanguine n'a pas été réussie, on ne peut écarter l'éventualité d'une transmission par les leucocytes (lymphocytes B). Dans cette hypothèse, la déleucocytation peut théoriquement contribuer à la réduction de la charge infectieuse.

De nombreuses études démontrent que la déleucocytation **diminue l'apparition d'une allo-immunisation** dirigée contre les antigènes HLA de classe 1. La déleucocytation prévient l'accumulation de cytokines dans les dérivés cellulaires **et réduit ainsi la fréquence des réactions fébriles non hémolytiques**. Elle améliore de façon significative, la qualité fonctionnelle des PSL conservés à plus ou moins long terme.

En préservant la durée de vie normale et l'intégrité des globules rouges, la déleucocytation réduit la libération exagérée de fer dans les macrophages et en conséquence **pourrait réduire l'immunodépression du receveur**. La transfusion de sang allogénique induit une immuno-suppression et prédispose aux infections postopératoires. Cet effet a été attribué aux leucocytes contenus dans les produits sanguins.

Généralisation de la leucodéplétion précoce par filtration

A la suite des recommandations du Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle (rapport 94/95), le ministère de la santé a pris la décision (conférence de presse de novembre 1996) de généraliser la déleucocytation pour tous les PSL. L'AFS a initié des études techniques de faisabilité pour la mise en oeuvre de cette mesure. L'utilisation de nouvelles poches de prélèvement avec filtre intégré, conduit à l'obtention de nouveaux produits sanguins (contrôle de qualité des hématies, dosage des facteurs de la coagulation, etc.). Des dossiers d'agrément sont présentés à l'AFS par les laboratoires pharmaceutiques qui fabriquent les poches de prélèvement munies d'un filtre intégré.

Une enquête diligentée par l'AFS a recensé que pour une production totale de concentrés de globules rouges (1,9 millions d'unités), le pourcentage de déleucocytation était en moyenne de 36,6 %, avec un pourcentage variant de 5 à 97 %. Seuls 10 sites déleucoyent à plus de 70 % leurs concentrés de globules rouges. Les raisons de cette disparité sont essentiellement d'ordre économique. **La décision française n'est pas isolée, puisque le gouvernement britannique envisage la généralisation de la déleucocytation de tous les dons du sang, en prévention du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob** (recommandations de son comité d'experts sur les encéphalopathies spongiformes, même si l'opinion affichée du directeur général de la santé britannique est que le risque de transmission du NVMCJ par le sang est négligeable).

Les moyens techniques disponibles à ce jour, comme la filtration par connexion stérile des CGR, des CAL, des mélanges plaquettaires, la filtration par kit intégré de concentrés globulaires, de sang total ou de CPA garantissent la faisabilité de la généralisation de la déleucocytation.

Les données et études fournies par les fabricants de filtres assurent de la biocompatibilité du matériau filtrant vis à vis des cellules sanguines et des composants plasmatiques. Cependant, quelques rares études récemment publiées tendent à montrer une possible activation des plaquettes filtrées, ou une division du kininogène de haut poids moléculaire, ou encore une

augmentation du niveau de bradykinine dans le surnageant de plaquettes filtrées. Même s'il demeure faible, le risque d'induction de réactions d'intolérance lors de transfusion plaquettaires dû à la présence de ces produits de dégradation, ne peut être totalement écarté.

L'ensemble des données bibliographiques actuelles témoignent de l'intérêt scientifique général apporté à l'élimination précoce des leucocytes, par filtration avant transfusion. La nature et la structure des matériaux filtrants, essentiellement le polyester et maintenant le polyuréthane sont reconnus pour leur biocompatibilité. Grâce aux améliorations apportées sur ces procédés, par plusieurs fabricants et grâce à la disponibilité des systèmes intégrés « prélèvement - filtration », on dispose aujourd'hui des moyens techniques nécessaires à la généralisation de la déleucocytation précoce.

Le Comité recommande que cette mesure soit appliquée au cours du premier semestre 1998, toutes les difficultés techniques étant résolues.

Déleucocytation et transmission du virus de l'HTLV

Le virus de l'HTLV type I et type II a été impliqué dans la pathogénèse de la leucémie (lymphome de l'adulte à cellules T), dans la myélopathie chronique et une variété de maladies auto-immunes. Le risque résiduel en France est de 0,71 (0,0-1,6) par million de dons de sang. La transfusion avec des produits cellulaires et non avec le plasma est le seul mode efficace pour la transmission des HTLV, avec un taux de séroconversion de près de 50 %. La conservation de produits sanguins de plus de 6 jours diminue de façon significative le risque de transmission. Le seuil d'infectiosité d'une unité de concentré de globules rouges concernant l'HTLV est de l'ordre de $8,4 \times 10^7$ lymphocytes résiduels. Le risque transfusionnel est encore réduit par la technique actuelle de déleucocytation.

Compte tenu du risque résiduel extrêmement faible pour le virus leucotrope HTLV-I-II, le Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle recommande, lorsque la mesure de déleucocytation systématique sera généralisée, que la pertinence de la recherche systématique d'anticorps anti-HTLV soit réévaluée. Dans une première étape, on pourrait recommander que cette recherche soit systématique, seulement pour un premier don et abandonné pour les dons ultérieurs du même donneur. Cette attitude n'est pertinente que pour la France métropolitaine et pourrait être réévaluée au bout d'un an.

6.2 Mesure d'exclusion du don des receveurs de produits biologiques vivants d'origine humaine non sécurisés. Quelles conséquences pour l'autosuffisance en produits sanguins labiles ?

Après avis du Comité de Sécurité Transfusionnelle rendu en février 1996 (lettre de saisine du 8 janvier 1996, annexe 2), le ministre chargé de la santé a décidé l'exclusion définitive du don de sang des receveurs de produits biologiques vivants d'origine humaine non sécurisés. Cette décision a été rendue publique lors d'une conférence de presse le 9 décembre 1996.

La mesure consiste à considérer *a priori* une transfusion antérieure et plus largement toute injection, administration ou greffe de produits ou éléments biologiques humains vivants non sécurisés, comme un motif d'exclusion définitive du don de sang.

L'objectif visé par cette mesure est l'amélioration de la sécurité transfusionnelle en rompant le plus précocement possible une chaîne potentielle de transmission pour des agents hypothétiques ou non encore identifiables ou dont la pathogénicité n'est pas encore documentée.

L'exclusion définitive du don des receveurs de produits biologiques d'origine humaine non sécurisés est une mesure fondée sur le principe de précaution.

Chargée de sa mise en oeuvre, l'Agence Française du Sang, en accord avec la Direction Générale de la Santé, a mis en place un comité de pilotage pour conduire une expérimentation de la mesure après de 2 ETS (Franche-Comté, Nord/Pas-de-Calais), afin d'en évaluer les modes et les difficultés d'application.

Le taux de donneurs transfusés est 2 à 3 fois plus élevé chez les femmes (taux de 5,3 %) que chez les hommes, où le taux moyen est de 2,0 %. Environ 67 % des donneurs transfusés sont des femmes. Plus de 70 % des donneurs concernés ont été transfusés dans les années 1970 à 1989.

L'évaluation quantitative a été complétée par une expérimentation qualitative dans les 3 ETS membres du comité de pilotage (ETS Nord/Pas-de-Calais, ETS de Franche-Comté, ETS

AP-HP Site Saint-Louis), pour évaluer les difficultés d'application de la mesure pour les médecins de prélèvement et apprécier les réactions des donneurs exclus.

- Information des médecins de prélèvements ;
- Information préalable des associations de donneurs (principe, déroulement de l'étude) ;
- Remise d'une carte aux donneurs exclus leur permettant de recontacter un médecin identifié à l'ETS, pour obtenir toute information complémentaire.

