



HAL
open science

Médicaments dérivés du sang : traçabilité dans les dossiers de soins au CHU de Grenoble

Christophe Lambert

► **To cite this version:**

Christophe Lambert. Médicaments dérivés du sang : traçabilité dans les dossiers de soins au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 1999. dumas-01578621

HAL Id: dumas-01578621

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01578621>

Submitted on 29 Aug 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1999

N° d'ordre

7023

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITEES

Conformément aux dispositions du décret n° 88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
TRACABILITE DANS LES DOSSIERS DE SOINS
AU CHU de GRENOBLE

Présenté à : Grenoble

Et soutenu publiquement le 22 Juin 1999 à 18 heures

Par : **Christophe LAMBERT**

[Données à caractère personnel]

JURY

Président : Monsieur le Professeur **J. CALOP**

Membres : Madame le Docteur **C. CHEVALLIER - BRILLOIT**

Madame le Docteur **J. BRUNIE**

Monsieur le Docteur **M. MALLARET**

Monsieur le Professeur **F. LOCHER**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1999

N° d'ordre

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITEES

Conformément aux dispositions du décret n° 88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
TRACABILITE DANS LES DOSSIERS DE SOINS
AU CHU de GRENOBLE

Présenté à : Grenoble

Et soutenu publiquement le 22 Juin 1999 à 18 heures

Par : **Christophe LAMBERT**

[Données à caractère personnel]

JURY

Président : Monsieur le Professeur **J. CALOP**

Membres : Madame le Docteur **C. CHEVALLIER - BRILLOIT**

Madame le Docteur **J. BRUNIE**

Monsieur le Docteur **M. MALLARET**

Monsieur le Professeur **F. LOCHER**



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
ROCHAT	Jacques	Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

A mes parents,

A ma grand-mère,

A aude,

*A fonfon, fifi, sabine, domi, ramyline,
nono, et leur progéniture...*

A tous mes amis.

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur CALOP

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Pour ses enseignements qu'il reçoive ici l'expression de mes remerciements respectueux

A Madame le Docteur CHEVALLIER-BRILLOIT

Que je remercie pour la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant ce travail. Son encadrement, ses compétences et ses encouragements m'ont été d'une grande aide. Qu'elle reçoive le témoignage de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur BRUNIE JANINE

Que je remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ses conseils et ses disponibilités m'ont été précieux. Qu'elle trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MALLARET

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury. Pour ses compétences, sa sympathie et sa disponibilité. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur LOCHER

Que je remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A Pierre-Philippe DUJARDIN, L'Excel[®]lence de la cellule, l'Enchanteur des statistiques, L'Epi[®]log de l'Info, pour son accueil chaleureux et ses disponibilités, qu'il soit sincèrement remercié.

A Madame MEYLAN, qui m'a toujours chaleureusement accueilli dans son service. Je la remercie pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PARTIE I : LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG : CADRE REGLEMENTAIRE

I.1 INTRODUCTION

I.2. L'ORGANISATION de la TRANSFUSION SANGUINE en FRANCE

I.2.1. Les motifs de la nouvelle organisation

I.2.2. L'organisation territoriale de la transfusion

I.3. LE STATUT DE MEDICAMENT

I.3.1. Le statut de Médicament Dérivé du Sang

I.3.2. La production des MDS

I.3.3. L'autorisation de mise sur le marché

I.3.4. Pharmacovigilance des MDS (décret du 6 mai 1995)

I.3.5. L'organisation interne de la traçabilité des MDS au CHU de Grenoble

PARTIE II : LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET LA SECURITE VIRALE

II.1. MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET RISQUE INFECTIEUX

II.1.1. Les bactéries

II.1.2. Le paludisme

II.1.3. Les virus

II.1.4. Les agents transmissibles non conventionnels

II.2. LES METHODES D'ELIMINATION ET D'INACTIVATION VIRALE

II.2.1. Validation des procédés d'élimination/inactivation

II.2.2. Le fractionnement du plasma

II.2.3. Les méthodes de purification

II.2.4. Les méthodes d'élimination et d'inactivation virale

PARTIE III : TRACABILITE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG EVALUATION DE LA TRACABILITE DANS LE DOSSIER DE SOINS DES PATIENTS

III.1. INTRODUCTION

III.1.1. Origine de l'étude

III.1.2 Structures hospitalières concernées

III.2. PROTOCOLE D'ETUDE

- III.2.1. Champ de l'étude
- III.2.2. Modalités de participation
- III.2.3. Recueil des données
- III.2.4. Traitement des données
- III.2.5. Retour d'information

III.3. MATERIEL ET METHODE

- III.3.1. Elaboration de la fiche de recueil
- III.3.2. Méthode

III.4. EXPLOITATION DES RESULTATS

- III.4.1. Existence d'une traçabilité
- III.4.2. Conformité aux procédures

III.5. RESULTATS

- III.5.1. Résultats généraux
- III.5.2. Traçabilité des MDS

PARTIE IV : DISCUSSION

IV.1. CRITIQUE DE LA METHODE

- IV.1.1. Le choix des périodes d'études
- IV.1.2. La constitution du fichier de départ
- IV.1.3. L'organisation du recueil des données
- IV.1.4. Le traitement des informations

IV.2. CRITIQUE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

- IV.2.1. La Gestion des dossiers de soins
- IV.2.2. La traçabilité pharmaceutique des Médicaments Dérivés du Sang
- IV.2.3. L'identification du patient
- IV.2.4. Les critères réglementaires
- IV.2.5. L'impact des procédures

IV.3. QUEL NIVEAU DE TRACABILITE ?

- IV.3.1. L'albumine à titre d'excipient
- IV.3.2. L'albumine humaine dans les essais cliniques

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**
- **AFS : Agence Française du Sang**
- **AMM : Autorisation de Mise sur le Marché**
- **ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation**
- **CHU : Centre Hospitalier Universitaire**
- **EFS : Etablissement Français du Sang**
- **ETS : Etablissement de Transfusion Sanguine**
- **ESST : Encéphalopathie Subaiguë Spongiforme Transmissible**
- **FRAT : Fiche de Recueil des Actes Transfusionnels**
- **GIP : Groupement d'Intérêt Public**
- **HTLV : Virus T-Lymphotrope Humain**
- **MCJ : Maladie de Creutzfeldt-Jakob**
- **MDS : Médicament Dérivé du Sang**
- **PSL : Produit Sanguin Labile**
- **PSS : Produit Sanguin Stable**
- **TTV : Transfusion Transmitted Virus**
- **VHB : Virus de l'Hépatite B**
- **VHC : Virus de l'Hépatite C**
- **VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine**

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Dans un contexte d'harmonisation économique, le Conseil Européen de juin 1989 a adopté le statut de médicament pour les dérivés sanguins stables issus du fractionnement du plasma (3). La retranscription en droit interne de cette directive a conduit, au travers de la loi du 4 janvier 1993 (1), à la redéfinition complète du système transfusionnel français.

Ainsi, depuis le 1^{er} janvier 1995, les produits stables préparés à partir du sang et de ses composants sont des Médicaments Dérivés du Sang (MDS) (1). Soumis aux mêmes exigences que tous les médicaments (production, Autorisation de Mise sur le Marché), ces médicaments sont encadrés par des règles de vigilance particulières. Ces règles, en s'inscrivant dans le cadre d'une politique de sécurité sanitaire, définissent aujourd'hui la traçabilité des MDS et sont précisées par le décret du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur ces produits (16).

L'objectif de cette pharmacovigilance est de sécuriser l'utilisation de ces produits et de restaurer la confiance des patients à leur égard. Au même titre que l'hémovigilance exercée sur les produits sanguins labiles, la pharmacovigilance des MDS repose sur l'existence d'un lien continu entre le donneur originel et le receveur. Ce lien dénommé traçabilité est le garant d'une sécurité sanitaire collective. Au niveau des établissements de soins, cette mission de sentinelle envers les MDS a été confiée au pharmacien. Le pharmacien, désigné correspondant de pharmacovigilance pour les MDS est responsable, au sein de l'établissement de soins, de la dispensation et du suivi de ces médicaments. Pour assurer ce suivi, il doit enregistrer et conserver les informations relatives à leur réception, leur dispensation et leur administration.

Dans un établissement de soins, la traçabilité s'effectue tant au niveau de la pharmacie que dans les unités de soins, qui doivent confirmer l'administration des MDS en deux endroits: dans le dossier des patients et sur un document qui retourne à la pharmacie.

En terme d'assurance de qualité de sa mission, le pharmacien doit pratiquer de façon régulière l'évaluation de cette traçabilité au sein de la pharmacie. Mais pour appréhender la

traçabilité totale dans l'établissement de soins, il faut également évaluer la traçabilité dans les unités de soins, dont la responsabilité n'incombe non pas à la pharmacie mais aux unités elles-mêmes.

Dans le cadre d'une collaboration étroite avec le Comité de Sécurité Transfusionnel et d'Hémovigilance, la pharmacie s'est donnée la mission d'évaluer les pratiques de traçabilité des MDS dans les unités de soins. La mise en place de cette étude est l'objet du travail présenté dans ce document.

Au cours de ce développement, nous repréciserons dans une première partie l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires qui encadrent la mise en place de cette nouvelle mission de santé publique, confiée depuis le 1^{er} janvier 1995 au pharmacien correspondant de pharmacovigilance pour les MDS au sein des établissements de soins.

La deuxième partie de ce développement sera consacrée aux méthodes industrielles participant à la réduction et à l'élimination d'agents infectieux lors de la préparation de ces médicaments.

La troisième partie concerne l'évaluation, à proprement parler, de la traçabilité des MDS dans les dossiers de soins des patients au CHU de Grenoble. L'objectif de ce travail, au travers de la réaffirmation permanente de la présence du pharmacien dans les unités est d'apporter des indicateurs susceptibles de perfectionner l'actuelle organisation mise en place au CHU. Les résultats évoqués au cours de cette partie seront discutés puis analysés en dernière partie.

PARTIE I

**LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
CADRE REGLEMENTAIRE**

I. LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG : CADRE REGLEMENTAIRE

I.1 INTRODUCTION

« La transfusion sanguine est une activité unique reposant sur le traitement de l'homme malade par des composants du corps humain d'un homme sain ... »

Depuis la loi du 4 janvier 1993 (1), deux types de produits sanguins sont individualisés en France : les produits sanguins labiles dépendant de l'Agence Française du Sang, et les produits sanguins stables dépendant de l'Agence du Médicament. Dans le cadre de la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire, ces deux agences ont été regroupées sous l'égide d'une institution unique : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (56).

Les produits sanguins labiles sont classés en sept catégories. Ils sont appelés labiles car leur délai de conservation est bref comparativement à leurs homologues stables. Ils sont préparés et dispensés par les Etablissements de Transfusion Sanguine (ETS) qui sont responsables de leur élaboration, de leur contrôle et de leur distribution.

Les produits sanguins labiles se classent de la façon suivante :

- . le sang total,
- . les concentrés déleucocytés de globules rouges
- . le concentré de plaquettes standard et le concentré d'aphérèse
- . le concentré unitaire de granulocytes
- . les produits sanguins irradiés
- . les produits sanguins cellulaires à qualification « CMV négatif »
- . le plasma frais congelé

Les produits sanguins stables sont issus du fractionnement du plasma et se classent en cinq catégories : l'albumine, les fractions coagulantes, les immunoglobulines, les antiprotéases et les colles biologiques. Ils sont utilisés, soit pour compenser un déficit immunitaire congénital ou acquis, soit pour traiter certains états pathologiques ou chirurgicaux.

Ils sont préparés à partir de plasmas humains, collectés par les ETS, et produits par des établissements pharmaceutiques. En France, seul le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) est autorisé à fabriquer et distribuer ces produits. L'exclusivité concédée au LFB ne concerne que l'étape de préparation de ces dérivés. Ainsi d'autres produits stables, d'origine étrangère, sont également commercialisés sur le territoire français moyennant des conditions statutaires identiques (fractions coagulantes, immunoglobulines et colles biologiques).

Depuis la loi du 4 janvier 1993, ces dérivés sanguins stables ont le statut de médicaments et sont dénommés Médicaments Dérivés du Sang (MDS).

I.2. L'ORGANISATION de la TRANSFUSION SANGUINE en FRANCE

I.2.1. Les motifs de la nouvelle organisation

En France, l'organisation de la transfusion sanguine relève du service public. Celle-ci reposait jusqu'en 1993 sur la loi du 21 juillet 1952 (2) régissant « l'utilisation thérapeutique du sang, de son plasma et de ses dérivés ».

Le drame de la contamination par le VIH des hémophiles et des malades transfusés a mis en évidence les insuffisances de cette activité et l'inadaptation de son organisation au niveau national. Une réforme du système de transfusion s'avérait alors indispensable pour corriger ces « dysfonctionnements » et restaurer la confiance des patients.

La loi du 4 janvier 1993, relative à la sécurité transfusionnelle, redéfinit aujourd'hui l'organisation et les principes de cette pratique. Ses objectifs sont de moderniser et de sécuriser la transfusion sanguine en France. Ses fondements s'inspirent de la directive européenne du 14 juin 1989 (3), qui préconisait dans un contexte d'harmonisation économique :

- le principe de bénévolat du don,
- le principe d'autosuffisance pour chacun des états membres,
- l'assimilation des produits sanguins stables à des médicaments.

La retranscription de cette directive (n° 89/381/CEE) en droit français, va aboutir à la redéfinition du système français de transfusion au travers de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 (1). Cette loi s'organise autour de six thèmes fondamentaux :

- l'organisation territoriale de la transfusion sanguine (art. L. 669-1 à L.669-4),
- la création de l'Agence Française du Sang : établissement public responsable de la régulation et de la coordination nationale des systèmes transfusionnels (art. L. 667-4 à L. 667-13),
- l'élaboration et l'application de bonnes pratiques transfusionnelles par les E.T.S (art. L. 668-1 à L. 668-11),
- la restructuration du fractionnement du plasma avec la création du Laboratoire français du fractionnement et des Biotechnologies (art. L. 670-1 à L. 670-5),
- l'élaboration d'un réseau national de vigilance responsable de la surveillance et de la collecte des effets indésirables relatifs à la transfusion,
- la réaffirmation des principes éthiques du don en France (art. L. 666-1 à L. 666-7).

I.2.2. L'organisation territoriale de la transfusion

Avant la réforme de 1993, l'organisation de la transfusion en France reposait sur un réseau disparate de 185 sites de transfusion sanguine, regroupés en cent trente-huit entités juridiques indépendantes les unes des autres (8). Cet ensemble, marqué d'une forte hétérogénéité des pratiques et des moyens transfusionnels ne pouvait garantir des exigences semblables en terme de sécurité sanitaire. Les bases réglementaires de la nouvelle organisation ont conduit à la création d'organismes nationaux responsables de la coordination, de la régulation et du contrôle du système transfusionnel français. La création de l'Agence Française du Sang (AFS) et du Laboratoire Français des Biotechnologies (LFB) représentent les deux points forts de la loi du 4 janvier 93.

I.2.2.1. L'Agence Française du Sang

L'Agence Française du Sang est un établissement public à caractère administratif. Créée en 1992 sous la forme d'un Groupement d'Intérêt Public (GIP), elle est transformée par la loi de 1993 en un établissement public, placé sous tutelle du Ministre chargé de la santé.

Ses missions sont de réguler et de coordonner l'action des différentes structures intervenant dans la transfusion sanguine.

En coopération avec la direction médicale et scientifique, délégation interne de l'AFS, elle assure :

- l'organisation de la collecte des dons français dans le respect des règles d'éthique (bénévolat et anonymat du don),
- la rédaction de recommandations de bonnes pratiques transfusionnelles (bonnes pratiques de prélèvement, de préparation, de distribution, de qualification biologique...) et la surveillance de leur application,
- la veille sanitaire, technique et scientifique, en étudiant les risques liés aux maladies transmissibles par le sang et en définissant les moyens de leur prévention,
- la mise en place du réseau d'hémovigilance.

Ainsi depuis 1993, l'AFS représente sur le plan national, l'autorité compétente en matière de réglementation et de contrôle de l'activité de transfusion. Conformément à la loi du 1^{er} juillet 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire (9), les activités de l'AFS ainsi que celles des ETS seront prochainement regroupées sous l'égide d'un opérateur unique : l'Etablissement Français du Sang (EFS).

1.2.2.2. Le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Conformément aux dispositions de la loi du 4 janvier 1993, seul un établissement pharmaceutique, dénommé LFB, est autorisé en France à préparer les médicaments dérivés du sang (art. L 670-2) (1). Les motifs de cette exclusivité sont essentiellement d'ordre sanitaire et complètement dénués de toute logique de rentabilité économique, principal moteur des précédents centres de fractionnement (4). Ainsi le LFB détient actuellement en France, le monopole de la préparation des produits stables dérivés du sang.

1.2.2.2.1. Le statut du LFB

La création du LFB et l'exclusivité de ses missions répondent à la volonté des pouvoirs publics d'unifier l'activité de fractionnement sur le territoire français. Le LFB est un groupement d'intérêt public depuis le 31 mai 1994. De par ses fonctions, le LFB est soumis à

la législation des établissements pharmaceutiques, produisant, distribuant et exploitant des médicaments.

1.2.2.2. Les missions du LFB

Le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies a pour mission d'assurer :

- le fractionnement des plasmas collectés sur le territoire français par les ETS,
- la production des Médicaments Dérivés du Sang selon les bonnes pratiques de fabrication (arrêté du 7 décembre 1992),
- la distribution de ces médicaments aux établissements de santé,
- le développement d'une activité de recherche vers des médicaments issus des biotechnologies.

Ces activités de fractionnement sont regroupées au sein de deux établissements pharmaceutiques situés à Lille et aux Ulis. Le LFB contracte avec chaque ETS une convention d'approvisionnement fixant la quantité, la qualité et les spécificités du plasma nécessaire à la préparation des MDS.

Les Médicaments Dérivés du Sang produits par le LFB sont vendus aux établissements de santé selon les règles du marché pharmaceutique. Ils sont *a priori* soumis aux règles de concurrence des marchés publics.

1.2.2.3. Les établissements de transfusion sanguine

Jusqu'en 1993, 185 Etablissements de Transfusion Sanguine étaient répertoriés sur le territoire français. Depuis la loi du 4 janvier 1993, seuls les établissements agréés par l'état sont autorisés à exercer une activité de transfusion.

Ces établissements ont pour mission d'assurer :

- la collecte du sang et de ses composants,
- la préparation et la qualification sérologique et immunohématologique des produits sanguins labiles conformément à l'arrêté du 17 septembre 1993 fixant la liste des produits sanguins labiles,
- la distribution de ces produits.

En outre les ETS ont pour vocation de développer toutes activités de conseil et de suivi liées aux activités de transfusion.

Aujourd'hui, la nouvelle organisation compte 43 Etablissements de Transfusion Sanguine agréés par l'état (France métropolitaine et DOM). Le statut de ces établissements est celui d'un GIP ou d'une association répondant aux dispositions de la loi de 1901.

1.2.2.4. L'institut national de transfusion sanguine (INTS)

L'INTS figurant sur l'organigramme du nouveau système transfusionnel a été créé par arrêté du 31 mars 1994. Il a pour vocation de promouvoir la recherche, la référence et la formation sur l'activité de transfusion.

En matière de référence, cet institut assure des prestations de biologie spécialisée auprès des 43 ETS dans les secteurs :

- d'immunologie érythrocytaire (Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins),
- de virologie (Centre National pour les Hépatites),
- de la génétique des marqueurs sanguins et d'immunologie plaquettaire (8).

I.3. LE STATUT DE MEDICAMENT

L'article 1^{er} de la première directive du conseil européen sur les médicaments (65/65/CEE), adopté en janvier 1965, faisait déjà mention des produits sanguins dans la définition européenne du médicament (5). Toutefois en 1975, les produits sanguins avaient été volontairement exclus du champ d'application des directives consacrées aux essais thérapeutiques et aux bonnes pratiques de fabrication (6). C'est en 1989 que le conseil propose une directive consacrée exclusivement aux Médicaments Dérivés du Sang dont les objectifs énoncés sont :

- de réduire les disparités réglementaires entre les états membres afin de faciliter les échanges et de garantir la libre circulation des médicaments dérivés du sang,
- d'abroger les dispositions anciennes reconnues obsolètes et insuffisantes pour les MDS,
- d'harmoniser les autorisations de fabrication et de mise sur le marché des MDS,

- de promouvoir le don volontaire et non rémunéré pour tendre vers l'autosuffisance de chaque état membre,
- d'assurer le respect des principes d'éthique dans les échanges de produits d'origine humaine,
- de garantir pour tous les établissements publics et privés, et quelle que soit l'origine du sang et du plasma, des règles identiques en terme de qualité et de sécurité.

En 1989, le conseil européen adopte à l'unanimité la directive 89/381/CEE relative aux MDS. Ainsi sont étendues aux dérivés sanguins, les exigences communautaires applicables aux médicaments en général. Ces exigences concernent :

- l'autorisation de fabrication selon les bonnes pratiques de fabrication,
- la réalisation d'essais cliniques inscrits dans la directive 91/507/CEE ,
- l'autorisation de mise sur le marché.

I.3.1. Le statut de Médicament Dérivé du Sang

Conformément aux recommandations de la directive n° 89/381/CEE, la loi de janvier 1993 instaure le statut de médicament pour les produits dérivés du sang :

« Les produits stables préparés à partir du sang et de ses composants constituent des médicaments dérivés du sang ... » (art. L 670-1).

Par conséquent ces médicaments sont soumis aux mêmes dispositions réglementaires que tous les médicaments. Ces dispositions sont celles décrites dans le livre V du Code de la Santé Publique :

- production par un établissement pharmaceutique,
- respect des bonnes pratiques de fabrication,
- respect des règles d'étiquetage,
- obtention d'une AMM ou d'une ATU délivrée par l'Agence du médicament,
- distribution par le réseau pharmaceutique hospitalier ou officinal.

Cependant ces Médicaments Dérivés du Sang sont des médicaments particuliers en raison des règles spécifiques qui s'appliquent à leur fabrication, à leur dispensation et à la pharmacovigilance qui s'exerce à leurs égards .

Une liste de ces médicaments actualisée au 02/03/99 figure en annexe.

I.3.2. La production des MDS

Le risque viral inhérent à l'origine humaine de ces médicaments particuliers, a contraint le législateur à adopter une loi dictant les exigences liées à la production, à la qualification et à la distribution de ces produits.

Depuis la loi de janvier 93, la préparation des MDS en France, n'est autorisée qu'à partir de dons de sang prélevé dans les conditions définies par cette même loi :

. le don est bénévole, volontaire, anonyme, non rémunéré et assujéti au consentement du donneur (art L. 666-1 et L. 666-3),

. la collecte ne peut être effectuée que par des ETS (art. L. 666-2), ce qui exclut toute autre provenance de plasma,

. les prélèvements ne peuvent être utilisés ou distribués sans qu'aient été faits au préalable des analyses biologiques et des tests de dépistage prévus par décret (art. L.666-2).

La sécurité des MDS distribués par le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies repose donc sur l'application de cette loi.

Issu de la plasmaphérèse ou du don de sang total, le plasma pour fractionnement est soumis à divers procédés industriels permettant l'isolement des différentes protéines, leur purification et la diminution de la charge virale. Ce plasma constitue une matière première pharmaceutique.

En Europe, l'approvisionnement en plasma pour fractionnement se partage entre deux systèmes : le bénévolat, principe éthique du don français appliqué par d'autres états membres de la communauté et le principe de rétribution du don en vue de fournir l'industrie pharmaceutique. Ce dernier principe, en matière de collecte, peut influencer les modalités et la qualité du suivi de ces donneurs (7), suivi indispensable pour la traçabilité de ces produits .

Ainsi en France, la qualité du plasma nécessaire à la préparation de ces médicaments résulte d'un partenariat entre :

- les donneurs de sang,
- les établissements de transfusion sanguine et leur agence de tutelle l'AFS,
- le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies,

La qualité du plasma, matière première du LFB, est le premier élément en amont qui permet de garantir la sécurité des Médicaments Dérivés du Sang. Cette qualité de plasma est définie

par l'application de règles strictes concernant : la sélection des donneurs, la collecte, la qualification sérologique du don, la préparation, le stockage et la distribution des plasmas collectés par les ETS.

1.3.2.1. Les critères de sélection des donneurs

La sélection rigoureuse des donneurs est une garantie majeure à la sécurisation des produits sanguins stables. Les objectifs de cette sélection sont de réduire, le plus en amont possible, la collecte de plasmas contaminés et non dépistés lors du contrôle biologique (fenêtre sérologique...).

Cette sélection des donneurs repose sur la réalisation d'un entretien médical conduit par un médecin spécifiquement formé aux exigences de la sécurité transfusionnelle. Il vise à déterminer les personnes aptes au don, et celles dont le don pourrait nuire à leur propre santé. L'objectif final de cet entretien pré-don étant de dépister et d'exclure du don, les personnes présentant des affections infectieuses potentiellement transmissibles par voie sanguine. L'efficacité de ces mesures se traduit par une réduction de la prévalence de dons positifs identifiés dans la population des donneurs (tableau1). Avant tout contrôle biologique, ces mesures de sélection clinique amènent à exclure en moyenne 11,3 à 16,5% des personnes (AFS, rapport sur l'activité de transfusion sanguine).

Prévalence pour 10 000 dons	1992	1993	1994	1995	1996	1997
VIH+	0,59	0,47	0,38	0,24	0,24	0,22
HTLV+	0,21	0,16	0,13	0,14	0,09	0,08
Ag Hbs+	4,76	3,72	3,17	3,14	2,67	2,58
VHC+	13	7,4	5,08	4,42	3,74	2,93

Tableau 1 : Prévalence des dons positifs dans la population des donneurs de sang (source : LFB, Qualité et sécurité du plasma pour fractionnement : matière première pharmaceutique)

1.3.2.2. La collecte

La collecte du plasma pour fractionnement est effectuée par les ETS selon les Bonnes Pratiques de Prélèvement décrites par l'arrêté du 22 septembre 93. Cette collecte est effectuée chez les donneurs ayant satisfait aux critères de sélection pré-don et selon deux méthodes :

- le prélèvement de sang total déplasmatisé par séparation des éléments figurés du sang,
- la plasmaphérèse qui correspond à la restitution au donneur de ses éléments figurés.

