



HAL
open science

Audit de qualité sur le circuit de distribution des produits sanguins au CHU de Grenoble

Sophie Lemancel

► **To cite this version:**

Sophie Lemancel. Audit de qualité sur le circuit de distribution des produits sanguins au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 1993. dumas-02932454

HAL Id: dumas-02932454

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02932454>

Submitted on 7 Sep 2020

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1er exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine
U.F.R DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE 7011

**AUDIT DE QUALITE SUR LE CIRCUIT DE
DISTRIBUTION DES PRODUITS SANGUINS AU
CHU DE GRENOBLE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par:

Mademoiselle Sophie LEMANCEL

[Données à caractère personnel]

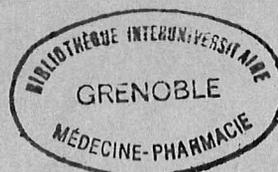
Cette thèse sera soutenue publiquement le 16 Avril 1993,

Devant Monsieur le **Professeur J. CALOP** , Président du Jury

et

Monsieur le **Docteur N. DROUET**,

Madame le **Docteur F. CHENAIS**



UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I - Sciences Technologie Médecine
U.F.R DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE : 1993

N° D'ORDRE

**AUDIT DE QUALITE SUR LE CIRCUIT DE
DISTRIBUTION DES PRODUITS SANGUINS AU
CHU DE GRENOBLE**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par:

Mademoiselle Sophie LEMANCEL

[Données à caractère personnel]



115 011770 8

Cette thèse sera soutenue publiquement le 16 Avril 1993,

Devant Monsieur le **Professeur J. CALOP** , Président du Jury

et

Monsieur le **Docteur N. DROUET**,

Madame le **Docteur F. CHENAIS**



A François,

Pour la joie de vivre qu'il a su m'offrir.

Pour le soutien moral, la compréhension, le réconfort qu'il m'a apporté.

A ma Famille,

Qui n'a cessé de me soutenir et de m'encourager tout au long de mes études.

A tous mes Amis,

Pour tous les moments de joie qu'ils m'ont apportés.

Pour leur aide et leurs conseils qui m'ont été très précieux.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements:

à **Monsieur le professeur J. Calop** qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

à **Monsieur le Docteur N. Drouet** qui a su me guider et me conseiller lors de l'élaboration de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos encouragements qui m'ont été d'une aide très précieuse.

à **Madame le Docteur F. Chenais** qui m'a fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je vous témoigne ma plus vive reconnaissance et vous remercie très respectueusement.

à tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail.

PLAN GENERAL

INTRODUCTION

PARTIE A : La qualité

- I. La qualité
- II. Audit de qualité

PARTIE B : Produits sanguins: caractéristiques et indications

- I. Les divers produits sanguins disponibles
- II. Les produits sanguins labiles
- III. Les produits sanguins stables

PARTIE C : Le système transfusionnel français

- I. Aperçu du circuit transfusionnel en France
- II. Un exemple de dysfonctionnement de ce système transfusionnel

PARTIE D : Audit de qualité sur le circuit de distribution des produits sanguins

- I. Matériel et méthode
- II. Résultats
- III. Discussion

CONCLUSION

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	12
PARTIE A: La qualité	14
I. La qualité.	15
I.1. Quoi? Qu'est-ce que la qualité	15
I.1.1. Le contrôle de qualité	
I.1.2. L'assurance de qualité	
I.1.3. La qualité totale	
I.2. Pourquoi?	19
I.2.1. Les clients	
I.2.2. L'entreprise	
I.3. Comment?	23
I.3.1. Une démarche progressive pour améliorer la situation	
I.3.2. Comment construire la qualité	
I.3.3. Les moyens d'obtention de la qualité	
II. Audit de qualité	32
II.1. Définition	32
II.2. Organisation de l'audit de qualité	33
II.3. Pratique de l'audit de qualité	35
II.3.1. Avant l'audit	
II.3.2. Exécution de l'audit	
II.3.3. Après l'audit	
PARTIE B: Produits sanguins: caractéristiques et indications	38
I. Les divers produits sanguins disponibles	38
II. Les produits sanguins labiles	40
II.1. Les dérivés cellulaires	40

	Page
II.1.1. Les concentrés de GR	
II.1.1.1. Concentré standard de GR	
II.1.1.2. Concentré de GR avec qualificatif	
II.1.2 Les concentrés plaquettaires	
II.1.2.1. Concentré standard de plaquettes	
II.1.2.2. Concentré unitaire plaquettaire	
II.1.2.3. Indications des concentrés plaquettaires	
II.2. Les dérivés plasmatiques labiles	47
III. Les produits sanguins stables	49
III.1. Mode de préparation	49
III.2. L'inactivation virale	51
III.3. L'albumine	52
III.3.1. Caractéristiques	
III.3.2. Indications	
III.4. Les immunoglobulines	54
III.4.1. Ig polyvalentes	
III.4.2. Ig spécifiques	
III.5. Les fractions coagulantes	58
III.5.1. Les concentrés de facteur VIII	
III.5.2. Le concentré de facteur IX et le PPSB	
III.5.3. Le concentré de facteur Willebrand	
III.5.4. Autres fractions coagulantes	
III.6. Les anti-protéases	61
III.6.1. Concentré d'anti-thrombine III	
III.6.2. Concentré d'alpha anti-trypsine	
III.6.3. Concentré d'inhibiteur de la C1 estérase	
PARTIE C: Le système transfusionnel français	63
I. Aperçu du circuit transfusionnel en France	64

	Page
I.1. Les principes de la législation de 1952	64
I.1.1. Le bénévolat et l'anonymat du don de sang	
I.1.2. La non commercialisation du sang et de ses dérivés	
I.1.3. L'optimisation de l'utilisation du sang et de ses dérivés	
I.2. Organisation et législation du réseau transfusionnel	65
I.2.1. Le système transfusionnel français avant l'adoption de la loi du 4 janvier 1993	
I.2.2. Le système transfusionnel français depuis la loi du 4 janvier 1993	
II. Un exemple de dysfonctionnement du système transfusionnel français	70
II.1. L'hémophilie	71
II.1.1. Définition de l'hémophilie	
II.1.2. Les manifestations cliniques et les signes biologiques	
II.1.3. Le traitement	
II.1.3.1. Evolution dans la traitement de l'hémophilie	
II.1.3.2. Le traitement proprement dit	
II.2. Récit chronologique des événements ayant conduit au procès du sang contaminé	78
II.2.1. Le découverte du SIDA et de sa transmission par voie sanguine; évaluation du risque encouru par les hémophiles	
II.2.2. Actions entreprises par les responsables de la transfusion pour lutter contre la contamination des hémophiles	
II.2.2.1. Relation entre le réseau transfusionnel et les hémophiles au début des années 80	
II.2.2.2. Mesures prises pour enrayer la contaminations	
II.2.3. Les réactions	
PARTIE D: Audit de qualité sur le circuit de distribution des produits sanguins	98
I. Matériel et méthode	99
I.1. Organisation de l'audit de qualité	99

	Page
I.1.1. Les acteurs de l'audit	
I.1.2. Les objectifs et le champ d'audit	
I.1.3. Le plan de l'audit	
I.2. Etat des lieux	101
I.2.1. Le CTS	
I.2.2. L'hôpital A. Michallon	
I.2.2.1. Le pool des coursiers	
I.2.2.2. Les coursiers des blocs	
I.2.2.3. Le personnel des services de soins	
I.3. Pratique de l'audit de qualité	104
II. Résultats	104
II.1. Enquête menée au pool des coursiers du rez-de-chaussée de l'hôpital	104
II.1.1. Type et nombre de produits commandés en fonction de l'heure de la course	
II.1.2. Nombre de demandes en fonction de l'heure	
II.1.3. Estimation de la durée de la course	
II.1.4. Estimation du délai de livraison	
II.1.5. Evaluation de la demande de produits sanguins au pool des coursiers	
II.1.6. Evolution du nombre de demandes par service	
II.2. Enquête menée aux blocs opératoires	111
II.2.1. Type et nombre de produits commandés	
II.2.2. Délais de livraison	
II.2.3. Type et proportion de produits commandés	
II.2.4. Les bocs demandeurs de produits sanguins	
III. Interprétation et discussion des résultats	118
III.1. Problèmes liés au mode de transport des produits sanguins	118
III.1.1. Problème N°1	
III.1.2. Problème N°2	

	Page
III.1.3. Problème N°3	
III.2. Problème des conditions de conservation des produits sanguins aux blocs	128
III.3. Problème lié au service de nuit	130
CONCLUSION	132
BIBLIOGRAPHIE	134
ABREVIATIONS ET SIGLES	140
ANNEXES	141
Annexe 1: les voies de la coagulation	142
Annexe 2: loi du 1 ^{er} août 1905	143
Annexe 3: Relevés de température des réfrigérateurs au niveau des blocs	144
Annexe 4: Note de service	146
Annexe 5: Diagramme d'Ishikawa	149

INTRODUCTION

Depuis des temps très anciens, le sang a fasciné les hommes: il a longtemps été associé au domaine de la religion, de la magie, de l'irrationnel.

Nombreuses sont les manifestations qui, au cours des siècles, ont témoigné de cette attirance et de cette répulsion vis à vis de ce liquide.

Très vite le sang a été considéré comme un produit pouvant avoir des vertus profitables pour l'homme; ainsi les premières tentatives de transfusion sanguine remontent au 17^e siècle, avec la mise au point par un bénédictin français, Don Robert Des Bobets, d'un appareil permettant de faire circuler le sang d'un donneur dans les veines du malade.

La transfusion sanguine a connu un grand nombre d'évolution et ce n'est qu'en 1900, avec la découverte des groupes ABO par un médecin autrichien Landsteiner que s'ouvre véritablement l'ère de la transfusion sanguine.

Grâce à l'initiative de quelques pionniers, le système va se développer (création de centres de transfusion) et en 1952, un cadre législatif est enfin créé.

Aujourd'hui, l'éthique du système transfusionnel français s'appuie encore sur les grands principes définis par cette loi de 1952.

L'organisation même de la transfusion sanguine a , quant à elle, été récemment redéfinie par la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993

La transfusion sanguine, thérapeutique substitutive consistant à injecter à un malade le sang ou le composant cellulaire ou plasmatique d'un donneur ne doit pas être considérée comme un acte anodin. Elle engage la responsabilité du prescripteur, du laboratoire et celle du CTS qui fournit le produit.

Ces produits sanguins font partie intégrante de la thérapeutique humaine: tout comme les médicaments, le sang et ses dérivés sont utilisés pour restaurer ou corriger un trouble fonctionnel.

Le geste du donneur, son acte de générosité, l'origine humaine des produits sanguins sont autant de facteurs qui nous empêchent de raisonner en terme de principe actif en matière de transfusion sanguine.

Nous sommes malgré tout tentés de faire l'analogie entre les médicaments et les produits sanguins notamment les dérivés plasmatiques stables.

Quoi qu'il en soit, les dérivés sanguins (labiles ou stables) tout comme les médicaments doivent apporter le maximum de sécurité au patient et donc avoir un niveau de qualité acceptable.

La qualité des produits dérivés du sang n'est-elle donc pas à considérer au même titre que celle des médicaments?

Ne serait-il pas souhaitable de soumettre ces produits à des contrôles aussi rigoureux que ceux qui précèdent la mise sur le marché d'un médicament?

L'application d'une méthodologie basée sur le concept d'assurance de qualité paraît essentielle au maintien de la sécurité des actes transfusionnels: méthodologie qui doit s'appliquer tout au long de la chaîne allant du donneur au receveur: prélèvement de sang total, contrôle, fabrication, stockage, distribution, administration.

Chacune de ces étapes doit faire l'objet d'une attention particulière: la qualité du produit en dépend.

Dans le cadre d'un système d'assurance qualité, il m'a semblé intéressant de s'arrêter sur l'une de ces étapes: la distribution des produits sanguins. Ainsi, un "audit de qualité sur le circuit de distribution du sang et de ses dérivés entre le CTS et le CHRU de Grenoble" a été réalisé.

Dans un premier temps, des rappels sur la notion de qualité et sur les caractéristiques des produits sanguins seront faits.

Puis, après avoir analysé le système transfusionnel français, un rappel sur la tragédie des hémophiles victimes d'accidents de la transfusion sanguine, nous permettra de bien mettre en évidence la nécessité d'un système d'assurance de qualité.

Enfin, dans le cadre d'un audit de qualité, une analyse du système de distribution des produits sanguins existant à l'hôpital A. Michallon de Grenoble a été réalisée: observations, enquêtes, résultats chiffrés seront exposés. Devant certaines faiblesses du système, un ensemble d'actions correctives est proposé afin de tendre vers un circuit de distribution de qualité.

PARTIE A - La Qualité

I. LA QUALITE:

La qualité est de plus en plus à l'ordre du jour. Toute entreprise a le désir de maintenir son image de marque, de promouvoir un produit de qualité, de satisfaire les clients.

Cette course vers les performances et la pérennité des entreprises passe par une "démarche qualité".

Essayons de traiter cette notion de qualité à travers trois questions :

QUOI ? POURQUOI ? COMMENT ?

I.1. Quoi ? : Qu'est-ce-que la qualité ?

La notion de qualité est définie par divers organismes :

- L'AFNOR (Association Française de Normalisation), définit la qualité comme étant l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs.
- La norme ISO (International Standardisation Organisation), définit la qualité comme l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites.
- Quant à la PMA (Pharmaceutical Manufacturers Association), elle précise que la qualité des médicaments et apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité du produit.

Le concept qualité a beaucoup évolué ; depuis la deuxième moitié du 20ème siècle, le principe de la gestion de la qualité est passé par trois phases différentes (14).

Ces trois grandes phases sont représentées sur le schéma suivant :

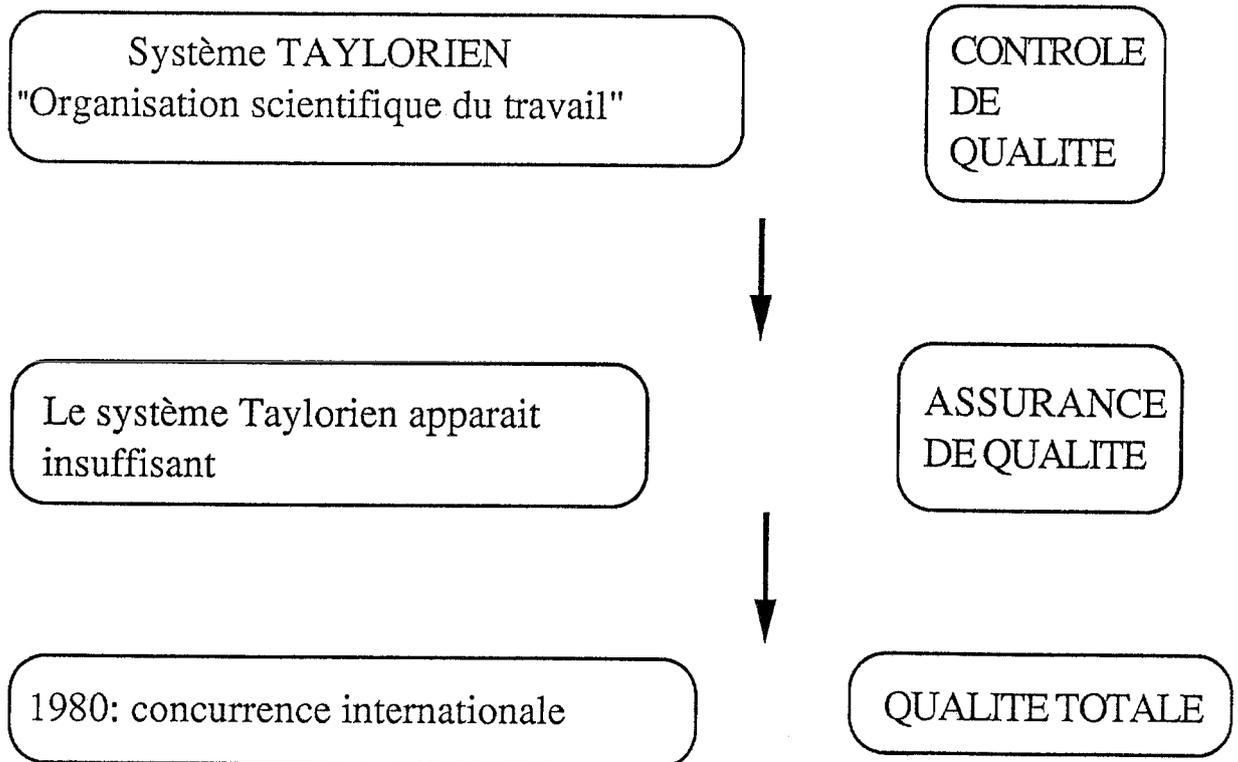


FIGURE 1: Evolution du concept qualité

1.1.1. Contrôle de qualité :

Les années 40 sont marquées par les théories de Taylor sur l'organisation scientifique du travail. L'américain Frederick, Winslow TAYLOR introduit la notion de rendement : produire plus dans le même temps.

Le principal objectif de l'entreprise est donc le produit avec un meneur de jeu / le technicien. Par contre, les considérations sociales et humanitaires ne sont pas prioritaires.

Dans cette organisation scientifique du travail il n'y avait aucune relation entre ceux qui "produisent " et ceux qui "contrôlent".

On parle à cette époque de contrôle de qualité c'est-à-dire que la qualité est assurée par le contrôle final des pièces fabriquées. Il s'agit en fait d'une sorte de filtre qui piège les produits non conformes.

Mais les inconvénients de ce contrôle final sont nombreux (20) :

- Une augmentation des dépenses de tri et réduction du nombre de pièces
- Le coût des rebuts est lourd
- Aucun effet positif sur les coûts et les délais
- Le contrôle n'induit pas beaucoup d'amélioration

Ainsi la qualité coûte cher ; le besoin d'un système plus raffiné se fait sentir. Il est en effet devenu inconcevable d'envoyer avec du retard, un produit coûteux pouvant contenir des vices cachés.

I.1.2. L'assurance de qualité :

Le système Taylorien apparaît rapidement insuffisant : les produits ne correspondent pas à la demande de la clientèle (soit ils ne sont pas de bonne qualité, soit il existe une concurrence), les stocks augmentent. Une question essentielle se pose alors : pourquoi produire beaucoup, s'il y a une croissance des stocks ?

Afin de remédier à ce problème, on essaye d'agir sur les causes plutôt que sur les effets ; en fait une nouvelle conception est née : intérêt pour la qualité du procédé et non plus exclusivement pour la qualité du produit.

La notion d'assurance de qualité se développe. Parallèlement, création de nombreuses associations telles que l'AFNOR (Association Française de Normalisation), l'AFCIQ (Association Française de Contrôle Industriel de la Qualité) et l'AFQ (Associations Françaises des Qualiticiens).

L'AFNOR définit l'assurance de qualité comme étant la mise en oeuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise.

L'assurance de qualité joue un rôle à plusieurs niveaux :

→ au niveau de la production :

- mise au point des méthodes de contrôle
- certification et valorisation des moyens, des machines, des opérateurs

→ au niveau des stocks :

- acceptation du produit dans les stocks au vue des contrôles effectués par la production

→ au niveau des utilisateurs :

- réception et traitement des réclamations
- garantie du niveau de qualité et fiabilité

Dans cette nouvelle conception de la qualité, le meneur de jeu n'est plus le technicien, mais le financier s'appuyant sur des techniciens. L'objectif quant à lui n'est plus le produit, mais le profit.

Ainsi, la France devient une grande puissance industrielle : "les 30 glorieuses de 1945 à 1975".

I.1.3 La qualité totale :

Depuis 1980, il existe une forte concurrence internationale. Le succès industriel japonais semble s'expliquer par la méthode qu'ils utilisent : GTQ ou Gestion Totale de la Qualité.

Le grand principe du concept GTQ est le suivant : améliorer la qualité, c'est prendre des actions préventives le plus en amont possible dans le processus pour éviter que les défauts ne surviennent.

Dans ce système, toutes les fonctions de l'entreprise sont impliquées dans la qualité du produit et des services ; tous les employés sont considérés comme des agents de la qualité et ils mettent en oeuvre tous les moyens pour améliorer la qualité en s'orientant vers la prévention.