Certains ETS ont proposé aux donneurs exclus de participer à la constitution d'une biothèque. Cette mesure d'aide à la gestion des donneurs exclus vise à positiver la mesure, en associant le donneur à une étude épidémiologique. La biothèque, ainsi constituée, permettra un suivi à distance de la contre-indication par un suivi de cette population. A titre d'exemple, sur 5 mois, l'ETS de Franche-Comté a contre-indiqué 1.434 donneurs (dont 1.062 femmes). Parmi eux, 1.269 étaient des nouveaux donneurs. L'anxiété des donneurs a été manifeste ou majeure dans 2,40 % des cas. Les résultats de l'étude qualitative, menée entre le 10 et le 26 février 1997 par l'ETS Nord/Pas-de-Calais, portent sur 2.112 donneurs qui se sont présentés au don. Parmi les donneurs interrogés, 98 ont ainsi été exclus pour antécédents de transfusion, soit 4,6 %. Sur les 98 exclus, 92 ont compris et accepté la mesure au moment de l'entretien, alors que 6 ont manifesté leur mécontentement. L'anxiété a été nulle ou faible chez 95 donneurs et pour 3 d'entre eux, elle a été manifeste.

Pour les 9 ETS participants qui ont interrogé un échantillon de 124 579 donneurs, les résultats obtenus montrent que le pourcentage de donneurs présentant des antécédents de transfusion sanguine a varié de 1,89 % à 5,94 % ; 6 ETS avaient un taux supérieur à 3,5 % et 3 un taux inférieur à 2,5 %.

Les mesures d'accompagnement nationales

D'après l'étude quantitative, la baisse en dons, pour la première année d'application de la mesure, a varié de 1,4 % à 6,7 % selon les ETS. Ce pourcentage ne prend pas en compte un éventuel effet induit difficilement quantifiable (démotivation de l'entourage des donneurs).

L'étude qualitative montre que l'application de cette mesure nécessite des actions préalables importantes, pour prévenir les difficultés et garantir la sécurité des dons collectés. Ces actions impliquent des délais pour former les personnels et informer les associations de donateurs.

Le comité de pilotage a recommandé à l'AFS, les mesures d'accompagnement suivantes :

- Organisation d'une réunion d'information de tous les directeurs d'ETS ;
- Réalisation d'une campagne nationale de recrutement et de fidélisation des donateurs ;
- Information du corps médical.

Une circulaire DGS/DH/AFS a été publiée le 30 septembre 1997, relative à l'information des médecins prescripteurs de PSL et des malades transfusés, vis-à-vis des mesures d'ajournement définitif du don de sang des receveurs, de PSL. Cette circulaire insiste sur le fait qu'il s'agit d'une **mesure de précaution** ne visant pas un risque particulier au plan individuel.

L'AFS a proposé comme date butoir pour la généralisation de la mesure, le 15 septembre 1997.

En revanche, le Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle considère que les donateurs de plasma anti-D ne sont pas concernés par cette mesure d'exclusion (saisine du 26 novembre 1997, annexe 3), et ceci pour les raisons suivantes :

- Le plasma anti-D est destiné au fractionnement, où il subira toutes les étapes d'inactivation et d'élimination virales;
- La sécurisation des hématies de restimulation est bien supérieure à celle utilisée par un PSL standard (quarantaine de 12 mois, recherches complémentaires d'autres agents infectieux, techniques de congélation / décongélation suivie de lavage) ;
- Les donateurs de plasma anti-D sont exclus de tout autre don de PSL à usage thérapeutique.

A la suite des résultats expérimentaux du Professeur Brown, qui évoquaient la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le plasma et le cryoprécipité, issu de souris infectée, s'ils étaient injectés par voie intra-cérébrale à une autre souris,

l'hypothèse d'étendre la mesure d'exclusion du don de sang aux receveurs de médicaments dérivés du sang, avait été envisagée. Le travail présenté oralement (OMS, mars 1997), n'a pas encore donné lieu à une publication scientifique documentée, permettant d'étudier les conditions expérimentales.

Le Comité a fait effectuer par un Etablissement de Transfusion Sanguine, une étude concernant la fréquence des antécédents d'administration de médicaments dérivés du sang chez les donneurs de sang. L'étude initialement programmée sur une durée de 1 mois, a été abrégée en raison de la réaction des donneurs et surtout de la grande imprécision des réponses apportées aux questions posées. Deux cents donneurs ont cependant été interrogés. Comme on pouvait s'y attendre, près de 100 % des donneurs ont été vaccinés par le B.C.G. qui contient de l'albumine humaine dans sa composition. Douze (6 %) auraient reçu des médicaments dérivés du sang et 10 donneurs (5 %) auraient été vaccinés contre des maladies diverses. La plupart des donneurs a rencontré des difficultés pour répondre à cette question (la certitude n'a été acquise chez aucun donneur interrogé).

Malgré la taille réduite de l'échantillon, il apparaît que pour disposer d'informations sur les antécédents de traitement par les médicaments dérivés du sang, l'entretien médical est long et difficile et les renseignements obtenus n'ayant pour la plupart qu'une valeur toute relative C'est pourquoi, avec :

1. Les données actuelles de la science,
2. Le caractère très préliminaire des données du Professeur Brown,
3. L'absence de modifications de l'incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France et chez les receveurs de médicaments dérivés du sang,
4. Et surtout le pourcentage **trop élevé** de donneurs qui seraient potentiellement exclus du don du sang,

L'exclusion des donneurs traités antérieurement par des médicaments dérivés du sang, n'était pas justifiée. Seule l'exclusion des donneurs transfusés par des produits sanguins labiles, est pertinente (saisine du 6 mai 1997, annexe 4).

Gestion des conséquences de l'exclusion des donneurs transfusés

L'exclusion des donneurs transfusés entraînera la perte d'une population de donneurs motivés. Pour éviter un affichage négatif auprès des volontaires au don, le Comité du Suivi de la Sécurité Transfusionnelle souligne l'importance d'une information précise et répétée auprès des donneurs et des associations. Pour éviter une diminution des dons, préjudiciable aux soins des malades, une mobilisation de tous les ETS est pour le Comité, une priorité pour 1998.

Fin novembre 1997, une pénurie nationale en produits sanguins labiles de groupe O a été largement médiatisée (presse régionale et nationale). Compte tenu de la réduction de la prescription, d'une sélection pré-don plus rigoureuse et d'une relative désaffection des donneurs de sang, la France a vu sa collecte de sang diminuer de 20 % en 4 ans.

Le Comité souhaite que les ETS accordent une place importante à la fonction «relations publiques» et s'inspirent du modèle d'organisation des ETS anglais, qui définissent des objectifs quantitatifs à atteindre, un recours à l'information intense et un ciblage des publics que l'on cherche à atteindre.

La transfusion sanguine britannique est celle qui investit le plus dans les documents pour la promotion du don de PSL. L'information-sensibilisation est importante et progressive (en évitant si possible le recours régulier à la mobilisation dans l'urgence comme cela est fréquent en France), tant au niveau local qu'au niveau régional et national (extrait du rapport de Monsieur Setbon et coll.).

L'autosuffisance en PSL est un des aspects de la sécurité transfusionnelle. Elle permet de répondre aux besoins des malades et de transfuser le produit sanguin le mieux adapté au malade et à sa pathologie (lors de la récente pénurie de CGR O négatif, des malades rhésus négatif ont été transfusés avec des produits rhésus positif). Le Comité reprend à son compte les conclusions du rapport de Monsieur Setbon et coll. pour insister avec force sur le fait que *«l'information aux donneurs est nécessaire à la formation des donneurs. Pour être performante en termes de sécurité du don, elle doit être systématique, constante et actualisée. Dans cette perspective, l'auto-exclusion est la traduction naturelle de l'interprétation de l'information par ceux qui sont la cible.»*

6.3 Utilisation d'albumine dans le bras placebo d'un protocole d'essai clinique randomisé

Le Comité a été informé de la mise en oeuvre d'un protocole randomisé en double aveugle, se proposant d'évaluer l'intérêt des immunoglobulines intraveineuses, dans la prévention des infections au cours des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques.