Près de 95% des plasmas collectés proviennent de prélèvement de sang total (10). Sur chacun des prélèvements effectués sur les plateaux techniques des ETS seront réalisés des examens de qualifications biologique et sérologique.

1.3.2.3. La qualification biologique du don

Une qualification biologique et unitaire du don est réalisée sur chaque prélèvement effectué dans les ETS. L'ensemble des analyses biologiques et des tests de dépistage des maladies transmissibles qui doivent obligatoirement être réalisés sur ces prélèvements est fixé par le décret du 16 février 1995 et l'arrêté du 20 mars 96(11)(12).

Dans la mesure où les ETS assurent la collecte de sang à la fois pour la transfusion et le fractionnement, les tests de dépistage des marqueurs infectieux sont :

- dépistage de la syphilis (depuis 1956),
- dépistage de l'antigène HBs marqueur viral de la présence du VHB (depuis 1971),
- dépistage des anticorps anti-VIH-1 et 2 (depuis 1985),
- dépistage des anticorps anti-paludéens chez les donneurs ayant séjourné récemment en zone d'endémie (depuis 1986),
- dépistage des anticorps anti-VHC (depuis 1990),
- dépistage des anticorps anti-HTLV I et II (depuis 1991)

et le dépistage de marqueurs indirects tels que l'anticorps anti-HBc et le taux des alanine-aminotransférases (ALAT).

Tous ces tests sont réalisés à partir de trousse de réactifs sérologiques validées par l'Agence du Médicament. Après qualification biologique, les plasmas seront congelés pour une durée maximale de 4 mois jusqu'à leur expédition au centre de fractionnement.

1.3.2.4. La qualification biologique du plasma pour fractionnement

Depuis novembre 1994, chaque centre de fractionnement est astreint à un recontrôle des plasmas expédiés par les ETS. Ces contrôles s'effectuent grâce aux échantillons appariés à chaque poche de plasma et regroupés, pour constituer un pool de plasma.

Seul est obligatoire sur ce pool de plasma, la recherche des marqueurs virologiques suivants : anticorps anti-VIH-1 et 2 et anti-VHC, l'antigène anti-HBs et le taux des ALAT.

Afin d'offrir une qualification supplémentaire, d'autres marqueurs sont actuellement recherchés par le LFB : la recherche du génome du Parvovirus B19 et du VHC par amplification génique. Cette dernière recherche du VHC par PCR est par ailleurs rendue obligatoire depuis le 1^{er} juillet 1999 par une Note Explicative Européenne (CPMP/BWP269/95602).

Néanmoins, malgré cet ensemble de mesures (sélection des donneurs et qualification sérologique du don) garantissant un risque viral minimal de la matière première, une notion de risque résiduel persiste. Aussi, avant le fractionnement de chaque pool de plasma, une phase d'observation de 90 jours est pratiquée, permettant ainsi la gestion de toutes les informations post-don et post-transfusionnelles transmises par le réseau national d'hémovigilance. Au terme de cette période, et en absence de toute alerte, les pools de plasma seront fractionnés pour aboutir à la production de médicaments dérivés du sang. Nous détaillerons plus loin les différents procédés de fractionnement et de réduction du risque viral résiduel.

I.3.3. L'autorisation de mise sur le marché

Conformément aux dispositions européennes, « aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un état membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet état (directive 93/39/CEE), ou qu'une autorisation n'ait été délivrée suivant les procédures communautaires (règlement CEE n°2309/93 du 22 juillet 1993) ».

En France l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne peut être attribuée pour un MDS que lorsqu'il est préparé à partir du sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions définies par la loi.

L'Agence du médicament est l'organisme français habilité à délivrer cette AMM dont la validité est de cinq ans. Par dérogation, une AMM peut être délivrée à un MDS ne répondant pas aux obligations précitées, si celui-ci répond à un besoin sanitaire particulier (absence d'alternative thérapeutique) ou lorsqu'il apporte une amélioration en terme d'activité ou de sécurité.

Depuis le 1^{er} janvier 1995, les médicaments dérivés du sang font l'objet, soit d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionnée à l'article L-601, soit d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) mentionnée à l'article L-601-2.

Ces médicaments sont tous inscrits sur la liste I des substances vénéneuses et sont *réservés à l'usage hospitalier* à l'exception des Ig humaines tétaniques (Gammatetanos®) des Ig humaines anti-D et des facteurs antihémophiliques VIII et IX. Si les Gammatetanos® sont actuellement disponibles en ville, les Ig anti-D demeurent, de façon dérogatoire et transitoire, dispensées par les pharmacies à usage intérieur (14).

Tous les autres MDS ont le statut de médicament à prescription restreinte et, conformément aux dispositions du décret du 2 décembre 1994 (), leur prescription est réservée aux médecins, chirurgiens dentistes et sages-femmes exerçant dans un établissement de santé publique ou privé.

En ce qui concerne la délivrance des MDS, celle-ci ne peut être effectuée que par une pharmacie à usage intérieur ou un établissement de transfusion sanguine. Les modalités pratiques de cette dispensation sont précisées par le décret du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance des MDS (15).

I.3.4. Pharmacovigilance des MDS (décret du 6 mai 1995)

La pharmacovigilance est un élément indispensable du dispositif de sécurité sanitaire. « L'objectif de la pharmacovigilance est la surveillance du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments à usage humain... »(16).

Du fait de leur statut de médicament, les règles générales de la pharmacovigilance sont applicables aux médicaments dérivés du sang. Cependant, en raison des problèmes de sécurité infectieuse et des garanties exigées par les utilisateurs de ces produits, et en particulier les hémophiles, des règles spécifiques de pharmacovigilance ont été prévues pour ces médicaments.

Ces règles particulières sont décrites dans le décret n°95-566 du 6 mai 1995 (15) relatif à la pharmacovigilance exercée sur les Médicaments Dérivés du Sang qui prévoit :

- la désignation d'un correspondant de pharmacovigilance pour les MDS au sein des établissements de santé,
- la notion d'un suivi dit de « traçabilité » effectué depuis la fabrication des MDS jusqu'à leur administration au patient,
- l'obligation de signalement des effets indésirables pour toute personne habilitée à prescrire, dispenser ou administrer ces médicaments.

1.3.4.1. Le correspondant de pharmacovigilance des MDS

Le correspondant de pharmacovigilance pour les MDS est le pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieur de l'Etablissement de Santé. Celui-ci est responsable de la dispensation et du suivi de ces médicaments. Il participe activement à l'action de veille sanitaire exercée sur ces médicaments, en organisant à son niveau, le suivi de « traçabilité ».

1.3.4.2. Le suivi de traçabilité

Le concept de traçabilité désigne l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un article ou d'une activité, au moyen d'une information enregistrée (16). Ce suivi de traçabilité est nécessaire pour conserver le lien entre donneur et receveur. Il s'effectue d'une part, par l'industriel qui les prépare, avec la mise en œuvre d'un système adapté du suivi du lien entre le don et l'étape ultime de fabrication du lot, et d'autre part auprès de l'utilisateur par la connaissance précise du receveur du lot.

L'objectif de ce suivi est multiple, il doit permettre :

- d'identifier, de repérer et éventuellement de retirer à tout moment, et sur tout le territoire français, l'ensemble des lots distribués et suspectés défectueux, soit lors d'un contrôle sérologique révélé *a posteriori* positif chez un donneur, soit lors de la suspicion ou de la révélation d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob chez un donneur ; ce sont **les enquêtes descendantes**,

- de remonter jusqu'à l'origine d'un lot, lorsqu'un patient a présenté une effet indésirable, grave ou potentiellement grave, suite à l'administration d'un MDS ; ce sont **les enquêtes ascendantes**.

Afin d'assurer ce suivi de traçabilité, les modalités pratiques nécessaires à son application ont été précisées dans ce même décret. Ces modalités concernent les règles d'étiquetage et de dispensation, spécifiques à la délivrance de ces MDS.

1.3.4.3. Les règles d'étiquetage des MDS (Art. R. 5144-27)

Les règles d'étiquetage prévues pour les MDS s'appliquent sans préjudice aux obligations prévues par la loi et concernant tout autre médicament. Ces règles décrites au paragraphe 2 du décret du 6 mars 1995 prévoient :

- que le conditionnement d'un Médicament Dérivé du Sang doit comporter trois étiquettes détachables ; une des étiquettes est apposée sur le conditionnement extérieur et les deux autres sont présentes sur le conditionnement primaire,
- que ces étiquettes doivent mentionner, le nom du médicament, le nom de l'entreprise ou de l'organisme qui l'exploite, et le numéro de lot,
- que ces étiquettes doivent comporter la mention « médicaments dérivés du sang ».

Pour simplifier la gestion de ces médicaments, le décret prévoit aussi que ces étiquettes portent un code à barres reprenant tout ou partie de ces informations.

1.3.4.4. Les règles de dispensation des MDS (Art. R. 5144-29)

Du fait des indications particulières de certains MDS en situation d'urgence, les textes prévoient, pour répondre à ces exigences, deux modes de dispensation :

- une dispensation nominative au vu d'une prescription médicale nominative,
- une dispensation en dotation destinée à des soins urgents.

La dispensation nominative

Lors de la dispensation nominative d'un médicament dérivé du sang, un bordereau de délivrance est dispensé par la pharmacie en même temps que les produits demandés. Sur ce bordereau doivent figurer :

- nom et service du prescripteur,
- nom, prénom et date de naissance du patient,
- étiquette détachable du conditionnement extérieur,

- date de délivrance
- quantité délivrée.

Lors de l'administration, la date et la dose administrée sont apposées sur le bordereau ainsi qu'une étiquette détachable. La troisième étiquette est apposée sur l'ordonnance spécifique comportant la date et la dose administrée. Cette ordonnance complétée doit être conservée dans le dossier du patient.

La dispensation en dotation

En ce qui concerne la dotation, les textes prévoient que la mise à disposition d'une dotation dans les services doit faire l'objet d'un accord entre le pharmacien gérant et les unités concernées. Le directeur d'établissement doit par ailleurs en être réglementairement informé.

Ainsi " Lorsqu'un médicament est prélevé sur la dotation, la personne qui l'administre au patient porte sur le bordereau de délivrance (qui accompagne cette dotation) l'ensemble des informations précédemment citées".

Ces recommandations concernant la dotation sont d'un point de vue pratique relativement imprécises voire insuffisantes. Pour ces raisons et en conservant l'esprit général du texte, des procédures de dispensation et d'administration, internes à l'établissement, ont été rédigées. Ces procédures sont décrites à la fin de ce chapitre.

L'archivage des informations au niveau de la pharmacie doit s'effectuer pour une durée de 40 ans. Cet archivage des données doit s'effectuer obligatoirement de façon manuscrite. Depuis janvier 1998 cet archivage manuscrit peut être complété par un archivage informatique dont les modalités ont été précisées par arrêté ministériel.

1.3.4.5. L'archivage informatisé des informations de traçabilité

L'arrêté du 24 décembre 1997 (17) relatif aux conditions d'utilisation de traitements automatisés des informations dans la pharmacovigilance exercée sur les Médicaments Dérivés du Sang précise les modalités d'archivage des données indispensables à l'organisation de la traçabilité des MDS.

Cet arrêté précise que :

- les données doivent être saisies et validées suivant une procédure formalisée. Les logiciels utilisés doivent permettre une interrogation de toutes les données enregistrées ainsi qu'une édition de ces enregistrements,
- les données enregistrées doivent être éditées au moins une fois par semaine sur support papier. Les documents édités et signés par le pharmacien sont conservés dans les conditions assurant la sécurité et la confidentialité des données pendant au moins 40 ans,
- les données sont sauvegardées au moins une fois par semaine (disquettes, Cdrom) et seront conservées pendant la même durée.

Ainsi le pharmacien correspondant de pharmacovigilance des MDS doit garantir, au travers d'un système fiabilisé, la continuité de la chaîne de traçabilité mise en place afin de sécuriser et rassurer les utilisateurs de produits sanguins stables. Ce système fiabilisé comprend les moyens et les méthodes nécessaires à l'organisation de cette traçabilité. Ces méthodes sont décrites au travers de procédures précisant qui fait quoi, de quelle façon et quand. Il s'agit des procédures :

- de saisies et d'enregistrements,
- d'organisation de la traçabilité dans les services cliniques,
- de recherche d'informations et en particulier lors de retraits de lots.

1.3.4.6. Les retraits de lots

Un rappel de lots est effectué lorsqu'une information remet en question soit la sécurité et la qualité des produits, soit leur conformité par rapport aux normes établies. Deux types de rappels sont distingués :

. le rappel de lot en cas de risque identifié avéré :

Ce type de rappel pourrait être envisagé lorsqu'un incident survient au cours de la préparation des MDS et plus particulièrement au cours du processus d'élimination et d'inactivation virale. Cette situation n'a jamais été observée depuis le 1^{er} janvier 1995 (18).

. le rappel de lots en cas de risque identifié théorique :

Ce type de rappel correspond, soit à la découverte ou la suspicion d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob chez un ancien donneur, soit à la découverte tardive d'une séroconversion HIV, VHB ou VHC chez un donneur de sang. D'autres situations s'observent lors de la suspension ou du retrait de l'agrément d'un Etablissement de Transfusion Sanguine pour non respect des bonnes pratiques de transfusion. Cette situation a été observée en 1997 dans l'affaire dite de « La Rochelle ».

Ce type de rappel en cas de risque théorique définit « le principe de précaution ». Il s'agit d'une mesure de précaution, dans la mesure ou en l'état actuel des connaissances et des techniques, la sécurité du produit n'est pas mise en cause.

En fonction du risque identifié, deux types de situations seront observées : le rappel de lots qui conduit à la destruction des lots incriminés par le fabricant et la quarantaine, qui correspond à l'isolement des lots en attendant les résultats d'analyses complémentaires. Au titre du principe de précaution, dix-neufs rappels de lots et quarantaines ont été effectués depuis le 1^{er} janvier 1995 (18).

Date du rappel	Nom du Laboratoire	Causes du rappel ou de la quarantaine
05/01/95	LFB	MCJ frère donneur
05/01/95	LFB	Traitement par hormones extractives
29/09/95	LFB	MCJ suspicion
04/12/95	LFB	MCJ suspicion
09/02/96	LFB	MCJ
19/02/96	Baxter	MCJ
05/04/96	LFB	Séroconversion VIH
18/09/96	LFB	Séroconversion VIH
27/12/96	LFB	Suspension agrément ETS La Rochelle
14/01/97	LFB	Suspension agrément ETS La Rochelle
21/01/97	Baxter	Grefe de dure mère et traitement par hormones de croissance
06/02/97	LFB	MCJ
24/02/97	LFB	Séroconversion VIH
16/04/97	Baxter	MCJ suspicion
26/08/97	LFB	Séroconversion VHC
05/09/97	Novartis	MCJ
07/10/97	Baxter	Grefe de dure mère
05/05/98	LFB	Contrôle positif du génome du VHC sur échantillon de plasma
10/07/98	Novartis	Grefe de dure-mère sur un donneur en 1968

Tableau 2 : Rappels de lots et quarantaines depuis le 01/01/95 d'après Vié M. (18)

Un service minitel (3617 AGMED) permet de consulter en permanence la liste de tous les lots de médicaments rappelés. Ce service, accessible par tous, ne mentionne pas les motifs qui ont conduit à provoquer ce rappel mais précise le cas échéant s'il s'agit d'une mesure de précaution.

1.3.4.7. L'information du patient

Depuis le drame de l'affaire du sang contaminé et la révélation d'une mésinformation qui lui était rattachée, l'information des patients est une question délicate, régulièrement remise en cause. Délicate, car elle doit prendre en compte diverses considérations. Des considérations scientifiques qui reposent sur les connaissances et les incertitudes actuelles, des considérations éthiques avec le droit à l'information de l'individu mais aussi des considérations d'ordre déontologique de responsabilité médicale (18).

La circulaire de juillet 96 (13) relative aux rappels de médicaments dérivés du sang fabriqués à partir de plasmas dont l'un des donneurs avait déclaré, postérieurement à son don, une maladie de Creutzfeldt-Jakob précisait qu'en l'état actuel des connaissances, il n'y avait pas d'argument justifiant l'information systématique des patients ayant reçu un médicament issu d'un lot retiré.

Suite à la diffusion de cette circulaire et à la multiplication des retraits de lots, l'Académie Nationale de Médecine a réagi et s'est prononcée en faveur d'une information systématique du patient. Devant cette prise de position, l'avis du Comité Consultatif National d'Éthique a été requis :

« l'information sur le risque potentiel que comportent certaines thérapeutiques est d'une autre nature que l'information sur le traitement lui-même, quand elle ne repose pas sur des faits scientifiquement établis. Dès lors qu'un risque est connu, scientifiquement démontré, l'information du malade s'impose. Si le risque est virtuel, théorique, cette information n'a pas de justification éthique car elle pourrait être ressentie comme une menace inconnue, diffuse qui peut inciter à des comportements irrationnels dangereux pour le malade lui-même et pour la société. C'est le cas actuellement pour les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles. »

Dans ce contexte, un document à visée plus large est paru, c'est la circulaire du 9 avril 1998 (53) relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits

sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang. Cette circulaire s'oriente autour de quatre mesures qui sont :

- l'information *a priori* des patients sur les éventuels risques liés à l'utilisation des traitements qui leurs sont proposés,
- l'information systématique des professionnels de santé conformément aux données actuelles de la science,
- l'information systématique des prescripteurs en cas de mesure de rappel et l'information *a posteriori* des patients en cas de risque avéré,
- le renforcement de la traçabilité à long terme.

L'information a priori du patient

Cette mesure décrit l'obligation pour tout médecin prescripteur d'informer *a priori* le patient, et avant toute administration, de la nature du produit et des risques théoriques qui lui sont rattachés. La circulaire précise que cette information doit être écrite et des modèles sont proposés en annexe. Cette mesure pose le problème du consentement libre et éclairé du patient dans la mesure où aucune alternative thérapeutique ne peut être proposée dans certaines situations particulières.

L'information systématique des professionnels de santé

Cette mesure vise à porter à la connaissance de tous les professionnels de santé (hospitaliers et libéraux) et en temps réel, l'état des connaissances scientifiques actuelles. L'objectif de cette mesure est de pouvoir apporter à tout patient qui la sollicite une information légitime, rationnelle et maîtrisée.

L'information a posteriori en cas de mesures de rappel

Cette information *a posteriori* concerne les produits sanguins, stables ou labiles, qui ont fait l'objet de mesures de rappel. Une information est prévue *a posteriori* dans les cas de « rappel de précaution » car les informations ne sont disponibles, via les réseaux d'hémovigilance et de pharmacovigilance qu'après la distribution des produits.

Lorsque les produits n'ont pas été administrés, les produits sanguins labiles sont récupérés dans les unités de soins par les ETS, et par les pharmacies lorsqu'il s'agit de

produits sanguins stables. Lorsque les patients disposent d'un stock de médicaments à domicile (cas des hémophiles), les pharmacies peuvent être amenées à effectuer un rappel à domicile. Dans ces situations de rappel, la circulaire prévoit l'information systématique du prescripteur et du patient.

Les informations transmises aux prescripteurs doivent préciser le motif du rappel et sont à la charge du fournisseur du produit : pharmaciens pour les médicaments dérivés du sang et ETS pour les dérivés labiles. Le prescripteur sera responsable de l'information du patient et devra tenir compte de la situation particulière de chaque patient. Si les hémophiles constituent une minorité relativement bien informée (directement au domicile lors d'une procédure de rappel), une majorité de patients doit être informée pour être rassurée alors qu'une autre proportion doit être préservée pour ne pas être affolée.

Lors d'un rappel de précaution pour risque théorique (donneur ayant présenté une MCJ postérieure au don), le principe d'une information systématique du patient n'a pas été retenu conformément à l'avis du Comité Consultatif National d'Ethique. A l'inverse, une information systématique par le prescripteur est retenue lors d'un risque identifié avéré.

I.3.5. L'organisation interne de la traçabilité des MDS au CHU de Grenoble

Nous l'avons décrit plus haut, la dispensation des Médicaments Dérivés du Sang est un maillon indispensable de la Chaîne de traçabilité de ces produits. Les modalités de cette dispensation et du suivi de ces produits sont décrites dans le décret du 6 mai 1995. Celles-ci ont fait l'objet de la rédaction de procédures décrivant le processus interne au CHU de Grenoble.

Ces différentes procédures rédigées en application des textes réglementaires concernent la traçabilité générale des MDS depuis leur réception par la pharmacie jusqu'au retour d'information après administration au patient. Ces procédures décrivent :

- l'approvisionnement en Médicaments Dérivés du Sang et en traitements antihémophiliques recombinants dans les situations d'urgence (gardes de nuit, week-end et jours fériés),
- la prescription pour un patient hospitalisé de Médicaments Dérivés du Sang et des traitements antihémophiliques,
- la dispensation pour un patient hospitalisé de Médicaments Dérivés du Sang ou de traitements antihémophiliques recombinants,

- la rétrocession de Médicaments Dérivés du Sang et des traitements antihémophiliques recombinants,
- la dispensation d'une dotation de Médicaments dérivés du Sang,
- la cession à un établissement extérieur de Médicaments Dérivés du Sang ou de traitements antihémophiliques recombinants,
- l'enregistrement par la pharmacie des administrations de Médicaments Dérivés du Sang et de traitements antihémophiliques recombinants dispensés nominativement ou rétrocedés,
- la réception des retours de MDS et de traitements antihémophiliques recombinants préalablement dispensés rétrocedés ou cédés;
- la traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang et des traitements antihémophiliques recombinants dans les services cliniques,
- le retrait de lot des Médicaments Dérivés du Sang;

Toutes ces procédures ont pour vocation d'optimiser la traçabilité des MDS au CHU de Grenoble. Certaines d'entre elles ont été récemment révisées et ont fait l'objet d'une diffusion auprès des services. Celles-ci concernent les modalités de traçabilité des MDS dans les dossiers de soins.

Au même titre que les Produits Sanguins Labiles, les informations relatives à l'administration des Médicaments Dérivés du Sang doivent statutairement être conservées dans le dossier de soins du patient. Pour répondre à ces obligations, des recommandations communes ont été adoptées au CHU afin de simplifier la gestion de ces informations. Un document unique appelé Fiche de recueil des actes transfusionnels (FRAT) a été adopté comme support d'information de la traçabilité des dérivés sanguins stables et labiles dans les dossiers de soins. Les procédures de traçabilité diffusées en mai 1998 tiennent compte de ces aménagements et remplacent les anciennes notes d'informations diffusées en mai 1995.

1.3.5.1. L'organisation interne de la traçabilité nominative

La dispensation nominative des Médicaments Dérivés du Sang est réalisée au vu d'une prescription nominative et journalière. Une ordonnance spécifique à cette prescription a été élaborée par la pharmacie (cf. annexe).

Lors de la dispensation du médicament un bordereau de dispensation contenant les informations suivantes est édité :

- identification complète du patient (nom, prénom, date de naissance),
- identification complète du MDS prescrit (nom, présentation, dosage et quantité de produits délivrés),
- identification complète du prescripteur et du service,

Un bordereau par numéro de lot est édité. Ce bordereau est délivré et remis à la personne qui vient chercher les médicaments, en même temps que les produits délivrés.

La personne responsable de l'administration du MDS :

- vérifie qu'il existe une trace de la prescription dans le dossier de soins (archivage de l'ordonnance nominative),
- enregistre de façon manuscrite l'administration dans le dossier de soins du patient sur la Fiche de Recueil des Actes Transfusionnels (FRAT),
- renseigne l'administration sur le bordereau de dispensation (étiquette du conditionnement, date et dose administrée),
- retourne le bordereau de dispensation à la pharmacie le plus rapidement possible.

1.3.5.2. l'organisation interne de la traçabilité en dotation

La dispensation en dotation est destinée réglementairement à des soins urgents. Cependant pour certains services utilisant de grands volumes, le pharmacien correspondant de pharmacovigilance des MDS peut être amené à autoriser une dotation.

Il s'agit selon le cas, d'albumine, de colles biologiques, de fibrinogène ou encore d'Ig anti-D ou d'Ig tétaniques. Les secteurs cliniques (service accueil urgence, blocs opératoires, réanimation) disposent alors d'une dotation adaptée à leurs besoins.

Lors d'un approvisionnement de dotation, l'identification du (des) MDS, la quantité et le(s) numéro(s) de lot(s) sont archivés par la pharmacie avant la délivrance des produits aux services.

Lors de l'administration de ces produits, la personne responsable de l'administration renseigne sur un document dénommé fiche d'administration, l'identification complète du patient ainsi que la date, la dose et une étiquette détachable du conditionnement du MDS administré. Cette fiche d'administration n'est pas nominative mais regroupe l'ensemble des administrations effectuées dans une même unité de soins. Le retour d'information à la pharmacie s'effectue lors d'une demande de réapprovisionnement de dotation.

De la même façon que lors de l'administration d'un médicament en dispensation nominale, la personne qui administre le médicament doit confirmer cette administration sur la Fiche de recueil des Actes Transfusionnels. Ce document ne doit jamais quitter le dossier du patient car il est le support indispensable au suivi de la traçabilité dans les dossiers de soins.

Une représentation schématique des deux modes de traçabilité des MDS est présentée en annexe.