Ainsi, un nouvel esprit qualité est né : parler de la qualité n'est plus seulement faire référence aux normes, mais prendre en compte l'environnement et les acteurs sociaux.

La qualité totale marque définitivement la fin du modèle Taylorien (10) : elle remet en cause le mode d'organisation préconisé par Taylor ("il y a ceux qui visent et ceux qui contrôlent la qualité du travail"), et préconise un mode d'organisation où "la performance de tout passe par la responsabilité de chacun".

La qualité fait appel à la notion de "zéro défaut". Ce zéro défaut correspond à la recherche de l'excellence dans tous les domaines. Il n'élimine pas le droit à l'erreur, mais exige la recherche et l'élimination des causes d'erreurs.

Un tel objectif nécessite une prévention (14) : il existe deux types de préventions:

- prospective : il s'agit des actions préventives, prises sur des produits et services en cours de développement ou de modification.

- active : il s'agit de s'attaquer aux causes d'erreurs et de les éliminer.

Cette prévention doit être réalisée le plus en amont possible dans le processus ; en effet une erreur coûtera d'autant plus cher à rectifier qu'elle aura été détectée tardivement.

Ainsi, selon Grosby (10), grand spécialiste de la qualité, la prévention permet de diminuer le coût global du produit ou du service : " la qualité ne coûte rien".

En fait le coût de la qualité pourrait être exprimé de la façon suivante (10) :

coût de la qualité = coût de la prévention + coût de l'évaluation = coût des défaillances

La qualité étant définie, essayons maintenant de voir pourquoi elle est nécessaire.

I.2. Pourquoi ?

La demande de qualité s'exprime dans tous les recoins de la société : qualité de la vie, qualité de l'habitat, qualité des relations au travail, qualité de l'enseignement, qualité de la médecine, qualité des produits et des services. Face à ces exigences croissantes et à une concurrence grandissante, la qualité est devenue un projet mobilisateur pour l'entreprise.

Il semble que la qualité naît de trois phénomènes (29) :

- la complexité croissante des besoins et des services
- la modernisation des marchés
- l'évolution socio-culturelle des populations

Pour envisager les raisons de l'instauration de la notion de qualité, il est intéressant de se placer à deux niveaux : au niveau du client et au niveau de l'entreprise.

I.1.2. Les clients:

La concurrence engendre une augmentation de la compétitivité, ce qui a rendu les clients plus exigeants (20) : ils veulent être assurés avant de passer leur

commande qu'ils auront toutes les chances d'obtenir ce qu'ils veulent, quand ils veulent, au prix convenu.

De ces exigences naît le triangle de la qualité :

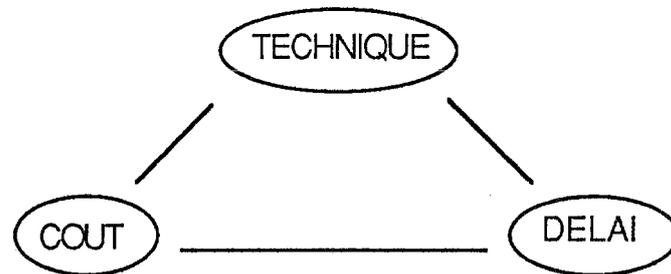


Figure 2 : Le triangle de qualité

Un produit est donc défini par les trois éléments suivants :

- ses caractéristiques techniques
- son prix
- son temps de livraison

En effet aucun client ne sera satisfait si le produit lui arrive en retard ou avec un supplément de prix inattendu !

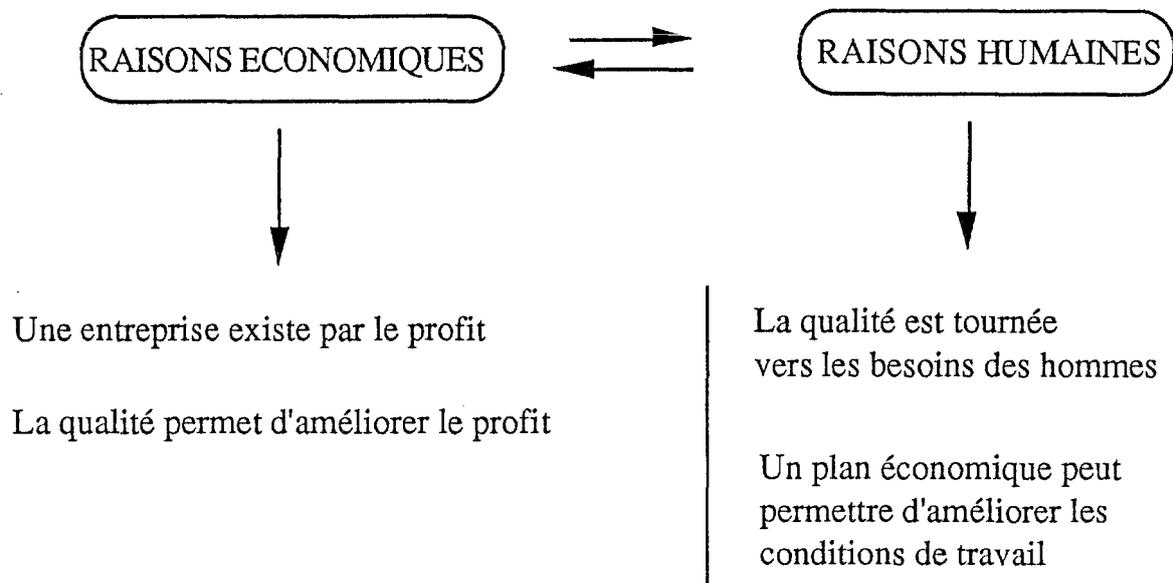
D'une façon générale, pour un client la qualité sera représentée par :

- le bon fonctionnement
- la fiabilité
- la performances
- la durée de vie
- la facilité d'utilisation
- la sécurité d'emploi
- la garantie
- le service après-vente

I.2.2. L'entreprise:

Au sein même de l'entreprise, la mise en place de la notion de qualité relève de raisons économiques et de raisons humaines.

Il existe entre ces deux raisons une relation dialectique : **figure 3**:



Les performances économiques découlent d'une satisfaction des hommes ; chacune de ces raisons permet d'améliorer l'autre.

I.2.2.1. Les raisons économiques (14) et (10):

La qualité permet de pallier à la non-qualité ; cette non-qualité pourrait être définie comme l'accumulation des incidents depuis la conception des produits et services, jusqu'à leur exécution ou leur livraison.

La non-qualité s'exprime :

→ de façon ouverte :

- erreurs
- pertes
- réclamations : . retour des clients dû à la déficience des produits
- . retard répété des livraisons
- . service après vente inexistant ou inefficace

→ de façon cachée :

- travaux inutiles
- manque de rigueur
- absence d'entretien
- réglage défectueux
- renseignements erronés
- circulaires, procédures imprécises
- absentéisme
- mésentente entre unités de travail

Cette non qualité coûte cher : 20 à 30 % du chiffre d'affaires

Ainsi, les retombées de la qualité totale semblent répondre aux préoccupations économiques de l'entreprise.

1.2.2.2. Les raisons humaines :

La qualité totale permet de répondre aux aspirations sociales du personnel ; en effet, celui-ci réclame sécurité, intégration, épanouissement et qualité de vie au travail.

Les facteurs de satisfaction de l'homme au travail peuvent être définis par la pyramide de MASLOW :

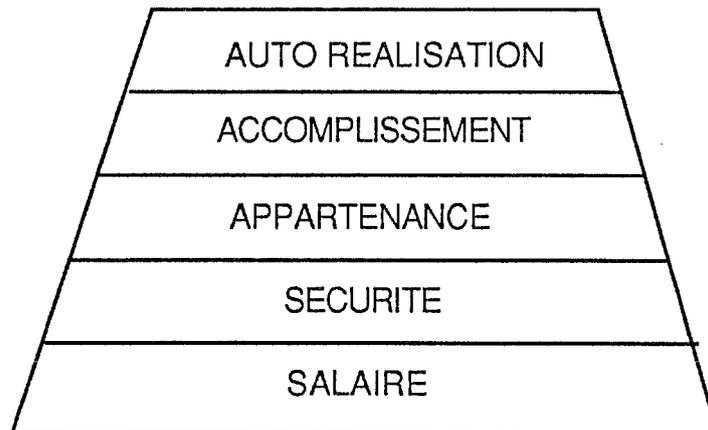


Figure 4: Pyramide de Maslow

Pour passer d'un étage à l'autre, il faut vérifier que les étages inférieurs sont satisfaits.

Salaire : correspond aux besoins physiologiques ; c'est le besoin de base.

Sécurité : stabilité d'emploi, aspect de plan de carrière

Appartenance : constitue l'acceptation sociale au sein de l'entreprise

Accomplissement : ou estime ; c'est le respect des autres

Auto-réalisation : c'est progresser soi-même, se réaliser

Ainsi les retombées de la qualité se font sentir :

- au niveau de la performance de l'entreprise : gain de productivité grâce à une optimisation des opérations et l'amélioration des conditions de travail.
- au niveau du potentiel humain : enrichissement des tâches et développement du sens de la créativité.
- au niveau du climat de travail : les relations personnel/encadrement sont facilitées et augmentation de l'intérêt du travail par la concertation.

I.3. Comment ?

Une démarche qualité a pour objectif d'évoluer vers un idéal : la qualité totale.

Les différentes phases de cette démarche sont les suivantes :

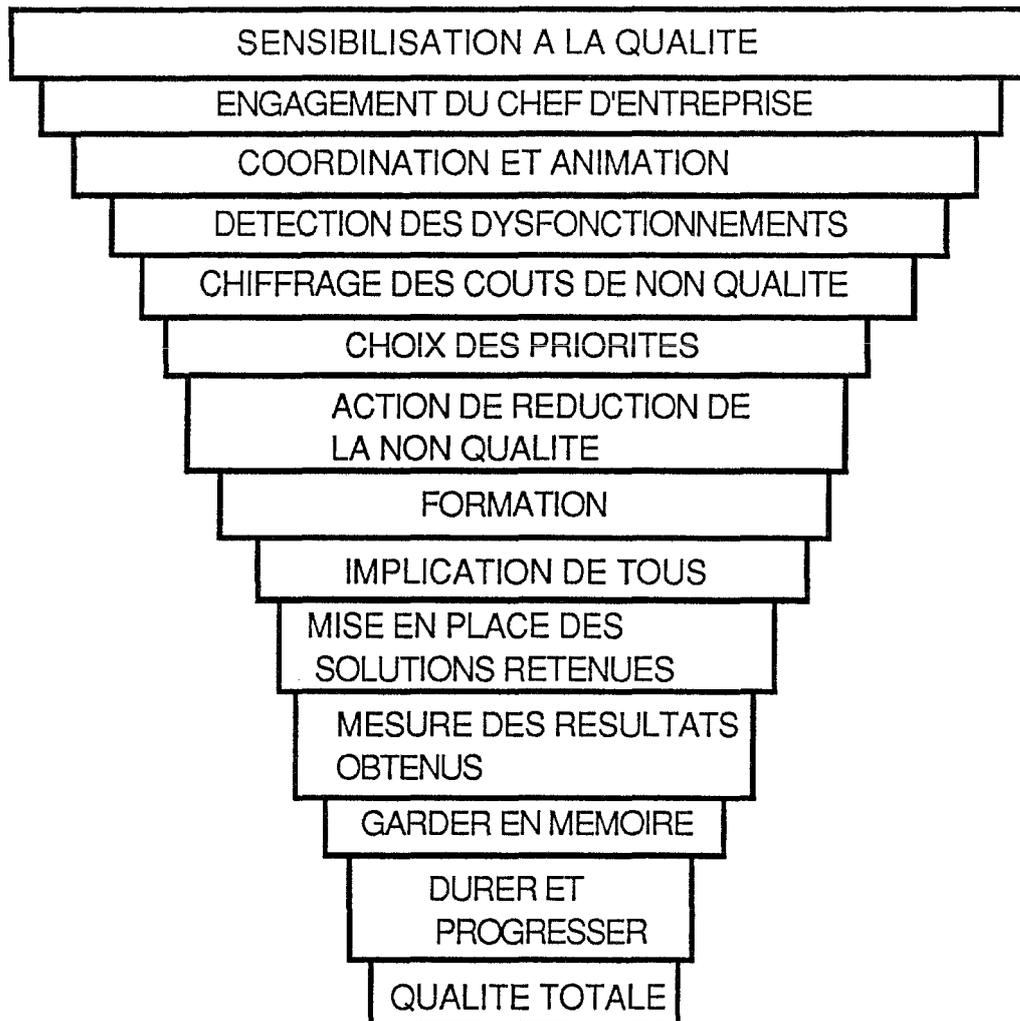


Figure 5: Les différentes phases de la démarche qualité

1.3.2. Comment construire la qualité . (1), (2):

Comme nous l'avons vu précédemment, toutes les fonctions de l'entreprise participent à la construction de la qualité du produit. Chaque étape de la construction de la qualité peut-être schématisée sur la boucle ci-dessous :

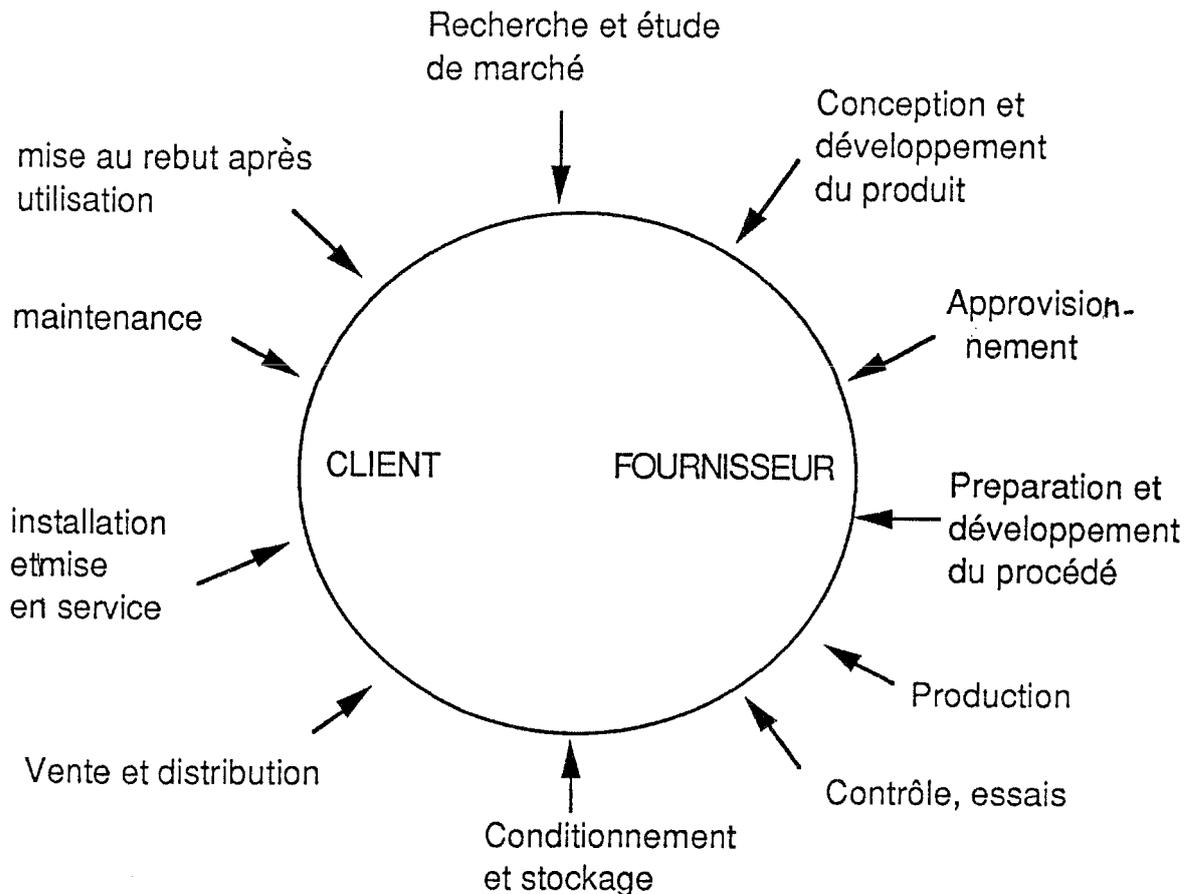


Figure 6: Boucle schématisant les différentes phases de la construction de la qualité

I.3.3. Les moyens d'obtention de la qualité:

I.3.3.1. La formation (11):

La mise en place et le maintien d'un système assurance de la qualité reposent sur le personnel. Ainsi, il est nécessaire de disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant.

C. Auxemery parle de "l'importance de la motivation et de la formation du personnel". En effet le développement de la qualité passe par la qualité des hommes et la qualité de leurs relations :

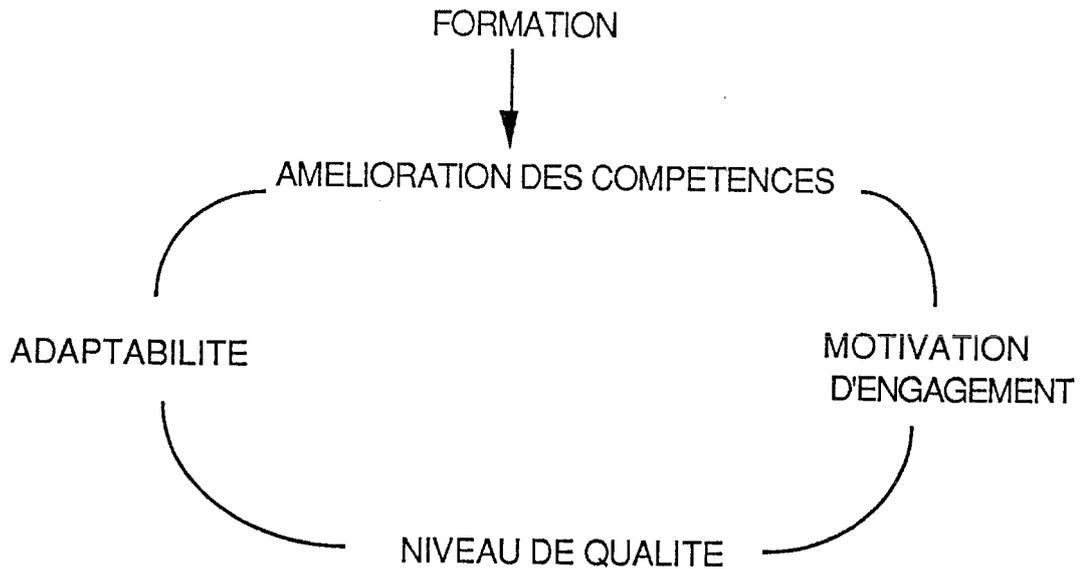


Figure 7: Motivation et formation du personnel

1.3.3.2. Les documents assurance qualité :

→ Le manuel assurance qualité :

Il s'agit d'un outil interne permettant à tout le personnel d'avoir une idée précise, générale ou détaillée de la façon dont l'entreprise fonctionne et de s'y intégrer. Il constitue également une porte ouverte aux tiers pour les convaincre que l'entreprise est suffisamment bien structurée et organisée pour offrir un produit de qualité.

→ Les plans qualité :

Ce sont des manuels assurance qualité se rapportant chacun à un produit ou projet donné.

→ Les plans contrôle

→ Les programmes et rapports d'audit

→ Les rapports de non conformité :

Rapport de non satisfaction aux exigences spécifiées.

→ Les demandes d'actions correctives :

Demande écrite formelle en vue de corriger une condition de non-conformité.

→ Les procédures :

Pour atteindre un niveau de qualité, il est indispensable de travailler suivant des méthodes bien définies, de façon à ce que toutes les opérations soient reproduites, à chaque fois, de la même façon, au cours d'un processus d'élaboration. Ainsi, toute organisation bien structurée doit reposer sur un système de documents auxquels chacun peut et doit se référer dans l'accomplissement de sa tâche. Ces documents sont appelés procédures : "document écrit par un spécialiste sur un point particulier d'un ensemble d'actions que doivent effectuer les opérateurs pour arriver au but fixé par un spécification".