La qualité et la rigueur scientifiques de ce protocole ne sont pas mis en cause, ni la pertinence d'un bras placebo. Les investigateurs avaient souhaité un protocole en double aveugle, pour éviter toute intervention dite « subjective » de l'équipe médicale, dans la prise en charge thérapeutique des patients inclus dans le bras traité ou dans le bras placebo. Pour disposer de deux produits (immunoglobulines et placebo) d'apparence identique, les investigateurs ont choisi d'utiliser l'albumine diluée (0,03 g %), pour son caractère « moussant » identique aux immunoglobulines. Ce protocole a été validé par CPPRB et par la Direction de la Recherche Clinique de l'AP-HP.

Pour le Comité, l'utilisation d'un produit biologique d'origine humaine dans un bras placebo, pose problème. Que le risque soit infime, nul ne le conteste, mais compte tenu de l'état des connaissances actuelles, des ignorances scientifiques et des problèmes que pourraient poser le rappel de certains lots d'albumine, le Comité a recommandé d'exclure systématiquement tout produit biologique dans un placebo.

Le Comité a rencontré les investigateurs du protocole cité en référence, en présence d'experts en essais cliniques, qui ont appuyé les recommandations du Comité. Il faut signaler que les essais cliniques qui évaluaient les immunoglobulines dans le traitement des maladies auto-immunes, utilisaient de l'albumine diluée dans le bras placebo. Depuis cette décision du Comité, le LFB a cherché à produire un placebo dénué de substance biologique d'origine humaine, tout en conservant son caractère de produit « moussant », pour l'utiliser dans les essais cliniques d'immunoglobulines randomisés, en double-aveugle. Le LFB a déposé un brevet pour ce nouveau placebo. Si la décision du Comité a été jugée excessive par les investigateurs cliniques, elle a cependant permis à un partenaire pharmaceutique de progresser dans la fabrication d'un placebo dénué de tout risque.

6.4 Formation des médecins du don

Le Comité a constaté que les médecins du don (ils sont 800 à mi-temps ou temps plein pour la majorité) étaient plus motivés, mieux intégrés dans la spécialité transfusionnelle, même si de grandes inégalités subsistent d'une région à l'autre. La qualification des médecins responsables de la prise en charge médicale, est définie dans le décret du 26 novembre 1997. Le Comité regrette qu'aucune décision n'ait été prise sur le statut des médecins du don, toujours en cours d'arbitrage au Ministère de la Santé.

A l'UV3 de médecine du don, le taux d'échec varie de 5 à 10 % (il était de 30 % il y a 2 ans). A titre d'exemple, de novembre 96 à novembre 97, 154 médecins se sont inscrits à l'UV3 (INTS), 142 ont été admis et 12 ajournés. Il n'existe pas de dérogation pour l'UV3. L'enseignement dispensé lors de cet UV3 est évalué auprès des «étudiants». L'enseignement des modules 1 et 2, précédant l'UV3 présente une grande hétérogénéité d'une région à l'autre. Mais l'enseignement reçu lors de ces unités de valeur n'est qu'un complément d'une formation antérieure et d'une expérience professionnelle. La France forme le plus de médecins de collecte par rapport aux autres pays européens. Les directeurs d'ETS n'ont pas tous pris conscience de l'importance de la médecine du don et de la formation spécifique qui lui est attachée.

Des 1998, la formation de base des médecins du don sera complétée par un recyclage permanent et obligatoire de 48 à 72 heures.

Les 2 autres formations diplômantes sont le Diplôme Universitaire de Transfusion Sanguine (79 inscrits par an), et la Capacité en Technologie Transfusionnelle (80 à 90 inscrits par an). Il existe une très grande disparité d'une inter-région à l'autre. A titre d'exemple, pour les 3 dernières années universitaires, il a été enregistré 15 inscrits pour Rhône-Alpes, 36 inscrits pour Provence/Alpes/Côte d'Azur, 26 inscrits pour l'Aquitaine, 45 inscrits pour le Pays de Loire, 99 inscrits pour le nord-est et 81 inscrits (1 seule année) en région parisienne. L'INTS organise l'enseignement d'une trentaine d'unités de valeur (1 semaine de cours par chacun d'entre eux). Tous les ETS envoient leur personnel en formation, dans le cadre de ces UV (1.500 participants par an).

Deux nouvelles UV sont proposées :

- UV de biologie moléculaire appliquée aux problèmes transfusionnels

- UV de gestion des dépôts de PSL

Les UV 4 et 5 d'immuno-hématologie sont les plus demandées. Trois pays (UK, France, Hollande) envisagent de créer un «DEA européen» de transfusion.

7. Pratiques transfusionnelles et sécurité transfusionnelle

7.1 La collecte de plasma anti-D

En 1996, le LFB a accepté 602 litres de plasma anti-D des ETS français. La collecte nationale couvre environ 10 % des besoins annuels du LFB pour satisfaire les besoins thérapeutiques en immunoglobuline anti-D en France (5.000 litres). Le LFB a recours à l'importation de plasma anti-D issus de donneurs rémunérés en provenance des Etats-Unis et du Canada. Des importations d'immunoglobulines anti-D (produit fini) ont eu lieu ces dernières années pour satisfaire les besoins des patients.

Six ETS impliqués dans la collecte de plasma anti-D fournissent à eux seuls au LFB 84 % du volume annuel collecté. La majorité des donneurs sont des femmes immunisées par voie foeto-maternelle (72 %). L'immunisation de novo et la restimulation par injection d'hématies D ont été arrêtées (sauf dans 1 ETS) au milieu des années 80-90. En septembre 1997, un protocole de restimulation des donneurs de plasma anti-D approuvé par les services de la DGS a été adressé à tous les ETS par l'AFS. Ce protocole a été élaboré par un groupe de travail qui s'est réuni depuis 1995, sous l'égide de l'AFS. Des dispositions réglementaires ont été introduites, dans le but d'assurer une sécurité maximale pour les donneurs acceptant la restimulation.

Le Comité a observé le peu d'implication du réseau transfusionnel dans la collecte de plasma anti-D chez les femmes immunisées par voie foeto-maternelle (en dehors de tout programme de restimulation). Une bonne organisation à l'échelon régional permettrait de collecter entre 30 et 50 litres de plasma anti-D par million d'habitants. Le titre d'anti-D de ce type de plasma collecte est, il est vrai, inférieur à celui observé après restimulation. Cependant, un tel effort à l'échelon national, permettrait de réduire de façon significative, notre grande dépendance vis-a-vis des importations outre-Atlantiques (90 % de nos besoins) et de progresser vers l'objectif à plus ou moins long terme, d'une autosuffisance nationale en plasma anti-D, en associant la restimulation (titre élevé de l'ordre de 25µg par ml) et la collecte des femmes immunisées (titre inférieur de l'ordre de 12 µg par ml).

La participation des biologistes et des obstétriciens a été sollicitée dans le cadre d'une démarche effectuée par l'AFS. Ceux-ci peuvent remettre à leurs patients un document les informant de leur immunisation et du besoin en plasma anti-D, pour répondre aux besoins nationaux.

Cet effort de collecte de femmes déjà immunisées, réduira d'autant le nombre de donneurs restimulés par injection d'hématies D sécurisées.

Le Comité encourage toute initiative de l'AFS, susceptible de convaincre les ETS de s'engager dans une politique volontariste de recherche et de prélèvement par plasmaphérèse des femmes immunisées anti-D (on pourrait suggérer à l'AFS d'établir des contrats d'objectifs par région).