PARTIE II

**LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
ET LA SECURITE VIRALE**

II. LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET LA SECURITE VIRALE

La transmission d'agents pathogènes par les produits sanguins stables est une préoccupation majeure de santé publique. Comparativement aux produits sanguins labiles, les dérivés stables posent un problème particulier de contamination virale lié à leur mode de fabrication. Préparés industriellement, la fabrication des PSS nécessite la mise en commun de 8 000 à 10 000 unités de plasmas provenant de plusieurs milliers de donneurs. Ce principe de « poolage » majore le risque de transmission virale, car la probabilité d'avoir un don de sang contaminant augmente avec le nombre de plasmas constituant ce pool (19).

II.1. MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET RISQUE INFECTIEUX

L'un des principaux risques lié à l'utilisation de produits sanguins est la transmission virale. Si la médiatisation importante de l'affaire du sang contaminé a largement contribué à focaliser les esprits sur le risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine, d'autres agents infectieux, responsables d'affections potentiellement graves sont susceptibles d'être transmis par les produits sanguins. Parmi ces agents, on distingue les bactéries, les parasites, les virus et les agents transmissibles non conventionnels (ATNC).

II.1.1. Les bactéries

Dans le cas particulier des médicaments dérivés du sang, le risque de contamination bactérienne est relativement faible. Faible d'une part par la nature de ces produits (absence d'unités cellulaires) et faible d'autre part du fait de l'ensemble des étapes de purification et d'activation/élimination mises en œuvre au cours de la préparation de ces mêmes produits. Cependant un risque persiste mais celui-ci est plus probablement lié à une éventuelle défaillance au cours du processus de fabrication qu'à la source même des produits.

En ce qui concerne les produits sanguins labiles, deux types de germes sont particulièrement impliqués dans la contamination bactérienne : les staphylocoques et les bacilles gram-négatifs avec en particulier *Yersinia enterocolitica* ou *Escherichia coli*.

II.1.2. Le paludisme

Le paludisme est une pathologie extrêmement répandue dans le monde. Son incidence est de 300 à 500 millions d'accès par an. Cependant depuis la mise en place de mesures d'exclusion temporaire des sujets ayant séjourné en zone d'endémie et le dépistage systématique d'anticorps anti-plasmodium chez ces sujets, le risque de paludisme post transfusionnel a nettement régressé en France. Du fait du caractère intracellulaire obligatoire du plasmodium, le risque de transmission par les produits sanguins stables est infime.

II.1.3. Les virus

Plusieurs catégories de virus sont actuellement identifiées. Ils sont classés selon leur degré d'incidence et la gravité des maladies qu'ils provoquent. Cette classification par groupe est présentée tableau 3.

Majeurs	Famille	Enveloppe	Taille(nm)	Génome
VIH-1 et2	Retroviridae	+	100	ARN monobrin
HTLV-1	«	+	90-100	«
VHB	Hepadnaviridae	+	42	ARN doublebrin
Delta	?	+	36	ARN monobrin
VHC	Flaviviridae	+	30-60	«
CMV	Herpes viridae	+	200	ADN double brin
Mineurs				
HTLV-II	Retroviridae	+	90-140	ARN monobrin
Epstein-Barr	Herpès viridae	+	150-180	ADN double brin
HSV-1 et2	«	+	100-150	«
VZV	«	+	120-200	«
Parvovirus B19	Parvoviridae	-	19-26	ADN monobrin
VHA	Picornaviridae	-	27-32	ARN monobrin
VHE	Caliciviridae	-	27-34	ARN monobrin

Tableau 3 : Principales caractéristiques des virus transmis par le sang (d'après Burnouf-Radosevich)

Le groupe des rétrovirus est constitué de deux virus majeurs : le virus de l'immunodéficience humaine avec ses deux types VIH-1 et VIH-2 et le virus HTLV-1 (virus T-lymphotrope humain) responsable de leucémies humaines et de neuromyopathies. Le rôle pathogène du type HTLV-2 n'étant pas encore clairement établi (42).

Le groupe des virus responsables d'hépatites est constitué de plusieurs familles. Parmi ces virus on rencontre, le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite A (VHA), de l'hépatite E (VHE) et le virus delta, virus défectif dépendant de la présence du VHB (agent delta).

Le TTV (transfusion transmitted virus) a été récemment identifié comme cause post-transfusionnelle possible d'hépatite non-A, non-B et non-C. Son nom est aussi imprécis que ses caractéristiques épidémiologiques, physiopathologiques et phylogénétiques. En Ecosse, l'analyse par PCR a détecté sa présence chez 1,9 % des donneurs de sang testés mais aussi dans de nombreux flacons de concentrés en facteurs VIII et IX humains (43). Une étude récente vient de publier la prévalence de ce nouveau virus chez les donneurs de sang (44). Les mécanismes de l'infection et de sa transmission restent à préciser, ainsi que ses conséquences pathologiques réelles chez l'homme.

Pays	Prévalence de la virémie (%)
Ecosse	1,9
Japon	12
Pakistan	16

Tableau 4 : Prévalence de la virémie au TTV chez les donneurs de sang

Les représentants du groupe herpès sont le cytomégalovirus (CMV) auquel est associée la plus grande pathogénicité, le virus Epstein Barr (EBV), les virus herpès simplex de type 1 et 2 (HSV-1 et 2), le varicelle-zona (VZV) et l'herpès humain type 6 (HHV-6).

Le Parvovirus B19 de transmission essentiellement aérienne peut aussi être contaminant par voie sanguine. Il est à l'origine d'anémies aiguës ou chroniques chez les sujets immunodéprimés.

Parmi les facteurs associés au risque de contamination transfusionnelle, les caractéristiques propres de chaque virus ainsi que celles des produits transfusés sont déterminantes pour la mise en œuvre de méthodes de prévention et de réduction de ce risque.

Les risques transfusionnels associés aux caractères des virus dépendent très largement de la nature du virus (connue ou inconnue), de sa prévalence dans la population générale, de sa localisation (intracellulaire ou plasmatique), de son titre infectieux, de la durée de sa fenêtre sérologique et de sa résistance naturelle aux étapes d'élimination ou d'inactivation (structure enveloppée, taille de la particule...). Parallèlement, la sécurisation des produits transfusés dépend des caractéristiques propres du produit, de sa nature (cellulaire ou plasmatique), de son mode d'obtention, de son procédé de fabrication ou encore de la présence d'anticorps neutralisants. Le tableau 5 présente les risques potentiels et respectifs des dérivés sanguins cellulaires et plasmatiques avant introduction de toute méthode d'inactivation virale.

Majeurs	Dérivés cellulaires	Dérivés plasmatiques
VIH-1 et2	+	+
HTLV-1	+	-
VHB	+	+
Delta	+	+
VHC	+	+
CMV	+	-
Mineurs		
HTLV-II	+	-
Epstein-Barr	+	-
HSV-1 et2	NR	-
VZV	NR	-
Parvovirus B19	ID+	ID+
VHA	Rare	+(?)
VHE	Rare	+(?)

Tableau 5 : Risques infectieux viraux des produits sanguins (d'après Burnouf-Radosevich)

En ce qui concerne les dérivés du plasma et plus particulièrement les fractions coagulantes, trois virus ont eu des conséquences majeures chez les patients transfusés : le VIH, le VHB et le VHC. La gravité de ces conséquences est en relation étroite avec le pouvoir infectieux et la pathogénicité de chaque virus.

La transmission du VIH, du VHB et du VHC (identifié comme l'agent responsable de 90% des infections non-A non-B) entraîne une infection chez le receveur dans près de 100% des cas. Celle de HTLV dans seulement 40% des cas (49).

Ces infections sont à l'origine d'une immunodépression chez 100% des sujets infectés par le VIH mais seulement 5% des sujets infectés par le HTLV-1 présenteront une pathologie liée à ce virus. Quant aux virus responsables d'hépatites, les conséquences cliniques majeures sont des infections chroniques de l'ordre de 5% pour le VHB et de 75% pour le VHC(50).

Cependant malgré les dispositions préventives mises en place pour réduire le risque viral transfusionnel, un risque résiduel lié à l'existence d'une fenêtre sérologique persiste. Ce risque résiduel a été évalué par modélisation mathématique en tenant compte de l'incidence des infections transmissibles chez les donneurs de sang en France et de la durée des fenêtres sérologiques propres à chaque infection. Ce risque résiduel a été estimé à (50):

VIH : 1 cas / 1 000 000 dons

VHC : 1 cas / 200 000 dons

VHB : 1 cas / 180 000 dons

HTLV : 1 cas / 5 000 000 dons

Malgré les divers procédés d'élimination/inactivation dont bénéficient les MDS par rapport à leurs homologues labiles, la notion de risque résiduel existe pour ces mêmes produits. Si les méthodes validées permettent actuellement de garantir une efficacité totale sur l'ensemble des virus enveloppés (51), ces méthodes ne confèrent pas une sécurité absolue pour certains virus particulièrement résistants comme le Parvovirus B19 et le VHA.

II.1.4. Les agents transmissibles non conventionnels

Les ATNC ou prions sont les agents responsables d'encéphalopathies subaiguës et spongiformes (ESST). Ces ESST sont des maladies humaines et animales responsables d'une dégénérescence progressive du système nerveux central dont l'évolution est toujours fatale (45). Chez l'homme, elles déterminent la maladie de Creutzfeldt-jakob (MCJ), le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, l'insomnie fatale familiale et le Kuru. Si les possibilités de transmission des encéphalopathies de l'animal à l'homme n'ont jamais été prouvées (47), des

possibilités de transmission inter humaines de la MCJ ont été rapportées (46). Ces cas de contamination iatrogène mettent en cause :

- l'utilisation de matériel médical préalablement stérilisé par les méthodes communément admises (instruments de neurochirurgie et électrodes profondes),
- utilisation d'hormones de croissance et de gonadotrophines hypophysaires d'origine humaine,
- greffe de cornée et de dure mère (48).

A ce jour, aucune transmission inter humaine par voie sanguine n'a été documentée (48) mais l'apparition de nouveaux variants de la MCJ pose un véritable problème de santé publique et impose une vigilance exceptionnelle dans le contrôle et la sécurité microbiologique des thérapeutiques d'origine humaine.

II.2. LES METHODES D'ELIMINATION ET D'INACTIVATION VIRALE

Lors de la préparation des MDS, divers procédés concourent à l'élimination d'éventuels agents infectieux. Ces procédés physico-chimiques sont mis en œuvre, soit au cours des différentes étapes de préparation et de purification des MDS soit au terme de ces étapes. Ces techniques ont pour objectif de garantir l'innocuité des produits finis en minimisant la dégradation et la perte d'activité de ces produits. Ce compromis est particulièrement délicat à obtenir dans le cas des fractions coagulantes qui représentent les préparations renfermant le plus d'impuretés (52).

Cependant toutes ces mesures prises pour réduire le risque de contamination virale doivent être validées avant leur application, c'est à dire évaluées dans leur efficacité objective à inactiver ou éliminer des virus (22).

II.2.1. Validation des procédés d'élimination/inactivation

Le principe des études de validation consiste à vérifier, au cours des étapes de production, la réduction de l'infectiosité d'échantillons de produits stables, préalablement surchargés en particules virales. Le titrage de l'infectiosité s'effectue au début et à la fin de chaque étape à étudier. Les facteurs de réduction sont exprimés en logarithmes décimaux de la

charge initiale. La non détection de l'infectiosité signifie que la charge virale résiduelle est inférieure au seuil de sensibilité du test.

Une étape est considérée comme *efficace* par le comité des spécialités pharmaceutiques si elle réduit de plus de 4 log la charge virale.

Une étape est considérée comme *contributive* si elle diminue d'au moins 2 log la charge virale.

Les virus utilisés lors de la validation de ces procédés sont décrits dans les Notes Explicatives Européennes. Ces virus correspondent à l'ensemble des virus pathogènes chez l'homme transmissibles par le sang ou le plasma. Lorsque ces virus ne sont pas cultivables, des virus modèles présentant les mêmes caractéristiques phylogénétiques sont utilisés.

Virus étudiées	Abréviation	Virus modèles de
Virus de l'immunodéficience humaine	VIH	VIH HTLV
Virus Sindbis	Sindbis	VHC
Virus de l'hépatite A	VHA	VHA
Virus de la stomatite vésiculeuse	VSV	VSV
Poliovirus	Polio	VHA
Encephalomyocarditis virus	EMCV	VHA
SV 40	SV 40	Virus particulièrement résistants
Parvovirus bovin	Parvo	Parvovirus B 19

Tableau 6 : Virus employés dans les études de validation (d'après LFB)

La réalisation de ces études de validation est indispensable à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments dérivés du sang. Elles doivent être pratiquées pour chaque produit et permettent de garantir la sécurité des produits au travers des procédés de fabrication.

II.2.2. Le fractionnement du plasma

Le fractionnement du plasma est l'étape indispensable à l'isolement des différentes protéines utilisées en thérapeutique. Cette étape est réalisée soit par précipitation à froid (cryoprécipitation) ou par précipitation à l'alcool selon la méthode de Cohn.

II.2.1.1 La cryoprécipitation

D'une façon générale, le fractionnement industriel débute par une étape de cryoprécipitation à +1 -3°C. Cette étape de décongélation du plasma permet d'isoler :

- un cryoprécipité contenant principalement le facteur VIII, le facteur IX, le facteur von Willebrand et le fibrinogène
- un cryosurnageant, à partir duquel sont obtenues les autres protéines comme l'albumine, l'antithrombine III, les immunoglobulines...

Cette étape de cryoprécipitation n'est pas une étape de décontamination à proprement parler car sa participation à la réduction virale n'est pas significative. L'infectiosité du VIH n'est réduite que de 1 log au cours de cette étape (20).

II.2.2.2. La précipitation à l'alcool

La précipitation à l'alcool est une méthode couramment utilisée dans les procédés de fabrication en Europe. Cette méthode est basée sur les différences de solubilité des protéines plasmatiques en solution éthanolique en fonction du pH, de la température et de la force ionique. Cette méthode assure l'isolement de l'albumine, des Ig G et de certaines préparations de fibrinogène (annexe).

Par ailleurs, il a été montré que cette étape de fractionnement à l'alcool participait à l'inactivation ou à l'élimination de virus fragiles et renforçait les étapes d'inactivation ultérieures. Le facteur principal de réduction virale durant le fractionnement éthanolique combinerait un processus de ségrégation des virus dans les fractions éliminées et l'usage de conditions de fractionnement à pH acide (21)

II.2.3. Les méthodes de purification

Les différentes méthodes de purification utilisées pour la préparation des MDS sont les procédés chromatographiques, la précipitation par le polyéthylène glycol et l'ultrafiltration. L'objectif majeur de ces procédés est de fournir un produit final de très haute pureté. Ainsi, le facteur de purification des nouveaux concentrés de facteur VIII et de IX chromatographiés est actuellement de 100 à 1000 fois supérieur à celui des produits antérieurs (23). Grâce à ces méthodes, le niveau global de purification est de l'ordre de 10 000 fois par rapport au plasma de départ (24).

D'autre part, les validations virales montrent que l'amélioration de pureté obtenue par l'intermédiaire de ces processus s'associe à la réduction des risques de contamination du produit fini par certains virus (23). Cependant malgré le haut potentiel de purification des nouvelles méthodes d'immunopurification, et les espoirs industriels placés dans cette voie, le potentiel d'élimination virale diffère peu des techniques de chromatographie d'échange d'ions et d'affinité (25).

Cette réduction de la contamination est liée à un phénomène de partition entre virus et produits préparés mais l'absence de modélisation précise du processus ne permet toujours pas de définir des standards de décontamination.

II.2.4. Les méthodes d'élimination et d'inactivation virale

II.2.4.1. La pasteurisation

La pasteurisation est la plus ancienne des méthodes de chauffage employée pour les étapes de purification. Celle-ci est définie par un chauffage à l'état liquide pendant 10 heures à 60°C. Utilisée depuis 1948 pour l'albumine, cette méthode a fait preuve de son efficacité (26). Elle est considérée efficace contre la plupart des virus enveloppés et particulièrement contre le VIH avec une diminution de plus de 5 log de la charge virale en 15 à 30 minutes (21). Son efficacité est aussi démontrée sur certains virus non enveloppés (virus de l'hépatite)(27,28) mais en revanche certains virus comme le Parvovirus B19 semblent résistants à ce type de traitement.

Ses inconvénients sont liés à la perte d'activité biologique résultant d'une dénaturation thermique des protéines plasmatiques. Certains stabilisants, comme le caprylate et le tryptophanate de sodium, se sont révélés particulièrement protecteur contre cette dégradation. L'albumine dont l'activité thérapeutique est compatible avec une faible quantité de caprylate est la seule protéine plasmatique à subir une pasteurisation terminale en flacon (26). L'antithrombine III et l' α -1-antitrypsine sont également traitées par cette méthode au cours du processus de production.

II.2.4.2. Le chauffage à sec

Le traitement par chauffage à sec consiste au chauffage de fractions lyophilisées à des températures élevées (entre 60 et 100°C) pendant quelques heures à plusieurs jours. Du fait de l'extrême variabilité de la sensibilité des virus (thermorésistance du Parvovirus B 19) et du

manque de fiabilité de ce processus, le chauffage à sec est une technique relativement peu utilisée. Actuellement seul le concentré de facteur VIII commercialisé sous le nom d'Autoplex® est préparé selon cette méthode d'inactivation, par chauffage à 60°C pendant 150 heures (29,30,31).

D'autres variantes du chauffage ont été proposées dans la préparation des produits sanguins stables : le chauffage en présence de *n-heptane* et le chauffage sous tension de vapeur. Ces techniques consistent à chauffer des produits lyophilisés, sous tension de vapeur, dans une enceinte dépourvue d'oxygène. Des conditions optimales de température, de pression et de durée permettent de garantir une efficacité supérieure à celle obtenue par la chaleur sèche mais quelques cas isolés de transmission d'hépatites ont été rapportés (32).

II.2.4.3. Inactivation par solvant détergent

La technique par solvant détergent (SD) est la technique de référence adoptée pour les fractions coagulantes (24). Cette technique associe l'action conjointe d'un solvant organique, le tri(*n*-butyl) phosphate (TnBP) avec un ou plusieurs détergents comme le Tween 80 ou l'octoxynol (Triton X-100). Le traitement s'effectue à 24-30°C sur plusieurs heures. L'élimination des solvants toxiques s'effectue soit par chromatographie d'adsorption des protéines plasmatiques, soit par ultrafiltration.

Cette méthode est particulièrement efficace sur les virus enveloppés (VIH, VSV, VHC). Elle assure la destruction de l'enveloppe lipoprotéique sans provoquer de dénaturation excessive des protéines plasmatiques. L'absence totale (52) de transmissions rapportées de virus enveloppés par les produits soumis au traitement SD confirme l'intérêt de cette technique. Néanmoins de part son mécanisme d'action, le traitement SD n'est actif que sur les virus enveloppés (33).

II.2.4.4. Traitement à pH acide

Divers traitements à pH acide sont réalisés en complément du fractionnement éthanolique pour assurer la solubilisation de certaines protéines plasmatiques. Ces traitements ont démontré leur efficacité en améliorant la tolérance des préparations d'Ig intraveineuses (34).

Ces réactions d'intolérance ont été attribuées en partie (35) :

- à la formation d'agrégats d'Ig G en relation avec le traitement éthanologique,
- à la présence de contaminants protéiques tels que les Ig A,
- à la présence de composés susceptibles d'activer le complément.

Certains de ces traitements ont par ailleurs démontré une activité virucide sur l'ensemble des virus enveloppés pertinents ou modèles (VIH, SFV, HSV, VSV)(36).

II.2.4.5. Traitement par la β -propionolactone

Ce traitement chimique combiné aux UV agit par destruction des structures nucléiques des virus. Ce procédé appliqué au facteur IX et aux PPSB a été abandonné suite à la séroconversion anti-VIH de plusieurs patients ayant été traités par le même lot de PPSB (37).

II.2.4.6. Traitement par nanofiltration

La nanofiltration est la plus récente des technologies de rétention virale. Elle correspond à un procédé de filtration au travers de membranes de porosité contrôlée (15-35 nm) capables de retenir les particules virales en fonction de leur taille et de leur encombrement stérique (38,39).

Les études de validation virale effectuées sur filtres 15 nm ont montré une réduction totale de l'infectiosité de plusieurs virus non enveloppés : le virus polio Sabin type 1 (modèle du VHA), le parvovirus bovin (modèle du parvovirus B19) mais aussi le SV 40 et le Réo type 3, modèles de virus particulièrement résistants. Cette technique actuellement mise en œuvre dans la préparation du concentré de facteur IX LFB s'avère particulièrement intéressante en terme de sécurité, mais aussi en terme de qualité du produit fini car elle n'altère pas le profil pharmacocinétique ni l'activité biologique du produit comparé aux produits de référence (41).

Par ailleurs de récents travaux ont montré la capacité des nanofiltres 35 à éliminer l'agent de la MCJ présent dans les extraits cérébraux murins (40). S'il n'existe pas à l'heure actuelle de preuves formelles du risque de transmission de la MCJ par les dérivés stables, il est évident que la mise en œuvre systématique d'une telle méthode serait un garant supplémentaire de la sécurisation des produits dérivés du plasma.

PROCEDES D'ELIMINATION					INACTIVATION		
Virus	Précipitation par l'alcool	Chromatographie	Filtration virale	Ultrafiltration	S/D	PH acide en présence de protéases	Pasteurisation
Virus enveloppés							
VIH-1	+	+	++	+	++	++	++
VHB	+	+	++	+	++	++	++
VHC	+	+	++	+	++	++	++
Virus nus							
VHA	+	+	++	+	-	++	++
Parvovirus B19	+	+	++ (15nm)	+	-	+	+
Autres agents							
MCJ	-	-	+	+	-	-	-

Tableau 7 : Comparaison des différents procédés d'élimination et d'inactivation virale

Conclusion

Le risque infectieux des produits stables est de mieux en mieux maîtrisé. Ceci est le fruit d'une meilleure sélection des donneurs, d'une mise en place progressive de méthodologies de travail standardisées, de l'évolution des connaissances scientifiques et de leur retentissement sur la qualité des moyens de dépistage et d'élimination des agents infectieux. Cependant si les mesures sont préventives, les méthodes évolutives et les moyens optimisés, le risque zéro n'existe pas et n'existera probablement jamais. Ainsi les systèmes d'alertes mis en place *via* l'hémovigilance et la pharmacovigilance seront probablement les garants futurs d'une sécurité sanitaire collective.

PARTIE III

**TRACABILITE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
EVALUATION DE LA TRACABILITE DANS LE DOSSIER DE SOINS
DES PATIENTS**

III. TRACABILITE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG : EVALUATION DE LA TRACABILITE DANS LE DOSSIER DE SOINS DES PATIENTS

III.1. INTRODUCTION

Depuis le 1^{er} janvier 1995, les dérivés sanguins stables sont des médicaments. Au même titre que tous les médicaments, les MDS sont gérés par les pharmacies qui assurent la dispensation de ces produits. Cependant ces médicaments sont des médicaments particuliers en raison des règles spécifiques qui s'appliquent à leur dispensation et au suivi de leur administration. Ainsi du fait de leur origine humaine et du risque viral potentiel lié à leur utilisation, les MDS sont soumis à une surveillance particulière appelée traçabilité. Cette traçabilité est réglementaire et doit s'effectuer dans les établissements de soins à deux niveaux : au niveau des services pharmaceutiques qui réceptionnent et dispensent ces médicaments, et au niveau des unités de soins où s'effectue leur administration. Cette traçabilité doit être optimale quel que soit le niveau.

III.1.1. Origine de l'étude

Face à la multiplication des rappels de lots concernant les MDS et les découvertes scientifiques permanentes, liées à la quête incessante de nouveaux agents infectieux, sont nées de légitimes préoccupations qui nous ont amenés à considérer ce travail. En effet, si les enquêtes ascendantes concernant les MDS sont actuellement peu représentées, l'efficacité de leur éventuelle mise en œuvre repose sur l'existence d'une traçabilité rigoureuse effectuée à la fois, au niveau de la pharmacie mais aussi dans les dossiers de soins des patients. Pour cette raison et dans l'esprit des précédents travaux menés par le Comité de Sécurité Transfusionnel et d'Hémovigilance, nous avons souhaité évaluer la traçabilité des Médicaments dérivés du Sang dans les dossiers de soins des patients au CHU de Grenoble.

L'objectif de ce travail est d'apporter, au travers de cette évaluation, des indicateurs susceptibles de préciser ou d'améliorer les pratiques en vue d'obtenir une traçabilité optimale des MDS au CHU de Grenoble.

III.1.2 Structures hospitalières concernées

- les services pharmaceutiques et leur correspondant de pharmacovigilance pour les Médicaments Dérivés du Sang,
- la Cellule Qualité Transfusionnelle à titre consultatif,
- les structures impliquées par l'évaluation de la traçabilité dans les dossiers de soins, c'est-à-dire tous les services cliniques du CHU (hôpitaux Nord et Sud), dont le chef de service a autorisé la pratique de cette évaluation.

III.2. PROTOCOLE D'ETUDE

III.2.1. Champ de l'étude

L'étude porte sur un échantillon de patients hospitalisés, ou consultants soins externes, ayant reçu au cours de la période étudiée un Médicament Dérivé du Sang. Les périodes d'étude s'étendent au cours de l'année 1998, année de diffusion des procédures d'information sur la nouvelle organisation de la traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang. Les patients ayant reçu en ambulatoire un MDS délivré par les pharmacies à usage intérieur sont exclus du champ de l'étude.

III.2.2. Modalités de participation

Deux périodes d'étude ont été retenues sur l'année 1998. Toutes les administrations de MDS confirmées au cours de ces périodes ont été considérées et les services administrateurs identifiés. Chaque chef de service et cadre infirmier ont été préalablement informés par courrier de l'objectif de cette étude. Aucun chef de service n'a répondu défavorablement.

III.2.3. Recueil des données

Pour chaque période d'étude, nous avons effectué un recueil exhaustif. La recherche des dossiers patients archivés a été confiée aux bons soins des services. Les dossiers médicaux et de soins infirmiers ont été examinés directement dans le service par un enquêteur unique.