Les procédures sont donc des documents de travail ayant comme objectifs :

- "figer" les opérations
- supprimer les risques dus à la transmission orale de l'information
- éviter les déviations dans les façons d'opérer en routine
- permettre l'application exacte des principaux points des techniques ou méthodes de fabrication et tout ceci en respectant les bonnes pratiques de fabrication
- elles représentent enfin un excellent moyen de communication et de formation sur les lieux de travail

Pour que les procédures conservent tous leurs avantages, il y a quelques règles à respecter. Il est en effet important que ces procédures soient :

- validées ; cette validation doit permettre de vérifier que les procédures conduisent aux résultats attendus et cela de manière fiable et constante
- continuellement mises à jour
- bien conçues et correctement rédigées
- sur les lieux de travail à la disposition du personnel

Ainsi, la vie d'une procédure sera marquée par sa rédaction, sa diffusion après validation par le pharmacien responsable, son application et sa révision.

I.3.3.3. Les groupes de travail (10), (1):

Afin d'avoir une bonne approche de la démarche qualité, il est nécessaire de constituer des groupes de travail. En effet, la qualité est l'affaire de tous et pas seulement de quelques-uns ; ainsi une démarche collective est profitable.

Dans ces groupes de travail interviennent :

→ L'animateur qualité :

Il est responsable de la création, de l'animation et du développement de la démarche qualité. Il entretient "la dynamique d'amélioration permanente".

→ Le groupe de pilotage de l'action qualité :

Ce groupe est constitué des responsables des différentes fonctions et de l'animateur qualité. Il permet une coordination des actions et donne l'exemple dans l'application de la démarche qualité.

→ Les groupes de travail :

Ils constituent l'un des moyens de communication essentiel de l'entreprise. De tels groupes permettent de rassembler plusieurs "têtes" donc plusieurs idées ; ils possèdent un potentiel de suggestion et un pouvoir de création important. Ils participent à la résolution d'un problème, ils connaissent les contraintes et ont envie d'associer leur nom à une réussite.

Ces groupes de travail ont une durée de vie limitée à la résolution du problème examiné et ils regroupent des personnes sollicitées pour leur compétence.

→ Les cercles de qualité :

Ils se différencient des groupes précédents par leur durée de vie illimitée et par le volontariat des participants. Il s'agit en fait d'une structure permanente de communication et d'implication effective du personnel dans son propre environnement de travail.

Ces groupes de travail disposent de différents outils pour la résolution des problèmes (1):

- L'évaluation des coûts de la non-qualité :

Elle donne envie de faire quelque chose, d'agir.

- Le brainstorming :

Il consiste à exprimer le maximum d'idées sur le sujet traité ; ensuite, il y a un regroupement et une validation de ces idées.

- Le diagramme de Pareto (ou règle des 20/80)
Graphique de classement des défauts selon un ordre décroissant. Il permet de visualiser l'importance relative de chaque problème.

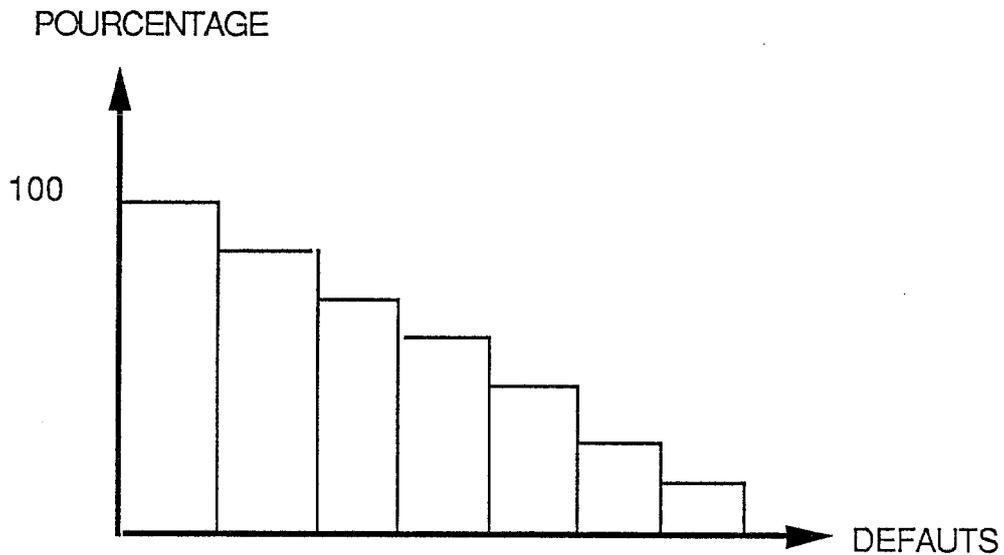


Figure 8: Le diagramme de Pareto

- Le diagramme cause-effet ou diagramme d'Ishikawa :
Il aide à visualiser la totalité des causes influant sur un effet déterminé.

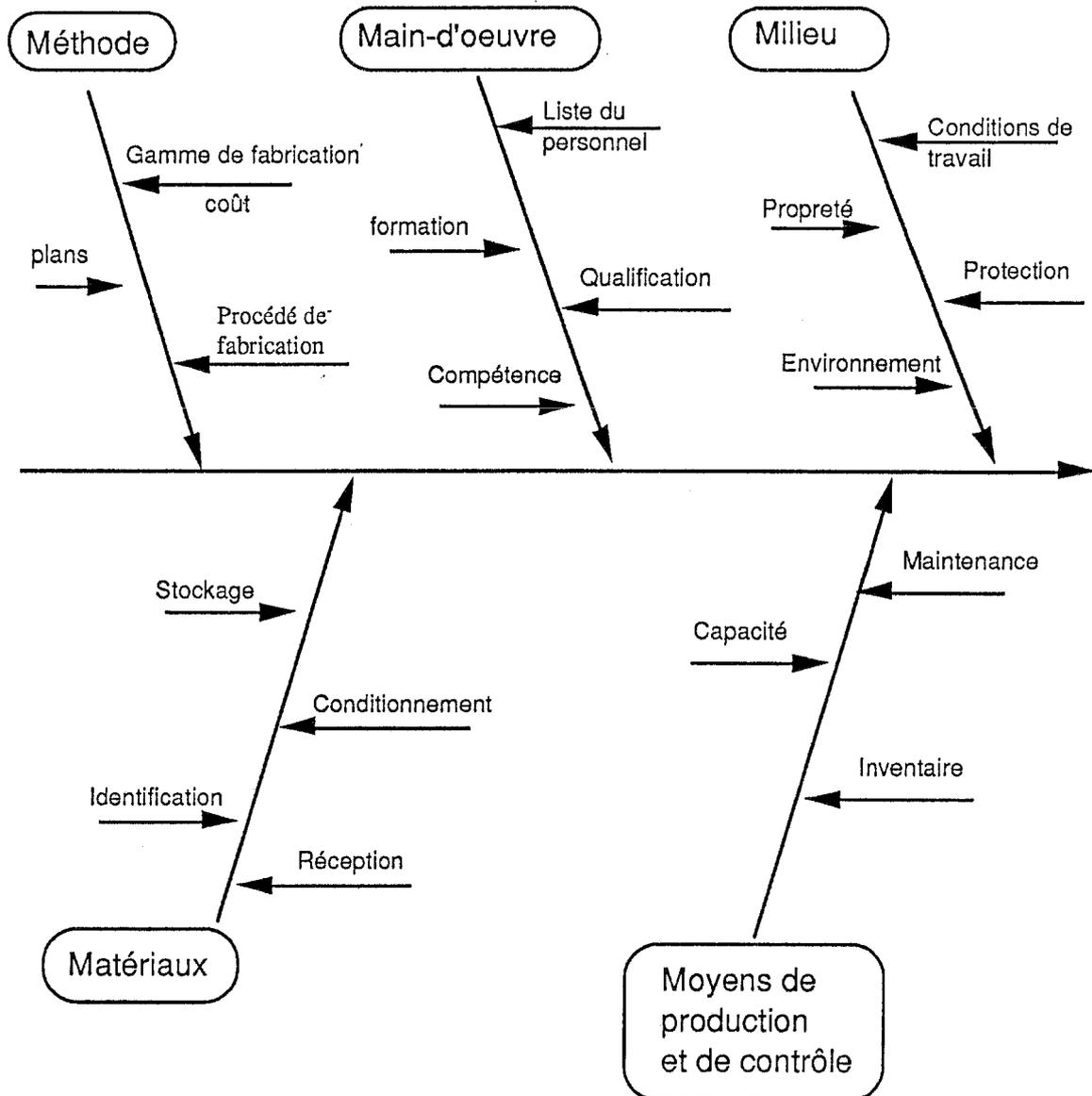


Figure 9: Diagramme d'Ishikawa

- Les feuilles de relevés :

Elles obligent à classer les effets et permettent de chiffrer les ordres de grandeur. Elles permettent de passer des impressions aux faits.

- Autres outils :

Histogrammes, méthodes statistiques....

1.3.3.4. Comment vérifier un système d'assurance qualité ?

→ L'auto-contrôle (14), (1)

Il consiste à rendre un employé responsable de la qualité du produit ou du service qu'il fournit. L'idéal est que celui qui produit puisse mesurer, donc apprécier l'effet de sa propre tâche.

L'auto-contrôle est essentiel car il permet la détection des défauts au plus près du point où ils sont créés.

Les conditions nécessaires pour la mise en place de cet auto-contrôle sont :

- la confiance collaborateurs et responsable
- l'autonomie
- la formation du personnel
- le suivi de l'auto-contrôle

Remarque : le contrôle ne fait pas la qualité. Cependant sans le contrôle on ne peut gérer la qualité ; c'est pour cela que le contrôle n'a de sens que s'il est perçu comme source d'information dans une démarche dynamique d'amélioration.

→ L'auto-inspection (29), (25) :

Selon la norme ISO-8402, "l'inspection est l'action de mesurer, d'examiner, d'essayer, de calibrer une ou plusieurs caractéristiques d'un produit, processus ou service et de les comparer aux exigences établies".

L'auto-inspection serait donc une inspection de soi-même.

Les bonnes pratiques de fabrication définissent l'auto-inspection comme un examen détaillé périodique des conditions et procédures de travail en usage, par une équipe du lieu de production.

Une auto-inspection se réalise en 4 phases :

- Réunion dont le but est de fixer un objectif et de rédiger un check-list des paramètres à étudier,
- Auto-inspection proprement dite,
- Réunion avec présentation du rapport,
- Mise en application des actions retenues.

→ L'audit de qualité :

L'audit de qualité sera traité de façon plus approfondi dans la partie II.

II. AUDIT DE QUALITE:

II. 1. Définition:

Le guide vert Français de 1985, chapitre 1.5, précise que l'audit de qualité consiste en un examen et une évaluation de tout ou partie du système d'assurance de la qualité. Il doit être effectué par un spécialiste ou une équipe désignée à cet effet. Dans tous les cas, un compte rendu détaillé des observations et des mesures correctives doit être transmis au pharmacien responsable. Ce même rapport doit être remis au responsable du lieu de production.

La norme AFNOR X.50.109 1982, point "gestion de la qualité-vocabulaire", souligne que l'audit est un examen méthodique d'une situation relative à un produit, processus, organisation en matière de qualité, réalisé en coopération avec les intéressés, en vue de vérifier la conformité de cette situation aux dispositions préétablies et l'adéquation de ces dernières à l'objectif recherché.

Enfin, selon le guide des bonnes pratiques de fabrication, "la pratique de l'auto - inspection et de l'audit de qualité doit permettre de vérifier la bonne application des dispositions préétablies et d'améliorer l'efficacité du système".

Il est important de bien différencier auto-inspection et audit de qualité (5) : ce sont tous deux des moyens d'évaluation de l'efficacité du système d'assurance de la qualité. Mais, l'auto-inspection est réalisée par un groupe de personnes de l'entreprise, alors que l'audit est conduit par une personne ou une équipe totalement indépendante de ce qui sera audité. Il y a donc une similitude dans les buts finaux, mais il y a une grande différence dans la façon d'opérer.

La définition proprement dite de l'audit de qualité est la suivante (norme AFNOR X . 50.120) : "L'audit est un examen méthodique et indépendant, en vue de déterminer si les activités et les résultats relatifs à la qualité satisfont les dispositions préétablies et si ces dernières sont mises en oeuvre de façon efficace et aptes à atteindre les objectifs".

Analysons quelques termes de cette définition (5), (26) :

- "Examen méthodique" : créer une méthodologie d'étude représentant un canevas de travail pour l'ensemble des participants.

- "... dispositions préétablies " : il s'agit de la conformité à un référentiel sur lequel l'auditeur devra se prononcer.

- "... savoir si ces dispositions sont mises en oeuvres ... aptes à atteindre les objectifs" : ceci invite l'auditeur à une réflexion sur la finalité des actions examinées.

- "... atteindre les objectifs" : l'auditeur a le devoir de clarifier l'objectif de l'audit.

Ainsi, l'objectif de l'audit sera de vérifier la mise en oeuvre des mesures prises pour atteindre un niveau de qualité et d'en promouvoir d'autres pour l'améliorer (29). Il doit apporter des conclusions sous forme d'un jugement concernant l'efficacité et l'aptitude d'une action à atteindre les objectifs nécessaires à la qualité d'un produit (26).

Enfin, selon la devise de Lao Tseu : "les règles se dérèglent" (26), donc l'objectif de l'audit sera de voir si les règles sont appliquées d'une part et de voir, d'autre part, si ces règles sont pertinentes vis à vis des objectifs visés.

II.2. Organisation de l'audit de qualité:

Une méthodologie (5) permet d'aborder l'audit de qualité avec de fortes chances de réussite. Cette méthodologie suit la règle des 5 "A" représentée par le schéma ci-dessous :

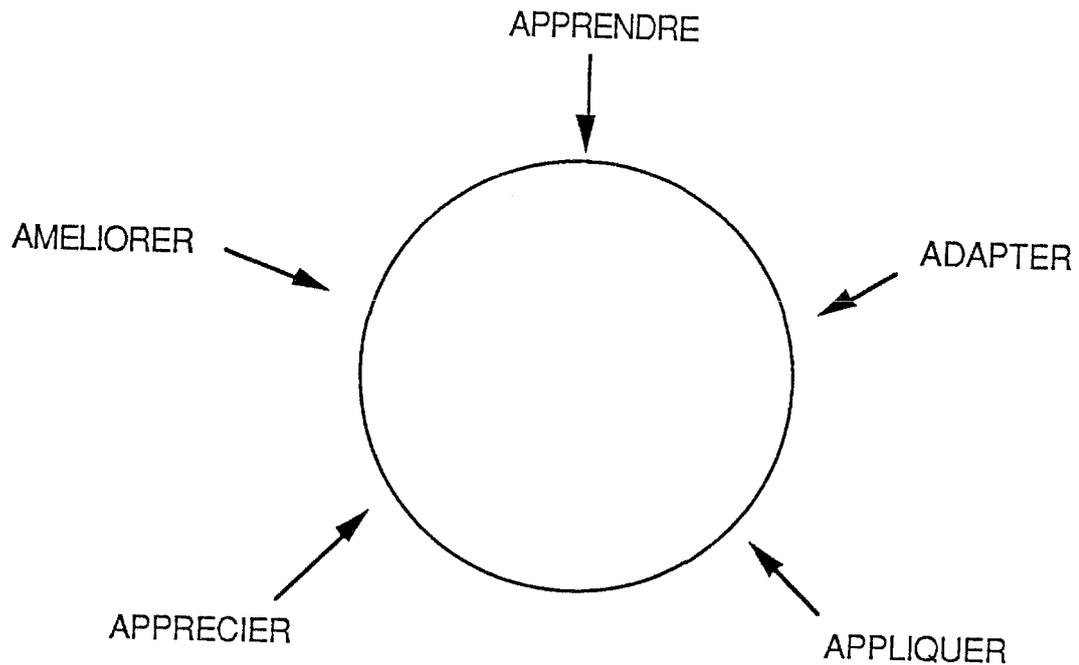


Figure 10: La règle des 5 A

- Apprendre :
L'auditeur a besoin d'information pour pouvoir porter un jugement sur ce qui est, et pouvoir donner son avis sur ce qu'il devrait être.

- Adapter :
L'auditeur doit s'adapter au problème posé.

- Appliquer :
C'est-à-dire pénétrer pas à pas dans l'étude de la mise en application des bonnes pratiques de fabrication.

- Apprécier:
L'auditeur doit analyser les observations faites.

- Améliorer :
L'auditeur doit faire des propositions.

II.3. Pratique de l'audit de qualité:

II.3.1. Avant l'audit

Avant de commencer l'audit proprement dit, certaines actions préparatoires doivent être effectuées :

- Définir le rôle de chacun des "acteurs de l'audit" (26) :
 - . le client (= commanditaire)
 - . l'auditeur
- Définir l'objet de l'audit (26)
- Réunir les documents sur l'organisation de l'unité à auditer , afin d'orienter la vérification (20)
- Faire le plan de l'audit (20)
- Annoncer à l'unité auditée, la date, l'objet et le plan général de l'audit (8), (18).

II.3.2. Exécution de l'audit:

La marche à suivre pour réaliser un audit de qualité est généralement la suivante :

→ Réunion d'ouverture (20), (5), (26) :

En début d'audit, il est indispensable de tenir une réunion préliminaire permettant de se présenter auprès du secteur audité ; ceci permettra de détendre l'inévitable tension engendrée par ce qui est parfois ressenti comme une inquisition. Il s'agit d'essayer de créer un climat de confiance, un esprit de concertation et une grande franchise.

→ l'enquête :

Elle pourra porter sur différents points (5) :

- les locaux sont-ils adaptés au travail ?
- le matériel permet-il un bon déroulement des opérations ?
- la documentation sur les méthodes, le matériel, les produits est- elle présente sur les lieux de travail ?

- le personnel est-il motivé et formé au travail qu'il effectue ?

Lors de cette enquête, il sera intéressant d'interroger les personnes appropriées, de vérifier ce qui est effectivement fait et dans quelles conditions.

→ La délibération de l'équipe d'audit (18), (25) :

Les auditeurs doivent rassembler les documents et les informations recueillis ; ils doivent prouver le manque d'efficacité du système d'assurance de qualité (si tel est le cas) et trouver les failles dans l'organisation.

→ La réunion de fin d'audit (18)

Présentation des conclusions de l'audit.

II.3.3. Après l'audit:

→ Le rapport d'audit :

Un rapport détaillé de l'enquête et des conclusions doit être envoyé à l'unité auditée. L'auditeur doit indiquer le sens dans lequel l'auditée pourrait améliorer son système de gestion de qualité (26). Ce rapport présente également les demandes d'actions correctives avec les dates limites d'exécution (18).

→ Suivi d'audit :

L'auditeur chef doit s'assurer que les actions correctives demandées sont bien effectuées en temps voulu.

→ Clôture et archivage :

Le plan d'audit, les résultats d'enquêtes, les demandes d'actions correctives doivent être soigneusement classés pour d'éventuelles utilisations futures telle que la constatation d'amélioration après l'audit (20).

Ainsi, l'audit de qualité apparaît comme une perspective d'avenir : amélioration de la qualité au sein d'une entreprise suite à une phase d'observation donnant lieu à des plans d'actions correctives.

***PARTIE B - Les produits sanguins:
caractéristiques et indications***

La transfusion sanguine a longtemps été basée sur le principe suivant: lorsqu'un malade manquait de sang, seul le sang prélevé chez une autre personne pouvait compenser le déficit.

Au cours du temps, la transfusion occupant une place de plus en plus importante dans la thérapeutique, ce principe a évolué. Un nouveau concept est né, celui de la transfusion sélective: "la transfusion apporte au malade le seul (ou les seuls) composant(s) qui lui fait (ou font) défaut(s)" (12).

Ainsi, les médecins disposent d'un grand nombre de produits sanguins pour leurs besoins thérapeutiques.

Dans ce chapitre seront exposés les principaux dérivés sanguins disponibles ainsi que leurs caractéristiques et leurs indications

I. LES DIVERS PRODUITS SANGUINS DISPONIBLES:

Le sang est un tissu complexe composé d'une phase cellulaire quantitativement et qualitativement importante et d'une phase plasmatique également riche en molécules fonctionnelles.