7.2 La transfusion de concentrés de plaquettes

La pratique de la transfusion de plaquettes demeure l'une des pratiques transfusionnelles les plus controversées, que ce soit sur le choix du produit (mélange de plaquettes multidonneurs versus plaquettes d'aphérèse monodonneur, richesse cellulaire, durée de conservation, sélection immunologique, etc.) sur la prise en charge d'un patient réfractaire aux transfusions de plaquettes, sur l'indication prophylactique versus l'indication curative. Une étude récente rapporte les résultats d'un essai randomisé multicentrique, dont l'objectif étant de comparer 4 produits plaquettaires (concentrés de plaquettes standards, concentrés de plaquettes déleucocytées, concentrés de plaquettes irradiées par les UV-B, concentrés de plaquettes d'aphérèse et déleucocytées), pour juger de leur capacité respective d'immunisation. Ce travail a montré qu'il n'existait pas de différence significative, en terme de tolérance, quel que soit le produit utilisé. En revanche, les concentrés de plaquettes déleucocytées ou irradiées par les UV-B **sont efficaces de façon similaire, pour prévenir l'alloimmunisation.** Parmi tous les facteurs étudiés, pouvant intervenir positivement sur l'efficacité de la transfusion, **la compatibilité ABO et la faible durée de conservation des plaquettes (≤ 48 heures)** sont les plus significatifs.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé vient de publier, fort à propos, un ouvrage relatif aux indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles (novembre 1997). Par cet ouvrage, l'ANAES souhaite répondre aux préoccupations des acteurs de santé, soucieux d'asseoir ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possibles. Ces recommandations professionnelles sont définies comme des propositions développées « *selon*

« une méthode explicite pour aider le praticien à rechercher les soins les plus appropriés dans une circonstance clinique donnée. »

Cet ouvrage qui réunit l'ensemble des recommandations rédigées sur l'utilisation, entre autre, des concentrés de plaquettes est le fruit d'un travail collectif s'appuyant sur un comité d'organisation, un groupe de travail et un groupe de lecture. Le chapitre dédié aux plaquettes est divisé en 4 paragraphes : les différents produits plaquettaires disponibles, la transfusion de plaquettes dans le contexte de l'anesthésie, la transfusion de plaquettes en onco-hématologie et la transfusion de plaquettes en néonatalogie.

Sur le plan de la sécurité et de l'efficacité transfusionnelle des concentrés de plaquettes, le comité recommande aux ETS et aux prescripteurs, un effort d'homogénéité et de concertation dans l'utilisation clinique de ce produit sanguin. En terme de préparation et de distribution des concentrés de plaquettes, le Comité souhaiterait qu'une évaluation exhaustive des pratiques soit effectuée auprès de tous les ETS, afin d'obtenir une cohérence avec les recommandations de l'ANAES, les travaux publiés et les progrès réalisés dans les techniques d'obtention des concentrés de plaquettes.

8. L'évolution de la transfusion sanguine

8.1 Progrès dans les méthodes de conservation des cellules sanguines

Le **stockage des plaquettes** se réalise de façon courante à + 22° C en agitation constante, pour une durée réglementaire de 5 jours maximum. Il est admis qu'après 48 heures de conservation, les plaquettes perdent graduellement leur qualité, majorent leur activation initiale et si leur pouvoir hémostatique est encore satisfaisant à 5 jours, leur index thérapeutique est bien inférieur à celui des plaquettes fraîches.

Depuis plusieurs années, des travaux sont effectués dans le but de disposer de nouvelles solutions de conservation des plaquettes, pour, soit allonger la durée de stockage, soit maintenir une qualité constante des plaquettes pendant la durée réglementaire de conservation. Une extension de la durée de conservation paraît possible jusqu'au 7ème jour. Récemment, une solution dénommée « Thrombosol », permettrait la conservation de plaquettes pendant 9 jours. Pour améliorer les conditions de stockage des plaquettes, outre les solutions de conservation, il est possible d'utiliser de nouveaux plastiques, containers perméables à l'oxygène.

Pour les hématies, il est proposé une nouvelle solution additive (**Erythro-Sol**). Les hématies conservées 28 jours dans cette solution, auraient un rendement autologue à 24 heures similaire à celui d'hématies fraîchement collectées. Après 49 jours, le rendement demeurerait supérieur à 75 %, permettant une extension de plus de 7 jours de la durée légale de conservation des globules rouges.

8.2 Sécurisation virale du plasma thérapeutique

Procédure photochimique utilisant le bleu de méthylène et la lumière rouge

La validation *in vitro* du procédé montre une réduction de l'ordre de 5 à 7 logs des virus enveloppés. Un dispositif médical permet de traiter le plasma de façon unitaire. Le bleu de méthylène est efficace sur les virus enveloppés, moins sur les virus non enveloppés. Il faudra confirmer que les protéines coagulantes sont peu ou pas altérées par le bleu de méthylène. La mutagénicité du bleu de méthylène n'est observée qu'à des concentrations très élevées. Il est recommandé de filtrer le plasma après inactivation, pour éliminer le bleu de méthylène résiduel. Un dossier d'inscription de ce nouveau produit sanguin, a été déposé à l'AFS. Son instruction est en cours.

8.3 Réduction ou inactivation de la charge virale dans les produits cellulaires

La plupart des méthodes sont fondées sur des réactions photochimiques. Un composé photoréactif est ajouté au produit cellulaire, qui est ensuite exposé à une source lumineuse de longueur d'onde déterminée, pour déclencher la réaction photochimique.

La méthode photochimique avec du psoralène et de la lumière ultraviolette (UVA), possède une action virucide (inactivation > 5 logs). La capacité du psoralène à cibler les acides nucléiques, est un avantage évident pour viro-inactiver les concentrés de plaquettes qui sont dépourvus de noyaux, mais à condition d'éliminer les réactions photodynamiques secondaires.

Le traitement des plaquettes par le S-59 (psoralène) et les UV-A, conduit à une inactivation virale, une prévention de la GvH post-transfusionnelle et une inhibition de la synthèse de cytokines. Une étude clinique avec des transfusions de plaquettes traitées par le S-59 a confirmé la non toxicité du produit sanguin, une demi-vie plaquettaire et un rendement post-transfusionnel proche du groupe contrôle.

Le Comité recommande qu'un développement d'un programme de recherche clinique concernant les concentrés de plaquettes viro-inactivées par le psoralène soit privilégié.

8.4 Les facteurs de croissance hématopoïétiques

Les facteurs de croissance plaquettaire : les cytokines, telles que l'IL-3, l'IL-6 et l'IL-11 possèdent des effets sur la production plaquettaire. Cependant, à doses efficaces, il y a de nombreux effets secondaires et les études cliniques pilotes n'ont pas été (encore) convaincantes. La thrombopœtine (TPO) permettrait de réduire la durée des thrombopénies induites par chimio-radiothérapie ou lors des greffes de cellules souches hématopoïétiques.

Les utilisations potentielles de la TPO concerneraient principalement les chimio-radiothérapies, les greffes de cellules souches hématopoïétiques, les syndromes myélodysplasiques, les anémies aplasiques, les thrombopénies associées au VIH, les techniques d'expansion *ex vivo* des cellules souches hématopoïétiques et la production *ex vivo* de plaquettes. Autant d'indications susceptibles de limiter l'exposition des malades à des produits sanguins. Avec les progrès des biotechnologies, certains prévoient que les transfusions des

plaquettes se maintiendraient dans les 5 à 10 ans à venir, à 60-80 % de l'activité actuelle. Les cytokines hématopoïétiques s'intègrent dans une politique générale d'économie en PSL.

8.5 Les substituts de plaquettes

Avec les plaquettes lyophilisées réhydratées, il a été montré qu'elles corrigeaient le temps de saignement chez un rat rendu thrombocytopénique. Dans un deuxième modèle expérimental (lapin), les plaquettes lyophilisées apparaissaient plus hémostatiques que ne pouvait le laisser prévoir le rendement *in vivo*. Enfin, les plaquettes lyophilisées sont capables d'arrêter les hémorragies chez un cochon atteint de maladie de Von Willebrand.

Quelques données sont disponibles, concernant les membranes de plaquettes injectables (Infusible Platelet Membrane - IPM -). Le produit est chauffé à 60° C pendant 20 heures, pour inactiver les éventuels virus contaminants soumis à une sonication et une centrifugation finale. La suspension finale contenant du glucose et de l'albumine est lyophilisée et conservée à + 4° C. Les IPM sont capables de raccourcir le temps de saignement chez des volontaires ayant reçu de l'aspirine. Sur le plan clinique, l'IPM, alternative plaquettaire, a été étudié. Aucune intolérance ou effet toxique n'a été observé. Dans le cadre d'une phase II multicentrique randomisée, l'IPM, a été comparé à la transfusion standard de plaquettes. Dans le groupe IPM, une réponse complète ou une amélioration a été apportée dans 62 % des cas.