Chaque fois que cela était nécessaire, la coopération d'un cadre infirmier a été sollicitée afin de renseigner l'enquêteur sur les habitudes du service.

III.2.4. Traitement des données

Une analyse globale et descriptive de la traçabilité a été réalisée par type de service et pour l'ensemble de l'établissement. Les principaux critères étudiés ont été :

- l'existence d'une traçabilité au niveau des dossiers de soins,
- l'efficacité de cette traçabilité conformément aux dispositions réglementaires,
- la conformité aux procédures de traçabilité (cf. matériel et méthode),

III.2.5. Retour d'information

Les résultats de l'étude sont consignés dans ce document et sont remis au correspondant de pharmacovigilance. La présentation des principaux résultats sera effectuée à l'occasion d'un Colloque Médical du Jeudi Matin au CHU de Grenoble. Les résultats renvoyés aux services seront rendus anonymes par une codification. Chaque chef de service et responsable d'unité recevra personnellement les résultats propres à son service ainsi que les résultats généraux de l'établissement.

III.3. MATERIEL ET METHODE

III.3.1. Elaboration de la fiche de recueil

L'élaboration de la fiche de recueil s'est effectuée à partir des mesures réglementaires de traçabilité des MDS décrites par le décret du 6 mai 1995. Ces mesures concernent l'intégrité du circuit du MDS, depuis sa fabrication jusqu'à l'enregistrement de son administration. Elles ont été précisées lors de la diffusion, par courrier, des nouvelles procédures concernant les Médicaments Dérivés du Sang (diffusion en mai 1998).

III.3.1.1. Informations sur la prescription

L'archivage de la prescription nominative des MDS dans le dossier médical est une disposition réglementaire. Cette disposition n'est effective au CHUG que depuis le 1^{er} mai 1998. Par conséquent cette ordonnance n'a pas été recherchée lors de notre première période de recueil (mars 98), antérieure à la diffusion des procédures. Cette recherche pratiquée au cours de la deuxième période de recueil, nous a permis d'évaluer la bonne application des procédures.

III.3.1.2. Informations sur l'administration

Les informations relatives à l'administration d'un Médicament Dérivé du Sang doivent être mentionnées et conservées dans le dossier médical. Conformément au décret du 6 mai 1995 (art. R 5144-29), la personne qui administre le médicament au patient doit porter sur l'ordonnance nominative :

- une étiquette détachable du conditionnement primaire,
- la dose administrée,
- la date de cette administration.

Ces dispositions ont été reprises en interne avec quelques aménagements, afin d'harmoniser et de coordonner le processus de traçabilité des MDS avec celui des produits sanguins labiles.

Par conséquent les procédures internes, validées par la Commission Médicale d'Etablissement et la Cellule Qualité Transfusionnelle, prévoient que ces informations soient reportées sur un document spécifique intitulé : Fiche de Recueil des Actes Transfusionnels (FRAT).

Lors de notre recueil nous avons recherché les éléments suivants :

- identification du patient : nom, prénom, date de naissance ou étiquette d'identification,
- le type de document sur lequel l'administration a été confirmée : ordonnance nominative, photocopie de l'ordonnance, FRAT et la version, autre document,
- la date de l'administration,
- la dose administrée,
- la présence d'une étiquette du conditionnement ou le report manuscrit des informations contenues sur cette étiquette (nom du produit, dosage et numéro de lot),
- identification de la personne responsable de l'administration : nom, initiales, signature.

Un modèle de cette fiche de recueil figure en annexe.

III.3.2. Méthode

III.3.2.1. Détermination de la période étudiée

Les périodes d'étude ont été choisies arbitrairement. Deux périodes de un mois ont été retenues : mars et novembre 1998. La première période correspond à un état des lieux à distance des mesures de traçabilité diffusées dès janvier 1995 et préparant la gestion des MDS par les pharmacies. La seconde période étudie les pratiques six mois après la diffusion des nouvelles procédures (mai 1998).

III.3.2.2. Méthodologie de l'enquête

Il s'agit d'une enquête rétrospective menée à partir des administrations confirmées auprès de la pharmacie Michallon. Le caractère rétrospectif nous a été imposé par le fonctionnement particulier des services disposant d'une dotation de dérivés sanguins stables dans l'unité (dotation).

Du fait de leurs activités, certains services (blocs chirurgicaux, unités de réanimation) ne peuvent fonctionner sur un mode d'approvisionnement nominatif. Un stock identifié de Médicaments Dérivés du Sang est mis à leur disposition directement dans les unités. Par conséquent, leur approvisionnement ne s'effectue pas au vu d'une prescription nominative et journalière mais lors du retour d'information auprès de la pharmacie : confirmation de l'administration d'une quantité définie de leurs stocks respectifs.

Chaque période retenue a été étudiée de façon exhaustive à partir des confirmations d'administration enregistrées sur support informatique à la pharmacie (logiciel GEST'TRACE®). Un délai de latence suffisant a été observé pour chacune des périodes de recueil afin de garantir l'obtention de tous les retours d'administration. L'édition par service, de ces rapports d'administration, plus de 20 jours après le terme de chaque période, a constitué le point de départ de notre enquête.

III.3.2.3. Méthode de recueil des données

Le recueil s'est effectué de façon manuscrite à l'aide de la fiche de recueil établie préalablement. Une période d'essai (enquête d'un jour), nous a permis de vérifier la pertinence de cette fiche de recueil par rapport aux objectifs fixés. Pour les patients consultant régulièrement en soins externes, la mise à disposition du dossier de soins infirmiers a été sollicitée pour compléter le dossier médical.

Pour les services ne consommant que de faibles quantités de MDS, le recueil s'est effectué en une seule fois afin de grouper les demandes de dossiers.

III.3.2.4. Méthode de saisie des données

La saisie informatique des données s'est effectuée sur un logiciel de statistiques épidémiologiques : Epi Info version 5.0.

Définition d'une administration

Chaque unité de MDS délivrée par la pharmacie a été considérée comme une administration à part entière. Ce mode de saisie a été choisi afin de faciliter le traitement statistique des données. Ainsi, deux administrations de Médicaments Dérivés du Sangs seront traitées de façon identique et indépendante qu'il s'agisse d'un même patient ou de deux patients différents et que les deux produits appartiennent à un même lot ou non. Ce mode d'enregistrement est par ailleurs celui retenu pour la gestion des MDS sur GESTTRACE®.

L'enregistrement minimal

Quelles que soient les informations recueillies dans les dossiers, chaque unité administrée a fait l'objet d'une saisie *a minima* comportant :

- un numéro de fiche (incrémentation automatique)
- le code de l'unité dans lequel le produit a été recherché (code dépense pharmaceutique de l'UF),
- le type de service : en fonction de leurs activités les services ont été regroupés en 7 secteurs (blocs, chirurgie, réanimation, médecine, urgence, pédiatrie et obstétrique),
- le type de dispensation concernée : nominale ou dotation,

- la présence (ou l'absence) du dossier de soins dans l'unité,
- la période de recueil concernée : mars ou novembre 1998.

Cette saisie *a minima* ne concerne que les dossiers non retrouvés dans l'unité de soins.

La saisie conditionnelle

Lorsque le dossier était présent dans l'unité de soins, la recherche de l'existence d'une traçabilité a fait l'objet du recueil des informations suivantes :

- le type de support : FRAT ou autre document, et le cas échéant la version de la FRAT (l'intérêt de cette information sera discuté plus loin),
- l'existence d'une identification du patient sur le support,
- la date d'administration du MDS ainsi que la conformité par rapport aux informations transmises à la pharmacie,
- l'identification du MDS administré par son étiquette et la concordance des informations présentes par rapport aux données pharmaceutiques (nom, dosage, forme et numéro de lot),
- le volume administré,
- la confirmation ou validation de l'administration par le personnel responsable.

L'ordonnance nominative

La présence de l'ordonnance nominative dans le dossier médical a été recherchée exclusivement lors de la seconde période de recueil et pour les dispensations nominales.

Les informations suivantes ont été recueillies :

- l'existence de l'ordonnance dans le dossier de soins du patient,
- l'identification du prescripteur (nom, unité, qualité et signature),
- l'identification du médicament (nom, dosage et posologie).

La durée de prescription n'était pas recherchée puisqu'il s'agit, dans le cas des MDS, d'une prescription nominative et journalière.

Aucun fichier informatique comportant le nom ou l'identité des patients n'a été créé.

III.4. EXPLOITATION DES RESULTATS

Pour l'exploitation des résultats différents types d'informations sont recherchées :

- l'existence d'une traçabilité dans le dossier médical,
- la qualité de cette traçabilité conformément aux textes réglementaires,
- la conformité à l'application des procédures de traçabilité diffusées en mai 98.

III.4.1. Existence d'une traçabilité

Identification du patient : l'identification du patient a été recherchée sur le document support où la traçabilité est renseignée.

Critères de conformité :

Etiquette d'identification ou Nom du patient

Prénom

Date de naissance ou numéro d'entrée

Critères de non conformité : étiquette absente ou identification incomplète ne permettant pas d'exclure les incertitudes d'homonymie.

Date d'administration : présence d'une date sur le document de traçabilité

Critère de conformité : identité de la date entre document pharmaceutique et dossier de soins.

Critère de non conformité : divergence des informations.

Identification du MDS

Critères de conformité :

Etiquette du conditionnement conforme aux données transmises et enregistrées à la pharmacie ou Nom du MDS

Dosage

N° lot de lot identique

Critères de non conformité : informations absentes ou divergentes.

III.4.2. Conformité aux procédures

La conformité aux procédures reprend les recommandations décrites dans la nouvelle procédure de traçabilité des MDS. Ces procédures décrivent les dispositions internes de traçabilité. Nous avons recherché pour la conformité de leur application :

- Support de traçabilité : tout support autre que la FRAT est considéré comme une déviation aux procédures.
- Existence d'une traçabilité : les critères de conformité retenus sont quasi identiques à ceux cités ci dessus. Néanmoins seule la présence de l'étiquette détachable est acceptée.
- Dose administrée.
- Existence d'une ordonnance nominative dans le dossier de soins pour la dispensation nominale et journalière.

III.5. RESULTATS

III.5.1. Résultats généraux

III.5.1.1. Taille de l'échantillon

D'après les données disponibles à la pharmacie, 1551 administrations* de MDS ont été effectuées sur l'ensemble de la période d'étude (*données Gest'trace®).

Ces 1551 administrations correspondent à 615 patients soit un équivalent de 615 dossiers médicaux recherchés dans les archives de l'établissement.

Le nombre moyen de dérivés sanguins stables recherchés par dossier est donc de 2,5 MDS/dossier.

	Mars 98	Novembre 98	Total
Nbre administrations	821	730	1551
Nbre dossiers médicaux	335	280	615
Nbre moyen MDS/dossier	2,45	2,6	2,5

Tableau 8 : Répartition par période du nombre d'administrations et de dossiers de soins recherchés

III.5.1.2. Distribution des MDS pour les périodes étudiées

Tous dosages et toutes présentations confondus, l'albumine est le dérivé sanguin stable le plus consommé au CHU de Grenoble (38%). Les Immunoglobulines (Ig) polyvalentes (24%) se situent en deuxième position, suivies des colles biologiques (15,4%). Sous la dénomination de facteurs de la coagulation sont regroupés les facteurs anti-hémophiliques, le fibrinogène et l'antithrombine III. Ces facteurs représentent 10% des produits recherchés lors de notre étude. Ce pourcentage n'est pas représentatif des facteurs effectivement dispensés par la pharmacie du fait du caractère essentiellement ambulatoire des traitements antihémophiliques. Les Ig spécifiques, avec pour principal représentant les Ig anti-D représentent 6% des administrations. Les Ig spécifiques, avec pour principal représentant les Ig anti-D représentent 6% des administrations.

La répartition des MDS administrés sur l'ensemble de la période d'étude est représentée figure 2.

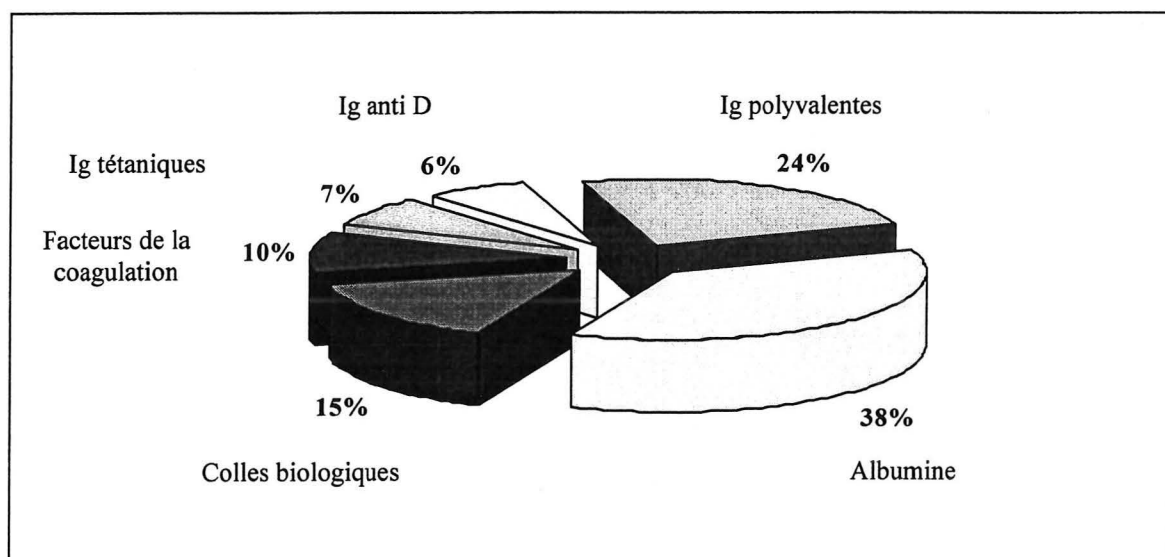


Figure 1 : Distribution des MDS administrés (exprimé en unités produit)

➤ *Distribution des MDS par secteurs d'activités*

La distribution des MDS par secteurs d'activités montre que le secteur de médecine est le principal consommateur de dérivés sanguins stables, suivi des blocs opératoires et des services de réanimation (figure 3).

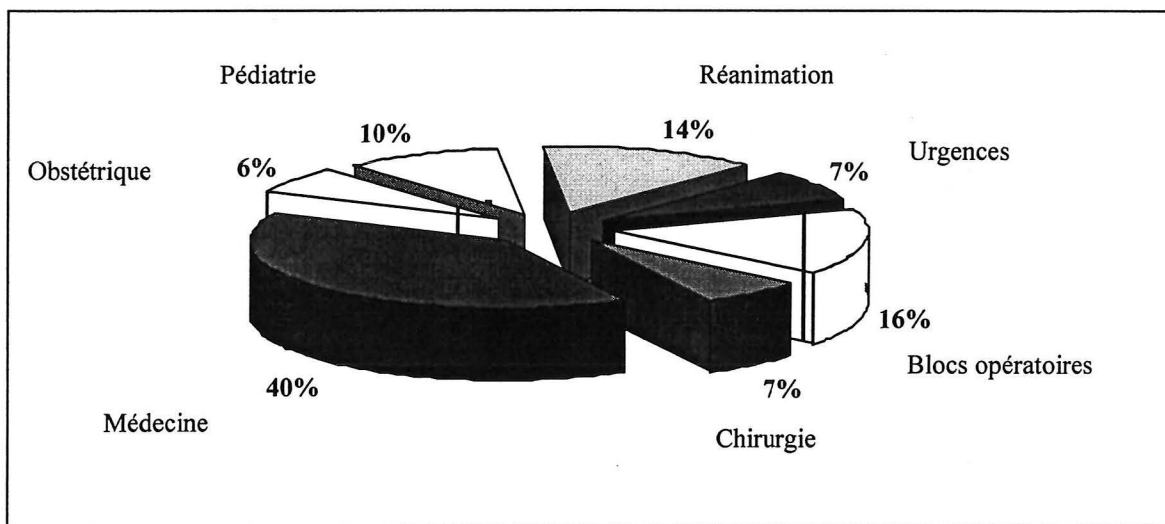


Figure 2 : Distribution des MDS par secteurs d'activités

Cette représentation de la distribution n'est pas nécessairement le reflet des consommations effectives de MDS au CHU car elle ne tient pas compte des sous divisions effectuées au sein de chaque secteur d'activité. Ainsi, le secteur de médecine est celui qui regroupe le plus grand nombre de services dont la multidisciplinarité des fonctions prédispose à une utilisation plus polyvalente des Médicaments Dérivés du Sang. En effet, si l'utilisation des colles biologiques est intuitivement corrélée à l'activité des blocs opératoires, celle de certains MDS est plus délicate à préciser. Une analyse du type de MDS consommé par secteur d'activité est proposée tableau 9.

	Blocs	Chirurgie	Médecine	Obstétrique	Pédiatrie	Réanimation	Urgences
Albumine	8 (1,4%)	45 (7,8%)	273 (47,4%)	-	78 (13,6%)	164 (28,5%)	7 (1,3%)
Colles	238 (96,6%)	-	-	-	1 (0,4%)	-	-
Facteurs coagulation	6 (4,1%)	55 (37,9%)	31 (21,4%)	1 (0,7%)	12 (8,3%)	30 (20,7%)	10 (6,9%)
γ tetanos	-	2 (1,7%)	8 (7%)	-	-	10 (8,7%)	95 (82,6%)
Ig anti D	-	-	1 (1%)	96 (99%)	-	-	-
Ig polyval.	-	-	297 (78,8%)	2 (0,5%)	66 (17,5%)	12 (3,2%)	-
Total	252	102	610	99	157	216	112

Tableau 9 : Répartition des MDS par secteurs d'activités

Les principaux services consommateurs d'albumine sont les services de médecine (47,4%), de réanimation (28,5%) et de pédiatrie (13,6%). La justification de cette 3^{ème} place pour le secteur pédiatrique tient au regroupement particulier effectué pour cette spécialité. Chaque unité de pédiatrie (urgence, réanimation, médecine et chirurgie) n'a pas été individualisée lors du traitement des données, mais considérée comme une entité appartenant au même secteur d'activité. Par conséquent les consommations d'albumine observées en pédiatrie sont surtout le fait des unités de réanimation et d'urgence.

La consommation des facteurs de la coagulation se répartit entre les services de chirurgie (37,9%), de médecine (21,4%) et de pédiatrie (20,7%). Il existe néanmoins pour ces derniers des orientations plus spécifiques au sein des différents secteurs d'activités : l'utilisation d'antithrombine III est prépondérante dans les unités de réanimation (73,6%). L'utilisation des immunoglobulines anti-D est quasi exclusive des services d'obstétrique et celle des Gammatetanos® prépondérante dans les services d'urgence. Les immunoglobulines polyvalentes se répartissent entre les services de médecine adulte (78,8%) et pédiatrique (17,5%).

➤ *Distribution des MDS par période*

Une répartition par période des MDS administrés est proposée tableau 10. L'analyse de cette répartition montre que la distribution des MDS n'est pas homogène entre les deux périodes d'étude. L'administration d'immunoglobulines polyvalentes et de facteurs de la coagulation est significativement plus importante au cours de la seconde période (novembre 98).

	Alb.	Colles	Facteurs coagulation	γ Tetanos	Ig polyvalentes	Ig anti-D
Mars 98	43%	19,6%	3,7%	8,8%	18,4%	6,5%
Novembre 98	30,4%	15,9%	10,6%	5,9%	31,3%	5,9%

Tableau 10 : Distribution des MDS par période d'étude

Du fait du caractère exclusivement nominatif de la prescription des Ig polyvalentes et des facteurs de la coagulation, nous avons cherché à vérifier si l'augmentation de leur consommation se retrouvait dans l'analyse du mode de dispensation.

➤ *Distribution des MDS en fonction du mode de dispensation*

Avec 49,2% de dotations et 50,8% de dispensations nominatives, la distribution des MDS en fonction du mode de dispensation est *a priori* homogène. Nous avons cherché à vérifier si cette homogénéité était constante quelles que soient les périodes d'observation .

	Mars 98	Novembre 98	Total
Dotation	56,8%	40,7%	49,2% (n = 763)
Nominale	43,2%	59,3%	50,8% (n = 788)
Total	100%	100%	100% (n=1551)

Tableau 11 : Analyse du type de dispensation en fonction de la période d'étude

L'analyse statistique du tableau précédent confirme l'existence d'une différence significative du type de dispensation en fonction de la période d'étude. La dispensation nominative est significativement plus importante au cours du mois de novembre 98. Ce résultat est indissociable du résultat précédent concernant l'augmentation des prescriptions d'Ig polyvalentes et de facteurs de la coagulation.

III.5.1.3. Recherche des dossiers de soins

➤ Les dossiers de soins

L'évaluation de la traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang dans les dossiers patients est conditionnée par la mise à disposition du dossier médical par le service détenteur. Sur l'ensemble des 1551 administrations recherchées lors de notre étude, 154 unités administrées n'ont pu être retrouvées. Si l'on considère un nombre moyen de 2,5 MDS/dossier, ces 154 unités de produits sanguins stables correspondent approximativement à 62 patients. Ainsi 10% de dossiers médicaux n'ont pu être localisés.

Ce résultat serait anodin si la recherche de dossiers s'était interrompue au niveau des services initialement identifiés comme détenteurs du dossier médical. Cependant les investigations ont été conduites jusqu'au deuxième service de mutation. Ce résultat pose clairement le problème de la gestion des dossiers patient au sein de l'établissement.

	Retrouvé	Non retrouvé	Total
Nbre d'administrations	1397 (90,1%)	154 (9,9%)	1551 (100%)
Nbre de dossiers de soins	573 (90,2%)	62 (9,8%)	635 (100%)

Tableau 12 : Nombre de dossiers de soins et d'administrations retrouvés dans les unités.

➤ *Dossiers de soins en fonction de la période d'étude*

Afin d'évaluer l'influence du temps sur l'événement « dossier de soins non retrouvé », nous avons cherché à identifier s'il existait une relation de dépendance entre l'événement et la période d'étude.

A ce niveau, une précision de sémantique est nécessaire : le terme "dossiers de soins non retrouvés" employé dans les lignes suivantes décrit les administrations non retrouvées du fait de l'absence du dossier dans l'unité. Ces administrations sont à différencier des administrations non retrouvées malgré la mise à disposition du dossier par les services.

L'analyse par période d'étude montre qu'il existe une différence proche du seuil de significativité entre les deux périodes. Ainsi 11,3% des dossiers médicaux n'ont pu être retrouvés pour les patients "perfusés" en mars 98 versus 8,3% en novembre 98. D'après ce résultat, il semblerait que l'opportunité de retrouver un dossier médical soit directement fonction du temps. Nous développerons l'intérêt de ce résultat dans la discussion.

	Mars 98	Novembre 98	Total
Dossiers de soins +	728 (89,7%)	669 (91,7%)	1397 (90,1%)
Dossiers de soins -	93 (11,3%)	61 (8,3%)	154 (9,9%)
Total	821	730	154

Tableau 13 : Dossiers de soins en fonction de la période d'observation

➤ *Dossiers de soins en fonction des services*

Lors d'une enquête de traçabilité, la disponibilité d'un dossier de soins est indispensable pour confirmer l'exactitude des informations enregistrées à la pharmacie. Devant l'importance du nombre de dossiers non retrouvés, nous avons cherché à définir l'éventuelle existence de « secteurs à risques ».

La répartition par secteurs d'activités des dossiers non retrouvés est représenté figure 3.

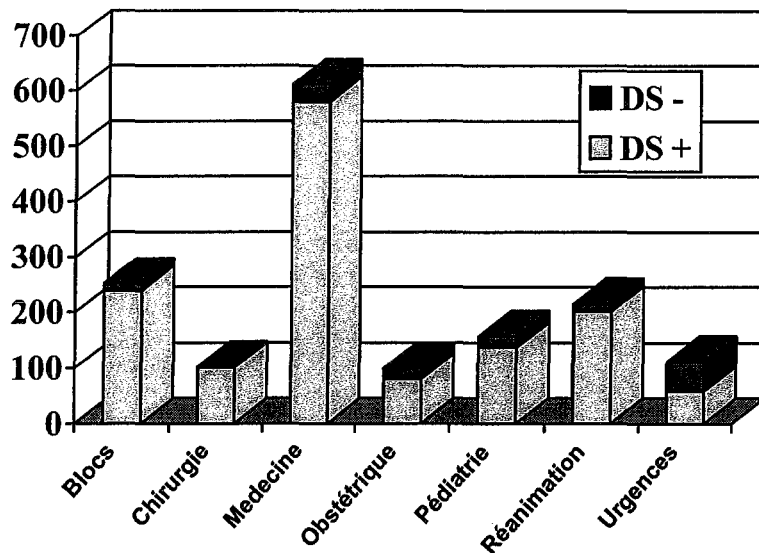


Figure 3 : Dossiers de soins / secteurs d'activités

L'analyse statistique confirme l'existence de secteurs où la probabilité de ne pas retrouver le dossiers de soins est plus grande. Les secteurs concernés sont : les urgences, la pédiatrie et l'obstétrique. Par conséquent l'opportunité de retrouver une information de traçabilité peut être considérée plus faible dans ces secteurs. Cependant cette analyse est à considérer avec précautions du fait du mode de saisie des données. Nous reviendrons sur ce résultat plus loin.

➤ *Dossiers de soins en fonction du type de MDS*

L'analyse de l'événement « dossier de soins non retrouvé » en fonction du type de MDS est *a priori* illogique car la présence, ou l'absence, d'un dossier de soins n'est pas lié au produit. Cependant la démarche inverse est intéressante dans la mesure où elle nous renseigne sur le type de MDS dont la traçabilité ne pourra être évaluée.