Les dérivés sanguins sont préparés à partir de sang prélevé chez des donneurs. Deux grands types de produits peuvent alors être obtenus (15):

- les produits sanguins labiles: il s'agit de produits cellulaires ou plasmatiques dont la valeur fonctionnelle varie pendant la conservation,

- les produits sanguins stables: ils sont obtenus par fractionnement physico-chimique et/ou chromatographique du plasma veineux.

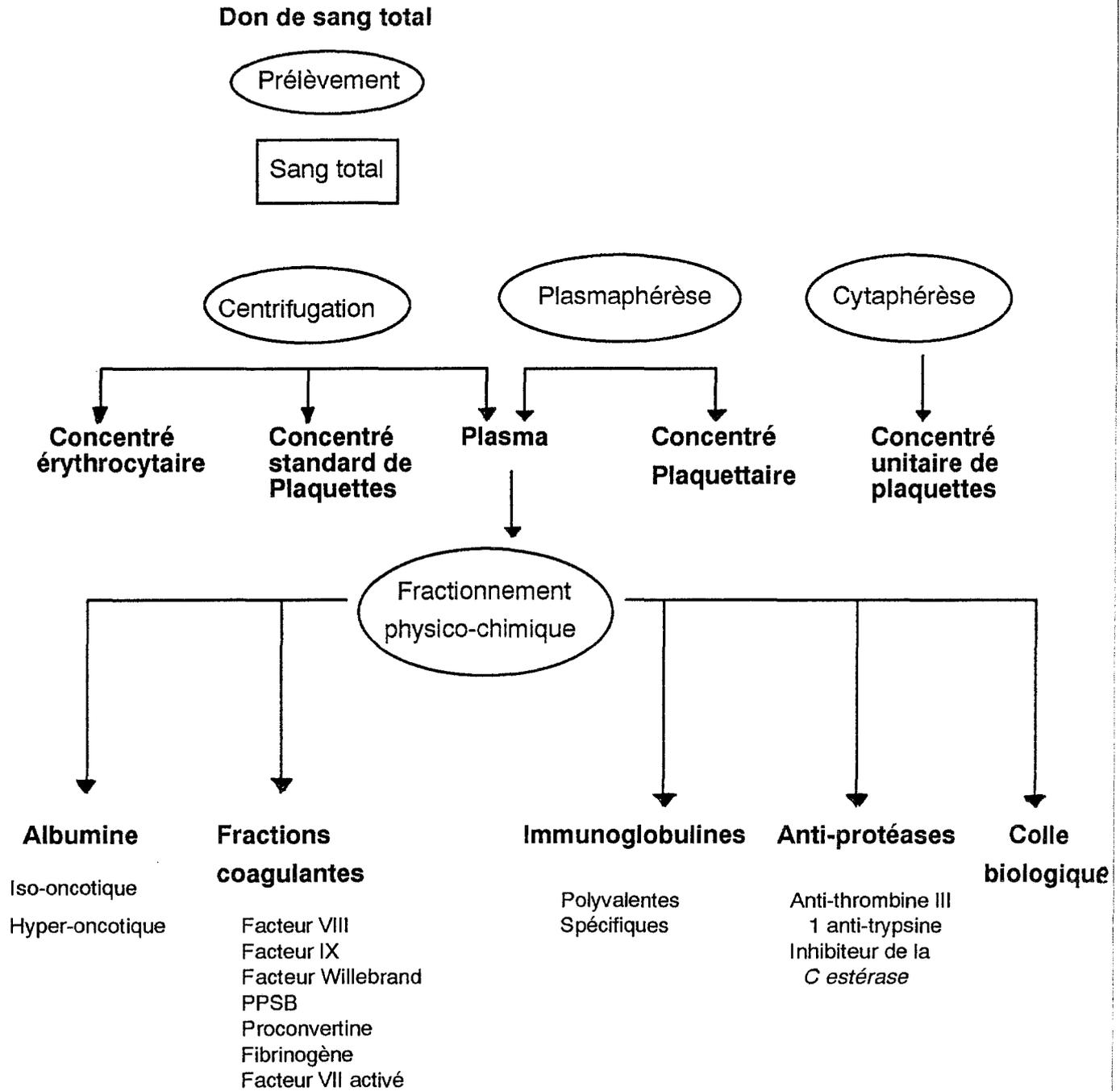


Figure 11: Les différents dérivés sanguins existants

II. LES PRODUITS SANGUINS LABILES:

II.1. Les dérivés cellulaires:

II.1.1. Les concentrés de globules rouges:

Il s'agit du dérivé cellulaire le plus fréquemment utilisé en thérapeutique transfusionnelle.

Ces concentrés érythrocytaires sont des suspensions de GR préparées à partir d'un don de sang total par centrifugation de la poche, ce qui permet la soustraction du plasma .

L'adjonction d'une solution de conservation Saline-Adénine-Glucose-Mannitol est aujourd'hui devenue systématique; ceci permet la conservation des poches pendant 35 jours à 4°C (28).

Il existe plusieurs types de concentrés de GR:

- le concentré standard de GR,
- le concentré de GR avec qualificatif.

II.1.1.2. Le concentré standard de Globules Rouges:

◆ Caractéristiques (28):

- volume moyen: 250 ml
- contenu en hémoglobine: 55 à 60 g
- hématocrite maximale: 0,70 l/l ou 70%
- conservation (SAGM): 35 jours à +4°C +/- 2°C

◆ Indications:

Les concentrés érythrocytaires sont indiqués dans les anémies entraînant une hypoxie tissulaire, c'est-à-dire dans les déficits de la fonction oxyphorique du sang (34).

Ainsi, les principales indications sont:

- anémie hémorragique associée à un état de choc,
- anémie liée à une hémorragie chronique digestive ou gynécologique,
- anémie due à une hémorragie opératoire ou post-opératoire.

Pour que l'indication soit justifiée, il faut que l'anémie soit suffisamment importante pour avoir des conséquences cliniques et qu'elle ne puisse pas être corrigée par une autre thérapeutique.

Autres indications: immunothérapie préparant aux greffes de reins (effet bénéfique très substantiel sur la survie du greffon) (28).

II.1.1.3. Les concentrés de globules rouges avec qualificatif:

Face aux risques de complications immunologiques allo-immunes ou infectieuses et face à la diversité des situations pathologiques, un certain nombre de concentré globulaire particulier est préparé.

A- Concentrés de globules rouges phénotypés:

La qualification "phénotypé" s'applique à toutes les préparations thérapeutiques de GR lorsque les Ag érythrocytaires ont été déterminés par au moins cinq réactifs spécifiques reconnaissant chacun un Ag différent en dehors du système ABO et de l'Ag D (rhésus) (28), (22).

Le CGR phénotypé a pour objectif de prévenir l'allo-immunisation transfusionnelle. Après l'Ag rhésus standard, ceux qui sont le plus souvent responsables du phénomène d'allo-immunisation sont les Ag Kell, E, \bar{C} , Duffy et Kidd, présents sur les hématies de certains sujets.

◇ Indications (28), (22):

Le CGR phénotypé est utilisé à titre préventif de l'allo-immunisation, notamment chaque fois que l'allo-immunisation anti-érythrocytaire contre ces Ag présente des inconvénients majeurs, à savoir:

- chez la femme en âge de procréer pour prévenir l'apparition d'une maladie hémolytique du nouveau-né,
- chez les receveurs atteints d'anémie chronique ou d'hémopathie (leucémie, dysmyélopoïèse, myélome) nécessitant des transfusions multiples répétées,
- chez les futurs transplantés.

Remarque: l'utilisation de GR phénotypés devient impérative chez les patients ayant développés des Ac irréguliers anti-érythrocytaires.

B- Les concentrés de globules rouges "appauvris en leucocytes":

Ils sont préparés à partir d'une unité de sang par centrifugation et élimination de la couche leucoplaquettaire (27).

◇ Caractéristiques:

- hémoglobine > 200 g/l
- hématocrite < 0,80 l/l
- nombre de leucocytes résiduels < 8.10^8

◇ Indications (22),(28):

L'appauvrissement en leucocytes des CGR limite les réactions transfusionnelles liées aux Ac anti-leucocytaires ou anti-plaquettaires présents chez le receveur.

Ces concentrés seront indiqués dans la prévention des réactions fébriles chez les polytransfusés possédant ces Ac.

C- Les concentrés de globules rouges déleucocytés:

Ils sont préparés à partir d'une unité de sang, la déleucocytation se faisant par filtration du sang sur les fibres textiles (22).

◇ Caractéristiques:

- hémoglobine > 200 g/l
- hématocrite < 0,80 l/l
- nombre de leucocytes résiduels < 1.10^8 leucocytes
- conservation: +4°C +/- 2°C et utilisation dans les 24 heures qui suivent la préparation, si elle n'a pas été faite en circuit clos.

◇ Indications (22),(28):

L'intérêt de ces concentrés est de prévenir les réactions de frissons-hyperthermie ou les réactions plus fortes pouvant aller jusqu'au choc (26). Ils permettent de limiter et de retarder l'allo-immunisation anti-leucoplaquettaire (anti HLA).

De même, du fait de la déleucocytation, ces concentrés de GR comportent un risque de transmission virale (CMV) moindre; en-effet, la plus part des virus transmissibles par transfusion sont des virus intra-cellulaires transmis essentiellement par les produits contenant des leucocytes .

L'emploi de tels concentrés sera réservé (28):

- aux patients susceptibles d'être polytransfusés,
- aux sujets en attente de greffe médullaire dans un but de prévention de l'allo-immunisation anti-HLA,
- aux enfants présentant des anémies chroniques et devant subir des transfusions au long cours.

D- Les concentrés de globules rouges "CMV négatif":

Les produits CMV négatifs sont préparés à partir de donneurs dont le plasma ne contient pas d'Ac anti-CMV (28), (27).

Le cytomégalovirus est un virus appartenant au groupe de l'herpès; il est responsable d'infections bénignes, le plus souvent inapparente chez le sujet sain, mais pouvant être grave chez l'immunodéprimé (28).

Ainsi, dans la plupart des cas, aucune mesure de prévention des infections à CMV transmises par la transfusion sanguine ne s'impose.

L'utilisation de ces dérivés CMV négatifs doit être réservée à certains patients:

- chez les immuno-déprimés non encore infectés par le CMV,
- chez les nouveau-nés ou dans les cas de transfusion in utéro,
- chez la femme enceinte.

E- Les concentrés de globules rouges irradiés:

L'irradiation se fait par des rayons ionisants (dose utilisée: 25 à 45 grays); elle a pour effet le blocage de la multiplication cellulaire et a pour but d'empêcher la prolifération des lymphocytes présents dans les produits transfusés. Ceci est indispensable pour prévenir une réaction de rejet du greffon contre l'hôte chez le patient immuno-déprimé (28), (27).

Ainsi, l'indication de produits irradiés est formelle dans les déficits immunitaires sévères et dans les protocoles de pré-conditionnement pour les greffes de moelle. Enfin, d'une façon générale, les prématurés, les nouveau-nés, les aplasies thérapeutiques des hémopathies et des cancers et le déficit immunitaire sévère doivent être traités par des produits sanguins irradiés (28).

F- Les concentrés de globules rouges déplasmatisés:

Ils sont préparés par des lavages séquentiels aseptiques des GR avec du sérum physiologique; ceci entraîne une réduction de la concentration en protéines (inférieure à 1,5 g/l) (27),(28).

Ces concentrés sont conservés à une température de 4 °C et doivent être utilisés dans les 6 heures qui suivent leur préparation.

◇ Indications (27), (28):

Ils sont indiqués en cas d'allergie aux protéines plasmatiques, à savoir en cas:

- d'hémoglobinurie paroxystique nocturne,
- d'hémophilie avec Ac anti-facteur VIII ou anti-facteur IX,
- de présence d'un Ac anti-Ig A.

II.1.2. Les concentrés plaquettaires:

Au cours de ces dernières années, une maîtrise des techniques de séparation et de conservation des concentrés de plaquettes a permis de diminuer de manière considérable la mortalité par hémorragie chez les sujets thrombopéniques. Ce dérivé cellulaire est un élément important de la réanimation transfusionnelle.

La préparation des concentrés plaquettaires peut se faire selon deux modes de production différents aboutissant à deux présentations distinctes des concentrés plaquettaires: le CSP ou concentré standard de plaquettes et le CUP ou concentré unitaire plaquettaire.

II.1.2.1. Le concentré standard de plaquettes:

Il s'agit d'une suspension de plaquettes préparée à partir d'une unité de sang total par double centrifugation (28).

◇ Caractéristiques d'une unité de CSP (29):

- volume: 25 à 70 ml
- nombre de plaquettes: environ $5 \cdot 10^{10}$ par unité
- GR et leucocytes résiduels: $< 2 \cdot 10^8$
- PH > 6
- conservation: 5 jours à +20°C sous agitation constante

Une unité de CSP constitue le dixième de la dose thérapeutique habituelle chez l'adulte; ainsi, chaque transfusion de plaquettes nécessite l'utilisation de plusieurs unités de CSP provenant de donneurs différents; par conséquent aucune compatibilité immunologique concernant les Ag HLA et/ou les Ag spécifiques des plaquettes n'est possible (28), (15).

II.1.2.2. Le concentré unitaire plaquettaire:

Il s'agit d'une suspension de plaquettes obtenue après extraction par cytophèrese (27).

La cytophèrese permet de préparer un CUP à partir du don d'un seul donneur. Le CUP obtenu est suffisant pour la transfusion de plaquettes à un patient.

Ainsi, le CUP présente l'avantage par rapport au CSP de limiter l'allo-immunisation aux Ag d'un seul donneur (sélectionné pour sa compatibilité ou sa semi-compatibilité dans le système HLA). Donc, ce type de concentré plaquettaire sera particulièrement indiqué pour prévenir l'immunisation anti-HLA ou pour préparer des plaquettes compatibles en cas d'immunisation antérieure (26).

◇ Caractéristiques du CUP (26), (29):

- volume: < 500 ml
- nombre de plaquettes: environ 4.10^{11} (8 fois le contenu d'un CSP)
- leucocytes résiduels: $<1.10^9$
- PH > 6,5
- conservation: utilisation dans les 24 heures qui suivent la préparation.

II.1.2.3. Indications des concentrés plaquettaires:

Ces concentrés plaquettaires sont utilisés pour arrêter ou prévenir les hémorragies consécutives à une insuffisance plaquettaire quantitative (thrombopénie) ou qualitative (thrombopathie: purpura extensif, épistaxis, gingivorragie) (33).

Lors d'une thrombopénie pure et isolée, le risque hémorragique n'existe pas au dessus de 50.10^9 plaquettes par litre et il devient important à 20.10^9 plaquettes par litre (28).

Les indications proprement dites sont les suivantes (33), (28):

◇ indication curative:

Traitement des hémorragies liées à des thrombopénies centrales ou périphériques et à des thrombopathies.

◇ indications préventives:

- préparation aux interventions chirurgicales des patients atteints de thrombopénie ou de thrombopathie,
- prévention des hémorragies dans les thrombopénies centrales et les thrombopathies,
- apport de plaquettes pendant ou en fin de circulation extra-corporelle pour remédier à la thrombopénie induite au cours de la CEC.

La transfusion de CUP se pratique dans des circonstances particulières (28), (30):

- quand la prévention de l'allo-immunisation anti-HLA est souhaitable: chez les malades atteints d'aplasie médullaire par exemple,
- quand le receveur possède des Ac anti-HLA: il est alors nécessaire de rechercher des plaquettes compatibles au niveau des Ag HLA et d'effectuer une épreuve de compatibilité pré-transfusionnelle,
- quand le receveur possède un Ac dirigé contre un Ag proprement plaquettaire (par exemple, si un sujet a dans son sérum un Ac anti-PLA1, l'apport de plaquettes PLA1 va provoquer un purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel; d'où la nécessité d'utiliser des plaquettes PLA1 négatives.

Remarque: il existe d'autres types de concentrés de plaquettes tels que les concentrés de plaquettes irradiés, anti-CMV négatifs, déleucocytés; leur technique de préparation et leurs indications sont identiques à celles déjà citées pour les concentrés érythrocytaires.

II.2. Les dérivés plasmatiques:

Bien que l'amélioration permanente des techniques de dépistage des affections virales transmissibles rende le risque de transmission très faible, les dérivés plasmatiques labiles sont abandonnés au profit de produits stables ayant une activité équivalente.

Ainsi, le plasma dépourvu de cryoprotéines et le cryoprécipité ne sont actuellement plus utilisés.

Seul le plasma frais congelé, qui fait actuellement l'objet de mesures de sécurisation virale, trouve encore quelques indications.

II.2.1. Le plasma frais congelé:

Il s'agit d'une suspension obtenue par centrifugation d'une poche de sang total (27): la première centrifugation aboutit à un plasma riche en plaquettes; la deuxième permet l'obtention d'un plasma pauvre en plaquettes et d'un concentré standard de plaquettes.

Le plasma obtenu est congelé dans les 6 heures à -30°C pour donner le PFC.

◇ Caractéristique d'une unité de PFC (27), (28):

- volume: 200 ml
- taux de facteurs V et VIII > 70%
- présence également de facteurs II, VII, IX et X
- taux de protéines >50 g/l
- taux d'hémoglobine < 0,005 g/l
- taux de potassium < 5 mmol/l (195 mg/l)
- taux de plaquettes < $30 \cdot 10^9$ /l
- conservation: 1 an à -30°C

◇ Indications:

Le PFC permet de corriger les déficits volémiques tout en apportant des facteurs labiles de l'hémostase.

En raison du risque de transmission virale déjà évoqué, un arrêté ministériel du 3 décembre 1991 (Journal Officiel du 12 décembre 1991) (27), (33) a limité les indications du PFC à trois grands domaines pathologiques:

- coagulopathies graves avec effondrement de tous les facteurs de coagulation,
- hémorragie aiguë avec déficit global des facteurs de la coagulation,
- déficits complexes rares en facteurs de la coagulation lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

III. LES PRODUITS SANGUINS STABLES:

Trois catégories de protéines constituent ces produits stables:

- les protéines de remplissage vasculaire (l'albumine),
- les protéines de la coagulation,
- les immunoglobulines.

Tous ces dérivés plasmatiques sont issus du fractionnement du plasma et subissent un procédé d'inactivation virale (mesure obligatoire depuis le mois d'octobre 1985).

Avant de préciser les indications de ces dérivés sanguins stables nous étudierons brièvement leur mode de préparation et d'inactivation virale.

I.1. Mode de préparation:

Seuls les centres de fractionnement en France sont habilités à la préparation des produits sanguins stables qui nécessite des installations industrielles (30).

Ces dérivés plasmatiques sont préparés par une combinaison de méthodes physico-chimiques qui permettent la séparation des différentes protéines du plasma.

Le fractionnement est réalisé sur des volumes importants de plasma préparés par le regroupement de nombreuses unités individuelles (provenant soit de dons de sang total, soit de plasmaphérèse) (28).

La séparation des protéines par le fractionnement repose sur le principe suivant: la solubilité des protéines varie en fonction de paramètres tels que: la température, la concentration d'alcool ou d'agent précipitant, la force ionique, le PH. De même, les différences de taille, de poids moléculaire, d'affinité entre les diverses protéines permettent également leur séparation (28).

Parmi les techniques utilisées pour la séparation des protéines nous pouvons citer:

→ la cryoprécipitation:

Il s'agit d'une congélation du plasma à -30°C , suivie d'une décongélation à $+4^{\circ}\text{C}$.

→ la précipitation différentielle à l'éthanol:

Cette méthode a été décrite par E.J COHN en 1949 d'où son nom: le fractionnement de Cohn.

Elle consiste en des précipitations successives d'un mélange plasma-alcool en faisant varier la concentration d'éthanol, la force ionique, la température, le PH et la concentration en protéine (28).

→ L'ultra-filtration:

Cette technique permet la concentration de solutions de protéines et leur purification en continu en évitant la lyophilisation (26).

→ La chromatographie:

Les méthodes chromatographiques telles que la filtration sur gel, la chromatographie d'échange d'ions et d'affinité sont très utilisées pour la purification de certains produits, voire même pour le fractionnement complet à partir du plasma (28).