Comme les substituts d'hémoglobine, cette alternative plaquettaire ne peut être que complémentaire à la transfusion de plaquettes fraîches (situation d'urgence, état réfractaire), où l'on recherche un effet hémostatique immédiat de courte durée.

8.6 Obtention « d'hématies universelles »

Avec l'utilisation d'enzyme native ou recombinante, il est possible de transformer une hématie de groupe B ou du groupe A en une hématie de groupe O (action du Zyme B ou Zyme A). Les hématies ainsi traitées, présentent une hémolyse < 1 %, une fragilité osmotique normale et une intégrité métabolique. Les autres antigènes érythrocytaires sont inchangés. Une étude clinique a été conduite chez des volontaires sains. La survie à 24 heures des hématies traitées transfusées, était de 96 %, avec une hémoglobine plasmatique normale, une absence d'hémoglobinurie et une bonne efficacité sur l'augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Un essai clinique (phase II) est en cours d'étude.

8.7 Transfusion de plaquettes dont les antigènes HLA ont été «élués»

Il est possible de débarrasser les plaquettes de leurs antigènes HLA, par traitement des cellules par la chloroquine et un traitement acide. L'utilisation de plaquettes «stripped» de leurs antigènes HLA pourrait permettre une meilleure efficacité transfusionnelle chez les patients réfractaires (mais des difficultés techniques demeurent).

8.8 Le champ d'application des thérapies cellulaires

C'est un enjeu capital pour de nombreuses disciplines médicales.

Par définition, *«la thérapie cellulaire somatique, consiste en l'injection de cellules « autologues, allogéniques ou transgéniques, à des êtres humains, dans le but de prévenir, « traiter ou atténuer une maladie. Elle implique des produits et des procédés. Ceux-ci utilisés « pour trier, sélectionner, modifier, traiter pharmacologiquement les cellules à injecter, ont « pour objet de leur conférer des propriétés thérapeutiques nouvelles ».*

Cette définition, volontairement large par rapport à celle prise dans d'autres pays, inclut toutes les étapes qui vont du prélèvement jusqu'à l'injection au malade. La thérapie cellulaire ne concerne pas les cellules incapables de multiplication cellulaire, telles que les hématies, les plaquettes ou les granulocytes, utilisées en transfusion sanguine. La thérapie cellulaire, intégrée dans une stratégie de greffes cellulaires ou d'immunothérapie adoptive, comporte pour les catégories cellulaires les plus étudiées des cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'origine médullaire, sanguine ou de sang placentaire, des cellules immuno-compétentes (lymphocytes monocytes-macrophages), des hépatocytes ou des cellules d'ilots de Langerhans. Les thérapies cellulaires s'intègrent dans les thérapies innovantes susceptibles d'être développées dans quelques ETS (cette stratégie a été recommandée par l'AFS).

9. La transfusion sanguine dans l'Union Européenne

Lors d'un récent colloque des communautés européennes, qui s'est tenu en Irlande, la commission européenne a souhaité faire progresser l'élaboration d'une stratégie commune, relative à la sécurité transfusionnelle avec en particulier, des règles communes d'un état à l'autre concernant l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et les tests pratiqués sur les dons de PSL. Le processus de sélection des donneurs diffère dans l'Union Européenne et il serait utile d'aboutir à un accord sur les règles et les procédures de sélection des donneurs. La commission a réalisé au début de 1997, une enquête sur les réglementations et les pratiques actuelles dans les états membres. Cette enquête a mis en lumière des divergences importantes. Ces divergences entravent la libre circulation des produits sanguins et plasmatiques, empêchant ainsi d'atteindre l'objectif d'autosuffisance communautaire (*« de nombreux citoyens européens ne se fient pas à la qualité et à la sécurité des produits sanguins provenant d'autres pays que le leur »*). Si l'enquête a révélé un consensus en matière d'exclusion permanente en présence de marqueurs positifs, tels que VIH, hépatite C, syphilis, etc., il existe des variations considérables dans les exclusions temporaires dans les délais, variant du simple au triple, par exemple pour tatouage (6 à 12 mois), tuberculose guérie (2 à 5 ans), toxoplasmose guérie (1 à 2 ans). Les variations reflètent l'absence de données scientifiques incontestables. En revanche, pour le don de sang total, le volume maximal prélevé (450 ml +/- 10%) et l'intervalle minimal entre 2 dons (8 semaines) sont pratiquement les mêmes dans tous les états membres et sont conformes aux recommandations du Conseil de l'Europe (1997) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (1994). Seuls 2 états membres suivent les normes américaines en autorisant un volume plus élevé (500 à 525 ml).

Pour les pratiques de la plasmaphérèse, il existe des divergences importantes (volume par don, par semaine, par an). La fréquence des dons varie de 2 fois par semaine à 2 fois par mois, et le nombre maximum de dons, de 4 à 50 par an. L'usage de la plasmaphérèse manuelle ou automatique peut expliquer certaines de ces divergences.

L'Union Européenne importe encore des Etats-Unis un volume important de plasma et de produits plasmatiques provenant de donneurs rémunérés. Compte tenu des capacités potentielles de prélèvement et de production de plasma, cette situation doit être dénoncée.

Concernant les pratiques de dépistage des maladies transmissibles, l'enquête a montré que (**presque !**) tous les états membres imposent la recherche d'anticorps contre le VIH type I

et II, le VHC, la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HBsAg) et de la syphilis. La prescription d'autres tests de dépistage varie entre les états membres. Il n'existe pas d'obligation de pratiquer un test pour la malaria, mais certains états le prévoient ou l'imposent. La recherche d'anticorps contre le virus lymphotrope T humain (HTLV I et II) est pratiquée dans 6 états membres ; la recherche d'anti-HBc est pratiquée dans 5 états membres.

Aucun état membre n'impose de tests portant sur l'antigène p24 du VIH. Il existe cependant un projet dans l'un d'entre eux.

La recherche des ALAT (alaminé amino transférase) n'est pas imposée par la pharmacopée européenne. Cependant, le plasma collecté par certains états membres, qui n'a pas subi ce test, est rejeté par d'autres. Pour le NIH des Etats-Unis, *«ce test des ALAT a perdu de son utilité, et ne présente plus guère de valeur, en raison de l'existence du test VHC»*. Les experts européens considèrent également que le dépistage ALAT est devenu superflu.

C'est ainsi que le Conseil de l'Union Européenne recommande :

1. Une terminologie commune pour éviter les confusions et les malentendus, en raison d'interprétations différentes des mêmes termes ;
2. Des critères communs d'exclusion des donneurs de sang et de plasma (en particulier concernant les exclusions temporaires) ;
3. Des volumes maximaux par an, ainsi que l'intervalle minimum entre 2 dons (pour les donneurs volontaires et bénévoles) ;
4. Des prescriptions communes pour les tests de qualification des PSL. Pour tous les dons de sang et de plasma anti-VHC, anti-VIH 1 et 2, HBsAg, malaria pour les seules personnes ayant voyagé dans des pays endémiques.

Certaines recommandations communautaires ne sont pas en accord avec les bonnes pratiques de prélèvement (arrêté du 22 septembre 1993) observées en France. Nous citerons le nombre de dons de sang et de plasma par an, le volume de plasma par séance de plasmaphérèse (volume fixe indépendamment du poids du donneur), la liste des examens obligatoires à réaliser avant le don.

Le Comité encourage vivement la France à se positionner vis-à-vis des recommandations de la Commission Européenne, que ce soit sur l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma que sur les tests de dépistage pratiqués sur les dons de produits sanguins. Il existe des mesures de sécurité transfusionnelle indiscutables. C'est

le socle commun qui devrait être admis par tous les états membres, pour permettre la libre circulation des donneurs et des produits. Cette attitude n'exclut pas la possibilité de mesures de sécurité complémentaires propres à un état membre, selon le principe de précaution, même s'il est plus le plus souvent non démontré sur le plan scientifique.