Sur l'ensemble des dossiers de soins non retrouvés, près de 35% correspondaient à la recherche de Gammatetanos®, 32,5% à celle d'unités d'albumine et 12% à celle d'immunoglobulines anti-D.

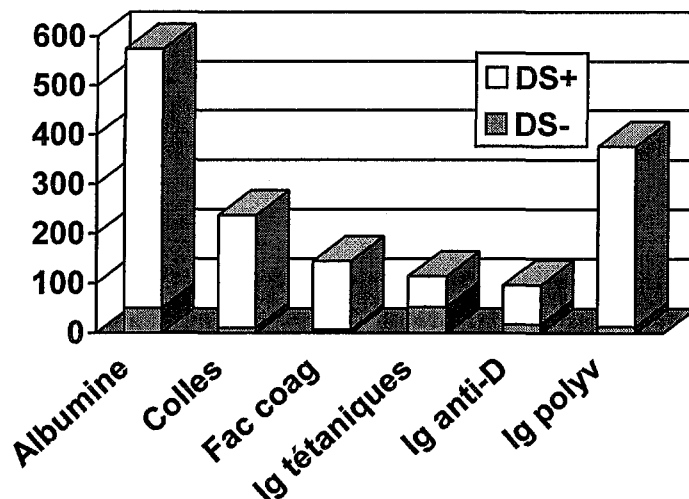


Figure 4 : Dossiers de soins en fonction du type de MDS

Dans la mesure où les Gammatetanos® sont presque exclusivement employés par les urgences, on peut conclure que la probabilité de retrouver la trace d'un Gammatetanos® est plus faible que pour les autres MDS.

III.5.2. Traçabilité des MDS

Nous l'avons exprimé plus haut, la traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang doit s'effectuer réglementairement à deux niveaux :

- au niveau des services pharmaceutiques qui assurent la réception, la dispensation et l'enregistrement de l'administration de ces produits,
- au niveau des unités de soins qui administrent puis enregistrent de façon manuscrite cet acte dans le dossier de soins du patient.

Bien que ces deux niveaux soient indissociables, l'évaluation de leur traçabilité fera l'objet de deux analyses distinctes.

III.5.2.1. Traçabilité pharmaceutique

L'évaluation pharmaceutique de cette activité, pratiquée selon les recommandations de l'ANTARES repose sur la détermination d'un indicateur appelé **TRA1(7)**. Cet indicateur est défini de la façon suivante :

$$\text{TRA1} = \text{nombre d'unités tracées} / \text{nombre total d'unités contrôlées}$$

Cet indicateur a pour vocation d'indiquer le pourcentage de traçabilité. Il est optimal lorsque 100% des produits sont tracés et tout écart à cette valeur doit être considéré comme un dysfonctionnement.

Cet indicateur, n'explore en pratique que le versant pharmaceutique du processus de traçabilité des administrations et tout écart mesuré n'est pas « un » dysfonctionnement en soi même, mais la somme d'une multitude de dysfonctionnements accumulés au cours du processus de traçabilité. Nous reviendrons dans notre discussion sur la pertinence de cet indicateur.

Le tableau 14 présente les résultats de la traçabilité pharmaceutique des MDS au CHU de Grenoble depuis leur gestion par les services pharmaceutiques au 1^{er} janvier 1995.

	1995	1996	1997	1998
Unités dispensées	15 998	14 230	10 780	10 787
Unités non tracées	908	811	693	464
% Traçabilité	94,3%	94,3%	93,6%	95,7%

Tableau 14 : Traçabilité pharmaceutique des administrations de MDS depuis le 1er janvier 1995

Ce tableau montre une réduction importante, de près de 35% de la consommation des MDS depuis 1995. Cette réduction du nombre d'unités dispensées s'accompagne d'une diminution parallèle du nombre d'unités non tracées bien que la traçabilité progresse de façon constante et significative depuis cette même date ($\text{Khi-2} = 43,1$; $p < 0,05$).

III.5.2.2. Traçabilité dans les dossiers de soins

Nous avons précisé précédemment les critères retenus pour l'évaluation de la traçabilité des MDS dans les dossiers médicaux (cf. II.3.1). Ces critères tiennent compte des dispositions réglementaires et leur combinaison donne les résultats de cette traçabilité.

➤ *Identification du patient sur le document support*

L'identification complète du patient a été recherchée sur le document support de traçabilité lors de l'exploration des dossiers. **Celle-ci est renseignée dans 98,5% des cas.** La recherche de cette information peut paraître dénuée d'intérêt dans la mesure où les documents présents dans un dossier médical sont *a priori* ceux appartenant au patient mais nous reviendrons dans la discussion sur l'importance de ce critère.

➤ *Identification du MDS*

L'identification complète du MDS correspond à la présence d'informations conformes à celles transmises à la pharmacie : nom du MDS, dosage et numéro de lot identique.

Sur l'ensemble des administrations retrouvées (n = 1094) près de 2% des informations ne sont pas conformes à celles enregistrées par la pharmacie. Cette divergence d'information concerne exclusivement le numéro de lot du MDS administré.

L'analyse de la conformité des informations relatives aux MDS en fonction du type de support confirme l'existence d'une différence rattachée au support .

L'utilisation de la FRAT comme support de traçabilité favorise l'identification correcte du MDS administré.

➤ *Conformité de la date d'administration*

Sur l'ensemble des documents offrant une identification conforme des MDS, **la date d'administration est identique aux données consignées par la pharmacie dans 93,6% des cas.**

La variation moyenne observée à partir de la date enregistrée à la pharmacie est de 3,3 jours.

➤ *Traçabilité Globale*

La traçabilité globale est définie par la combinaison des trois résultats présentés ci-dessus. Elle associe :

- une identité du patient complète sur le document support,
- une identité du MDS complète et conforme aux données pharmaceutiques,
- une date d'administration conforme aux données pharmaceutiques.

La conjonction de ces trois critères est retrouvée pour 992 administrations sur un effectif initial de 1551 administrations, soit une **traçabilité globale de 64%**.

Ce résultat très éloquent signifie qu'en l'absence de toute interprétation humaine des informations recueillies dans les dossiers de soins, 46% des administrations de MDS ne peuvent être identifiées avec certitude lors de la confrontation aux données pharmaceutiques. Cependant ce résultat peut être nuancé en s'affranchissant ou au contraire en s'imposant de nouveaux critères.

La traçabilité réglementaire est définie par le décret du 6 mai 1995. Celle-ci prévoit, outre les dispositions précédentes, que le volume ou dose de MDS administré soit mentionné sur le document conservé dans le dossier patient. Si l'on tient compte de cette dernière disposition, la **traçabilité réglementaire** est alors de **25%**.

Une autre façon d'estimer cette traçabilité serait de se contenter, en l'absence de toute autre considération, de la « trace » de l'administration d'un MDS dans le dossier patient. Cette « trace » s'entend comme la présence d'une identification correcte du produit administré sans autres distinctions. Le calcul de la traçabilité s'effectue alors sur 1094 administrations, soit **une traçabilité pratique de 71%**.

Cette « traçabilité pratique » est la plus proche des pratiques observées; elle sera adoptée pour la suite du développement.

<i>Type de traçabilité</i>	<i>Traçabilité %</i>	<i>Dossier soins +</i>		<i>Dossiers soins -</i>	<i>Effectif Total</i>	
		MDS trouvé	MDS absent			
		Frat	divers			
Globale	64%	897	95	405	154	1551
Réglementaire	25%	360	21	1016	154	1551
Pratique	71%	982	112	303	154	1551

Tableau 15 : Différents types de traçabilité dans les dossiers de soins.

III.5.2.3. Traçabilité pratique dans les dossiers de soins

➤ Traçabilité en fonction du type de dispensation

Du fait de l'existence des deux modes de dispensation des Médicaments Dérivés du Sang, il était légitime de suspecter une éventuelle différence inhérente à ces deux pratiques distinctes.

Alors que la dispensation nominative nécessite *dès* l'administration du produit au patient, le retour à la pharmacie d'un bordereau d'administration dûment complété, le retour des informations relatives à l'administration d'un MDS pour un service fonctionnant en dotation ne s'effectue que lorsque le service a épuisé une partie de sa dotation. Par conséquent ce retour d'information peut s'effectuer *à distance* de l'administration et va nécessiter une gestion autonome de cette dotation par les services détenteurs. Dans ces conditions on pouvait légitimement envisager qu'une gestion "aléatoire" des produits soit à l'origine de confusions et d'anomalies dans la traçabilité de ces mêmes produits. L'analyse de la traçabilité en fonction du type de dispensation est proposée tableau 16.

	<i>Effectif</i>	TRACE	NON TRACE	TRACABILITE GLOBALE
Dotation	763	69%	31%	71%
Nominale	788	72%	28%	

Tableau 16 : Pourcentage de traçabilité pratique en fonction du mode de dispensation

L'analyse statistique de ces résultats montre que **le mode de dispensation n'influence pas le résultat de la traçabilité**. Par conséquent, la traçabilité semble être réalisée de façon comparable quel que soit le mode de dispensation.

Cependant du fait de l'hétérogénéité de notre échantillon initial (tableau 9), nous avons mené une analyse approfondie de ce résultat en fonction du type de service et du type de produit. Cette analyse révèle que la traçabilité *nominative* est d'une part, significativement plus faible pour les secteurs d'obstétrique et de médecine et d'autre part plus faible en ce qui concerne l'albumine et les Ig anti-D. La conjonction de ces résultats laisse supposer que l'utilisation exclusive du mode dotation en secteur obstétrique permettrait d'améliorer la traçabilité des Ig humaines anti-D. Il existe donc un effet de corrélation entre le secteur d'activité, le type de MDS considéré et le type de dispensation. Seule l'analyse par régression logistique peut combiner tous ces paramètres. L'exploitation des résultats selon cette méthode d'analyse révèle contre toute attente, que **le mode de dispensation nominatif est la source d'une moins bonne traçabilité des MDS dans les dossiers de soins par rapport au mode dotation**.

➤ *Traçabilité en fonction de la période d'étude*

Afin de mesurer l'impact de la diffusion des nouvelles procédures de traçabilité réalisée en mai 98, nous avons choisi d'effectuer notre recueil suivant deux périodes. La première période, réalisée en mars 98, avait pour vocation de constituer un état des lieux de la traçabilité des MDS dans les dossiers patients. La seconde période représente quant à elle, une analyse à distance du travail d'information mené, auprès des services lors de la diffusion des procédures.

	TRACE	NON TRACE	TRACABILITE GLOBALE
Mars 98	68%	32%	71%
Novembre 98	73%	27%	

Tableau 17 : Pourcentage de traçabilité en fonction du mode de dispensation

L'analyse statistique pratiquée à l'aide du test du Chi-2 montre l'existence d'une différence significative de la traçabilité en fonction des périodes d'études. **Une progression de la traçabilité semble se dégager de cette analyse en ce qui concerne la seconde période d'étude.** Cette amélioration de la traçabilité pour la période de novembre 98 semble confirmer l'intérêt de la mise en place d'une information (écrite et orale) auprès des acteurs de cette traçabilité. Néanmoins, pour les mêmes raisons d'hétérogénéité de notre échantillon de départ, nous avons tenté de préciser ce résultat.

Dans l'analyse par secteurs d'activités, l'effet bénéfique de la période se retrouve au niveau de deux secteurs : les urgences et les blocs opératoires. Dans les autres secteurs aucun effet n'est perceptible.

De même lorsque l'on s'intéresse, de façon unilatérale, aux différentes catégories de MDS, cet effet positif s'observe pour les colles biologiques et les facteurs de la coagulation. Un effet inverse est cependant observé pour l'albumine et les Ig anti-D. Ces résultats discordants sont de toute évidence liés à l'absence d'homogénéité de notre échantillon et rejoignent les résultats évoqués plus haut.

Encore une fois, la régression logistique nous permet de trancher en tenant compte des multiples variables impliquées dans l'expression de la traçabilité. Celle-ci révèle qu'il n'existe **pas d'amélioration significative de la traçabilité au cours de la deuxième période étudiée.** Ce résultat surprenant, voire décourageant, est compatible avec ceux obtenus précédemment. Il tient à la fois compte de la part prépondérante de la dispensation nominative au cours de la seconde période et de l'effet négatif corrélé à ce mode de dispensation.

➤ *Traçabilité en fonction des secteurs d'activité*

Secteurs activités	Traçabilité +	Traçabilité -	Traçabilité Globale
Blocs	70%	30%	71%
Chirurgie	88%	12%	
Médecine	73%	27%	
Obstétrique	70%	30%	
Pédiatrie	72%	28%	
Réanimation	76%	24%	
Urgences	29%	71%	

Tableau 18 : Traçabilité par secteurs d'activités

L'analyse de ce tableau montre que la traçabilité n'est pas réalisée de façon homogène entre les différents secteurs d'activité. Deux secteurs se distinguent particulièrement. La chirurgie s'affirme comme le secteur où la traçabilité est significativement la plus élevée. Inversement les urgences représentent le secteur d'activité qui dispose de la traçabilité la plus faible. En fonction des résultats précédemment énoncés, il est clair que les résultats avancés ne sont pas uniquement l'expression des pratiques de secteurs, mais qu'il s'agit bien de l'effet conjoint de plusieurs paramètres.

Ainsi le pourcentage élevé de traçabilité observé pour le secteur de chirurgie est à la fois lié aux bonnes pratiques du secteur mais aussi au type de MDS utilisé. Plus précisément, la régression logistique montre un lien étroit entre l'activité de chirurgie et l'utilisation de facteurs de la coagulation. De même, les résultats peu satisfaisants du secteur d'urgence sont à la fois le fait d'insuffisances humaines liées au type de MDS employé (Gammatetanos®). Dans ce dernier cas, il serait intéressant de déterminer si la méconnaissance du statut de MDS

des Gammatetanos® est à l'origine de ces pratiques insuffisantes ou si la négligence humaine, volontaire ou non, est la source de cette traçabilité insuffisante des Gammatetanos®. De toute évidence, une campagne de sensibilisation serait nécessaire dans ce secteur particulier.

Conclusion partielle

L'évaluation des pratiques de traçabilité des MDS dans les dossiers de soins est délicate d'interprétation car elle fait intervenir de nombreux paramètres indissociables les uns des autres.

L'exploitation des résultats obtenus fait apparaître que :

- le mode de dispensation nominatif est celui qui offre la traçabilité la plus faible,
- il n'existe pas véritablement d'amélioration significative de la traçabilité dans les dossiers de soins après l'information réalisée auprès des services,
- les immunoglobulines polyvalentes représentent la catégorie de MDS la mieux tracée sur l'établissement,
- l'opportunité de retrouver une information de traçabilité dans les dossiers de soins est plus importante lorsqu'il s'agit d'un facteur de la coagulation dispensé en secteur de chirurgie,
- la probabilité de retrouver dans le dossier de soins d'un patient hospitalisé aux urgences la trace d'un Gammatetanos® est la plus faible,
- l'utilisation exclusive du mode de dispensation globalisée (dotation) dans les secteurs d'obstétrique devrait permettre d'améliorer la traçabilité des immunoglobulines anti-D.

III.5.2.4. Traçabilité réglementaire dans les dossiers de soins

La traçabilité réglementaire est la forme la plus exigeante des traçabilités recherchées. Elle est définie par l'application stricte des dispositions prévues par le décret du 6 mai 1995 et son évaluation dans les dossiers de soins repose sur la conformité des dispositions fixées.

Lors de cette évaluation les critères suivants ainsi que leur combinaison ont été recherchés :

- identification complète du patient,
- identification complète et conforme du MDS administré,
- renseignement du volume administré.

Cette réglementation exige parallèlement l'archivage de la prescription dans les dossiers de soins.

Cette recherche de la prescription s'est avérée, en pratique, relativement aisée lorsqu'il s'agissait d'une prescription journalière nominative. A l'inverse, la prescription d'un MDS s'est révélée beaucoup moins évidente à localiser lorsqu'il s'agissait d'un MDS prélevé sur la dotation. Ceci tient au fait de l'utilisation d'une ordonnance spécifique d'un côté et des multiples supports de prescriptions employés dans l'autre. Par conséquent nous nous sommes résignés à exploiter ces dernières informations et seule l'évaluation de la présence de l'ordonnance nominative sera proposée en fin de chapitre.

A partir des 1551 administrations étudiées, le pourcentage de traçabilité réglementaire observé est de 25%. Pour expliquer ce résultat particulièrement alarmant, nous avons tenté de disséquer les différents facteurs susceptibles d'interagir avec le processus de traçabilité : mode de dispensation, secteurs d'activité, supports de traçabilité.

➤ *Traçabilité réglementaire en fonction du type de dispensation*

	<i>Effectif</i>	TRACE	NON TRACE
Dotation	763	25%	75%
Nominale	788	25%	75%

Tableau 19 : Traçabilité réglementaire en fonction du mode de dispensation

D'après les résultats présentés ci-dessus, le pourcentage de traçabilité observé est rigoureusement identique quel que soit le mode de dispensation étudié. Une interprétation hâtive de ce résultat conclurait à l'absence d'influence du mode de dispensation sur la traçabilité finale. Cependant les résultats obtenus précédemment ne permettent pas d'être aussi catégorique.

➤ *Traçabilité réglementaire en fonction du type de dispensation et de la période*

	<i>Effectif</i>	TRACE	NON TRACE
Mars 98			
Dotation	466	31%	69%
Nominale	355	21%	79%
Novembre 98			
Dotation	297	15,5%	84,5%
Nominale	433	26%	74%

Tableau 20 : Traçabilité réglementaire en fonction du mode de dispensation et de la période d'étude

L'analyse croisée en fonction de la période et du mode de dispensation confirme les présomptions évoquées précédemment. L'absence d'homogénéité entre les périodes étudiées et l'inversion des tendances au sein de chacune des périodes est à l'origine d'un phénomène de confusion dissimulé par l'analyse globalisée.

Les résultats du tableau 20 confirment l'existence d'une différence de traçabilité rapportée au mode de dispensation. Cependant les influences observées varient de façon inversée en fonction des périodes d'étude. **Le pourcentage de traçabilité est significativement meilleur en dotation pour la première période et significativement plus faible en seconde période.** Il existe donc d'autres paramètres intimement liés qui exercent une influence sous-jacente.

➤ *Traçabilité réglementaire en fonction du type de MDS*

En raison de la nature même des produits, du conditionnement (flacons ou seringues pré-remplies) et des modalités d'administration différentes (IVD, IM ou perfusion continue), il était intuitif d'envisager des pratiques de traçabilité distinctes, liées à la banalisation ou à la discrimination de certains produits. Le tableau 21 présente les résultats de l'analyse en fonction du type de MDS.

	<i>Effectif</i>	TRACE	NON TRACE
Albumine	575	25,8%	74,2%
Colles biologiques	239	40%	60%
Facteurs coagulation	145	44%	56%
γ tetanos	115	4%	96%
Ig anti-D	97	18,6%	81,4%
Ig polyvalentes	377	13,8%	76,2%

Tableau 21 : Traçabilité réglementaire par catégories de MDS

Ce tableau confirme l'existence de variations importantes de la traçabilité en fonction des produits considérés. Parmi les dérivés qui présentent l'indice de traçabilité réglementaire le plus élevé se distinguent de façon avantageuse les facteurs de la coagulation et les colles biologiques. Ces deux produits peuvent être grossièrement considérés comme réglementairement tracés dans près d'un cas sur deux.

Une attention particulière sera observée à propos des immunoglobulines polyvalentes. Dérivés stables les mieux tracés d'un point de vue pratique (78%), les Ig polyvalentes sont grandement pénalisées par le respect des dispositions réglementaires (13,8%).

De la même façon, les Ig tétaniques sont d'un point de vue strictement réglementaire quasiment non tracées dans les dossiers de soins. Cet état de fait semble davantage corrélé à la nature du produit et à sa banalisation par les différents usagers, qu'aux insuffisances humaines ou qu'aux disparités pratiques qui entourent leur traçabilité (mode de dispensation, nature du document support...).

Parmi les critères recherchés lors de l'évaluation de la traçabilité réglementaire, le renseignement du volume du MDS administré semble être un évènement largement péjoratif à son expression.

Cette hypothèse est confortée par les différents modes de calcul de la traçabilité présentés dans le tableau 8. Ainsi l'abstraction du seul évènement "volume administré" fait progresser cette traçabilité réglementaire de 25% à 64%. Il ne s'agit évidemment plus dans ces

conditions de traçabilité réglementaire au sens strict du terme. Nous reviendrons dans la discussion sur l'intérêt pratique du renseignement volume administré.

Pour identifier de façon formelle l'effet exercé par l'événement "volume administré", nous avons analysé comparativement et par produit, l'évolution du pourcentage de la *Traçabilité réglementaire de chaque MDS* en excluant cet évènement. Cependant comme l'exclusion de tout critère sélectif peut potentiellement bonifier le résultat évalué, nous comparons ici :

- la traçabilité réglementaire au sens stricte du terme,
- la traçabilité dite effective qui n'exclue que le critère volume par rapport à la précédente,
- la traçabilité pratique qui ne tient pas compte ni de l'identification complète du patient ni du volume.

	<i>Effectif</i>	Traçabilité réglementaire	Traçabilité effective	Traçabilité pratique
<i>Volume ou dose administrée</i>		+	-	-
<i>Identité du patient</i>		+	+	-
Albumine	575	25,8%	65%	74%
Colles biologiques	239	40%	67%	70%
Facteurs de la coagulation	145	44%	67%	70,3%
γ tetanos	115	4,3%	27%	31%
Ig anti-D	97	18,6%	61%	71%
Ig polyvalentes	377	13,8%	72%	78%

Tableau 22 : Pourcentage de traçabilité des MDS en fonction des critères retenus

Les résultats du tableau 22 sont suffisamment éloquents pour confirmer l'effet pénalisant du critère "volume" sur les résultats observés pour la traçabilité réglementaire par produits.

Pour préciser cet effet, nous nous sommes intéressés à définir l'existence d'un éventuel lien, entre le type de support employé et la présence, ou l'absence, des renseignements réglementairement requis. Cette recherche nous a été inspirée du particularisme des modalités de traçabilité proposées pour l'ensemble des produits sanguins (stables et labiles) au niveau de

l'établissement. En effet quelle que soit leur nature, les produits sanguins doivent répondre aux mêmes modalités de traçabilité. A l'hôpital, la confirmation de leur administration doit être renseignée sur un document unique appelé Fiche de Recueil des Actes Transfusionnel (FRAT). Ce document est l'une des pièces maîtresse du dossier transfusionnel du patient. L'application de cette disposition interne a été évaluée lors de notre travail. Les résultats sont présentés tableau 23.

	<i>Effectif</i>	TRACE	NON TRACE
Nature du document :			
<i>FRAT</i>	982	360 (32,9%%)	622 (56,8%)
<i>Divers</i>	112	21 (1,9%)	91 (8,3%)
Aucun document :	457	-	457
Total	1551	381	1170

Tableau 23 : Traçabilité réglementaire en fonction du support.

Sur l'ensemble des dérivés sanguins stables tracés (n=1094), près de **90% des administrations sont confirmées sur la Fiche de Recueil des Actes Transfusionnels**. La FRAT est donc conformément aux recommandations internes le principal support de traçabilité des MDS au CHU.

Par ailleurs, les résultats proposés tableau 23 montrent que l'utilisation de la FRAT assure une amélioration significative de la *traçabilité réglementaire* par rapport à tout autre type de support ($\text{Khi}^2=14,2$; $p<0,05$). **La FRAT participe donc à l'amélioration du processus de traçabilité des MDS**. Cette constatation avait par ailleurs été déjà formulée en ce qui concerne l'identification correcte du MDS administré (cf. résultats généraux).

Cependant suite à la mise en place d'une nouvelle version de FRAT en 1998 et à la suppression de l'item « volume administré » nous avons souhaité vérifier l'impact de cette modification sur la traçabilité des MDS.

	TRACE	NON TRACE
FRAT		
ancienne version	271	113
nouvelle version	110	509
Total	381	622

Tableau 24 : Traçabilité en fonction des différentes versions de FRAT

Ce tableau montre une différence significative de la traçabilité observée en fonction des versions.

L'ancien modèle de FRAT, en favorisant le renseignement du volume administré participait de façon significative à l'application réglementaire de la traçabilité des MDS.

➤ *Traçabilité réglementaire en fonction de l'ordonnance nominative*

La présence de l'ordonnance nominative dans le dossier de soins est une disposition réglementaire qui s'ajoute aux précédents critères. Nous avons limité notre recherche à la deuxième période d'étude suite à la mise en place de cette ordonnance à partir de mai 1998.

Le critère « ordonnance présente » combiné aux critères précédemment cités rapporte un indice de traçabilité réglementaire de 26%. Ce résultat est identique à celui retrouvé en mode nominal au mois de novembre 98 (cf. tableau 20). Par conséquent ce dernier critère n'est pas péjoratif au résultat global de traçabilité.

Néanmoins, pour préciser concrètement la place de cette ordonnance depuis mai 98, nous avons combiné l'événement « ordonnance présente » au seul critère « trace du MDS » : la traçabilité retrouvée est de 75%. Ce résultat introduit deux types de considérations :

- l'ordonnance n'est pas un facteur réductif de la traçabilité,
- les procédures diffusées en mai 98 soulignant la nécessité de conserver l'ordonnance dans le dossier de soins sont appliquées.

Conclusions sur la traçabilité réglementaire

Pour être valide la traçabilité réglementaire est établie d'après l'existence de plusieurs critères recherchés simultanément. Ces critères sont imposés par le décret du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les MDS. Certains de ces critères sont particulièrement sélectifs et méritent d'être discutés. Les résultats généraux montrent que :

- la traçabilité réglementaire des MDS, au sens strict du terme, est estimée globalement à 25%,
- le mode de dispensation nominatif assure de façon significative une amélioration de cette traçabilité (analyse en régression logistique),
- les colles biologiques et les facteurs de la coagulation sont les produits sanguins stables les mieux tracés sur ce même plan (respectivement 40% et 44%),
- le support de traçabilité le plus employé dans les unités de soins est la fiche de recueil des actes transfusionnels (90%). Ce document préconisé par le Comité de Sécurité Transfusionnel et d'Hémovigilance participe de façon significative à l'amélioration qualitative et quantitative de la traçabilité au sein de l'établissement,
- l'ancienne version de la FRAT était significativement plus adaptée à la traçabilité réglementaire des MDS dans les dossiers de soins,
- L'archivage de l'ordonnance nominative dans les dossiers de soins est en faveur de la bonne application des procédures de traçabilité diffusées en mai 1998.