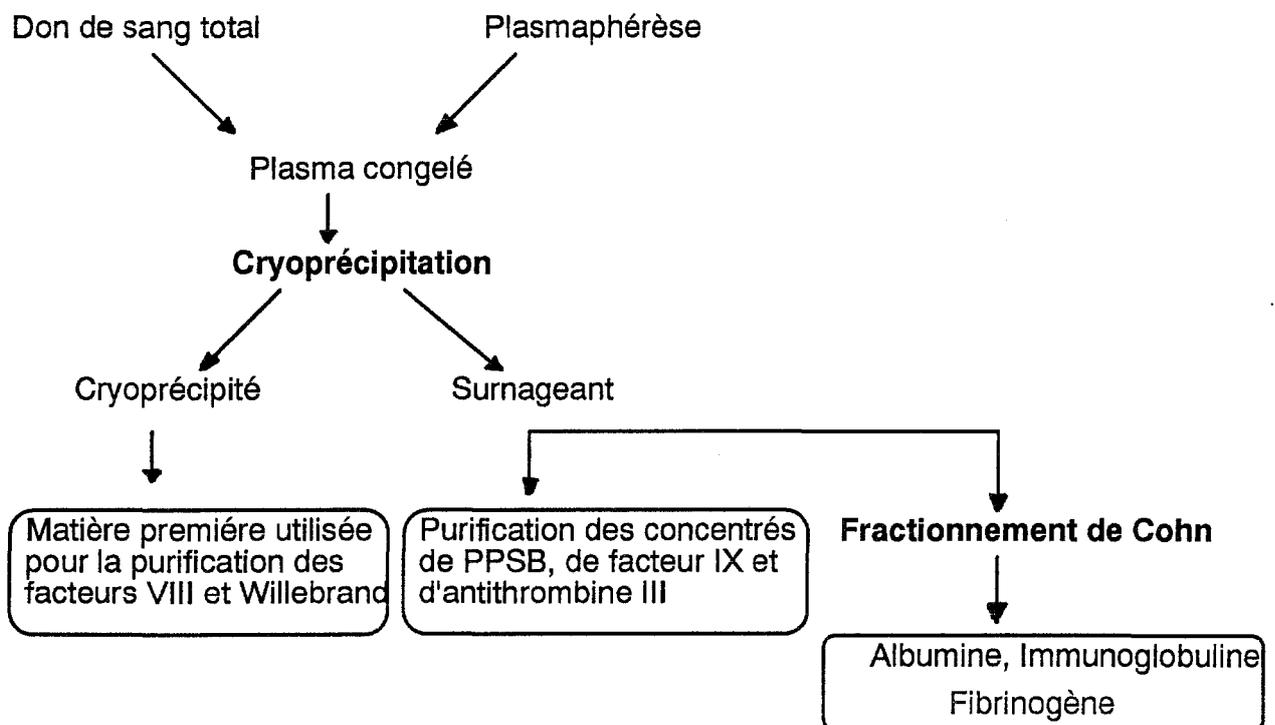


Figure 12: Schéma général du fractionnement:

III.2. L'inactivation virale:

Les principaux virus susceptibles d'être transmis par le sang sont (28):

- le virus de l'hépatite B (HBV),
- le virus de l'hépatite delta qui est un virus défectif ayant besoin pour être pathogène du virus HBV,
- le ou les virus des hépatites non A-non B dont le virus HCV,
- le cytomégalovirus qui, du fait de sa localisation exclusivement intracellulaire ne se transmet pas par les produits stables,
- le VIH ou virus de l'immunodéficience humaine,
- le HTLV-1 ou virus du lymphome humain à cellules T.

Pour certains produits, l'inactivation virale peut-être assurée par les techniques de purification elles-mêmes. Ainsi, l'albumine et les immunoglobulines obtenues par la méthode de Cohn n'ont-elles jamais été impliquées dans les transmissions virales.

Par contre, pour les autres produits stables (en particulier les fractions coagulantes) qui au cours du fractionnement ne bénéficient ni d'un contact avec l'alcool, ni d'une étape de pasteurisation, l'utilisation d'un procédé d'inactivation virale s'est avérée nécessaire.

Nécessité d'autant plus grande que ces produits sont préparés à partir de pools de plasma de taille importante dans lesquels sont réunis les plasmas de plusieurs milliers de donneurs (5000 à 15000) (28).

Parmi les méthodes d'inactivation virale employées, le chauffage a été largement utilisé: technique efficace sur les virus VIH mais partiellement efficace sur les virus de l'hépatite non A-non B.

Compte tenu de la persistance du risque de transmission de ce type d'hépatite, les produits chauffés ont été abandonnés au profit d'une nouvelle méthode d'inactivation:

la technique SD (solvant-détergent) développée par le New-York Blood Center. Cette technique qui soumet les produits purifiés à l'action d'un solvant et d'un détergent [0,3% de tri(n-butyl) phosphate avec 1% de Tween 80 à une température de 24 à 30°C pendant 6 heures] permet d'inactiver les virus à enveloppe lipidique dont font partie les virus VIH et les virus des hépatites B, non A-non B et delta.

III.3. L'albumine:

La concentration normale du sérum en albumine est de 40 à 45 g/l (soit 60% des protéines sériques) (27).

L'albumine est synthétisée exclusivement par le foie et sa demi-vie est de 18 jours (27). 40% du total de l'albumine de l'organisme se trouvent dans le secteur vasculaire, 60% dans le secteur extra-vasculaire (28).

Le rôle de l'albumine dans l'organisme se situe principalement à deux niveaux (28):

- elle assure 70 à 80% de la pression osmotique colloïdale du plasma,
- rôle de transporteur (par exemple, elle assure le transport des produits de dégradation tels que la bilirubine, d'acides gras libres; elle se lie également à différentes drogues réduisant ainsi la partie libre active de ces drogues.).

III.3.1. Caractéristiques des concentrés d'albumine:

Les concentrés d'albumine humaine se présentent sous deux formes:

- une solution à 20% ou albumine hyper-oncotique,
- une solution à 4% ou albumine iso-oncotique au plasma.

◆ L'albumine plasmatique humaine à 20% (28), (27):

- teneur en sodium: 100 à 130 mmol/l soit 2,3 à 3 g/l
- teneur en potassium: < 1 mmol/l soit < 0,039 g/l

Ce type d'albumine permet une expansion volémique dans le secteur intra-vasculaire aux dépens du secteur extra-vasculaire interstitiel.

◆ L'albumine plasmatique humaine à 4% (27), (28):

- teneur en sodium: 150 mmol/l soit 3,45 g/l
- teneur en potassium: 0,3 mmol/l soit 0,012 g/l

Ce type d'albumine permet une expansion volémique correspondant au volume injecté sans appel d'eau interstitielle.

III.3.2. Indications de l'albumine:

Les principales indications de l'albumine sont les suivantes (28),(33):

◆ Hémorragies et états de choc:

Il est nécessaire de transfuser des concentrés de GR associés à de l'albumine diluée à 4% en cas d'hémorragie dont le volume atteint plus de 50% du volume sanguin total.

◆ Brûlures étendues:

L'utilisation d'albumine dans les 24 premières heures qui suivent une brûlure étendue est contestée par certains auteurs (33); en effet, ils estiment que les troubles de la perméabilité vasculaire (notamment une augmentation de la perméabilité capillaire), observés dans les 24 premières heures, vont être responsables d'une diminution de l'efficacité des perfusions d'albumine.

Par contre, au-delà de 24 heures, les transfusions d'albumine sont indiquées et auront comme objectif de :

- maintenir la volémie et la fonction rénale,
- compenser les pertes liées à la plasmarragie,
- compenser l'hypercatabolisme et le défaut de synthèse.

◆ La dermatite exfoliatrice généralisée (ou syndrome de Lyell):

Les principes thérapeutiques appliqués dans le traitement des brûlures graves peuvent être étendus au cas du syndrome de Lyell.

◆ La circulation extra-corporelle: CEC:

L'albumine à 4% ou un mélange d'albumine concentrée et de solution électrolytique est souvent utilisé comme liquide d'amorçage des appareils de CEC; un taux d'albumine minimum de 30% et une hématoците à 20% est ainsi recherché.

◆ La conservation des organes:

Pour la conservation des organes au moyen d'un circuit de perfusion, l'albumine (solution iso-oncotique) sera préférée aux solutions cristalloïdes; elle permet en-effet de prévenir l'oedème des tissus.

◆ Les déficits oncotiques:

Une fuite d'eau hors du secteur vasculaire est responsable de la formation d'oedèmes avec des troubles associés, tels que: hypovolémie modérée avec une rétention de sodium.

Cette surcharge liquidienne extra-vasculaire peut être éliminée par l'injection de substances oncotiquement actives concentrées, avec éventuellement un diurétique (28).

◆ La maladie hémolytique du nouveau-né:

L'albumine est parfois utilisée pour améliorer le rendement d'une exsanguino-transfusion et minimiser le risque d'ictère nucléaire (33), (28).

Dans ce cas, l'albumine est utilisée pour son rôle de transporteur (détoxification).

III.4. Les immunoglobulines:

Les immunoglobulines sont des protéines du plasma ayant une activité anticorps (Ac).

Les immunoglobulines représentent 20% des protéines plasmatiques soit environ 12 à 15 g/l chez l'adulte (28).

Elles sont divisées en différentes classes (Ig G, Ig A, Ig M, Ig E, Ig D) et sous-classes (Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4, Ig A1, Ig A2). Chaque immunoglobuline a une structure variable caractéristique de l'Ag qu'elle reconnaît.

Les immunoglobulines thérapeutiques sont réparties en deux grandes classes:

- Ig polyvalentes dont la composition en Ac reflète celle de la population générale,
- Ig spécifiques ayant un titre élevé en Ac de spécificité déterminée.

III.4.1. Les immunoglobulines polyvalentes:

◆ Caractéristiques:

Elles se présentent sous deux formes (27):

- intra-musculaire: volumes de 2 ml, 4 ml, 5 ml et 10 ml contenant 16.5% d'Ig G,
- Intra-veineuse: volumes de 10 ml, 50ml et 100 ml contenant 5% d'Ig G.

◆ Indications:

→ Les immunoglobulines intra-musculaires sont indiquées (27):

- dans le traitement des déficits partiels de l'immunité humorale,
- en prévention de la rougeole et d'autres maladies infectieuses en l'absence d'Ig spécifiques chez les femmes enceintes et les patients immunodéprimés.

→ Les immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses sont utilisées (27):

- dans le traitement substitutif des déficits immunitaires en immunoglobulines,
- dans le traitement des infections graves résistantes aux antibiotiques (cas des septicémies graves à germes résistants aux antibiotiques),
- dans le traitement immunomodulateur des cytopénies immunologiques; en particulier au cours du purpura thrombopénique idiopathique où les Ig à forte dose sont susceptibles d'augmenter le nombre de plaquettes dans cette pathologie. Ce traitement sera particulièrement préconisé pour affronter des phases critiques chez des patients atteints de cette maladie: intervention chirurgicale, accouchement...(28).

III.4.2 Les immunoglobulines spécifiques:

Elles sont préparées à partir de pools de plasma riches en Ac recherchés (26). Ces Ig sont sélectionnées pour leur cible antigénique: elles répondent alors à des indications très précises de prévention ou d'atténuation d'un risque infectieux le plus souvent ou d'immunisation dans le cas des Ig anti D.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-Rhésus (Ig anti-D):

Utilisées en prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle ou post-transfusionnelle plaquettaire à l'Ag D.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B (Ig anti-HBs):

• Ig anti-HBs IV:

Utilisées: - en prévention de l'hépatite B après contamination accidentelle par transfusion de produits sanguins contaminés,

- en prévention de la réinfection du greffon par le virus de l'hépatite B lors de transplantation hépatique chez le patient porteur du virus (VHB).

• Ig anti-HBs IM:

Utilisées en prévention de l'hépatite B après contamination accidentelle (piqûre, blessure) pour les personnes exposées au contagion en cours de vaccination (ou non), contact sexuel avec un sujet ayant une hépatite aiguë B, nouveau-né de mère HBs positif.

La vaccination étant la protection la plus efficace, elle est fortement conseillée.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-cytomégalovirus (Ig anti-CMV):

Utilisées dans le traitement préventif ou curatif précoce des infections à cytomégalovirus chez les patients immunodéprimés.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-hépatites A (Ig anti-HA):

Utilisées en prévention de l'hépatite A en collectivité pour les sujets fragiles ou chez les voyageurs non immunisés se rendant en zone endémique.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-varicelle-zona:

Utilisées en prévention de la varicelle chez le sujet immunodéprimé, la femme enceinte non immunisée et le nouveau-né exposé.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-oreillons:

Utilisées: - en prévention des oreillons chez l'adolescent et l'adulte, en particulier la femme enceinte,

- en prévention des complications (méningées, ovariennes, testiculaires) en cas de maladie déclarée.

La vaccination est recommandée.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-rubéole:

Utilisées en prévention de la rubéole et de ses éventuelles conséquences embryonnaires chez la femme enceinte non immunisée.

La vaccination des femmes non immunisées, sous couverture contraceptive pendant 3 mois, est recommandée.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-tétanos:

Utilisées en prévention du tétanos devant toutes plaies suspectes chez les sujets non vaccinés ou n'ayant pas eu les rappels prescrits et dans le traitement du tétanos déclaré.

La vaccination est fortement conseillée, c'est la protection la plus efficace.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-coqueluche:

Utilisées en prévention et atténuation de la coqueluche et de ses complications.

La vaccination est fortement conseillée, c'est la protection la plus efficace.

◆ Immunoglobulines spécifiques anti-rabiques:

Utilisées en prévention de la rage après contact ou morsure par un animal suspect. La vaccination est entreprise simultanément dans un service spécialisé.

III.5. Les fractions coagulantes:

Il s'agit de fractions plasmatiques purifiées, contenant un ou quelques facteurs de l'hémostase.

Elles sont principalement utilisées dans le traitement des déficits constitutionnels en facteurs de l'hémostase; elles apportent sous forme concentrée le facteur déficitaire (28).

En raison du risque important de transmission des virus de l'hépatite et du sida chez les malades atteints d'hémophilie ou de maladie de Willebrand, la préparation des fractions coagulantes a été modifiée: comme nous l'avons vu précédemment, le traitement par chauffage dans un premier temps, puis par solvant détergent ensuite, a permis d'inactiver la plupart des virus en conservant un produit biologiquement actif (34).

III.5.1. Le concentré de facteur VIII:

◆ Caractéristiques (28):

Le facteur VIII de très haute pureté (SD) est présenté sous forme desséchée. Chaque flacon contient de 500 à 1000 unités de facteur VIII. Sa conservation se fait à 4°C pendant 2 ans. Il doit être injecté immédiatement après reconstitution.

◆ Indications:

Le concentré de facteur VIII est utilisé pour la prévention et le traitement des pathologies associées à l'hémophilie A (accidents mineurs de l'hémophilie, hémarthrose débutante, hémorragie plus importante, hématomes profonds, chirurgie majeure...)

III.5.2. Le concentré de facteur IX et le PPSB:

Le PPSB (facteurs II, VII, IX et X) a longtemps été utilisé dans le traitement substitutif des hémophiles B. Mais, depuis l'apparition de concentrés spécifiques de facteur IX (le concentré de facteur IX SD de très haute pureté), son utilisation dans cette indication a disparue (28).

Ce nouveau concentré présente l'avantage, par rapport aux PPSB, d'être dépourvu de facteurs vitamino K dépendants (II, VII, X et protéine C) et donc de ne pas entraîner de risque thrombogénique (28).

◆ Caractéristiques du concentré de facteur IX très haute pureté:

Il se présente sous forme lyophilisée à reconstituer avec 10 ou 20 ml d'eau distillée injectable. Les flacons contiennent 250, 500 ou 1000 UI de facteur IX.

◆ Caractéristiques du PPSB:

Composition (28): facteur II:C	30 à 40 UI/ml
facteur VII:C	10 à 20 UI/ml
facteur IX:C	25 à 30 UI/ml
facteur X:C	30 à 40 UI/ml
protéine C:Ag	35 à 40 UI/ml

Ce produit est conditionné en flacons de 250 ou 500 UI de facteur IX.

Il est maintenant réservé aux déficits combinés en plusieurs facteurs, notamment dans les accidents de surdosage aux anti-coagulants oraux (anti-vitamine K), ou aux déficits en facteur II ou X (28).

III.5.3. Le concentré de facteur Willebrand:

◆ Caractéristiques:

Il s'agit d'un concentré de haute pureté, inactivé par solvant détergent. Produit d'activité spécifique 5 à 10 UI/mg qui contient un pourcentage élevé de multimères de haut poids moléculaire du facteur Willebrand (28).

◆ Indications:

Ce concentré est indiqué pour le traitement des patients atteints de la maladie de Willebrand: il s'agit d'une affection caractérisée par un allongement du temps de saignement, une anomalie d'agrégation des plaquettes en présence de ristocétine due à un déficit en facteur plasmatique: le facteur Willebrand et souvent le facteur VIII.

III.5.4. Autres fractions coagulantes:

Les autres concentrés de protéines de la coagulation sont d'utilisation moins fréquente car répondant à des indications plus rares.

◆ Le fibrinogène:

Il est indiqué pour le traitement des rares afibrinogénémies congénitales, des hypofibrinogénémies et dans certaines situations de défibrination (28).

◆ Le concentré de complexe prothrombinique partiellement activé (CCPA):

Ce complexe prothrombinique regroupe les facteurs VII, IX, X et la protéine C) sous forme partiellement activé.

Le CCPA est destiné aux hémophiles A avec Ac anti-facteurs VIII.

◆ Le concentré de proconvertine (facteur VII):

Il est réservé au traitement des hémorragies des rares déficits constitutionnels en facteur VII.

◆ La colle biologique:

Il s'agit d'un concentré de facteurs de l'hémostase coagulables par la thrombine, réservé à des applications locales.

La colle biologique agit sur la formation du réseau de fibrine.

Les propriétés de ce produit sanguin sont les suivantes:

- pouvoir adhésif élevé,
- pouvoir hémostatique dû à la formation d'un véritable caillot de fibrine stabilisé par le facteur XIII,
- pouvoir cicatrisant lié au facteur XIII et à la fibronectine,
- pouvoir antiseptique.

Les indications de la colle biologique se situent dans des domaines très variés de la chirurgie (neurochirurgie, chirurgie cardio-vasculaire, abdominale, osseuse, dentaire..).

III.6. Les antiprotéases:

Leur utilisation thérapeutique, d'apparition récente, est actuellement en plein essor.

III.6.1. Concentré d'antithrombine III (ATIII)

L'ATIII humaine, α_2 glycoprotéine globulaire mono-catenaire a pour fonction principale d'inactiver la thrombine ainsi que d'autres enzymes de la coagulation (28). Ce concentré est indiqué dans les déficits héréditaires en ATIII et dans les déficits acquis qui surviennent notamment au cours des CIVD.

III.6.2. Concentré d'alpha 1 antitrypsine (AAT):

Ce produit est indiqué dans le traitement substitutif des patients atteints d'un déficit constitutionnel en AAT et qui développent un emphysème pulmonaire d'évolution progressive et fatale.

III.6.3. Concentré inhibiteur de la C1 estérase (C1-inh):

Les déficits en inhibiteurs de la C1 estérase sont responsables des crises d'œdèmes angioneurotiques héréditaires pouvant donner lieu à de redoutables œdèmes de la glotte (28).

Le traitement de ces déficits passe par l'utilisation de concentré de C1-inh:

- le traitement préventif est envisagé devant un facteur pouvant provoquer le déclenchement d'une crise: traumatisme, intervention chirurgicale, choc psychologique.

- le traitement curatif doit être entrepris d'urgence devant une crise grave, laryngée ou digestive.

Qualité et produits sanguins sont ainsi définis.

Avant de rentrer dans le vif du sujet ("audit de qualité sur le circuit de distribution des produits sanguins au CHU de Grenoble") il semble intéressant d'insister sur la nécessité d'appliquer la méthodologie de l'assurance de qualité en matière de transfusion sanguine, afin d'améliorer l'utilisation des produits sanguins stables et labiles et , d'une manière plus générale, la qualité de l'acte transfusionnel.