10. La veille scientifique et sanitaire

- Pour une politique d'anticipation des événements -

L'utilisation de produits biologiques d'origine humaine et peut-être demain, d'origine animale, intégrés dans de nombreuses stratégies thérapeutiques innovantes, comporte et comportera longtemps, un risque potentiel, qu'il soit d'origine infectieuse ou immunologique. Les thérapeutiques substitutives couvrent un vaste champ d'application, qui va de la transfusion sanguine à la xénotransplantation, en passant par les greffes de tissus, les substituts de produits sanguins obtenus par génie génétique, les thérapies cellulaires et les thérapies géniques.

Les thérapies cellulaires concernent déjà des milliers de patients en France et les progrès en biotechnologie laissent prévoir leur extension.

La transfusion de produits sanguins labiles est, selon l'état de nos connaissances, sécurisée au maximum, pour les maladies transmissibles dues à des agents bien identifiés. Cependant, de nouveaux risques infectieux émergent, liés à l'usage de produits biologiques (greffons, produits sanguins). A titre d'exemple, ce sont des agents transmissibles non conventionnels (prions), les virus de l'hépatite non A-E (les GBV-A,B, C), les nouveaux virus (HHV8...).

La vigilance sanitaire, efficace par ses outils, ses procédés et les actions mises en oeuvre, est dirigée en priorité vers les risques biologiques liés aux thérapeutiques substitutives. Elle s'intègre dans un réseau national de santé publique (RNSP), créé en 1992. Ce réseau sera composé à terme d'une dizaine d'antennes régionales, véritables observatoires régionaux de la santé. Le RNSP a pour mission de hiérarchiser les maladies infectieuses, de valider des méthodes d'évaluation et d'établir un rapport sur la situation épidémiologique.

Cinq catégories « d'outils » de vigilance thérapeutique, ont été mises en oeuvre au cours de ces deux dernières années :

- Les agences de régulation, telles que l'Agence Française du Sang, l'Agence du Médicament et l'Etablissement Français des Greffes ;
- Les dispositifs de vigilance, tels que l'hémovigilance (avec le Centre National d'Hémovigilance de Bordeaux), la pharmacovigilance et demain, la biovigilance ;

- Les commissions des groupes d'experts, orientées en priorité vers les problèmes de sécurité sanitaire soulevés par les nouveaux procédés de thérapie cellulaire et de thérapie génique ;
- Les organismes institutionnels, tels que l'INSERM, le CNRS, la Direction de la Recherche Clinique ;
- Une agence d'évaluation, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (avril 1997) est chargée du développement de l'évaluation des soins et des pratiques professionnelles et de mettre en oeuvre la procédure d'accréditation. Celle-ci vient de publier, en novembre 1997, les indications et contre-indications des transfusions de PSL.

Les actions sur le terrain, de veille sanitaire, doivent « traquer » toute nouvelle pathologie susceptible d'être transmise par des produits biologiques : recherche de l'imputabilité (traçabilité), émergence d'un sous-type d'agent infectieux, apparition de nouveaux virus jusque là non recherchés chez les donneurs de sang : cas particulier des hépatites à GBV, retrouvées chez 4 % des donneurs de sang français (selon les données actuelles, ce virus ne serait pas à l'origine d'hépatite), ATNC, etc... L'AFS a mis en place depuis 1993, un Témoin Etalon Commun (TEC), pour la qualification biologique des produits sanguins labiles, ainsi qu'un groupe de travail sur la sécurité vis-à-vis des maladies transmissibles par le sang, relayé par un groupe d'experts missionné par la Ministère de tutelle, pour évaluer la cohérence des stratégies de dépistage du VIH en transfusion et en biologie.

Les systèmes d'alerte en santé publique sont des processus continus et systématiques, qui permettent un traitement et une diffusion rapides de l'information, avec comme finalité, une prise des mesures de prévention d'un problème de santé publique.

La transfusion est, sans aucun doute, référentielle pour le type de stratégie à mettre en oeuvre, afin d'accroître la sécurité sanitaire. Il n'existe pas de discipline médicale ayant bénéficié ces dernières années d'un tel bouleversement des structures, des pratiques et des mentalités, avec la mise en place d'une sélection médicale plus rigoureuse des donneurs, la rédaction des bonnes pratiques relatives à chaque étape de la chaîne transfusionnelle, la définition des caractéristiques des 92 PSL, la mise en oeuvre d'une traçabilité, en cours de devenir efficace, une prescription plus raisonnée des PSL, une information et un suivi des malades qui s'améliorent.

Les programmes de recherche sont étroitement associés à cette vigilance thérapeutique, telle la recherche de nouveaux procédés d'inactivation virale, de purification cellulaire, le développement de produits de substitution nés du génie génétique, procédures de sécurisation virale, utilisation de nouveaux outils d'exploration biologique dominée aujourd'hui par les techniques de PCR. Des actions d'assurance qualité (AQ), sont indissociables des stratégies de vigilance sanitaire. Cette assurance qualité réclame, pour être efficace, la rédaction de bonnes pratiques de fabrication et de laboratoires, une documentation précise et les outils de la qualité (certification, structure adaptée, contrôle «*in process*», évaluation clinique).

Les risques biologiques (infectieux), relatifs aux thérapeutiques innovantes, doivent être « maîtrisés », selon l'état de l'art. Une organisation efficace de la sécurité sanitaire doit réduire au minimum la probabilité du risque, prévoir et organiser les conséquences de ce(s) risque(s). Lorsque la science approche ses limites, l'anticipation du risque doit prendre le relais. L'apparition en France, du principe de précaution, en réponse aux risques sanitaires, représente un événement majeur. Il s'agit d'une nouvelle ressource juridique, pour traiter le risque incertain. En l'absence de certitudes scientifiques, il permet, non pas de s'abstenir, mais d'agir de façon responsable dans une politique d'anticipation des événements et dans le même temps, de restaurer la confiance.

Le Conseil Scientifique de l'AFS doit d'être à l'écoute de toutes les perspectives d'innovation qui peuvent avoir des répercussions sur l'activité transfusionnelle. *« Il doit percevoir sans délai de l'apparition de nouveau procédé de fabrication, de nouvelles techniques de dépistage, de nouvelles thérapeutiques aboutissant à diminuer ou à modifier la prescription de PSL. Il s'agit pour le Conseil, de se tenir en éveil face à l'émergence de nouveaux risques, pour pouvoir en évaluer sereinement l'ampleur, par des débats « contradictoires utilisant toute l'information scientifique disponible ».* (extrait du discours d'installation du Conseil Scientifique de l'AFS par Madame S. Veil, Ministre d'Etat, le 16 juin 1994).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'évolution de la transfusion sanguine est rapide et diversifiée. Les cadres médicaux et les cadres techniques des ETS doivent être régulièrement destinataires d'une information des progrès scientifiques et biotechnologiques, qui peuvent modifier radicalement les métiers de l'hémobiologie et de la transfusion. Des projets d'entreprise peuvent se trouver bouleversés, avec modification des objectifs et de la

hiérarchie des priorités, une adaptation de leur programme de formation continue, un changement de leurs critères de qualification avant embauche, etc.

La veille scientifique est un élément de sécurité.

Le Comité recommande que des efforts importants soient réalisés dans ce domaine, pour accompagner les ETS dans leur stratégie de développement ou de changement d'orientation.