Ces derniers résultats sont particulièrement intéressants dans la mesure où ils confirment le rôle déterminant de la FRAT dans la traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang dans les dossiers de soins. Cependant ils soulèvent à la fois une interrogation pratique concernant la justification de la notion de volume administré recommandée par le décret du 6 mai 1995.

PARTIE IV

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

Les résultats présentés dans cette évaluation de la traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang dans les dossiers de soins sont délicats d'interprétation et controversés dans leur exploitation finale. Nous allons essayer au travers de ce développement d'en exprimer les raisons et d'apporter des éléments de réflexion nécessaire à leur justification.

IV.1. CRITIQUE DE LA METHODE

IV.1.1. Le choix des périodes d'études

Pour pratiquer notre évaluation, les périodes d'étude sélectionnées n'ont pas été déterminées de façon strictement aléatoire puisque l'un des objectifs secondaires était de déterminer au cours de ce travail l'impact de la diffusion des procédures de traçabilité (diffusion réalisée en mai 98). Cependant, si cette distribution non randomisée des périodes étudiées pouvait être *a priori* considérée sans importance fondamentale, la réduction régulière et progressive de la consommation des MDS observée depuis 1995 pourrait avoir joué un rôle non négligeable dans la structure finale de nos effectifs. Ainsi nos deux échantillons étaient respectivement de 821 administrations en mars 98 versus 730 en novembre de la même année.

Afin d'expliquer partiellement cette tendance générale de la baisse de la consommation des MDS depuis 1995, il faut en partie se rapporter à la conférence de consensus de décembre 1995 (54) reprecisant le cadre d'utilisation de l'albumine humaine en réanimation.

Dans le texte définitif, les recommandations d'experts retiennent que "*Dans le cadre du remplissage vasculaire, il n'y a pas d'argument privilégiant l'utilisation de l'albumine par rapport aux autres solutés... celle-ci ne peut être recommandée que lorsque qu'il y a contre indication aux autres solutés (cristalloïdes et colloïdes artificiels)*". Retenir cette seule explication pour traduire la diminution régulière de la consommation des MDS est quelque peu réductionniste, car d'autres dérivés sanguins ont parallèlement évolués. C'est le cas en particulier des Ig polyvalentes dont la tendance s'est plutôt inversée. En effet, l'inflation inquiétante de leur consommation a par ailleurs conduit à la mise en place d'une évaluation de leurs conditions de prescription. Ainsi depuis mai 98, date de la mise en œuvre de la nouvelle

ordonnance des Médicaments Dérivés du Sang, les indications qui encadrent la prescription des Ig polyvalentes font l'objet d'une attention particulière au CHU de Grenoble.

Ces variations fluctuantes de la consommation des MDS sont potentiellement intéressantes à connaître dans la mesure où une éventuelle discrimination sur certains produits serait susceptible d'influencer les résultats de leur traçabilité.

IV.1.2. La constitution du fichier de départ

La constitution de notre fichier initial a été réalisée à partir des informations consignées et enregistrées à la pharmacie sur support informatique. Le logiciel GESTTRACE® est le logiciel de gestion et de la traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang employé au CHU de Grenoble depuis novembre 1997. A partir des informations enregistrées et éditées par l'intermédiaire de ce logiciel, nous avons identifié les patients ayant reçu un MDS au cours des périodes analysées.

D'un point de vue ergonomique, ce logiciel est tout à fait adapté aux exigences de traçabilité décrites dans l'arrêté du 24 décembre 1997 relatif à l'archivage informatisé des informations de traçabilité (17). Cependant l'archivage des informations patronymiques, relativement peu performant, a été la source de quelques problèmes d'identification. Ainsi les femmes mariées, présentées sous leur nom de jeune fille lors de l'édition des bordereaux récapitulatifs d'administration, ont été particulièrement difficiles à localiser lors de notre recherche car ce mode d'enregistrement n'est pas celui pratiqué dans les unités de soins. Ceci nous a considérablement retardé dans la recherche des dossiers de soins et peut s'avérer particulièrement pénalisant lors de l'exécution d'un rappel de lot et/ou lors de la recherche de l'identité des patients pour un risque avéré. Depuis peu, ce logiciel a évolué et ces imperfections ont été corrigées.

D'autre part l'utilisation des données pharmaceutiques comme base de départ de notre recherche a été la source d'un biais originel. En effet les résultats de traçabilité pharmaceutique montrent que l'efficacité du processus est de 95,6% pour l'année 1998. Ainsi 464 unités de MDS n'ont pu être tracées par la pharmacie au cours de l'année 1998. Parmi ces

unités, certaines d'entre elles auraient dû appartenir à notre fichier initial. Par conséquent, du fait de notre méthode certaines données se sont avérées d'emblée absentes. Ce problème n'est que partiellement contournable en pratique. Si le fichier peut être construit à partir des prescriptions consignées à la pharmacie dans le cas des MDS prescrits de façon nominative et journalière, la mise à disposition de MDS en dotation dans les unités ne permet pas de prédire par avance du patient qui va recevoir une ou plusieurs unités de dérivés sanguins. Cette perte de données originelles va se traduire par l'application d'un facteur de correction de 0,96 sur l'ensemble des résultats de notre évaluation pratiquée dans les dossiers de soins. **Ainsi le pourcentage définitif de la traçabilité des dérivés sanguins dans les dossiers de soins est de : $71\% \times 0,96 = 68\%$.**

IV.1.3. L'organisation du recueil des données

Le recueil des données s'est effectué de façon manuscrite par un enquêteur unique. Cette pratique a permis d'assurer une méthodologie de recueil identique tout au long de l'observation et d'éliminer ainsi les biais d'interprétation liés à la multiplication des enquêteurs.

IV.1.4. Le traitement des informations

Lors de la saisie des informations, chaque administration recherchée a été traitée de façon indépendante qu'il s'agisse d'un seul ou plusieurs patients. Ce mode de saisie avait été retenu pour favoriser le traitement statistique des données. Cependant celui-ci ne traduit pas avec exactitude l'ensemble des informations recueillies dans les dossiers de soins. Ainsi ce mode de traitement considère de façon identique, un patient recevant dix unités de MDS ou dix patients recevant chacun une unité de MDS. Ce mode de saisie est manifestement péjoratif pour certains services étudiés lorsque le dossier de soins d'un patient ayant reçu plusieurs unités, n'est pas retrouvé ni dans l'unité, ni aux archives.

De la même façon lorsque nous avons pratiqué un regroupement des unités de soins par secteurs d'activités, ce choix sous entendait que chaque secteur consomme les mêmes types et les mêmes quantités de dérivés sanguins pour obtenir une distribution homogène.

Ceci n'est évidemment pas le cas puisqu'un secteur de médecine n'a pas de raison légitime d'utiliser de colles biologiques. Ce regroupement est d'autant plus critiquable que le nombre de services composant le secteur est variable d'un secteur à l'autre : deux unités de soins composent le secteur d'urgence contre 17 pour la médecine. Néanmoins ce regroupement s'avérait indispensable car 43 unités de soins (par période) étaient impliquées dans l'évaluation.

IV.2. CRITIQUE ET INTERPRETATION DES RESULTATS

IV.2.1. La Gestion des dossiers de soins

Lors de notre évaluation nous avons recherché 1551 administrations de produits stables dispersés dans 43 unités de soins et correspondant à 615 patients. Près de 10% des dossiers de soins n'ont pu être retrouvés. Ce résultat éloquent pose clairement le problème de l'archivage et de la gestion de ces dossiers dans une structure de plus de 2600 lits.

Ce problème est particulièrement intéressant à débattre dans la mesure où toutes les administrations de MDS recherchées dataient toutes de moins d'un an. Notre première analyse a montré que les informations les plus anciennes (huit mois) sont les plus difficiles à localiser (dossiers manquants : 11,3% en mars versus 8,3% en novembre). Dans ces conditions comment peut-on envisager l'obligation réglementaire (15) de conserver ces informations de traçabilité sur 40 années au niveau des pharmacies hospitalières, alors que plus de 10% de ces informations sont introuvables du fait de l'absence des dossiers médicaux et ceci après seulement huit mois ? Quel crédit peut-on par ailleurs apporter à cette nécessité alors que les informations concernant les dérivés labiles ne doivent être conservées que durant 20 années ? Les dossiers de soins quant à eux doivent être conservés indéfiniment.

La vocation première de cet archivage pharmaceutique est certainement d'alimenter les enquêtes épidémiologiques rétrospectives. Néanmoins cette pratique n'a de justification, que si les données conservées par les pharmacies sont conformes et non déviées par rapport à la réalité, car une éventuelle confrontation aux informations consignées dans les dossiers de soins reste peu probable 20 années après l'administration. Cependant quelle considération

peut-on apporter à l'archivage pharmaceutique d'une information révélant lors de notre recherche, que le patient était décédé un mois avant la date supposée d'administration.

D'autre part, lorsque nous avons cherché à qualifier les dossiers de soins non retrouvés dans les unités, nous avons identifié l'existence de secteurs à « risques ». Parmi ces secteurs étaient retenus, les secteurs d'urgence, de pédiatrie et d'obstétrique. En tenant compte des remarques précédemment formulées sur le traitement des données, on ne pouvait légitimement disqualifier ces secteurs sans vérifier leur distribution. Ainsi en ce qui concerne les secteurs d'obstétrique et d'urgence, toutes les administrations recherchées étaient effectivement des événements indépendants : un patient, une administration. Il ne s'agit donc pas pour ces derniers d'un phénomène de regroupement et ces deux secteurs sont indiscutablement des secteurs où la gestion des dossiers de soins laisse le plus à désirer. Ce résultat conforte par ailleurs l'impression subjective constatée sur le terrain.

IV.2.2. La traçabilité pharmaceutique des Médicaments Dérivés du Sang

L'évaluation de la traçabilité des médicaments dérivés du sang est une partie intégrante du programme assurance qualité mis en place autour des dérivés sanguins stables. Cette évaluation a pour objectif de mesurer l'efficacité du processus de traçabilité qui pour être considéré optimal doit être de 100%. Les moyens de cette évaluation décrits dans les référentiels de pharmacie hospitalière tiennent compte de façon exclusive du nombre d'unités tracées par rapport au nombre d'unités dispensées. Cependant, en omettant de préciser les critères permettant de définir qualitativement une unité tracée, ces recommandations ne décrivent que la résultante du processus. Or, comme en sciences mathématiques, la résultante de plusieurs erreurs peut conduire à un résultat correct. Ici ce n'est pas le résultat qui compte mais véritablement les étapes qui ont conduit à l'obtenir.

Prenons le cas par exemple de patients hospitalisés dans une unité assurant la gestion en dotation de ses MDS. Différents lots d'un même produit peuvent être présents dans cette unité au même moment. Le patient X reçoit une unité du lot n°1 et le patient Y reçoit une unité du lot n°2. Ces informations sont transmises à la pharmacie et enregistrées. Lors de notre évaluation de la traçabilité dans les dossiers de soins, le patient X a effectivement bien reçu une unité de MDS mais l'information consignée concerne le lot n°2. Cependant l'information

non vérifiée de façon systématique est tracée par la pharmacie et considérée valide. Ce type de confusion observé en pratique nous amène à deux types de considérations. La première concerne la validité du processus d'évaluation de la traçabilité des MDS dans sa représentation actuelle et la seconde repose sur un problème d'éthique.

En effet, lorsqu'un donneur est reconnu ultérieurement atteint d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob, le risque infectieux est considéré comme théorique. Dans ces conditions un rappel de précaution est effectué et les prescripteurs en sont informés. Cependant tout praticien a le devoir d'information envers son malade et certains prescripteurs défendent vigoureusement ce devoir. Mais quelles conséquences peuvent accompagner la divulgation d'une information couverte d'incertitudes et de présomptions et qui plus est, est peut-être erronée. Le Comité Consultatif National d'Ethique a été saisi pour statuer sur ce point. L'avis rendu ne retient pas le principe d'une information systématique *a posteriori* du patient. Ce principe est actuellement en vigueur et a été repris dans la circulaire du 9 avril 1998 (53).

IV.2.3. L'identification du patient

Lors de la présentation des résultats généraux nous avons montré que l'identification complète du patient sur le document support de la traçabilité était renseigné dans 98,5% des cas. Bien que ce résultat soit encourageant, cette information est intéressante dans la mesure où elle confirme que tous les documents appartenant à un dossier de soins ne sont pas identifiés de façon formelle. Cette absence d'identification est nuisible à la pratique d'une traçabilité optimale, dans la mesure où l'ensemble des informations composant le dossier patient sont vouées à suivre le patient et à circuler d'une unité de soins à l'autre. Ceci est d'autant plus vrai que du fait des multiples manipulations de dossiers, certains éléments constitutifs peuvent s'égarer définitivement. Pour l'exemple, nous avons retrouvé dans les archives d'une unité, des Fiches de Recueil des Actes Transfusionnels volantes et indemnes de toute identité. Pour palier ces événements et éviter la dissémination des informations le Comité d'Hémovigilance de Grenoble a proposé de regrouper toutes les informations relatives au passé transfusionnel d'un malade dans un document unique. A l'élaboration de cette nouvelle version du dossier transfusionnel (anciennement représenté par la FRAT), s'est associé le correspondant de pharmacovigilance des MDS afin de garantir des conditions de traçabilité identiques pour les dérivés stables et labiles. Les schémas structurels de ce dossier sont présentés à titre informatif en annexe.

IV.2.4. Les critères réglementaires

Au cours de ce travail nous nous sommes intéressés à définir de façon distincte deux niveaux de traçabilité pour les MDS dans les dossiers de soins. Le niveau de traçabilité pratique estimé à 71% et le niveau de traçabilité réglementaire retrouvé à 25%. Aussi du fait de l'existence d'une telle variation entre ces résultats, il nous est apparu important d'essayer de préciser avec quel degré de pertinence chacun de ces résultats devait être considéré.

Lors de l'évaluation de la *traçabilité réglementaire* nous avons montré que l'événement « volume administré » était le principal critère discriminatoire. Cependant si ce critère joue un rôle particulièrement péjoratif dans l'expression des résultats proposés, on peut néanmoins s'interroger sur son bien fondé. Ce critère imposé par les textes a-t-il pour unique fonction de renseigner le nombre d'unités effectivement administrées ou existe-t-il une autre justification en relation avec un quelconque facteur d'exposition au risque infectieux ? Dans ce dernier cas il semble discutable que le volume soit un facteur d'exposition supérieur à l'administration de multiples doses issues d'un ou plusieurs lots.

Néanmoins, lors de notre évaluation, ce critère s'est révélé particulièrement discriminant pour les unités de dérivés sanguins stables administrées en monodose (Gammatetanos® et Ig anti-D). Ainsi la traçabilité des Ig tétaniques a été évaluée sur un plan strictement réglementaire à 4%. Cependant, si l'on considère du fait du conditionnement en seringue pré-remplie qu'une injection de Gammatetanos® correspond à l'injection d'une dose pleine et que par conséquent la notion de volume est contenue dans l'effet "dose administrée", le pourcentage de traçabilité des Ig tétaniques évolue de 4% à 27%. Cette dernière approche est la plus proche de la traçabilité effective des Gammatetanos®. Il n'en demeure pas moins que cette traçabilité reste très insuffisante vis à vis des mesures de vigilance attendues.

Pour expliquer cette insuffisance de traçabilité des Ig tétaniques, nous avons vu au cours des résultats que celle-ci pouvait être rattachée à l'exclusivité du secteur qui les consommaient. Bien au-delà des pratiques, il semble qu'il existe à l'égard de ces produits une banalisation culturelle qui vise davantage à les assimiler à une tout autre préparation pharmaceutique (vaccins, injectables..) qu'à un véritable Médicament Dérivé du Sang. C'est probablement à ce niveau d'information qu'une action pédagogique doit être menée.

Cependant si la notion de volume ou de doses administrés est pénalisante voire dénuée de tout intérêt en ce qui concerne la traçabilité des MDS, les pratiques observées dans certains blocs opératoires nous ont offert une justification certaine de l'utilité de cette information. En

effet dans certains blocs, les quantités de colles biologiques utilisées sont employées de façon si parcimonieuses qu'une même unité permet de traiter plusieurs patients. Dans ces conditions la gestion de la traçabilité de ces produits délivrés en dotation ne pouvait être raisonnablement effectuée sans la communication d'une information précise renseignant la quantité de produit administrée par patient.

D'autre part lors de l'exploitation des résultats nous avons montré le rôle déterminant de l'ancienne version de la FRAT dans la gestion de ces informations quantitatives. Faut-il dorénavant revenir en arrière pour favoriser la gestion des informations réglementaires des MDS ou se suffire d'une traçabilité pratique, concrètement plus effective ?

De même lors de l'évaluation du support de traçabilité, nous avons observé que 90% des informations retrouvées étaient consignées sur la FRAT. Ce point est particulièrement intéressant à évoquer car lors de la recherche d'une information de traçabilité dans les dossiers de soins, la localisation rapide de la FRAT permet d'appréhender rapidement les informations recherchées. Ce document interne proposé par la Comité d'Hémovigilance est donc un élément indiscutablement favorable à l'organisation de la traçabilité des MDS dans les dossiers de soins.

Concernant les 10% d'informations retrouvées hors de la FRAT, nous avons tenté de définir un profil de MDS particulièrement concernés. Les colles biologiques, les Ig anti-D et les Gammatetanos® représentent à eux seuls 80% des produits tracés en dehors de ce document. Ainsi, on peut imaginer du fait de la spécificité des secteurs consommant ces produits, qu'une information individualisée, justifiant le rôle de la FRAT devrait permettre d'améliorer la traçabilité finale des MDS dans les dossiers de soins de ces secteurs. Ceci est sans compter les éventuels accords passés entre les services et le correspondant de pharmacovigilance. En effet, du fait de l'activité particulière de certains secteurs, comme le Centre médico-social de la femme, et de l'absence concrète de dossiers liés à leur activité, il avait été accordé de façon dérogatoire de ne pas s'astreindre à réaliser la traçabilité des immunoglobulines utilisées sur la FRAT. Ceci n'est cependant pas une dispense à l'organisation de la traçabilité des Ig anti-D qui, s'effectue conformément aux accords passés, sur un document identifié par les services pharmaceutiques.

IV.2.5. L'impact des procédures

Afin de mesurer l'impact de la diffusion des nouvelles procédures de traçabilité réalisée en mai 98, nous avons choisi d'effectuer notre recueil suivant deux périodes. La première période, réalisée en mars 98, avait pour vocation de constituer un état des lieux de la traçabilité des MDS dans les dossiers patients depuis leur gestion par la pharmacie. Ce travail n'avait par ailleurs jamais été effectué sur le CHU. La seconde période quant à elle, représentait une analyse à distance du travail d'information mené auprès des services lors de la diffusion des nouvelles procédures .

Si l'effet de la diffusion des procédures n'est globalement pas démontré par l'analyse comparative des différentes périodes étudiées (cf. tableau 10), un effet modéré a été constaté en fonction de certains paramètres. Cet effet s'observe à la fois au niveau des secteurs d'urgence et de blocs opératoires de même que sur la traçabilité des colles biologiques et des facteurs de la coagulation. Il existe donc de toute évidence un effet lié entre les colles et les blocs opératoires mais aucun lien ne peut être proposé en ce qui concerne l'amélioration de la traçabilité des facteurs de la coagulation.

Cependant si l'effet des procédures n'est pas directement perceptible lors de l'analyse de la traçabilité, l'existence récente d'un archivage de l'ordonnance nominative dans les dossiers, témoigne de la prise en compte des mesures proposées et encadrées par ces procédures. Cette ordonnance renseignant à la fois l'identité complète du patient et du MDS, peut-être considérée comme le témoin d'une information de traçabilité dans les dossiers. D'autre part si l'effet de l'information diffusée en mai 98 n'est pas encore concrètement perceptible au niveau des dossiers de soins, un effet notable est observé en ce qui concerne le retour des informations d'administration auprès de la pharmacie. L'évaluation qualitative et quantitative de la nature de ces informations au niveau de la pharmacie saurait être un élément pertinent pour apprécier l'intérêt de ce travail de fond.

IV.3. QUEL NIVEAU DE TRACABILITE ?

La loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité transfusionnelle a défini le statut de Médicaments Dérivés du Sang pour les produits sanguins stables d'origine humaine. Du fait

de leur origine et du risque infectieux qui leur est associé ces médicaments sont soumis à une vigilance sanitaire particulière. Ces règles de pharmacovigilance ont été décrites dans le décret du 6 mai 1995. Cependant ces règles ne s'appliquent qu'aux principes actifs d'origine humaine mais pas sur les excipients, car ceux-ci ne répondent pas à la définition du médicament (article L 511 du livre V du Code de la Santé publique)(55). Dans le cas de l'albumine cela conduit à des attitudes paradoxales.

IV.3.1. L'albumine à titre d'excipient

L'albumine humaine plasmatique est utilisée à la fois comme principe actif mais aussi comme stabilisant dans certaines préparations pharmaceutiques. Dans le premier cas celle-ci est soumise aux règles de vigilance imposées aux Médicaments Dérivés du Sang et dans le second cas elle ne répond à aucune vigilance particulière. Cette distinction a été rattachée jusqu'à présent à la notion de volume administré. Ainsi pour certains auteurs le facteur d'exposition à un quelconque risque infectieux semble plus important quand on administre de grands volumes que quelques milligrammes par l'intermédiaire d'une préparation complexe (55). Cette notion de risque corrélé à la charge infectieuse n'a cependant d'intérêt que si l'on a affaire à un risque avéré. Dans le cas de l'albumine, aucun cas de contamination n'a été rapporté à ce jour. Dans ces conditions l'albumine exploitée en tant que MDS semble totalement sécurisée par les méthodes de fabrications proposées. Néanmoins qu'en est-il des quantités mêmes minimales d'albumine utilisée à titre d'excipient. Ces albumines excipient ont-elles une origine et une qualification biologique identiques à celles proposées en thérapeutique humaine ou sont-elles importées et utilisées de façon non contrôlée ?

En pratique cette distinction quantitative de la traçabilité de l'albumine n'a pas de véritable fondement. En effet certains médicaments radio pharmaceutiques contiennent au titre de principe actif de l'albumine radiomarquée en quantité nettement moindre que celle utilisée à titre d'excipient dans ces mêmes produits. Dans ces conditions c'est le principe actif qui est réglementairement soumis au principe de traçabilité. En pratique, il est fort à espérer que ces deux albumines disposent d'une origine commune et sont issues d'un même lot de fractionnement sinon, laquelle de ces deux entités doit être imputée suite à la survenue d'un évènement indésirable. L'importance d'une vigilance exercée sur les produits d'origine humaine et plus particulièrement l'albumine est fondamentale en terme de sécurité collective mais ce principe de précaution ne doit-il pas s'exercer indifféremment selon que l'albumine

est employée à titre d'excipient ou de principe actif ? Ne s'agit-il pas davantage à ce niveau d'un problème d'éthique que de terminologie juridique ?

IV.3.2. L'albumine humaine dans les essais cliniques

Du fait de ses propriétés pharmacologiquement inertes, l'albumine humaine est parfois utilisée chez le volontaire sain à titre de placebo dans les essais cliniques. Cependant en raison des risques potentiels liés à son utilisation, une réflexion sur les fondements de cette attitude a été débattue. Conformément aux principes d'éthique qui encadrent ces essais, l'utilisation d'albumine a été jugée éthiquement non acceptable dans ce type d'étude du fait de l'absence d'un quelconque bénéfice direct pour ces patients. Cette prise de position montre bien que l'attitude actuelle concernant l'utilisation de l'albumine dans les diverses préparations pharmaceutiques est directement rattachée à la notion de rapport bénéfice/risque. Dans ces conditions, au titre de quel bénéfice pour le patient un médicament peut-il encore contenir de nos jours de l'albumine comme stabilisant. Les progrès actuels de l'industrie du médicament et la maîtrise de leurs développements ne permettent-ils pas dorénavant de s'exonérer définitivement de la présence d'albumine dans l'ensemble des préparations proposées. La recherche de substituts et la mise en œuvre de nouveaux procédés galéniques ne sont visiblement pas la priorité de certains industriels pour qui la santé publique n'a d'intérêt que lorsqu'elle est économiquement rentable.

CONCLUSION

Thèse soutenue par : Christophe LAMBERT

Titre : Médicaments dérivés du sang : Traçabilité dans les dossiers de soins au C.H.U de Grenoble

CONCLUSION

Depuis le 1^{er} janvier 1995, les produits sanguins stables issus du fractionnement du plasma sont des Médicaments Dérivés du Sang.

Pour assurer la sécurité d'utilisation de ces produits, un dispositif de vigilance sanitaire a été mis en place au niveau national. Ce dispositif est réglementaire et ses modalités d'applications sont décrites dans le décret du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur ces médicaments. Ce système prévoit l'organisation d'un suivi de Traçabilité qui pour être efficient doit s'appliquer à deux niveaux : au niveau des services pharmaceutiques qui assurent la gestion et la dispensation de ces dérivés et au niveau des unités de soins qui administrent ces produits.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la traçabilité des Médicaments dérivés du Sang dans les dossiers de soins des patients au CHU de Grenoble.