Dans ce but, un dysfonctionnement du système transfusionnel français et ses conséquences chez les personnes transfusées (essentiellement les hémophiles) est étudié dans le chapitre suivant.

PARTIE C - Le système transfusionnel français

I. APERCU DU CIRCUIT TRANSFUSIONNEL EN FRANCE:

L'organisation de la transfusion sanguine en France découle de la loi du 27 Juillet 1952 relative à l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de ses dérivés.

Le Docteur Aujaleu, Directeur Général de la Santé , est l'un des précurseurs de la législation de 1952 (16) ; cette législation est rapidement considérée comme un modèle par les grandes instances humanitaires internationales telles l'O.M.S., la Croix Rouge.

I.1. Les principes de la législation de 1952 :

Les structures transfusionnelles et leur fonctionnement sont régis par la loi du 27 Juillet 1952, dont les principes sont les suivants :

I.1.1. Le bénévolat et l'anonymat du don de sang (16):

Grâce à cette éthique transfusionnelle, le don du sang prend toute sa valeur: il s'agit d'un acte de solidarité.

I.1.2. La non commercialisation du sang et de ses dérivés :

Dans ce but il a été prévu que (22):

→ les ETS sont des établissements à but non lucratif, chargés par l'Etat d'une mission de service public et ayant à ce titre le monopole de prélèvements, de la préparation et de la cession des dérivés sanguins pour un territoire donné.

→ Les tarifs de cession des produits sanguins sont fixés par les pouvoirs publics et ne correspondent qu'aux frais de prélèvements, de conservation, de contrôle, de transformation, de cession.....

I.1.3. L'optimisation de l'utilisation du sang et de ses dérivés :

Les donateurs doivent recevoir l'assurance que le sang dont ils ont fait don sera utilisé dans les meilleures conditions possibles (16).

D'autre part, les CTS doivent contribuer aux recherches permettant d'améliorer l'efficacité et la sécurité de l'hémothérapie (16).

L'éthique du système transfusionnel français étant définie, essayons d'analyser son organisation et sa législation.

I.2. Organisation et législation du réseau transfusionnel:

La loi n°93-5 du 4 janvier 1993, relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, a apporté des modifications dans l'organigramme de la transfusion sanguine française.

Cependant, avant d'analyser cette nouvelle organisation, il est important de préciser la situation de la transfusion sanguine telle qu'elle l'était jusqu'à cette date.

I.2.1. Le système transfusionnel français avant l'adoption de la loi du 4 janvier 1993:

I.2.1.1. Représentation schématique:

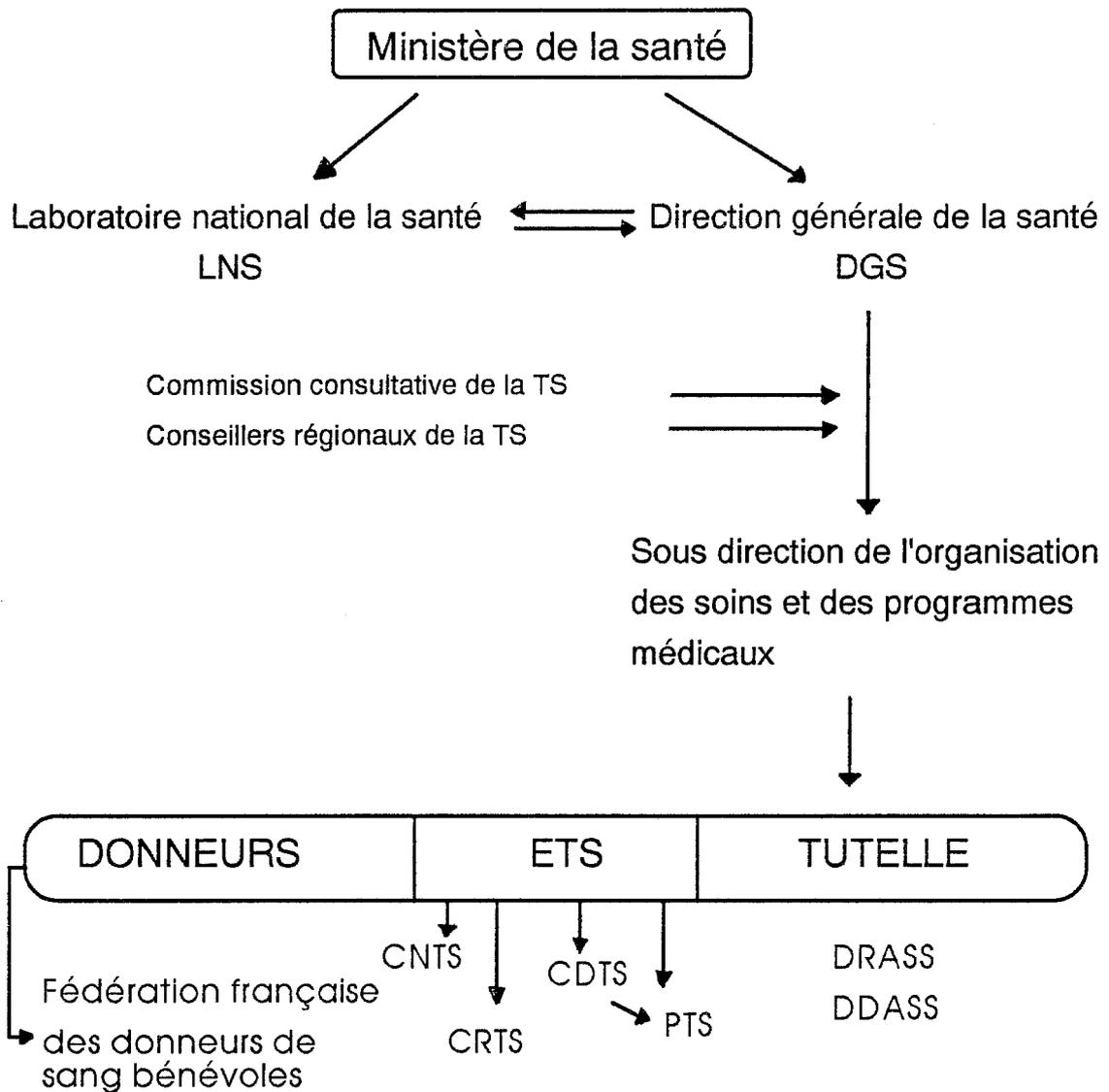


Figure 2: Organigramme de la transfusion française avant la loi du 4 janvier 1993

1.2.1.2. Les principaux organismes intervenant dans la Transfusion Sanguine

◇ Le Ministère de la Santé

Il est l'autorité de tutelle de tous les ETS, dont le CNTS. Le ministère est membre de droit du conseil d'administration du CNTS.

Il doit donner son agrément aux différents centres et à leurs directeurs respectifs.

Le ministère fixe par arrêtés les normes des produits sanguins et les prix de cession, ainsi que les remboursements par la sécurité sociale.

◇ La Direction Générale de la Santé

La DGS est une direction du ministère qui relève de l'autorité directe du ministre de la santé.

Elle représente l'organisme de tutelle des centres de transfusion.

Par la diffusion de circulaires, elle peut intervenir techniquement sur les CTS (17).

◇ Le Laboratoire National de la Santé:

Le LNS constitue l'une des directions techniques de l'administration centrale du Ministère de la Santé.

Le Directeur du LNS relève directement de l'autorité du Ministère (17).

Un arrêté du 29 février 1980 charge le LNS de l'enregistrement des protocoles de fabrication. Il est notamment responsable du contrôle national des produits sanguins humains.

Ainsi, le LNS est constitué d'un ensemble de contrôleurs nationaux, mais il n'a pas de mission d'inspection, sauf sur demande expresse de la DGS (17).

◇ La Commission Consultative de transfusion sanguine:

La CCTS est créée par arrêté du 19 juillet 1977, modifié le 15 mai 1984. Les membres de cette commission sont des représentants des établissements de transfusion, des médecins.

Le président est nommé par le Ministère de la Santé, sur proposition du Directeur Général de la Santé.

C'est un organe de conseil et de propositions ; le ministère prend souvent ses décisions après avis de cette commission consultative. (17)

◇ Les établissements de transfusion sanguine:

→ **Les CDTS** sont généralement implantés dans la ville chef lieu du département. Ils sont chargés de la collecte, du contrôle et de la distribution des unités de sang et produits sanguins.

Parfois, en fonction des besoins sanitaires et hospitaliers du département, les CDTS peuvent avoir sous leur contrôle des postes de transfusion sanguine (22).

→ **Les CRTS** sont généralement implantés dans une ville siège de CHRU.; Leur mission est identique à celle des CDTs. Certains ont une fonction supplémentaire : le fractionnement du plasma. Ces centres de fractionnement sont situés à Paris, Lille, Strasbourg, Montpellier, Lyon et Bordeaux (9).

Ainsi, ces centres de fractionnement purifient, à partir du plasma prélevé par les ETS, l'albumine, les immunoglobulines et les fractions coagulantes pour les redistribuer aux ETS en fonction de leurs besoins.

→ **Le CNTS:**

Il a été agréé par arrêté du 23 Janvier 1975 (22).

Il assure comme tous les autres CTS, les prélèvements, le contrôle et la distribution des produits sanguins. Il fait partie des sept centres spécialisés autorisés à fractionner le plasma. (il en est le plus important : il produit 40 % des dérivés) (17).

A côté de cette activité, il assure sur le plan national, un rôle de recherche et de formation (8) et sur un plan international, un rôle de coordination.

Depuis le 11 février 1982, le CNTS a également le monopole des importations de certains produits sanguins comme les fractions coagulantes destinées aux hémophiles (17).

Les ETS sont dirigés par un directeur nommé sur titres et travaux, entouré de collaborateurs, médecins, pharmaciens et scientifiques.

Le directeur est assisté d'un comité consultatif où siègent de droit le Directeur Départemental des Affaires Sanitaires et Sociales et le médecin Inspecteur Départemental de la Santé (22) ;

Ce comité pourra aider le directeur à régler différents problèmes scientifiques et budgétaires.

◇ Fédération Française des donneurs de sang bénévoles:

La FFDSB regroupe diverses associations de donneurs de sang dont les rôles sont multiples notamment au niveau de la propagande pour le don du sang et le recrutement de nouveaux donneurs. (tout ceci en relation avec les CTS).

Cette fédération est constituée de plusieurs structures situées à différents niveaux

- (7):
- Comités régionaux,
 - Unions départementales,

- Amicales locales,
- SNCF, Education Nationale, PTT.....

1.2.2. Le système transfusionnel français depuis la loi du 4 janvier 1993:

1.2.2.1. Représentation schématique:

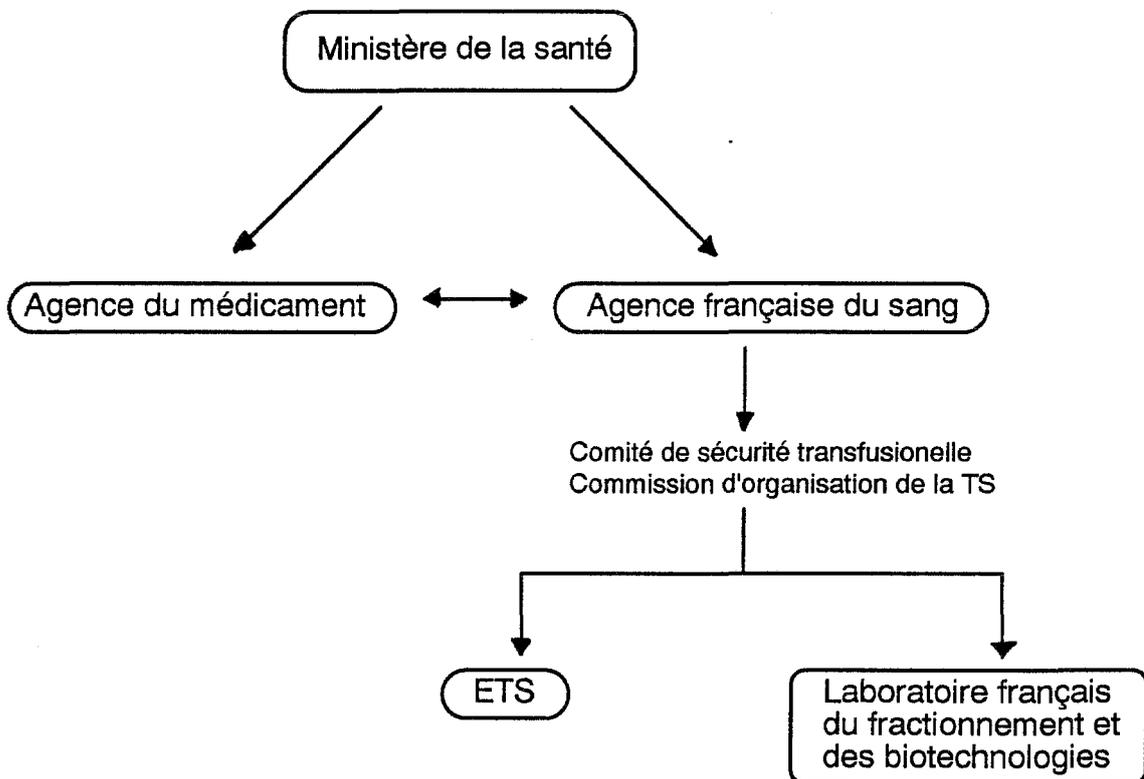


Figure 13 bis: le système transfusionnel français depuis la loi du 4 janvier 1993

1.2.2.2. Les principaux organismes intervenant dans la transfusion sanguine:

◇ L' Agence du médicament:

Il s'agit d'un établissement public de l'Etat créé en vue d'assurer la santé et la sécurité de la population et de contribuer au développement des activités industrielles et de recherche pharmaceutiques (Loi n°93-5).

◇ L' Agence française du sang:

Etablissement public de l'Etat placé sous tutelle du ministre chargé de la santé. Elle veille au respect des principes éthiques de la transfusion sanguine et donne des avis aux autorités compétentes de l'Etat, notamment en ce qui concerne la distribution et l'utilisation des produits sanguins (Loi n°93-5).

◇ Le comité de sécurité transfusionnel:

Institué auprès du ministre chargé de la santé, ce comité s'intéresse à toutes les questions relatives à la sécurité transfusionnelle; il se doit de prévenir le ministre chargé de la santé en cas d'anomalies.

◇ La commission d'organisation de la transfusion sanguine:

Cette commission élabore les schémas d'organisation de la transfusion sanguine.

◇ Les établissements de transfusion sanguine:

Ils exercent une mission de santé publique.

Leurs fonctions se situent à différents niveaux:

- la collecte du sang,
- la préparation et la distribution des produits sanguins labiles,
- la distribution des médicaments dérivés du sang,
- toute activité liée à la transfusion sanguine, au conseil et au suivi des actes de transfusion.

◇ Le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies:

Seul ce groupement d'intérêt public peut préparer les médicaments dérivés du sang (produits sanguins stables) à partir du sang ou de ces composants collectés par les ETS.

Pour ces médicaments une autorisation de mise sur le marché est attribuée.

II. UN EXEMPLE DE DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTEME TRANSFUSIONNEL

Le 22 Juin 1992, la 16^{ème} chambre correctionnelle du Tribunal de Grande Instance de Paris ouvre la première audience du procès des principaux responsables de la transfusion sanguine.

"L'affaire du sang contaminé"..... des médecins , des hémophiles, des spécialistes de la transfusion vont débattre pendant plus d'un mois (du 22 Juin au 5 Août 1992) pour que toute la vérité soit faite dans cette affaire d'intérêt général, vu qu'elle traite de la santé publique.

Avant d'analyser la chronologie des événements ayant conduit à ce procès, il convient de faire quelques rappels sur l'hémophilie.

II.1. L'hémophilie:

II.1.1. Définition de l'hémophilie :

L'hémophilie est connue des médecins depuis des temps très anciens. La description précise de la maladie est due à Otto en 1803 et à Nasse en 1820. Le terme d'hémophilie a été proposé par Schönlein en 1839 pour désigner cette maladie héréditaire transmise sur le mode récessif lié au sexe (24).

En 1952, deux types d'hémophilie ont été distingués : l'hémophilie A et B (12); toutes deux sont dues à l'absence ou au défaut qualitatif d'une protéine de la coagulation:

- déficit en facteur VIII : C pour l'hémophilie A,
- déficit en facteur IX pour l'hémophilie B.

Le facteur anti-hémophilique A (facteur VIII : C) est une protéine de PM 260000 intervenant dans la voie intrinsèque de la coagulation (cf Annexe 1).

Le facteur anti-hémophilique B (facteur IX) est une protéine de PM 55 000 synthétisée par le foie en présence de vitamine K.

Ces deux protéines sont des molécules comprenant des déterminants antigéniques susceptibles d'induire la formation d'Ac spécifiques (19).

L'hémophilie est une maladie rare: environ 5000 hémophiles en France (1 pour 10 000 habitants). L'hémophilie A représente 80 à 85 % des cas, l'hémophilie B 15 à 20 % (19).

Dans les deux types d'hémophilie, on distingue des formes sévères (où le facteur anti-hémophilique est indosable) et des formes modérées (où le facteur anti-hémophilique est dosable: entre 2 et 3 %) (12).

L'hémophilie A comme l'hémophilie B sont des maladies génétiques. Elles se transmettent selon un mode récessif lié au sexe. Le gène anormal est situé sur le chromosome X.

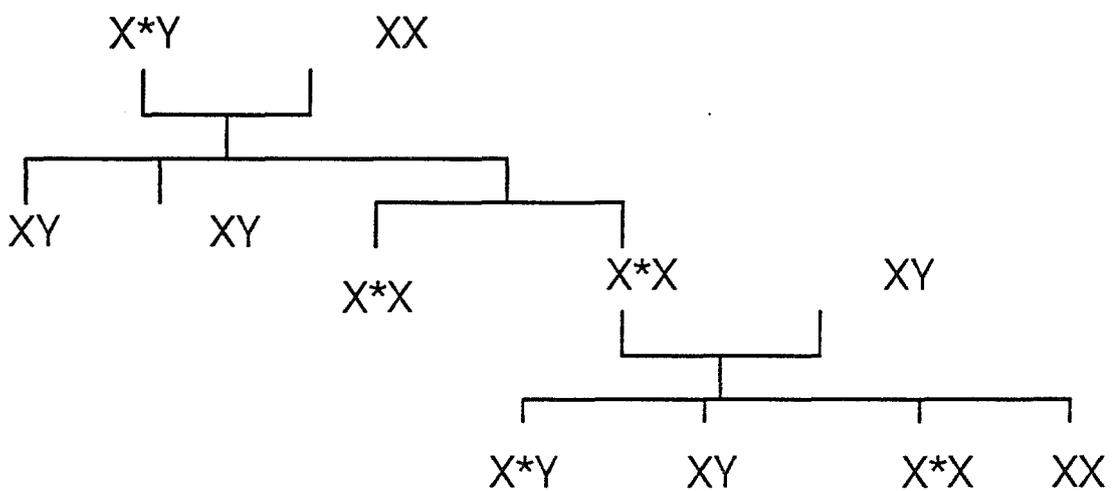


Figure 14: transmission héréditaire de la maladie

Légende: X*: chromosome porteur du gène anormal

II.1.2. Les manifestations cliniques et les signes biologiques :

◆ Les signes cliniques de ces deux maladies (hémophilie A et B) sont très similaires et seront donc étudiés ensemble. Ils dépendent du taux sanguin de la protéine de coagulation mais également de l'individu.

La manifestation clinique principale de l'hémophilie est l'accident hémorragique: l'hémorragie consécutive à une plaie, à une extraction dentaire, à un geste opératoire, les hémorragies viscérales, et les hématuries souvent spontanées et récidivantes, à l'origine de coliques néphrétiques (12).

Les autres accidents hémorragiques caractéristiques pouvant survenir chez les hémophiles sont les hématomes et les hémarthrose.

◆ Un bilan de l'hémostase permet de confirmer le diagnostic de l'hémophilie(19) :

- Temps de saignement normal : pas d'anomalies de l'hémostase I,
- Temps de Quick normal : pas d'anomalies de la voie extrinsèque de la coagulation,
- Temps de Céphaline activé : augmenté,
- Numération des plaquettes : normale,
- Fibrinogène : normal,
- Temps de coagulation : augmenté voir normal.