Pour qu'une veille scientifique soit interactive, il faut s'en donner les moyens, s'appuyer sur l'institutionnel (le Conseil Scientifique de l'AFS, la Société Nouvelle de Transfusion Sanguine, par exemple), diffuser l'information (documentation scientifique, CR Rom de congrès si disponibles, organisation de séminaires, etc.) Une démarche de veille scientifique a été initiée à la Direction Médicale et Scientifique de l'AFS, **mais la diffusion de l'information reste encore très insuffisante. Enfin, il faut souligner le rôle important que doit jouer le Conseil Scientifique de l'AFS dans cette démarche.**

11. Synthèse du rapport- actions prioritaires

Le Comité recommande :

1. Un regroupement des missions d'inspection des activités développées dans un ETS au sein de la nouvelle Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
2. Qu'une évaluation de la qualité du travail de saisie des FIT soit rapidement disponible ;
3. De revoir les critères de déclenchement de l'alerte ;
4. Que la pertinence de la déclaration systématique des incidents transfusionnels de gravité 1 soit évaluée rapidement. Envisager une version simplifiée des FIT papier, en tant qu'élément initial du processus d'alerte ;
5. Que la mission d'hémovigilance des coordonnateurs régionaux et leur indépendance, telle qu'elle avait été définie initialement, soit bien préservée ;
6. De préserver dans le futur, quelles que soient les nouvelles dispositions de la loi sur le contrôle de la sécurité sanitaire, la cohérence actuellement observée dans le fonctionnement du réseau d'hémovigilance. D'évaluer l'impact du système, en faisant appel à un intervenant extérieur ;
7. Que le projet « biothèque » soit prioritaire, compte tenu des modes de conservation très disparates des échantillons biologiques d'un ETS à l'autre ;
8. Une validation des outils bactériologiques pour le contrôle des lots de plaquettes ;
9. Que compte tenu de la gravité des contaminations bactériennes, qui représentent la cause majeure des décès liés à la transfusion, l'étude BACTHEM soit poursuivie jusqu'au terme défini par le CNH ;
10. De poursuivre la formation des médecins de collecte et favoriser leur intégration dans les ETS ;
11. De réévaluer l'intérêt d'un dépistage systématique sur tous les dons de PSL des anticorps anti-HTLV I/II chez les donateurs de sang en France métropolitaine, quand la déleucocytation des PSL sera généralisée ;
12. Une vaccination vis-à-vis de l'hépatite B, des donateurs de sang et des receveurs chroniques de PSL ;

13. D'envisager, dans un court délai, le dépistage de certains génomes viraux dans le dons du sang, alors même que les techniques ne sont pas encore disponibles. La démarche logique voudrait que dans un premier temps cette détection soit limitée au VHC et au VHB ;
14. De ne pas exclure du don du sang, les donneurs traités antérieurement par des médicaments dérivés du sang. Seule l'exclusion des donneurs transfusés par des produits sanguins labiles, est pertinente ;
15. Que les ETS accordent une place importante à la fonction «relations publiques» et s'inspirent du modèle d'organisation des ETS anglais, qui définit des objectifs quantitatifs à atteindre et un recours à l'information intense et répétée ;
16. Que l'AFS encourage toute initiative susceptible de convaincre les ETS de s'engager dans une politique volontariste de recherche et de prélèvement par plasmaphérèse des femmes immunisées anti-D ;
17. Que les ETS et les prescripteurs fassent un effort d'homogénéité et de concertation dans l'utilisation clinique des concentrés de plaquettes. Que le développement d'un programme de recherche clinique concernant les concentrés de plaquettes viro-inactivées par le psoralène soit privilégié ;
18. Que la France adopte une position claire vis-à-vis des recommandations de la Commission Européenne, en faveur d'un socle commun des mesures de sécurité transfusionnelle ;
19. Que des initiations soient proposées dans la veille scientifique pour accompagner les ETS dans leur stratégie de développement ou de changement d'orientation.

12. Conclusion

Ces dix dernières années, la stratégie de sécurité transfusionnelle a consisté à rechercher les techniques de prévention les plus performantes des maladies virales transmissibles par les produits sanguins labiles. Cet objectif est atteint, le risque résiduel est aujourd'hui infime.

Cette performance, dans la prévention des risques viraux ne doit pas faire oublier les autres risques transfusionnels, insuffisamment maîtrisés ou évalués. Nous rappellerons, à l'approche du 100^{ème} anniversaire du prix Nobel K. Landsteiner, découvreur du système antigénique ABO, que les accidents transfusionnels par incompatibilité érythrocytaire (ABO et autre système), sont d'autant plus inadmissibles, qu'une erreur humaine en est à l'origine, dans tous les cas. La priorité doit être donnée à la formation du personnel soignant, et au développement de techniques de «verrous» susceptibles de prévenir toute erreur dans l'attribution d'un PSL à un malade.

Une deuxième priorité concerne les risques bactériologiques liés en particulier à la transfusion de plaquettes (le mode de conservation favorise la prolifération bactérienne). Des progrès ont été obtenus dans l'hygiène du prélèvement de PSL. Des études sont en cours, chargées d'évaluer des techniques d'identification d'une contamination bactérienne dans les concentrés de plaquettes, l'intérêt d'un contrôle systématique de la numération formule sanguine, chez un donneur de plaquettes et de sa température tympanique. La généralisation de ces mesures de prévention est recommandée.

La troisième voie de recherche en matière de sécurité transfusionnelle concerne la possibilité d'une immunosuppression et d'une immunomodulation induite par la transfusion de produits sanguins allogéniques. Le champ d'investigation est vaste, des études sont en cours. Le sujet sera au cœur des préoccupations dans les prochaines années, d'autant plus que son importance est encore mal appréhendée.

Enfin, nous insistons sur l'importance d'une veille scientifique et sanitaire interactive efficace, privilégiant un réseau de communication et d'information pour traquer toute pathologie émergente liée à l'usage thérapeutique des produits biologiques d'origine humaine.

ANNEXE 1

Le Secrétaire d'Etat à la Santé

République Française

*auprès du Ministre de l'Emploi
et de la Solidarité*

Paris, le - 9 SEP. 1997

Monsieur le Professeur,

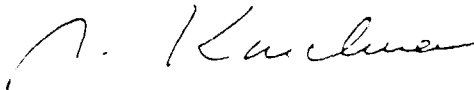
Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint un dossier élaboré par l'Agence française du sang et tendant à modifier le règlement des bonnes pratiques de qualification biologique du don en en supprimant l'obligation de réaliser un second test de dépistage pour les dons présentant une réactivité

initiale non répétable.

Compte tenu de l'importance de cette question au plan de la sécurité transfusionnelle, il me paraît souhaitable de solliciter votre avis sur cette question difficile. J'ai informé l'Agence française du sang de cette consultation par lettre dont vous trouverez, ci-joint, la copie.

Je vous serais obligé de bien vouloir me faire connaître l'avis du Comité de sécurité transfusionnelle dans les meilleurs délais qu'il vous sera possible d'observer.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.

VEREVAINE

Bernard KOUCHNER

Monsieur le Professeur Patrick HERVE
Directeur de l'ETS de l'AP-HP
8-10 rue Villédo

75001 PARIS

ANNEXE 2



11 JAN. 1996

SERVICES ADMINISTRATIFS

PARIS, le 08 JAN. 1996

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

*Sous direction du système de santé
et de la qualité des soins
Bureau de la transfusion sanguine
et des produits biologiques*

08 / , 96

Monsieur le Professeur,

La maladie de CREUTZFELDT-JAKOB (MCJ) ayant été diagnostiquée chez des personnes qui avaient été donneurs de sang, la question se pose de savoir quelle attitude il convient d'adopter à l'égard des receveurs de produits sanguins labiles préparés à partir des dons de ces personnes.

Comme vous le savez, chez l'homme, les seuls cas connus de transmission de cette maladie par l'administration d'une substance biologique humaine sont des cas de transmission par des produits provenant du système nerveux central (hormone hypophysaire, dure-mère, cornée). Aucun cas documenté de transmission de la MCJ, par transfusion ou par usage de produits sanguins dérivés du plasma, n'ayant été à ce jour rapporté, le groupe de sécurité virale de l'Agence du Médicament a conclu en octobre 1994 à l'absence de preuve de transmission de la MCJ par les produits issus du sang.

Toutefois, le temps de latence entre une contamination éventuelle et la déclaration de la maladie est tel que l'on ne peut affirmer une absence totale de risque. En outre, il faut rappeler qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun test permettant d'affirmer ou d'infirmier la contamination. Enfin, n'existe actuellement aucun traitement préventif ou curatif de cette maladie.

Dans le cas des produits stables (médicaments dérivés du sang), ces considérations ont conduit le comité européen des spécialités pharmaceutiques à ne pas préconiser le retrait de lots de produits issus de donneurs chez lesquels a été diagnostiquée une MCJ ou ayant un antécédent familial de MCJ, ou enfin ayant reçu de l'hormone de croissance extractive.