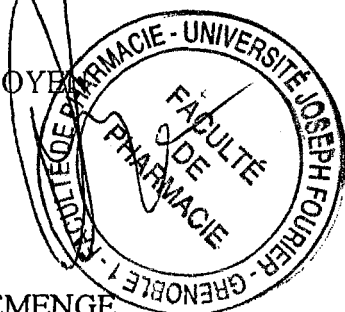
Les résultats généraux de cette enquête rétrospective révèlent que 71% des informations sont tracées dans les dossiers de soins. A partir de ce travail, des disparités au sein des services et en fonction de la nature même des MDS ont pu être observées.

Dans le cadre du renforcement de la traçabilité à long terme, ces résultats vont nous permettre de mener des actions correctives et pédagogiques au niveau des secteurs identifiés.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

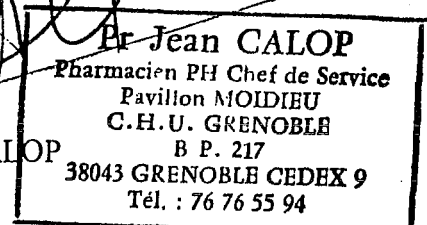
LE DOYEN



P. DEMENGE

LE PRESIDENT DE THESE

Pr J. CALOP



BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. ANONYME. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine. Journal Officiel de la République française du 5 janvier 1993 : 237-246.
2. ANONYME. Loi du 21 juillet 1952 relative à l'utilisation thérapeutique du sang, de son plasma et de ses dérivés. Journal Officiel de la République française.
3. ANONYME. Directive n° 89/381/CEE relative aux dérivés sanguins. Journal Officiel du Conseil Européen du 28 juin 1989 ; L 181.
4. MAESTRE P, DOUCHEZ M-H. La nouvelle organisation administrative de la transfusion sanguine en France. Médecine et Droit 1995 ; 14 :18-22.
5. ANONYME. Directive n° 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments. Journal Officiel du Conseil Européen du 9 février 1965 ; 22.
6. BRUNKO P. Les exigences communautaires relatives aux médicaments dérivés du sang et du plasma humain. Annales pharmaceutiques Françaises 1994 ; 52 : 89-98.
7. ANTARES. Processus de traçabilité. Antarès 1997.
8. DOUAY L. Transfusion sanguine : réforme d'une discipline médicale. Médecine thérapeutique 1997 ; 3(10) :783-791.
9. ANONYME. Loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Journal Officiel de la République française du 2 juillet 1998 ; 10056-10074.
10. ANONYME. Qualité et sécurité du plasma pour fractionnement : matière première pharmaceutique. LFB 1999.

11. ANONYME. Décret n° 95-195 du 16 février 1995 relatif aux analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles effectués sur les prélèvements de sang et de ses composants. Journal Officiel de la République française du 26 février 1995.
12. ANONYME. Arrêté du 20 mars 96 modifiant l'arrêté du 24 mars 1995 relatif aux tests de dépistage effectués sur des prélèvements de sang ou de composants de sang.
13. ANONYME. Circulaire DGS du 31 juillet 1996 relative aux médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus ultérieurement atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.
14. ANONYME. Circulaire DGS/DH n°12 du 16 février 1995 relative à la rétrocession aux patients ambulatoires des médicaments par les pharmacies à usage intérieur.
15. ANONYME. Décret n°95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain. Journal Officiel de la République française du 7 mai 1995.
16. ANONYME. Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel de la République française du 14 mars 1995.
17. ANONYME. Arrêté du 24 décembre 1997 relatif aux conditions d'utilisation des traitements automatisés des informations dans la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang. Journal Officiel de la République française du 8 janvier 1998.
18. VIE M. Actualités de pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang. Revue de l'ADPHSO 1998 ; 23 (3) :67-72.
19. SULTAN Y. Prévalence des infections virales chez les transfusés en produits stables. Dans : Les virus transmissibles par le sang, ed. John Libbey Eurotext, 1996 :245-248.

20. CUTHBERTSON B, REID KG, FOSTER PR. Viral contamination of human plasma and procedures for preventing virus transmission by plasma products. In : Harris JR, Blood separation and plasma fractionation. Wiley-Liss, Inc. 1991 ; 385-435.
21. FOLLEA G, BURNOUF T. Modes de décontamination antivirale des produits sanguins labiles et des produits sanguins stables. Dans : Les virus transmissibles par le sang, ed. John Libbey Eurotext, 1996 : 298-325.
22. BURNOUF T. Safety aspects in the manufacturing of plasma-derived coagulation factors. *Biologicals* 1992 ; 20 : 91-100.
23. BURNOUF T. Chromatographic removal of viruses from plasma derivatives. *Dev Biol Stand* 1993 ; 81 : 199-209.
24. ANONYME. Les médicaments dérivés du sang. Dans : Dossier du CNIMH 1997 ; XIII : 2-3.
25. LAWRENCE JE. Affinity chromatography to remove viruses during preparation of plasma derivatives. *Dev Biol Stand* 1993 ; 81 : 191-197.
26. GELLIS SS, NEFFE JR. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. Inactivation of the virus of homologous serum hepatitis in solution of normal human serum albumin by means of heat. *J Clin Invest* 1948 ; 27 : 239-244.
27. MANUCCI PM, SCHIMP K, BRETTLER BD et al. Low risk for hepatitis in haemophiliacs given a high-purity, pasteurised facteur VIII concentrate. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 27-32.
28. MAULER R, MERKLE W. Inactivation of HTLV 3, LAV, hepatitis B and nonA-non B viruses by pasteurisation in human plasma proteins preparation. *Dev Biol Stand* 1987 ; 67 : 337-351.

29. KOLHO E, EBELING F, RAST V. Risk of VIH infection in haemophiliacs treated with drug heated factor VIII concentrate. *Thromb haemost* 1992 ; 67 : 728.
30. PISTELLO M, LECCHERINI-NELLI A, CECCONI N et al. Hepatitis C. Virus prevalence in italian haemophiliacs infected with virus inactivated concentrates : 5 years follow-up and correlation with antibodies to other viruses. *Med virol* 1991 ; 33 : 43-46.
31. PISZKIEWICZ D, THOMAS W, LIEU MY et al. Virus inactivation by heat treatment of lyophilized coagulation factor concentrates. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1989 ; 56 : 44.
32. MANUCCI PM, ZANETTI AR et al. Antibody to hepatitis C virus after a vapour-heated factor VIII concentrate. *Thromb Haemostas* 1990 ; 64 : 232-234.
33. HOROWITZ MS, HOROWITZ B et al. Virus safety of solvent detergent treated antihaemophilic factor concentrate. *Lancet* 1988 ; 2 : 186-189.
34. YAP PL, WILLIAMS PE. The safety of IVIG preparations. In *Clinical applications of intravenous immunoglobulin therapy* 1992 ; 43-62.
35. BURNOUF-RADOSEVICH. Sécurité virale des préparations d'immunoglobulines G intraveineuses à usage thérapeutique. *Transfusion Clinique et Biologique* 1995 ; 3 : 167-179.
36. HAMALAINEN E, SUOMELA H, UKKONEN P. Virus inactivation during intravenous immunoglobulin production. *Vox Sang* 1992 ; 63 : 6-11.
37. KLEIM JP, BAILLY E et al. Acute HIV-1 infection in patients with hemophilia B treated with β -propiolactone-UV-inactivated clotting factor. *Thromb haemostas* 1990 ; 64 : 336-337.
38. HAMAMOTO Y, HARADA S, KOBAYASHI S et al. A novel method for removal of human immunodeficiency virus : filtration with porous polymeric membranes. *Vox Sang* 1989 ; 56 : 230-236.

39. IKEDA H, TOMONO T, HAMAMOTO Y et al. Complete removal of HIV from intermediate concentrate of factor VIII preparation using BMM membrane filtration. *Artificial organs* 1990 ; 14 : 259-260.
40. TATEISHI J, KITAMOTO T, ISHIKAWA G, MANABE SI. Removal of causative agent of Creutzfeldt-Jakob disease through membrane filtration method. *Membrane* 1993 ; 18 : 101-106.
41. GOUDEMANT J, PEYNET J et al. A cross-over pharmacokinetic study of a double viral inactivated factor IX concentrate (15 nm filtration and SD) compared to a SD factor IX concentrate. *Thromb Haemostas* 1998 ; 80 : 919-924.
42. HJELLE B, MILLS R, SWENSON S et al. Incidence of hairy cell leukemia, mycosis fungoides, and chronic lymphocytic leukemia in first known HTLV-II endemic population. *J Infect Dis* 1991 ; 163 : 435-440.
43. SIMMONDS P. *Lancet* 1998 ; 352 : 191-195.
44. PRESCOTT LE, SIMMONDS P. Global distribution of transfusion-transmitted virus. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 776-777.
45. KRETZSCHMAR HA. Human prion diseases (spongiform encephalopathies). *Arch Virol* 1993 ; 7 : 261-293.
46. BROWN PPREECE MA, WILL RG. Friendly fire in medicine-hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992 ; 340 : 24-27.
47. CHAUDIER-DELAGE V, GOULLET D, PAUL J. Prions et stérilisation en milieu hospitalier. *Le Pharmacien hospitalier* 1995 ; 30 (121) : 7-20.
48. DORMONT D. Les agents transmissibles non conventionnels à l'origine des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles. *Thérapie* 1998 ; 53 : 93-100.

49. HERR V, AMBRUSO D, FAIFAX M, NEUMAN A, SWANSON P, LEE H. Transfusion associated transmission of human T-lymphotropic virus types I and II : experience of a regional blood center. *Transfusion* 1993 ; 33 : 208-221.
50. COUROUCE AM, PILLONEL J. Risques de transmission d'infections virales par transfusion de dérivés sanguins labiles. *Médecine et thérapeutique* 1997 ; 3 (10) : 858-862.
51. HOROWITZ et al. Solvant/detergent-treated plasma : virus inactivated substitute for fresh frozen plasma. *Blood* 1992 ; 79 : 826.
52. HOROWITZ B, LAZO A, GROSSBERG H, PAGE G, LIPPIN A, SWAN G. Virus inactivation by solvent/detergent treatment and the manufacture of SD-plasma. *Vox sang* 1998; 74 (suppl1) : 203-206.
53. ANONYME. Circulaire n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
54. ANDEM Conférence de consensus : utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte. *Gazet Transf* 1996 ; 122 : 40-55.
55. PAUBEL P. Quelle différence entre principe actif et excipient : traçabilité des médicaments dérivés du sang 1998 ; 1: 14 –16.

ANNEXES

ANNEXE I

LISTE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET LEUR STATUT REGLEMENTAIRE

Tableau : Médicaments dérivés du sang : albumine, fractions coagulantes et immunoglobulines.

Médicaments	Spécialités	Présentation	Laboratoire	Statut
Albumine	Albumine®	20% -10, 50, 100 ml 4% - 100, 250, 500 ml	LFB	AMM
Concentré de facteur VIII	Facteur VIII - LFB®	500 UI - 1000 UI	LFB	AMM
Facteur VIII immunopurifié	Hémofil M® Monoclante P®	250 - 500 - 1000 UI 250 - 500 - 1000 UI	Baxter Centeon	AMM AMM
Facteur IX immunopurifié	Mononine®	250 - 500 - 1000 UI	Centeon	AMM
Facteur IX nanofiltré	Facteur IX - LFB	500 - 1000 UI	LFB	AMM
Facteur Von Willebrand	Facteur Von Willebrand-LFB® Innobrand®	1000 UI 1100 UI + 500 UI F VIII	LFB LFB	AMM AMM
Facteur VII	Facteur VII®	500 UI	LFB	AMM
Facteur II, VII, IX, X activés	Feiba® Autoplex®	500 - 1000 UI 600 UFCE	Immuno Baxter	ATU ATU
Facteur XI	Hemoleven®	1000 UI	LFB	AMM
Facteur XIII	Fibrogamin®	250 UI	Centeon	ATU
PPSB	Kaskadil®	250 - 500 UI (facteur IX)	LFB	ATU
Fibrinogène	Clottagen®	1,5 g	LFB	ATU
Antithrombine III	Aclotine®	500 - 1000 UI	LFB	ATU
Protéine C	Protéine C®	500 UI	LFB	ATU
Immunoglobulines humaines normales	Endobuline®	0,5 - 1 - 2,5 - 5 - 10 ml Concentration 5 %	Immuno	ATU
	Gammagard-SD®	2,5 - 5 - 10 g Concentration 5 %	Baxter	ATU
	Sandoglobuline®	1 - 3 - 6 - 12 g Concentration 6 et 12 %	Sandoz	AMM
	Tegeline®	0,5 - 2,5 - 5 - 10 g	LFB	AMM

Tableau : Médicaments dérivés du sang : albumine, fractions coagulantes et immunoglobulines (suite).

Médicaments	Spécialités	Présentation	Laboratoire	Statut
Ig anti-D	IG anti-D IV®	100 µg / 2 ml IV	LFB	AMM
Ig humaine tétanique	Gammatétanos®	250 UI	LFB	AMM
Ig humaine de l'hépatite B	IG Humaine Hépatite B - IM IG Humaine Hépatite B - IV	100 UI/1 ml - 500 UI/5 ml 5000 UI / 100 ml	LFB LFB	ATU ATU
Colles biologique	Biocol®	0,5 - 1 - 2 - 5 ml	LFB	AMM
	Tissucol®	0,5 - 1 - 2 - 5 ml	Immuno	ATU
	Beriplast®	0,5 - 1 - 3 ml	Centeon	AMM
Ig antirabique	Imogam Rage®	300 UI / 2 ml 1500 UI / 10 ml	Centres antirabiques PMSV	AMM
α 1 antitrypsine	Alfalastin®	1 g / 30 ml	LFB	ATU
Inh C1 estérase	Esterasine®	500 UI / 10 ml 1000 UI / 20 ml	Baxter	ATU
Macroagréats d'albumine humaine	Pulmocis®	Trousse à marquer au ^{99m} Tc	Cisbio	AMM
Sérum albumine humaine	Vasculocis®	rousse à marquer au ^{99m} Tc	Cisbio	AMM
Hémine	Normosang®	250 mg	Orphan Europe	ATU

ANNEXE II

SCHEMA DU FRACTIONNEMENT DU PLASMA SELON LA METHODE DE COHN

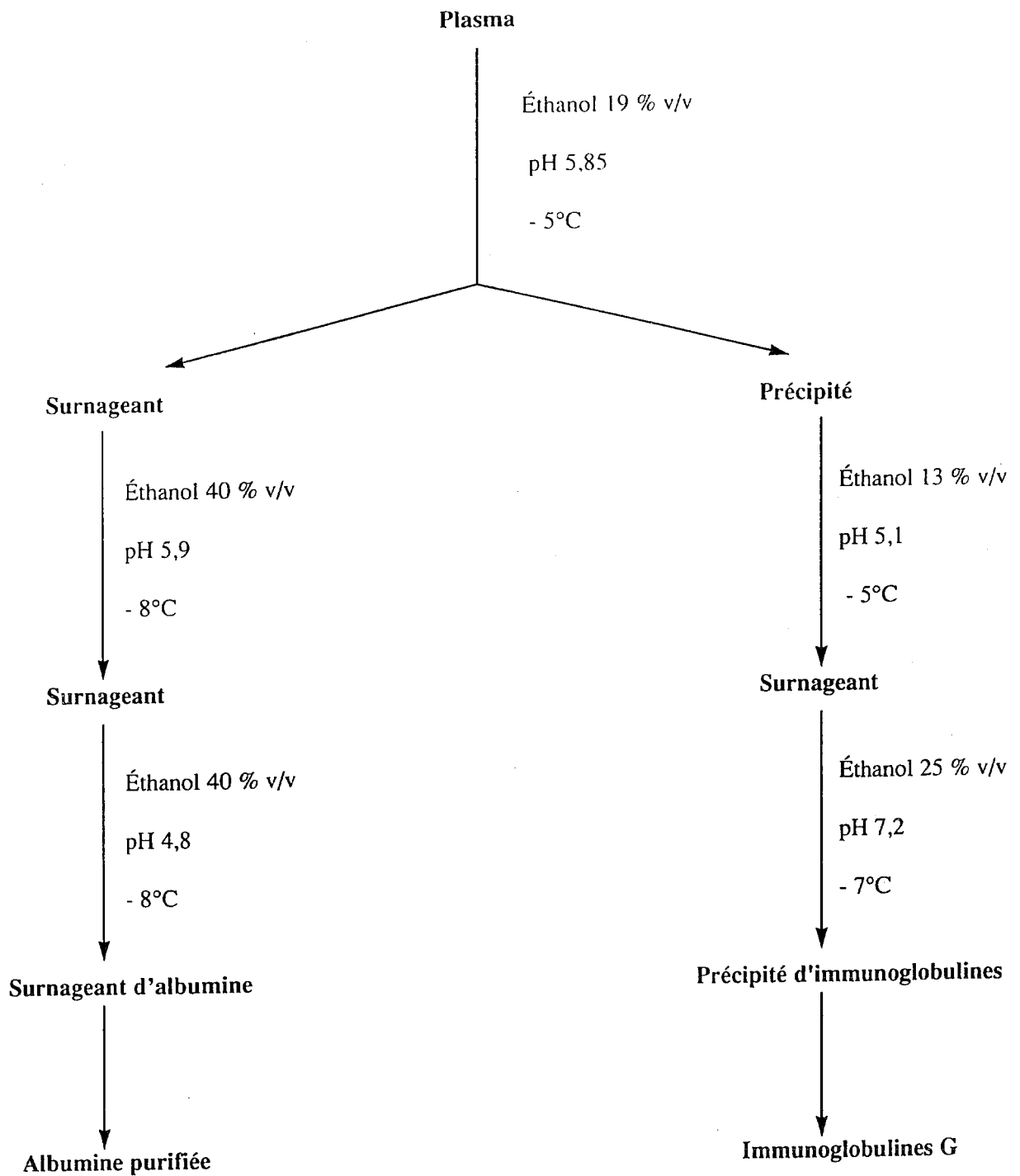


Schéma I- Schéma du fractionnement à l'éthanol selon Cohn (procédé modifié par Kistler-Nitschmann).

ANNEXE III

ORDONNANCE NOMINATIVE ET JOURNALIERE
POUR LA PRESCRIPTION
DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
ET DES TRAITEMENTS ANTIHEMOPHIQUES RECOMBINANTS
AU CHU DE GRENOBLE

**Ordonnance journalière pour la prescription
des Médicaments Dérivés du Sang et des traitements antihémophiliques recombinants**

*Voir la procédure "Prescription pour un patient hospitalisé des MDS et des traitements antihémophiliques recombinants" n°: MDS.03
Liste des médicaments concernés au verso*

Date:

Identification du service :

Code Dépense
de l'UF :

Service/Unité :

Tél. (n° de poste) :

Identification du patient :

*Coller impérativement l'étiquette d'identification du patient
(n° d'identification, nom, prénom, date de naissance)*

Poids du patient :

Prescription :

Médicaments (dénomination et dosage) :	Posologies (g, U ou ml par jour) :	Situation du traitement (entourer) :	Durée prévisible du traitement :
.....	J1 J2 J3 J4 J5 J6 J7
.....	J1 J2 J3 J4 J5 J6 J7
.....	J1 J2 J3 J4 J5 J6 J7

Prescription d'immunoglobulines polyvalentes : INDICATION A MENTIONNER

Entourer le chiffre correspondant à l'indication : voire au verso la liste des indications.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 (13 : essai clinique. Voir avec la pharmacie)

14 = indication à préciser :

Identification du prescripteur :

Nom, signature :

.....

Qualité :

Interne ACC PH Attaché PU-PH

*Coller ici, et si nécessaire au verso
le(s) étiquette(s) informatiue(s) de dispensation*

*A défaut inscrire:
date, dispensateur, n° de lots, quantités*

Indications des immunoglobulines polyvalentes

Selon la liste non exhaustive du document :
"Indications et posologies recommandées pour les Ig polyvalentes IV"
qui figure en annexe 2 de la procédure de prescription des MDS (MDS.03).

1. Déficits immunitaires primitifs.
2. Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale: leucémie lymphoïde chronique ou myélome.
3. Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale: infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le V.I.H.
4. Prévention de la varicelle en cas d'exposition au zona ou à la varicelle.
5. Purpura thrombopénique idiopathique.
6. Rétinohoréïdite de Birdshot.
7. Maladie de Kawasaki.
8. Dermatomyosite cortico-résistante.
9. Neuropathies motrices avec blocs de conduction persistants.
10. Polyradiculonévrite aiguë type Guillain-Barré.
11. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : prévention des complications infectieuses et de la maladie du greffon contre l'hôte.
12. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : traitement des pneumopathies interstitielles aiguës à CMV.
13. Indication dans le cadre d'un essai clinique : la prescription ne se fait pas sur cette ordonnance. Voir avec la pharmacie.
14. Autres indications.

Médicaments Dérivés du Sang

en stock à la Pharmacie du CHUG au 01.04.98
(D'autres MDS sont disponibles en France.
Voir avec la pharmacie)

Albumine plasmatique

- Albumine plasmatique 4% : 100 / 250 / 500 ml
- Albumine plasmatique 20% : 10 / 100 ml

Immunoglobulines polyvalentes

Première intention :

- TEGELINE : 2,5 / 5 / 10 g
- SANDOGLOBULINE : 3 / 6 / 12 g

Seconde intention :

- ENDOBULINE : 2,5 / 5 / 10 g
- GAMMAGARD : 10 g , sous réserve d'A. T. U. nominative

Immunoglobulines Spécifiques

- GAMMATETANOS, Ig Humaine Tétanique : I.M. 250UI
- Ig Humaine Anti-D : I.V. 500UI
- Ig Humaine de l'Hépatite B : I.M. 100UI / I.M. 500UI / I.V. 5000UI

Facteurs de la coagulation

Facteurs antihémophiliques :

- Facteur VIII THP : 500 / 1000 UI
- Facteur IX HP filtré 15 nm : 500 / 1000 UI

Autres facteurs de la coagulation :

- Facteur von Willebrand : 1000 UI
- INNOBRAND, facteur VIII spécial von Willebrand : 1100 UI
- KASKADIL, PPSB-complexe prothrombique : 250 / 500 UI
- CLOTTAGEN, fibrinogène : 1,5 g

Anti-protéases

- ACLOTINE, antithrombine III : 500 / 1000 UI
- ESTERASINE, inhibiteur de C1 estérase : 500 UP

Colles de fibrine

- BIOCOL : 0,5 / 1 / 2 / 5 ml
- TISSUCOL : 0,5 / 1 / 2 / 5 ml

Traitements antihémophiliques recombinants

en stock à la Pharmacie du CHUG au 01.04.98
(D'autres produits sont disponibles en France.
Voir avec la pharmacie)

- HELIXATE, facteur VIII : 1000 UI
- KOGENATE, facteur VIII : 1000 UI
- NOVOSEVEN, facteur VII activé : 120 KUI
- RECOMBINATE, facteur VIII : 500 / 1000 UI

ANNEXE IV

DISPENSATION EN DOTATION

**DEMANDE DE REAPPROVISIONNEMENT DE LA DOTATION
AU CHU DE GRENOBLE**

Dotation d'albumine 4%-20%

Demande de réapprovisionnement de la dotation

Etablie par le cadre infirmier et/ou un médecin de l'UF

Date :

Service/unité : N° de poste : Code dépense :

Nom et signature du médecin demandeur :

Albumine : forme demandée (%, volume)	Quantité demandée (nombre de flacons)	Réserve normale autorisée

Dispensation

Cadre réservé pharmacie

*Coller les étiquettes informatiques de dispensation.
A défaut inscrire : date, nom du dispensateur, numéros de lots, quantités.*

ANNEXE V

RETOUR D'ADMINISTRATION EN DOTATION

FICHE D'ADMINISTRATION DE L'ALBUMINE

AU CHU DE GRENOBLE

Traçabilité des Médicaments Dérivés du Sang :

Fiche d'administration de l'albumine (4% - 20%)
à l'usage des unités de soins et blocs opératoires qui disposent d'une dotation

Service/unité :

N° de poste :

Code dépense :

Identification du patient : coller impérativement l'étiquette d'identification (n° d'identification, nom, prénom, date naissance)	Numéro de lot : coller l'étiquette du flacon	Quantité administrée	Date administration	N° administration (réservé pharmacie)

Date :/...../.....