Ce diagnostic sera affirmé par le dosage des facteurs VIII et IX :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- hémophilie sévère : facteurs anti-hémophiliques < 1 %- hémophilie modérée : 1 % < facteurs anti-hémophiliques < 5 %- hémophilie mineure : 5 % < facteurs anti-hémophiliques < 25 % |
|---|

Intensité	Taux de facteurs VIII et IX (U/dl)	Tableau clinique	Tests d'exploration de la coagulation			
			Hémostase	Temps de coagulation	Consommation de prothrombine	Temps de céphaline
Sévère	0 - 2	hémarthrose et hémorragies spontanées sévères et fréquentes; Invalidité fréquente	Normale	Allongé	Anormale	Allongé
Modérée	2 - 5	hémorragies et hémarthroses spontanées peu fréquentes; Invalidité rare Hémorragies graves à partir de plaies anodines.	Normale	Normal	Variable	Allongé
Discrète	5 - 25	Hémorragies et hémarthroses spontanées rares; hémorragies graves post-traumatiques et post-opératoire	Normale	Normal	Normale	Variable
"Sub-hémophile"	25 - 50	Hémorragies modérées après traumatisme grave ou intervention chirurgicale; diagnostic souvent non porté	Normale	Normal	Normale	Habituellement Normal

Tableau 1 : Résumé des manifestations cliniques et résultats biologiques dans l'hémophilie A et B.

II.1.3. Traitement:

II.1.3.1. Evolution dans le traitement de l'hémophilie:

Le traitement de l'hémophilie a connu une évolution importante au cours du temps, permettant d'améliorer la qualité de vie des hémophiles:

→ Le premier traitement consistait en une transfusion de sang total ; mais ce traitement est apparu rapidement insuffisant : les 300 centicubes de plasma offerts par un donneur lors d'une transfusion n'apportent en effet que le sixième de la quantité nécessaire à stopper une hémorragie chez l'adulte (8). De même, cet important afflux de sang chez l'hémophile provoque un état d'hypervolémie.

→ Au début des années 60, grâce à deux grandes découvertes, la transfusion de sang total va disparaître au profit d'un traitement révolutionnaire pour lequel la transfusion française jouera un rôle mondial de précurseur:

- Le Docteur Emile Remigy de Nancy, découvre que le facteur VIII précipite à froid . Ainsi après congélation du plasma, le sédiment est recueilli ; une préparation 5 fois plus riche en facteurs anti-hémophiliques est ainsi obtenue (8). Cette découverte a permis de produire les premiers cryoprécipités de facteur VIII.

- Le Docteur J.P Soulier met au point, en 1959, une nouvelle fraction coagulante: le PPSB (facteurs II, VII, IX, X et la protéine C) (24 bis).

Ainsi, entre 1961 et 1970, les fractions plasmatiques (cryoprécipités de facteur VIII et PPSB) remplacent de façon définitive les premiers traitements de l'hémophilie, à savoir les transfusions de sang frais puis de plasma total conservé.

Les hémophiles disposent donc à cette époque des fractions coagulantes suivantes:

- ⇒ Les hémophiles A, utilisent des cryoprécipités de facteur VIII; rapidement, ces cryoprécipités sont lyophilisés, ce qui facilite leur conservation.

Cette poudre est conditionnée dans des flacons de 200 centicubes contenant 100 milligrammes de préparation.

Bien que ce type de conditionnement soit moins pratique que celui dont bénéficient les hémophiles B, le cryoprécipité lyophilisé va permettre de soigner les hémophiles A bien plus facilement.

→ Les hémophiles B disposent, quant à eux, du PPSB, concentré de 4 facteurs de coagulation qui contient 25 unités de facteurs IX au milligramme.

Cette poudre de PPSB est conditionnée dans des petits flacons de 20 à 30 millilitres. Ce type de conditionnement est très apprécié des hémophiles du fait de son faible encombrement.

Au début des années 70, la vie sociale des hémophiles connaît un progrès important: l'utilisation facile des produits lyophilisés permet de traiter l'accident hémorragique de façon très précoce . Les hémophiles peuvent se soigner chez eux à domicile, sans être obligés de se rendre à l'hôpital. Ils deviennent autonomes.

Mais bientôt, les cryoprécipités de facteur VIII vont être boudés par les hémophiles A au profit des concentrés de facteur VIII, aisément transportables et administrés beaucoup plus rapidement (12) .

Ces concentrés de facteurs VIII sont déjà commercialisés par des firmes étrangères; ils proviennent du traitement industriel du plasma de plusieurs milliers de donneurs de sang.

Ainsi à partir des années 80, les concentrés de facteur VIII, d'utilisation infiniment plus aisée pour le patient, vont être réclamés en quantité importante par les hémophiles.

En France, les centres de transfusion produisent le PPSB en quantité suffisante pour traiter l'ensemble des hémophiles B ; par contre l'approvisionnement en facteur VIII est insuffisant pour répondre à la demande sans cesse grandissante des hémophiles; Ainsi, des concentrés de facteur VIII seront importés (en 1978 : importation de 3,5 millions d'unités) .

A partir du mois d'octobre 1985, les hémophiles sont traités par des concentrés chauffés.

Enfin, en 1987, les laboratoires proposent aux hémophiles des nouveaux concentrés de très haute pureté, traités aux solvants détergents.

Ces concentrés suppriment les risques de transmission du virus du SIDA, mais également celui de l'hépatite non A - non B.

II.1.3.2. Le traitement proprement dit:

◇ Le traitement substitutif:

L'hémophilie, comme nous l'avons vue précédemment, est caractérisée par l'absence ou la diminution d'une glycoprotéine (facteur VIII pour l'hémophilie A, facteur IX pour l'hémophilie B) intervenant dans la physiologie de l'hémostase au niveau de la voie endogène.

Le traitement général est donc un traitement substitutif par le facteur anti-hémophilique manquant (19).

→ Pour l'hémophilie A :

Les produits anti-hémophiliques utilisés sont :

• Concentrés de facteurs VIII SD :

1 ml = 25 unités

poudre lyophilisée à reconstituer selon le mode d'emploi

• Concentrés de facteurs VIII de très haute pureté :

1 ml = 25 unités ou 1 ml = 50 unités

Flocons de 10 et 20 ml

Posologie: 20 UI / Kg à renouveler toutes les 8 heures si nécessaire

Vitesse de perfusion : 2 à 3 ml / Unité

→ Pour l'hémophilie B:

Les produits anti-hémophiliques utilisés sont:

Facteurs IX de haute pureté

flacons de 20 ml

1 ml = 25 unités

Posologie : 20 UI/kg à renouveler toutes les 12 heures si nécessaire

Vitesse de perfusion : 1 à 3 ml / minute

◇ Autres traitements:

A côté de ce traitement substitutif, un traitement local à l'aide d'hémostatiques locaux peut être utile lors de petites blessures.

Ces hémostatiques locaux sont conçus pour être appliqués directement sur les plaies; leur action est fondée soit sur la contracture des vaisseaux sanguins (Adrénaline), soit sur une coagulation rapide à l'endroit de la blessure (la thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine), soit sur une fermeture artificielle de la plaie (21).

Le traitement des hématomes et hémarthroses nécessitent, parallèlement à la substitution du facteur manquant, une immobilisation et d'une rééducation.

Enfin, des antalgiques peuvent être utilisés pour soulager la douleur qui est l'un des principaux symptômes dont se plaignent beaucoup d'hémophiles.

II.2. Recit chronologique des événements ayant conduit au "procès du sang contaminé":

Le 23 Octobre 1992, la 16^{ème} chambre correctionnelle condamne le Docteur Garetta à 4 ans d'emprisonnement et 500 000 F d'amendes, le Docteur Allain à 4 ans d'emprisonnement dont 2 ans avec sursis et le Professeur Roux à 4 ans d'emprisonnement avec sursis.

Quels sont les événements qui ont conduit le tribunal de Paris à proclamer cette sentence le 23 Octobre 1992 ?

Quelles ont été les erreurs commises ?

Les connaissances scientifiques de l'époque étaient-elles suffisantes pour éviter la tragédie qui a conduit à la mort de plusieurs centaines d'hémophiles ?

Pour tenter de répondre à toutes ces questions, analysons l'enchaînement des événements de l'époque .

Dans un premier temps, la découverte de la maladie du Sida et de sa transmission par voie sanguine, ainsi que le risque encouru par les hémophiles seront étudiés.

Enfin, nous analyserons les mesures prises par les responsables de la transfusion sanguine pour lutter contre la contamination des hémophiles.

II.2.1. La découverte du SIDA et de sa transmission par voie sanguine; évaluation du risque encouru par les hémophiles:

En Juin 1981, le Centre de contrôle des maladies (CDC) d'Atlanta signale l'existence d'un syndrome inconnu dont sont victimes des homosexuels de Californie ; il s'agit de pneumonie due à un *Pneumocystis carinii*, parasite habituellement peu agressif chez l'homme, sauf en cas de déficience grave du système immunitaire. Cette information est publiée dans une revue hebdomadaire "Morbidity and Mortality Weekly Report" le 5 Juin 1981 (17).

Parallèlement, des médecins de New York notent l'apparition de sarcomes de Kaposi chez leurs patients homosexuels ; ce type de cancer cutané touche habituellement les hommes âgés et reste bénin. Mais dans le cas présent, la maladie touche des hommes jeunes et se manifeste sous une forme sévère. (8)

Jusqu'à *la fin de l'année 1981*, le nombre de cas analogues signalés augmente: au sarcome de Kaposi, s'ajoute d'autres infections : la pneumocystose, le parasite de la toxoplasmose, le virus de l'herpès frappent dorénavant la population des homosexuels.

Fin 1981, 200 cas sont signalés aux Etats-Unis. (8).

Ce syndrome ne se limite pas aux homosexuels : bientôt les toxicomanes et les Haïtiens sont également touchés.

Il semblerait que cette "nouvelle" maladie soit liée à une déficience du système immunitaire.

Ainsi, *en 1982*, un groupe de scientifique décide de désigner la maladie par le nom de AIDS, qui deviendra en France : SIDA : syndrome d'immunodéficiência acquise.

En Janvier 1982, le premier cas d'infection chez un hémophile est rapporté par l'Agence épidémiologique fédérale des Etats-Unis.

Les informations se succèdent ; ainsi en *juillet 1982* les Etats-Unis notent 3 cas de Sida chez des hémophiles hétérosexuels traités par le concentré de facteur VIII (18). Cette information est diffusée en France dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire du ministère de la Santé fin 1982 (n° 37) (17).

Dès lors, la possibilité d'une transmission du virus du SIDA par voie sanguine est envisagée.

Cette éventualité s'est vue renforcée par la publication du cas du nourrisson américain décédé à l'âge de 2 ans avec un tableau clinique correspondant à celui du SIDA ; ce nourrisson avait été transfusé à la naissance et l'un des donneurs de concentré de plaquettes est mort du Sida (18).

En juin 1982, un groupe de travail sur le SIDA est constitué à Paris ; il est composé de médecins hospitaliers et de représentants du Ministère de la Santé. Ce groupe de travail est dirigé par le Professeur Montagnier, virologue de l'Institut Pasteur (17), et le Docteur Rozenbaum.

Les études statistiques de l'époque (1982) donnent les résultats suivants (8).

- aux Etats-Unis, parmi les 750 Américains atteints, 8 sont hémophiles,
- en France, une trentaine de cas sont recensés, dont 28 à Paris.

L'année 1983 va s'avérer être une année importante en matière de connaissance sur le SIDA :

Le 13 Janvier 1983, le New England Journal of Médecine publie un article de Jone Desforges ; cette article insiste sur le fait que le risque de contamination des hémophiles est accru si ceux-ci utilisent des concentrés préparés à partir de 2000 à 5000 donneurs (12).

Le 29 Janvier 1983, la revue "The Lancet" décrit la contamination de deux hémophiles par le virus du SIDA (24).

En février 1983, le Professeur Montagnier découvre le virus LAV qui s'avère être l'agent causal du SIDA.

En ce début d'année 1983, le Professeur Montagnier a conscience que la transmission de cette affection peut s'effectuer par voie sanguine.

D'ailleurs, *le 4 Mars 1983*, la revue "MMWR" précise clairement que les transfusions de sang peuvent transmettre le SIDA.

En Mai 1983, le Professeur Gallo aux Etats-Unis identifie le rétrovirus HTLV III comme germe du SIDA.

(Remarque : En 1986, la communauté scientifique internationale retiendra le terme de HIV (Human Immuno Déficience Virus) pour définir l'agent causal du SIDA.

Le 11 Mai 1983, le Docteur Chippaux, directeur départemental de contrôle des vaccins et des produits dérivés du sang au LNS avise le Docteur Netter et le Professeur Roux du risque potentiel lié à l'administration de certains produits dérivés du sang aux hémophiles (17).

En Juin 1983, le virus du SIDA est isolé chez deux hémophiles français (17).

Le 9 juin 1983, trois docteurs du CNTS (les docteurs Bahman Habibi, Jean-Pierre Allain, Anne-Marie Courroucé) présentent à la commission consultative de la transfusion sanguine un rapport sur "la transfusion sanguine et le SIDA"(12).

L'étude menée par les trois médecins du CNTS a permis de montrer que les victimes de la maladie se trouvent essentiellement parmi les hémophiles multiperfusés ;

Une information majeure ressort de ce rapport : sur 2300 hémophiles français, 6 présentent les signes suspects du SIDA ; Parmi ces 6 cas suspects, certains malades ont été traités par des produits étrangers, mais trois d'entre eux ont reçu exclusivement des concentrés nationaux (17), (8).

En septembre 1983, débute une étude menée par le Docteur Allain, sur l'immunité et l'état virologique de 405 patients atteints d'hémophilie. Cette étude se poursuivra jusqu'à fin mars 1984 (3). Les résultats de l'enquête seront publiés en 1985.

Le but de cette enquête est double :

→ déterminer si le SIDA est bien dû à un agent infectieux présent dans le sang.

→ comparer les traitements des sujets examinés (347 hémophiles A et 58 hémophiles B) pour savoir si seuls les produits étrangers transmettent le SIDA ou si le plasma français est aussi contaminé.

Résultats de l'étude du Docteur Allain :

Sur les 405 hémophiles, le taux de séropositivité est de 45 %.

Cette étude a montré que 47 % des hémophiles français étaient en 1983-1984 porteurs d'un marqueur LAV et que les produits français étaient infectants pour 37 % des sujets recevant du facteur VIII ou du PPSB.

Durant cette année 1983, une autre étude est capitale : celle coordonnée par Christine Rouzioux, virologue de l'hôpital Claude Bernard (31) ; L'enquête porte sur 245 hémophiles répartis en 3 groupes :

- Le groupe I est constitué de 128 patients atteints d'hémophilie A (105) et d'hémophilie B (23).

Les personnes de ce groupe sont atteintes d'hémophilie sévère et sont souvent perfusées.

- Le groupe II est constitué de 58 patients (49 hémophiles A, 9 hémophiles B), qui, moins gravement touchés, utilisent des facteurs coagulants ponctuellement. Les patients de ces 2 groupes sont traités par des facteurs VIII d'origine française et étrangère pour les hémophiles A, par des facteurs IX préparés exclusivement à partir de plasma français pour les hémophiles B.

- Le 3^{ème} groupe est constitué de 59 hémophiles A Belges qui utilisent pour se soigner uniquement des cryocongelés ou des lyophilisés préparés à partir d'un petit nombre de donneurs.

Les résultats de cette étude seront publiés un an plus tard (31) :

Ils montreront que les patients des groupes I et II sont largement infectés :

- 61,7 % pour le groupe I,
- 10,3 % pour le groupe II.

Par contre, chez les hémophiles Belges, utilisant exclusivement cryocongelés ou lyophilisés, le pourcentage de séropositivité est faible : 0,3 %.

Les résultats de ces 2 études sont capitales : il ressort en effet que les hémophiles A comme les hémophiles B sont contaminés par le virus du SIDA et ceci qu'ils aient été traités par des concentrés français ou venant de firmes étrangères.

A l'automne 1983, l'organisation mondiale de la santé recense 267 cas de SIDA dans 15 pays européens. La France vient au premier rang (17).

Ainsi, en cette *fin d'année 1983*, Paris a pris le titre de capitale européenne du SIDA; la gravité de la maladie est maintenant établie ; sa transmission par les produits sanguins n'est plus ignorée.

Par conséquent, le fait que les hémophiles soient exposés au sida paraît évident. Cependant, une volonté de "ne pas tout dire" apparaît ; cette réticence est d'ailleurs soulignée par le rapport de l'IGAS (chargé de retracer la chronologie des faits) qui précise: "des réponses rassurantes sont apportées (...) qui entraînent l'adhésion collective d'une communauté confiante, très soudée et très solidaire : celle des hémophiles". (17).

C'est dans le courant de *l'année 1984* que sera établie de manière incontestable la dangerosité des produits sanguins distribués en France, qu'ils soient importés ou fabriqués par le CNTS.

Le 13 Mars 1984, lors de la journée de coordination scientifique organisée au sein du CNTS, les résultats d'une enquête menée par Anne-Marie Couroucé, biologiste au CNTS, montrent que les hémophiles parisiens sont touchés par l'épidémie (8):

"Les anticorps anti LAV ont été recherchés chez 133 hémophiles, une forte incidence a été observée".

En Mars 1984 toujours, les premiers résultats des 2 études précitées (celle du Docteur Allain et celle de Christine Rouzioux) sont publiées (31) ; (3).

Il apparaît clair maintenant que toute transfusion, toute utilisation de produits sanguins comportent un risque patent.

Certains médecins, qui jusqu'à présent estimaient les produits français plus sûrs, prennent conscience du risque majeur encouru par les hémophiles.

En Juillet 1984, décède le premier hémophile sidéen en France ; il s'agit d'un adolescent âgé de 15 ans (17).

En Octobre 1984, le bulletin épidémiologique hebdomadaire édité par le Ministère de la Santé (BEH, N° 41), analyse la situation en France au 15 Octobre 1984 et souligne l'apparition de cas de SIDA liés à la transfusion de sang ou de produits dérivés, et notamment (17)

- 3 cas chez des patients transfusés n'ayant pas de facteurs de risques connus,
- 2 cas chez des hémophiles recevant des facteurs de coagulation.

Cette même revue (BEH, n° 61) fait le point sur la situation en France *fin 1984* : l'augmentation des cas de SIDA est de 4 par semaine et est de 100 % par rapport à 1983 (17).

La CDC aux Etats-Unis enregistre, elle, plus de 130 sidas directement liés aux transfusion, dont 42 chez les hémophiles (8).

En cette fin d'année 1984, les épidémiologistes ne cachent pas leur inquiétude, James Curran, le patron du CDC parle "de catastrophe mondiale".

La surveillance clinique des premiers malades de Californie permet de tirer deux conclusions:

- chez les patients atteints du SIDA la mortalité approche de 100 % (8)
- le pourcentage de séropositifs évoluant vers le SIDA est maintenant de 10 % (8), (ce pourcentage n'est relatif qu'à une durée limitée d'observation).

Le 22 Décembre 1984, un éditorial du Lancet expose clairement des données du problème : "les Ac sécrétés par le sujet séropositif pour lutter contre le virus ne semblent pas jouer leur rôle protecteur" (8).

Le 10 Janvier 1985, le Docteur François Pinon, directeur du CTS de l'hôpital Cochin transmet à la DGS les résultats préliminaires d'une enquête en cours : "la possibilité de transmission par transfusion sanguine est certaine (.....) les résultats préliminaires permettent d'avancer que l'on trouverait des Ac anti LAV chez 5⁰/₁₀₀ des donneurs de sang parisien " (8)

Le 12 Mars 1985, le Docteur Brunet attire l'attention du Docteur Roux , directeur général de la santé, sur les résultats de cette enquête .

Il précise bien que, si les résultats obtenus dans l'enquête du Docteur François Pinon sont représentatifs de la situation parisienne, il est probable que tous les

produits sanguins préparés à partir de pools de donneurs parisiens soient contaminés".