Monsieur le Professeur HERVE
Comité de sécurité transfusionnelle
Centre Régional de Transfusion Sanguine

1, boulevard A. Fleming
B.P 1937
25020 BESANCON Cedex

Concernant les produits sanguins labiles, il est clair que leur retrait immédiat s'impose ; toutefois au moment où la maladie est diagnostiquée chez un donneur, l'ensemble des produits sanguins labiles préparés ont été distribués, car la maladie se déclare généralement longtemps après le don.

La question se pose donc de savoir comment couper le plus efficacement possible la chaîne éventuelle de transmission de la MCJ. Deux solutions semblent possibles :

- L'une consiste à exclure du don du sang tout receveur de produits sanguins labiles préparés à partir des dons d'une personne chez qui a été diagnostiquée une MCJ, cette exclusion impliquant une information préalable des receveurs.

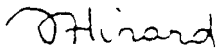
- l'autre consiste à exclure du don tous les receveurs de produits sanguins labiles, alors qu'actuellement seuls sont exclus les receveurs ayant bénéficié d'une transfusion récente (moins d'un an). Ceci permettrait de remédier également au risque lié aux virus des hépatites non A-non B-non C et éviterait de focaliser l'attention du receveur sur le risque lié à la MCJ vis à vis duquel aucun discours raisonnable à destination du public grand ne peut actuellement être recommandé. En outre, la mesure générale d'éviction des receveurs de produits sanguins labiles serait plus efficace pour rompre une éventuelle chaîne de contamination, puisqu'elle interviendrait de façon systématique et immédiate, alors que la mesure d'exclusion a posteriori des receveurs de produits sanguins labiles provenant d'un donneur ayant développé la maladie interviendrait tardivement, à l'issue de la période de latence.

Je vous précise que j'ai demandé à l'Agence Française du Sang d'apprécier l'impact d'une telle mesure sur les dons de sang et par conséquent sa faisabilité vis-à-vis de l'autosuffisance nationale en produits sanguins.

Je souhaite de recueillir l'avis du comité de sécurité transfusionnelle sur ce problème.

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie de croire, Monsieur le Professeur, à l'expression de ma considération distinguée.

Le Directeur Général de la Santé


Jean-François GIRARD

*auprès du Ministre de l'Emploi
et de la Solidarité*

Paris, le 26 NOV. 1997

Cher Monsieur le Professeur,

Comme vous le savez, la mesure d'exclusion du don de sang des personnes ayant reçu un produit biologique vivant que vous avez recommandée, est appliquée par tous les établissements de transfusion sanguine depuis le 15 septembre 1997. Le Conseil de l'Ordre des Médecins vient de diffuser l'information sur cette mesure et une circulaire (DGS/DH/AFS du 30 septembre 1997) a été adressée aux DDASS et DRASS afin d'informer les acteurs des établissements de santé.

Seuls les donneurs de plasma anti-D sont encore à ce jour exclus du champ d'application, car la situation s'est avérée complexe et a fait l'objet d'une enquête conduite par l'Agence française du sang.

Les résultats de cette enquête qui concerne un échantillon de 307 donneurs révèlent que 60 % des donneurs de plasma anti-D présentent un ou des antécédents d'injection de produits sanguins labiles (32 %), par voie intraveineuse (11 %) ou " in utero " (21 %) ou d'injection d'hématies pour stimuler la synthèse d'anticorps anti-D (33%) réalisée dans des conditions différentes de celles du protocole de stimulation en cours de mise en place. Considérant l'impact de l'exclusion du don de ces donneurs sur l'approvisionnement en plasma anti-D, une nouvelle analyse me semble nécessaire.

Je souhaiterais donc recueillir l'avis du Comité de sécurité transfusionnelle sur l'opportunité d'une distinction entre injection d'hématies destinées à la stimulation d'anticorps anti-D et antécédents de transfusion de produits sanguins labiles, eu égard à des critères objectifs de sélection des donneurs, sécurisation du don (quarantaine, analyses biologiques complémentaires) ou du produit (déleucocytation, décongélation), quantité injectée.

Sachant que les procédures de stimulation n'étaient pas standardisées et qu'elles ont pu évoluer dans le temps, je vous serais reconnaissant de bien vouloir me préciser les critères qui devraient être retenus, au cas où la distinction s'avèrerait pertinente.

Monsieur le Professeur Patrick HERVE
Comité de sécurité transfusionnelle
Directeur de l'ETS de l'AP-HP
8-10, rue Villedo
75001 PARIS

Afin de ne pas trop différer la décision concernant ces donneurs particuliers, par rapport à l'application de la mesure générale, je vous remercie de bien vouloir me donner votre avis dans les meilleurs délais possibles.



Bernard KOUCHNER

*Le Secrétaire d'Etat
à la Santé et à la Sécurité Sociale*

République Française

*auprès du Ministre du Travail
et des Affaires Sociales*

Paris, le - 6 MAI 1997

Monsieur le Professeur,

Comme vous le savez, j'ai décidé, consécutivement à votre avis favorable, d'exclure définitivement du don de sang les patients receveurs de produits sanguins labiles afin de rompre précocément toute chaîne éventuelle de transmission d'agents inconnus et émergents par la transfusion sanguine. Afin de préciser les modalités d'application de cette mesure, une expérimentation a été conduite par l'Agence française du sang. Elle a montré, au plan quantitatif, une perte en dons d'un niveau très hétérogène, mais de l'ordre de 5% en moyenne, correspondant au total à environ 85 000 donneurs, et au plan qualitatif, comme vous l'aviez souligné, la nécessité d'une bonne information des acteurs et partenaires ainsi que celle d'une campagne de promotion du don. Aussi la mise en place, qui doit être terminée au plus tard le 15 septembre 1997, comprend des mesures d'accompagnement conformes à vos recommandations.

Par contre, le Comité de sécurité transfusionnelle n'était pas favorable, en février 1996, à l'exclusion du don de sang des patients auxquels avaient été administrés des médicaments dérivés du sang.

La question d'étendre la mesure d'exclusion du don de sang aux receveurs de médicaments dérivés du sang a été reprise suite à la communication par le Dr BROWN à l'OMS à Genève (21 au 23 mars) de résultats expérimentaux montrant la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) par le plasma et le cryoprécipité. Plusieurs catégories de receveurs de médicaments pourraient être concernés.

- Les receveurs de lots de médicaments dérivés du sang retirés parce qu'ils contiennent le plasma d'un donneur ultérieurement atteint de maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
- l'ensemble des receveurs de médicaments dérivés du sang ;
- les patients auxquels ont été administrés des médicaments contenant un dérivé du sang.

Je souhaiterais donc recueillir l'avis du Comité de sécurité transfusionnelle sur cette question, eu égard aux éléments nouveaux que constituent les résultats du Dr BROWN.

Ces éventuelles mesures d'exclusion nécessitant l'information systématique des receveurs, j'ai saisi parallèlement sur ce point le Comité Consultatif National d'Ethique.

Monsieur le Professeur Patrick HERVE
Comité de sécurité transfusionnelle
Directeur de l'ETS de l'AP-HP
8-10, rue Villedo

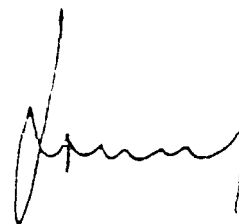
75001 PARIS

8 avenue de Ségur - 75350 Paris 07 S.P. Tél. (1) 40 55 60 00

Par ailleurs, le Comité interministériel sur les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) présidé par le Pr DORMONT a confirmé le bien fondé des contre-indications définitives au don de sang recommandées par l'OMS : sujets appartenant à une famille d'ESST, sujets à antécédents de traitement par les hormones extractives hypophysaires, sujets ayant reçu une greffe de dure mère, patients présentant des signes cliniques évocateurs d'une maladie neurodégénérative.

Je souhaiterais savoir si vous considérez que ces contre-indications sont introduites de façon suffisamment claire dans la sélection clinique des donneurs de sang et quelles seraient vos suggestions si cela n'était pas le cas.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke, characteristic of the name Hervé Gaymard.

Hervé GAYMARD