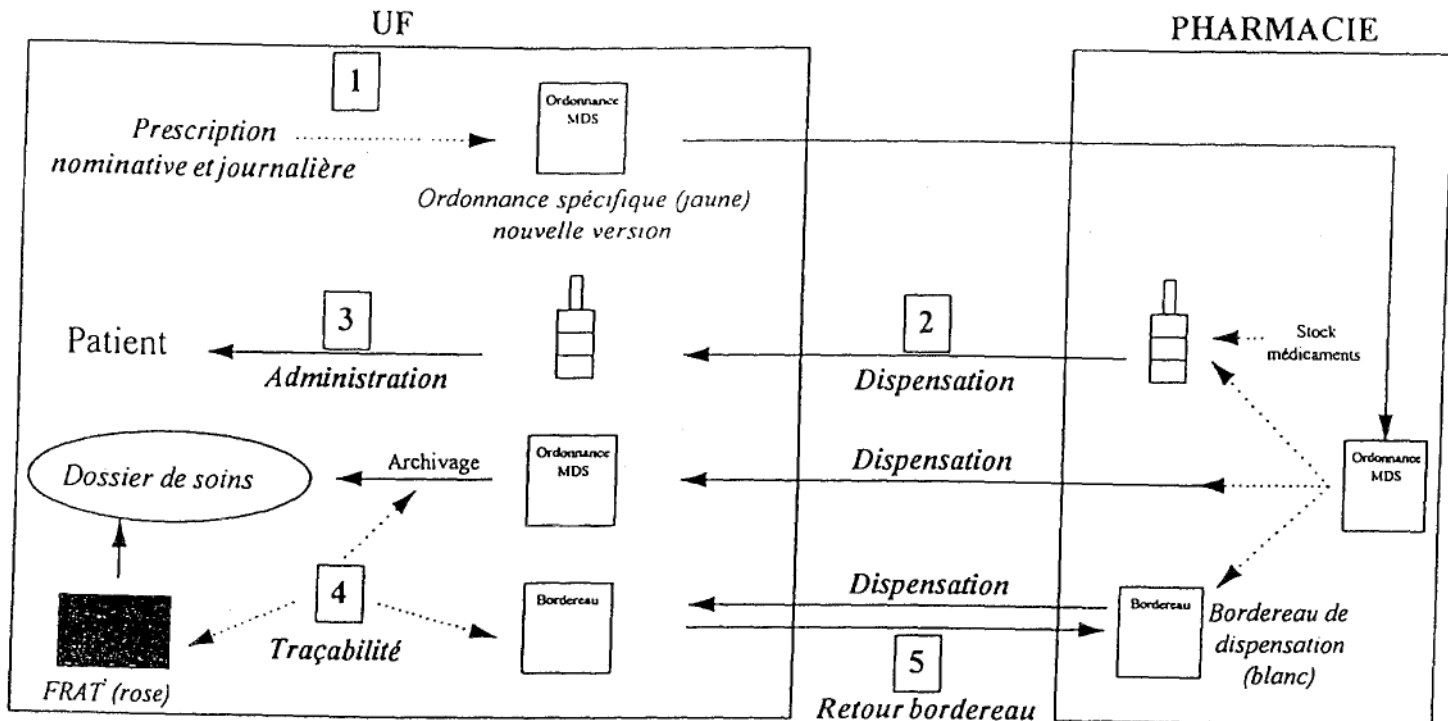
Signature du cadre infirmier :

ANNEXE VI

**REPRESENTATION SCHEMATIQUE
DES
PROCEDURES DE PRESCRIPTION DISPENSATION
ET D'ADMINISTRATION
DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
AU CHU DE GRENOBLE
(diffusion mai 1998)**

I. MDS hors dotation

- 1 **Prescription :**
Elle est nominative et journalière, établie sur un imprimé spécifique jaune (nouvelle version).
- 2 **Dispensation :**
La pharmacie remet au service demandeur :
Le médicament + L'ordonnance validée + Un Bordereau de Dispensation (blanc).
- 3 **Administration**
- 4 **Traçabilité établie par la personne qui administre :**
Sur la Fiche de Recueil des Actes Transfusionnels (rose) + Sur le Bordereau de Dispensation.
- 5 **Retour du bordereau de dispensation à la pharmacie.**

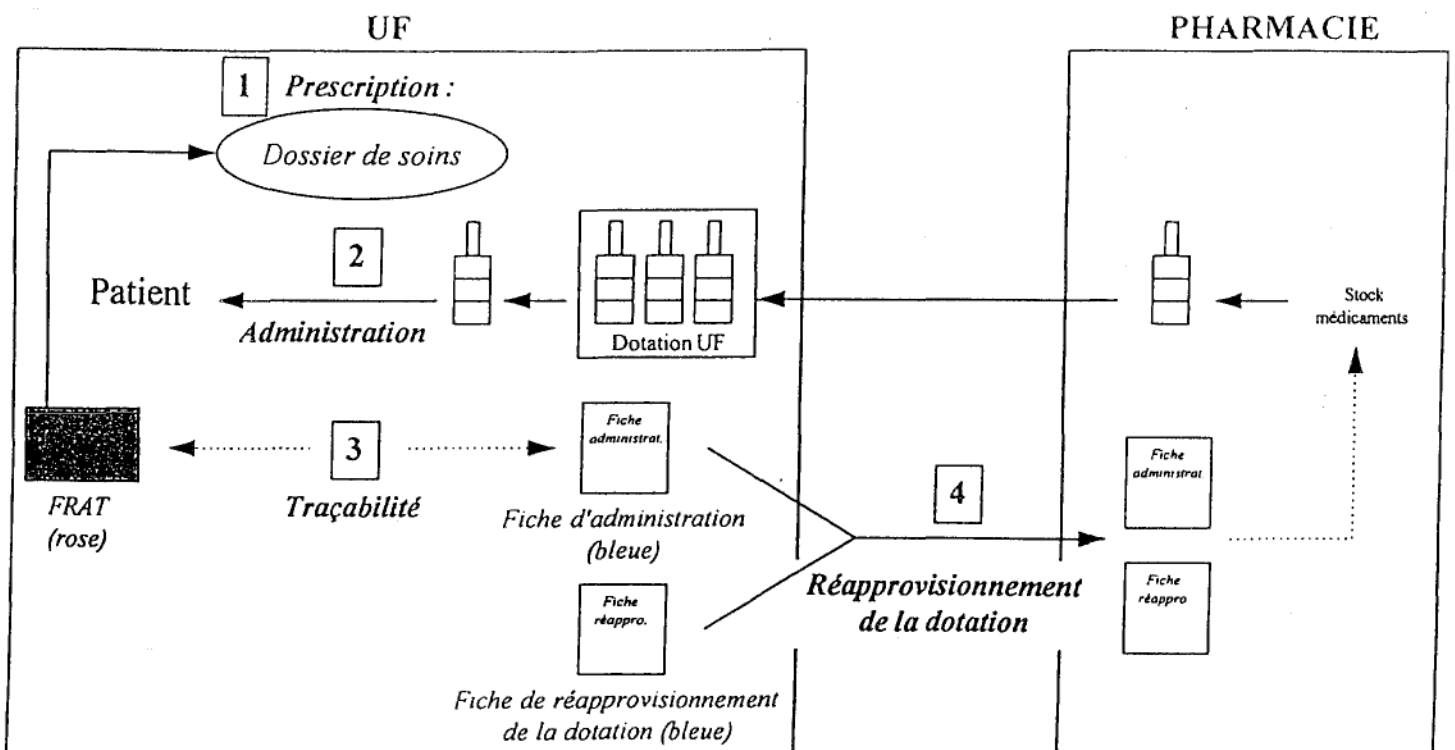


Ce qui change ...

- **L'ordonnance spécifique jaune :**
 - . une nouvelle version (les anciennes versions sont à détruire) ;
 - . un nouveau trajet : elles doivent être archivées dans le dossier de soins (ou dossier transfusionnel) après administration.
- **Le bordereau de dispensation :**
 - . c'est un nouveau document remis par la pharmacie lors de la dispensation des médicaments ;
 - . l'administration doit être confirmée sur ce document qui est retourné à la pharmacie dans les 24 heures.

2. MDS prélevé sur la dotation de l'UF

- 1 **Prescription :**
Elle est retranscrite dans le dossier de soins, comme toute prescription.
- 2 **Administration :**
Le médicament est prélevé sur la dotation de l'UF.
- 3 **Traçabilité établie par la personne qui administre :**
Sur la Fiche de Recueil des Actes Transfusionnels (rose) + Sur la Fiche d'Administration (bleue).
- 4 **Réapprovisionnement de la dotation :**
Lorsque le stock devient insuffisant, il faut fournir à la pharmacie :
Une Fiche de Demande de Réapprovisionnement (bleue) signée par un médecin
+ La Fiche d'Administration.



Ce qui change ...

Rien !

ANNEXE VII

FICHE DE RECUEIL DES ACTES TRANSFUSIONNELS
(nouvelle version)

ETIQUETTE PATIENT ou remplir

NOM Marital : _____

NOM de Jeune Fille : _____

Prénom : _____

Né(e) le : _____

FICHE DE RECUEIL DES ACTES TRANSFUSIONNELS

C.H.U. de Grenoble
Cellule Qualité Transfusion
☎ 65855

Cette fiche doit suivre le patient.

Penser à numéroter les fiches :

1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Si un Incident Transfusionnel est déclaré, veuillez cocher la case

DATE	HEURE	SERVICE	MEDECIN	ETIQUETTE PRODUIT	PERIME	CONTROLE ULTIME FAIT PAR :		I T
						NOM	SIGNATURE	

101

- Données à recueillir conformément à l'article R-666-12-13 du décret N° 94 - 68 du 24.01.1994 relatif à l'hémovigilance.
- Remplir toutes les rubriques est essentiel pour le suivi transfusionnel du patient.
- Ce document a une valeur médico-légale et fait partie du dossier médical.

ANNEXE VIII

FICHE DE RECUEIL

(évaluation de la traçabilité des MDS dans les dossiers de soins)

ANNEXE IX

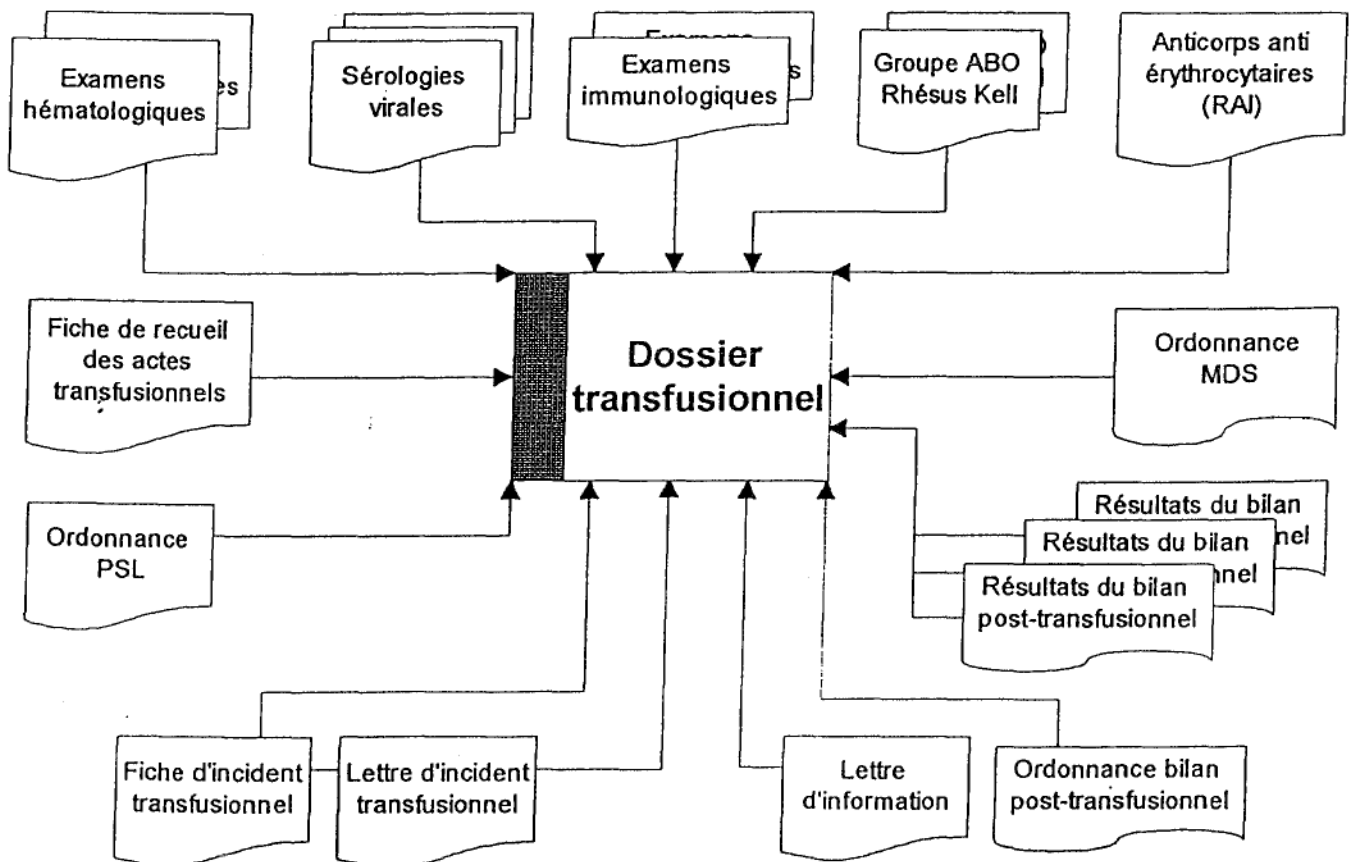
DOSSIER TRANSFUSIONNEL (représentation schématique de sa composition)

DOSSIER TRANSFUSIONNEL

Centre Hospitalier Universitaire de GRENOBLE

Date d'ouverture du dossier :

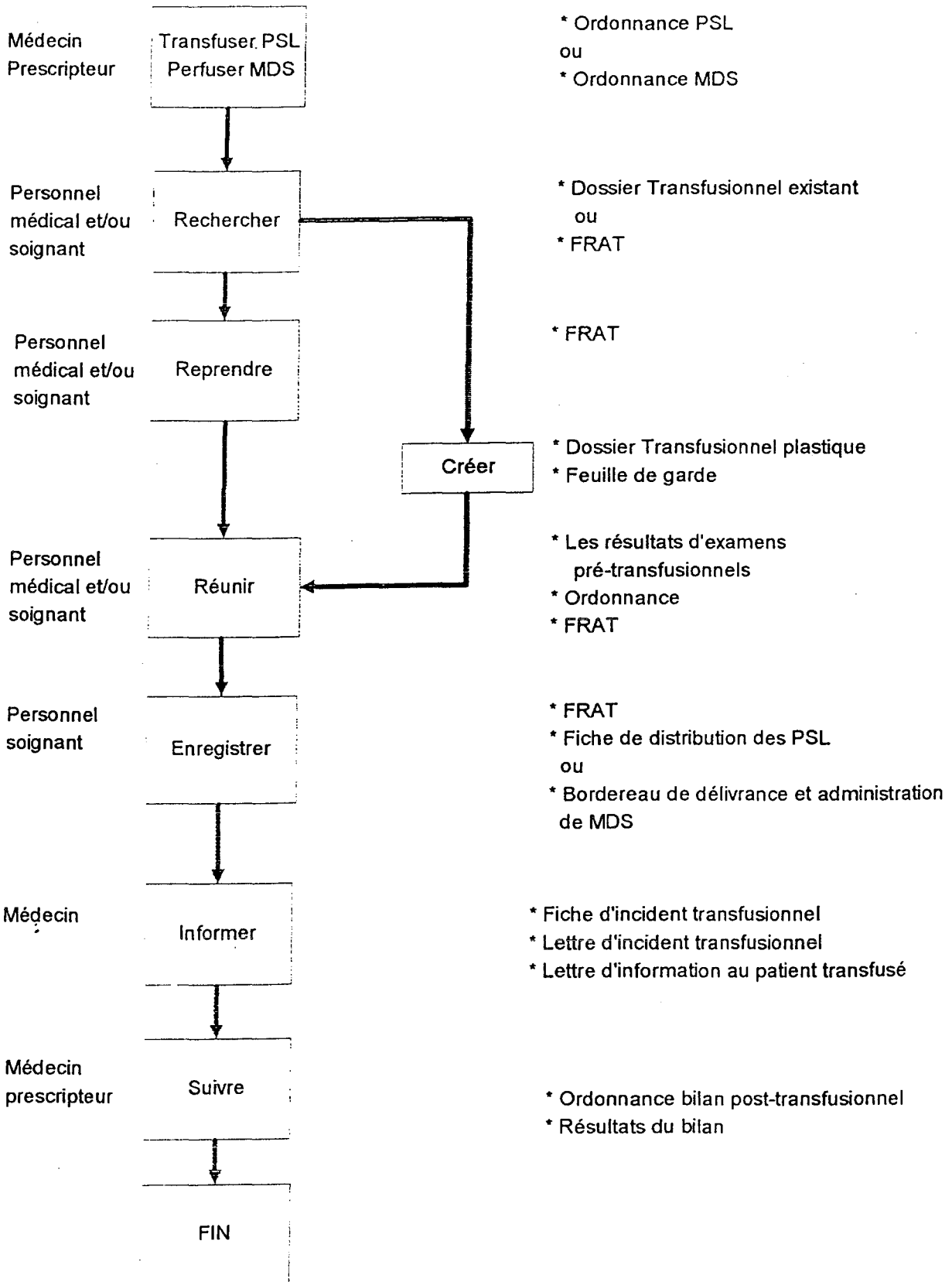
ETIQUETTE PATIENT ou remplir
 NOM Marital : _____
 NOM de jeune fille : _____
 Prénom : _____
 Né(e) le : _____



QUI

QUOI

DOCUMENTS UTILISES



ANNEXE X

**LISTE DES SUBSTANCES CONTENANT DE L'ALBUMINE
A TITRE D'EXCIPIENT**

LISTE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES CONTENANT DE L'ALBUMINE A TITRE D'EXCIPIENT

1- Albumine humaine placentaire

- . R.O.R vax ®

2- Albumine humaine plasmatique

- . ACSET 5000®
- . ALYOSTAL venin®
- . BETAFERON®
- . BERIPLAST®
- . BIOCLATE®
- . FIBROGAMMIN®
- . GRANOCYTE®
- . HELIXATE®
- . HEMOFIL ®
- . INTRONA®
- . KABINASE®
- . KOGENATE®
- . MONOCLATE®
- . RECOMBIMATE®
- . ROUVAX®
- . TICOVAC®
- . VACCIN RABIQUE PASTEUR®
- . VACCIN SABIN POLIOVAC MERIEUX®
- . VIRAFERON®

3- Albumine humaine sérique

- . ALBAY venin abeille/guêpe
- . AVONEX®
- . BOTOX®
- . CEREDASE®
- . DYSPORT®
- . EPREX 25 000®
- . PHARMALGEN abeille/guêpe

4- Albumine toute origine

- . GAMMAGARD®

sources : 36 16 CNHIM
01/06/1999

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG : CADRE REGLEMENTAIRE ...	1
I.1 INTRODUCTION	2
I.2. L'ORGANISATION de la TRANSFUSION SANGUINE en FRANCE	3
I.2.1. Les motifs de la nouvelle organisation	3
I.2.2. L'organisation territoriale de la transfusion	4
I.2.2.1. L'Agence Française du Sang	4
I.2.2.2. Le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies	5
I.2.2.2.1. Le statut du LFB	5
I.2.2.2.2. Les missions du LFB	6
I.2.2.3. Les établissements de transfusion sanguine	6
I.2.2.4. L'institut national de transfusion sanguine (I.N.T.S)	7
I.3. LE STATUT DE MEDICAMENT	7
I.3.1. Le statut de Médicament Dérivé du Sang.....	8
I.3.2. La production des MDS.....	9
I.3.2.1. Les critères de sélection des donneurs.....	10
I.3.2.2. La collecte.....	10
I.3.2.3. La qualification biologique du don.....	11
I.3.2.4. La qualification biologique du plasma pour fractionnement.....	11
I.3.3. L'autorisation de mise sur le marché.....	12
I.3.4. Pharmacovigilance des MDS (décret du 6 mai 1995)	13
I.3.4.1. Le correspondant de pharmacovigilance des MDS	14
I.3.4.2. Le suivi de traçabilité.....	14
I.3.4.3. Les règles d'étiquetage des MDS (Art. R. 5144-27)	15
I.3.4.4. Les règles de dispensation des MDS (Art. R. 5144-29)	15
I.3.4.5. L'archivage informatisé des informations de traçabilité	16
I.3.4.6. Les retraits de lots.....	17
I.3.4.7. L'information du patient.....	19
I.3.5. L'organisation interne de la traçabilité des MDS au CHU de Grenoble.....	21
I.3.5.1. L'organisation interne de la traçabilité nominative.....	22
I.3.5.2. L'organisation interne de la traçabilité en dotation	23

PARTIE II : LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET LA SECURITE VIRALE...	25
II.1. MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET RISQUE INFECTIEUX	26
II.1.1. Les bactéries	26
II.1.2. Le paludisme	27
II.1.3. Les virus	27
II.1.4. Les agents transmissibles non conventionnels	30
II.2. LES METHODES D'ELIMINATION ET D'INACTIVATION VIRALE.....	31
II.2.1. Validation des procédés d'élimination/inactivation.....	31
II.2.2. Le fractionnement du plasma	32
II.2.2.1 La cryoprécipitation	33
II.2.2.2. La précipitation à l'alcool.....	33
II.2.3. Les méthodes de purification	33
II.2.4. Les méthodes d'élimination et d'inactivation virale	34
II.2.4.1. La pasteurisation.....	34
II.2.4.2. Le chauffage à sec	34
II.2.4.3. Inactivation par solvant détergent	35
II.2.4.4. Traitement à pH acide	35
II.2.4.5. Traitement par la β -propionolactone.....	36
II.2.4.6. Traitement par nanofiltration.....	36
 PARTIE III : TRACABILITE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG EVALUATION DE LA TRACABILITE DANS LE DOSSIER DE SOINS DES PATIENTS.....	 38
III.1. INTRODUCTION	39
III.1.1. Origine de l'étude.....	39
III.1.2 Structures hospitalières concernées	40
III.2. PROTOCOLE D'ETUDE.....	40
III.2.1. Champ de l'étude	40
III.2.2. Modalités de participation.....	40
III.2.3. Recueil des données	40
III.2.4. Traitement des données.....	41
III.2.5. Retour d'information.....	41
III.3. MATERIEL ET METHODE	41
III.3.1. Elaboration de la fiche de recueil.....	41

III.3.1.1. Informations sur la prescription	42
III.3.1.2. Informations sur l'administration.....	42
III.3.2. Méthode	43
III.3.2.1. Détermination de la période étudiée	43
III.3.2.2. Méthodologie de l'enquête.....	43
III.3.2.3. Méthode de recueil des données	44
III.3.2.4. Méthode de saisie des données	44
III.4. EXPLOITATION DES RESULTATS	46
III.4.1. Existence d'une traçabilité	46
III.4.2. Conformité aux procédures.....	47
III.5. RESULTATS	47
III.5.1. Résultats généraux	47
III.5.1.1. Taille de l'échantillon	47
III.5.1.2. Distribution des MDS pour les périodes étudiées.....	48
III.5.1.3. Recherche des dossiers de soins.....	52
III.5.2. Traçabilité des MDS	55
III.5.2.1. Traçabilité pharmaceutique.....	56
III.5.2.2. Traçabilité dans les dossiers de soins.....	57
III.5.2.3. Traçabilité pratique dans les dossiers de soins.....	59
III.5.2.4. Traçabilité réglementaire dans les dossiers de soins.....	63
 PARTIE IV : DISCUSSION.....	 71
IV.1. CRITIQUE DE LA METHODE.....	72
IV.1.1. Le choix des périodes d'études.....	72
IV.1.2. La constitution du fichier de départ	73
IV.1.3. L'organisation du recueil des données.....	74
IV.1.4. Le traitement des informations	74
IV.2. CRITIQUE ET INTERPRETATION DES RESULTATS.....	75
IV.2.1. La Gestion des dossiers de soins.....	75
IV.2.2. La traçabilité pharmaceutique des Médicaments Dérivés du Sang	76
IV.2.3. L'identification du patient	77
IV.2.4. Les critères réglementaires	78
IV.2.5. l'impact des procédures	80

IV.3. QUEL NIVEAU DE TRACABILITE ?	80
IV.3.1. L'albumine à titre d'excipient.....	81
IV.3.2. L'albumine humaine dans les essais cliniques	82
CONCLUSION.....	84
BIBLIOGRAPHIE.....	85
ANNEXES	92
ANNEXE I.....	93
ANNEXE II.....	96
ANNEXE III	98
ANNEXE IV	101
ANNEXE V	103
ANNEXE VI.....	105
ANNEXE VII.....	108
ANNEXE VIII	110
ANNEXE IX.....	112
ANNEXE X	115
TABLE DES MATIERES	117
LISTE DES ILLUSTRATIONS	122

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence des dons positifs dans la population des donneurs de sang (source : LFB, Qualité et sécurité du plasma pour fractionnement : matière première pharmaceutique)	10
Tableau 2 : Rappels de lots et quarantaines depuis le 01/01/95 d'après Vié M. (18)	18
Tableau 3 : Principales caractéristiques des virus transmis par le sang (d'après Burnouf-Radosevich)	27
Tableau 4 : Prévalence de la virémie au TTV chez les donneurs de sang	28
Tableau 5 : Risques infectieux viraux des produits sanguins (d'après Burnouf-Radosevich). 29	29
Tableau 6 : Virus employés dans les études de validation (d'après LFB).....	32
Tableau 7 : Comparaison des différents procédés d'élimination et d'inactivation virale	37
Tableau 8 : Répartition par période du nombre d'administrations et de dossiers de soins recherchés	47
Tableau 9 : Répartition des MDS par secteurs d'activités.....	50
Tableau 10 : Distribution des MDS par période d'étude	51
Tableau 11 : Analyse du type de dispensation en fonction de la période d'étude.....	51
Tableau 12 : Nombre de dossiers de soins et d'administrations retrouvés dans les unités.....	52
Tableau 13 : Dossiers de soins en fonction de la période d'observation.....	53
Tableau 14 : Traçabilité pharmaceutique des administrations de MDS depuis le 1er janvier 1995	56
Tableau 15 : Différents types de traçabilité dans les dossiers de soins.....	59
Tableau 16 : Pourcentage de traçabilité pratique en fonction du mode de dispensation	59
Tableau 17 : Pourcentage de traçabilité en fonction du mode de dispensation	60
Tableau 18 : Traçabilité par secteurs d'activités	62
Tableau 19 : Traçabilité réglementaire en fonction du mode de dispensation.....	64
Tableau 20 : Traçabilité réglementaire en fonction du mode de dispensation et de la période d'étude.....	65
Tableau 21 : Traçabilité réglementaire par catégories de MDS.....	66
Tableau 22 : pourcentage de traçabilité des MDS en fonction des critères retenus.....	67
Tableau 23 : Traçabilité réglementaire en fonction du support.	68
Tableau 24 : Traçabilité en fonction des différentes versions de FRAT	69

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Distribution des MDS administrés (exprimé en unités produit).....	48
Figure 2 : Distribution des MDS par secteurs d'activités.....	49
Figure 3 : Dossiers de soins / secteurs d'activités	54
Figure 4 : Dossiers de soins en fonction du type de MDS.....	55



Serment des Apothicairees

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