Le 3 Juin 1985, le Docteur Garetta avertit le Docteur R. Netter par courrier que "la probabilité de ne pas avoir de lots contaminés est malheureusement très faible ($4,5 \times 10^{-5}$ dans le cas d'une fréquence de 2 pour mille donneurs anti- LAV positifs et pour les lots regroupant les plasmas de 5000 donneurs) (8).

A la fin de l'année 1985, 2000 cas de SIDA sont répertoriés dans le monde, dont 15172 aux Etats-Unis et 1573 en Europe (dont 450 en France toujours en tête des pays européens) (13), (4).

Aux Etats-Unis, la transfusion sanguine serait responsable de 2,58 % des 15172 cas de SIDA. Parmi ces 2,58 %, 126 malades sont des hémophiles recevant des concentrés de facteur de coagulation, 266 malades sont des transfusés proprement dits (18).

En Europe, la transfusion sanguine serait responsable de 5,6 % des 1573 cas de SIDA déclarés (11). Ces 5,6 % de cas sont constitués de 53 hémophiles et de 35 transfusés (personnes ayant reçu des produits labiles).

Le taux de contamination des hémophiles est variable d'un pays à l'autre : 70 % des hémophiles américains sont contaminés, 33 % des Anglais, 50 % des Allemands, 48 % des Français, 7 % des Belges (13), (4).

Ainsi, dès le *début de l'année 1985*, "toutes les incertitudes sont levées" (rapport IGAS).

Les responsables de la transfusion sanguine en France ont pris conscience de la gravité de la maladie et de la nécessité de la prévention.

II.2.2. Actions entreprises par les responsables de la transfusion pour lutter contre la contamination des hémophiles.

II.2.2.1. Relations entre le réseau transfusionnel et les hémophiles au début des années 1980 :

Avant d'analyser les actions correctives envisagées pour lutter contre la contamination grandissante des hémophiles, il est important de rappeler brièvement quelle était la situation transfusionnelle en France au début des années 1980 :

D'un côté, il y a l'enthousiasme des hémophiles pour les concentrés de facteurs anti-hémophiliques : ce type de traitement est beaucoup moins contraignant et il leur permet (aux hémophiles) d'avoir une certaine autonomie.

Parallèlement, une nouvelle idée se dessine : les concentrés permettant des injections faciles et supportables, les hémophiles les utilisent à titre curatif mais également à titre préventif ; grâce à ce nouveau traitement, les hémophiles peuvent limiter, éviter et prévenir les hémorragies.

Ainsi, les hémophiles ont tendance à "bouder" les autres préparations anti-hémophiliques telles que les cryocongelés ou les lyophilisés et ils réclament avec acharnement des concentrés.

De l'autre côté, le système transfusionnel se heurte à quelques difficultés : la production de PPSB ne pose pas de problèmes de travail, par contre l'approvisionnement national en concentré de facteurs VIII est très limité.

Par conséquent, il est très difficile de répondre aux besoins et à la demande grandissante des 4000 hémophiles A.

Ainsi, le réseau transfusionnel français (qui n'a pas les mêmes moyens que les firmes commerciales étrangères) préconise l'utilisation des lyophilisés.

Mais la détermination importante de l'AFH finit pas porter ses fruits : la production nationale de concentrés augmente considérablement et les firmes étrangères exportent de plus en plus de concentrés en France (en 1982, plus de 14 millions d'unités proviennent des firmes commerciales étrangères (8)).

Au début de l'année 1982, un seul centre en France est responsable de l'importation. Il s'agit du CNTS qui est chargé du contrôle et du suivi commercial de la distribution.

Le Ministère, quant à lui, supporte de moins en moins les importations anarchiques et désire tendre vers l'autosuffisance nationale. Cette volonté encourage la production nationale de concentrés.

II.2.2.2. Mesures prises pour enrayer la contamination:

Pour éviter ou limiter la contamination des hémophiles, un ensemble d'actions correctives va être envisagé entre 1983 et 1985.

Ces actions correctives se situent à 3 niveaux : elles consistent:

- en une diminution de la consommation des concentrés (facteurs VIII ou IX) d'une part,
- en la mise en place d'un test de dépistage systématique de la séropositivité éventuelle des donneurs de sang d'autre part,
- et enfin en une inactivation virale des produits sanguins.

◆. Une diminution de la consommation des concentrés :

Dès que la possibilité de contamination virale des produits sanguins fut évoquée, un certain nombre de scientifiques était partisan de diminuer l'entrain des hémophiles pour les concentrés et préconisait un retour aux cryoprécipités .

Ainsi, Jone Desforges dans un article daté du 13 Janvier 1983 souligne : "Le fait que les hémophiles soient exposés au SIDA est devenu évident ; l'avantage du cryocongelé est que le bénéficiaire ne reçoit le sang que d'un seul donneur (...). Le programme d'autoperfusion à domicile doit être révisé" (17).

Le professeur Jean-Pierre Soulier, toujours en 1983, insiste sur l'intérêt des hémophiles d'utiliser des cryocongelés et d'éviter les concentrés.

Il conseille également d'arrêter le traitement préventif "sans revenir en arrière, je conseille un recul de 2 ans" (8).

Cette limitation de la consommation des concentrés fut également envisagée dès le mois de Mai 1983 par le Docteur Netter et le Professeur Roux (17).

Mais, malheureusement ces recommandations ne seront pas écoutées. L'ardeur des hémophiles est difficile à restreindre : ils ne souhaitent pas que soit

remise en cause la thérapeutique mise en place qui leur assure une vie "quasi-normale".

Ainsi l'attitude adoptée par l'AFH fut-elle complètement opposée à celle préconisée par certains spécialistes.

Le CNTS, quant à lui, ne semble pas non plus aller dans le sens de la modération : afin de tendre vers l'auto-suffisance, il augmente la production de concentrés pour devenir le plus important fabriquant français de ces produits.

◆ Tests de dépistage des prélèvements sanguins:

Avant la découverte même du virus, les contrôles des dons du sang en France ont été effectués par l'interrogatoire des donneurs.

A ce titre, le 20 Juin 1983, dans une circulaire adressée aux centres de transfusion, le directeur général de la santé, Jacques Roux demande que "les donneurs à risque soient écartés lors des collectes de sang ". (8)

Cette circulaire sera peu appliquée.

Le 17 Août 1983, le professeur Montagnier de l'institut Pasteur demande au Ministère les crédits nécessaires à la construction d'un laboratoire de sécurité pour la manipulation du virus et à la mise au point du réactif de diagnostic et de prévention du SIDA (17).

L'accord du Ministère pour un tel projet sera donné 5 mois plus tard ; le laboratoire sera fonctionnel qu'en Juin 1984. (24).

Le 11 Février 1985, le test de dépistage Abbott (Etats-Unis) est déposé au LNS pour enregistrement. Le 28 Février 1985, dépôt au LNS du test français : Elavia (12), (24).

L'agrément de ces tests est donné le 21 Juin pour le test français et le 24 Juillet 1985 pour le test Américain 1985, puis leur diffusion est généralisée le 1er Août 1985.

Une question essentielle se pose alors devant la nécessité urgente d'un tel dépistage, pourquoi le délai entre le dépôt et l'agrément des tests est-il si grand ?

Le retard initial dans l'enregistrement de ces tests semble se justifier d'une part, par le dépôt d'un dossier incomplet (Rapport IGAS) et d'autre part, par le fait que les tests signalaient encore trop de faux séropositifs.

Il est cependant incontestable que des intérêts économiques importants étaient en jeu pour l'Institut Pasteur (propriétaire du brevet Elavia) qui risquait d'être totalement supplanté sur le marché français en cas d'enregistrement préalable du test Abbott (17).

Le 23 Juillet 1985, un arrêté ministériel prévoit qu'à compter du 1er Août 1985, le test de dépistage du SIDA sera obligatoire sur chaque prélèvement de sang.

◆. L'inactivation virale des produits sanguins:

Avant même l'apparition de l'infection à VIH et du SIDA, différentes techniques ont été utilisées pour tenter d'éliminer les virus du sang ; Parmi les méthodes utilisées, nous pouvons citer : l'exposition aux rayons ultra-violets, les mélanges avec des produits chimiques tels que la β -propiolactone, et des changements de température (21)

L'inactivation par la chaleur est un procédé mis en oeuvre dès 1979 pour lutter contre la contamination par les virus de l'hépatite (17).

Avant même de connaître avec certitude l'agent causal de la maladie (SIDA) et devant le danger potentiel de la contamination, certains scientifiques émettent des hypothèses : il semblerait que la maladie soit due à un virus transmissible par le sang et certains produits sanguins ; pourquoi ne pas essayer de tuer ce virus par un traitement par la chaleur ?

Ainsi, dès le mois de *Mai 1983* la firme américaine Travenol Hyland informe par courrier le CNTS, de l'existence d'un nouveau produit : l'hémophil T qui présente la particularité d'être chauffé (8), (17).

La firme précise que "l'état actuel des connaissances ne permet pas de donner l'assurance que le traitement par la chaleur élimine le risque de transmission du SIDA, mais il semblerait qu'un tel traitement soit susceptible de diminuer la contamination virale".

Le rapport de l'IGAS, parlera "d'un pari sur le chauffage et d'espoirs naissants".

A la fin de *l'été 1983*, la firme autrichienne Immuno a elle aussi mis au point une technique de chauffage des concentrés de facteurs VIII et IX.

Au mois *d'Octobre 1983*, Immuno fait une proposition au CNTS : la firme autrichienne communiquerait la méthode pour chauffer les concentrés en échange d'un transfert de technologie (8).

Mais, en *Juillet 1984*, les négociations entamées entre la firme autrichienne et le CNTS sont rompues.

A cette époque, l'efficacité et l'innocuité des procédés d'inactivation par la chaleur ne sont pas totalement établies.

Mais, de plus en plus de firmes commerciales étrangères (Travenol et Armour aux Etats-Unis, Immuno en Autriche, Bayer en Allemagne Fédérale) produisent ces fractions chauffées en quantité importante (9).

Le 22 Juillet 1984, lors du Congrès international de la transfusion sanguine de Munich, la nécessité de chauffer les préparations anti-hémophiliques est évoquée (8), (17).

Suite à ce congrès, le Professeur Goudemand, directeur du CTS de Lille, prend contact avec Jean-Pierre Soulier : il propose au CNTS une collaboration technique et scientifique pour rechercher un procédé efficace de chauffage.

Le 11 Septembre 1984, Jean-Pierre Soulier prévient le Professeur Goudemand qu'il appartient maintenant aux Docteurs Garetta et Allain de prendre contact avec le CTS de Lille pour discuter d'une étude commune.

Ni le Docteur Garetta, ni le Docteur Allain ne donneront suite aux propositions de Lille.

Le 29 Septembre 1984, The Lancet publie les résultats d'une étude conduite in vitro par un institut et un laboratoire américain, montrant l'efficacité d'un chauffage à 68°C pendant plusieurs heures de concentré de facteur VIII.

Les produits chauffés sont officiellement recommandés aux hémophiles américains:

- Le 13 Octobre 1984 par le Fondation américaine d'hémophilie
- Le 26 Octobre 1984 par le Center for Disease Control.

Le 22 Novembre 1984, le Docteur Brunet, épidémiologiste de la DGS, dans un rapport à la CCTS, fait état "des études déjà menées qui ont pu prouver une inactivation du virus après un chauffage des dérivés sanguins".

Fin Novembre 1984, le congrès de Tokyo balaye des dernières hésitations : le chauffage inactive bel et bien le virus du SIDA.

En Décembre 1984, le Docteur Allain rédige les conclusions d'une étude comparative (entre produits chauffés et non chauffés) menée depuis avril 1984 : il apparaît que 18 hémophiles traités uniquement avec Hémofil T, produit chauffé de Travenol Hyland, ne sont pas devenus séropositifs.

Dès le 2 Février 1985, les résultats de cette étude clinique sont publiés par the Lancet.

Fin Janvier 1985, le CNTS conclut un accord avec la firme Immuno : le CNTS acquiert la technique de chauffage des concentrés de facteur VIII et de facteurs IX.

Le 25 Février 1985, Mr Jacquin directeur du développement du CNTS, annonce officiellement au conseil d'administration du CNTS que celui-ci va préparer, courant 1985, "un produit chauffé évitant tout risque de transmission virale".

Lors de la réunion de la commission consultative de la transfusion sanguine le 7 Mars 1985, un groupe d'expert dirigé par B. Habibi est constitué pour élaborer un rapport complet sur "SIDA et transfusion sanguine".

Au mois de Mars 1985, le Professeur Montagnier prévient le CTS de Lille que son procédé de chauffage est efficace.

Le CTS de Lille arrête définitivement la production des concentrés sanguins non chauffés dès Avril 1985 et commence à distribuer les nouveaux concentrés chauffés.

A la même période, le CNTS quant à lui, débute les travaux nécessaires pour adapter les locaux à la technique de chauffage autrichienne.

Devant le retard pris par ces travaux, le CNTS décide d'envoyer la poudre de facteurs VIII et IX subir le chauffage à Vienne en attendant que les locaux soient prêts.

En Avril 1985, au congrès d'Atlanta, l'efficacité et l'innocuité de certains procédés de chauffage sont scientifiquement reconnus.

Les 7 et 9 Mai 1985, le Docteur Garetta adresse au Docteur Netter (LNS) et à la Direction Générale de la Santé, deux courriers similaires:

"La fréquence des Ac anti LAV indiquant la présence du virus est d'environ 50 % chez les 4000 hémophiles français polytransfusés (...) conscients que 3 mois de retard signifient, à terme, la mort de 5 à 10 hémophiles et d'un certain nombre de leur proche, l'équipe de direction et les chefs des départements concernés du CNTS estiment que c'est maintenant une urgence absolue d'interrompre la propagation de cette contamination chez les hémophiles et leur famille."

Le 7 Mai 1985, une note interne au CNTS propose une stratégie industrielle : " [...] toute la stratégie repose sur un basculement à 100 %, à une date donnée, de la totalité de la distribution, donc de la production, en produits chauffés. Ceci suppose naturellement que le stock de produits contaminants soit distribué dans sa totalité avant de proposer des produits chauffés de substitution".

Le 10 Mai 1985, l'AFH vote pour que les produits non inactivés soient interdits rapidement... avant le 1er Octobre 1985".

Le 14 Mai 1985, le bilan du rapport d'activités des groupes de travail chargés de l'élaboration du rapport "SIDA et transfusion sanguine" fait état des conclusions suivantes: nécessité: - d'assurer une sélection rigoureuse des donneurs,

- d'inactiver systématiquement les grands pools de plasma,
- de rapatrier les dérivés sanguins issus de lots contaminés.

La rédaction du rapport définitif est confié au Docteur HABIBI.

Le 29 Mai 1985, réunion au CNTS sur "l'attitude à adopter concernant les dons anti LAV positifs et leur incidence sur les dérivés sanguins fabriqués."

Cette réunion s'achève sur les conclusions du Docteur Garetta concernant "la position actuelle du CNTS :

- "- blocage et rapatriement des unités labiles,
- blocage des unités plasma matière première positive,
- non-blocage et non-rapatriement a posteriori des lots de produits finis

sachant que le calcul statistique démontre malheureusement que tous nos pools sont actuellement contaminés. C'est aux autorités de tutelle de prendre leur responsabilité sur ce grave problème et d'éventuellement nous interdire de céder des produits, avec les conséquences financières que cela représente".

Le 30 Mai 1985, le Docteur Habibi transmet le rapport définitif "SIDA et transfusion sanguine" au secrétariat d'Etat à la Santé.

Ce rapport, qui le 14 Mai 1985 était catégorique ("inactivation immédiate des grands lots de plasma et des produits qui en sont issus et distribution urgente de concentrés chauffés étrangers aux hémophiles") est devenu indécis.

Notamment le paragraphe répertorié 8522 dans le rapport final: les participants au groupe de travail ont affirmé n'avoir jamais eu connaissance de ce paragraphe le 14 mai dans le pré-rapport.

En effet, ce paragraphe introduit des notions apparemment nouvelles par rapport aux faits relatés par les experts dans le pré-rapport : il mentionne notamment le choix à effectuer entre le rappel et le non-rappel de certains produits potentiellement contaminés et exprime des doutes quant à l'efficacité réelle d'une mesure de rappel ; doute également quant à la disponibilité de produits non contaminants d'origine étrangère.

Enfin, il insiste sur l'incidence économique d'un rappel des produits contaminés.

Certaines personnes, dont les Docteurs Rouzioux et Pinon déclareront plus tard que "ce paragraphe était de nature à induire en erreur les autorités décisionnelles".

Le 3 Juin 1985, le Docteur Garetta adresse au Docteur Netter, directeur du LNS un courrier lui annonçant que tous les pools que le CNTS a utilisé et qu'il utilise actuellement, sont susceptibles d'être contaminés par le virus LAV.

Le 26 Juin 1985, le Docteur Garetta rappelle à ses collaborateurs la conduite à tenir : "la distribution de produits non chauffés reste la procédure normale tant qu'ils sont en stocks".

Ainsi, durant une période appelée "intermédiaire", le CNTS délivrera à la fois des produits non chauffés et chauffés ; ces derniers étant donnés en priorité aux receveurs ayant une sérologie anti LAV négative.

Le 3 Juillet 1985, cette "conduite à tenir" sera précisée par le Docteur Habibi à l'ensemble des établissements distributeurs dépendants du CNTS : "Pour les malades connus anti LAV, les concentrés non chauffés doivent être utilisés jusqu'à épuisement des stocks".

Le 23 Juillet 1985, un arrêté ministériel fixe au 1er Octobre 1985 la date limite de prise en charge par les organismes d'assurance maladie des concentrés de facteurs VIII et IX non chauffés.

A la fin de l'été 1985, le CNTS ne peut pas encore chauffer les concentrés car il ne maîtrise pas la technique Immuno ; sa sous-traitance avec la firme autrichienne lui permet malgré tout de délivrer des concentrés chauffés : les lots sont envoyés en Autriche où ils sont traités avant d'être renvoyés en France.

Connaître la date exacte d'arrêt de la distribution de produits non chauffés paraît difficile ; il existe à ce sujet certaines divergences.

- Le CNTS affirme avoir délivré les derniers concentrés de facteurs VIII le 19 Juillet 1985 et les derniers lots de PPSB avant le 8 Août 1985.

- Les hémophiles affirment, quant à eux, avoir reçu des produits non chauffés jusqu'en Octobre 1985.

- Le Docteur Allain enfin estime que les produits non chauffés ont été délivrés jusqu'en septembre 1985 .

Le 2 Octobre 1985, les mesures prises en matière de sécurité transfusionnelle au regard de la transmission éventuelle du SIDA sont précisées dans une circulaire ministérielle : "tout produit congelé ou cryodésséché préparé avant la mise en oeuvre du dépistage systématique du SIDA ne doit être ni délivré, ni utilisé sans avoir été contrôlé".

II.2.3. Les réactions:

L'ensemble des événements décrits précédemment a aboutit à la mort de quelques 300 hémophiles et à la contamination de plus de 2200 d'entre eux.

Face à cette brutale réalité, des réactions vont se faire sentir : certains parlent d'irresponsabilité, d'autres de scandale médical, financier, politique.

Chez les hémophiles, premiers concernés par le drame, un sentiment apparaît : " les choses n'auraient pas dû se passer comme cela" (Jean Garvanoff, hémophile français devenu séropositif).

Un besoin de vérité va conduire plusieurs hémophiles à déposer plainte avec constitution de parties civiles devant le doyen des juges d'instruction de Paris.

Ainsi, les 21 et 31 Mars 1988 cinq plaintes sont déposées (17). Les plaignants déclarent avoir été contaminés par des produits anti-hémophiliques vendus par le CNTS.

Ils accusent le CNTS de les avoir trompés, depuis 1982, par silence et réticence sur les qualités substantielles des produits sanguins qu'il délivrait, notamment sur l'aptitude à l'emploi, la corruption et les risques et complications inhérents à leur utilisation, ceci constituant une violation de la loi du 1er Août 1905 (17).

Le 22 Avril 1988, quatre nouvelles plaintes avec constitution de parties civiles sont déposées :

- une contre le CNTS auquel il est reproché d'avoir involontairement provoqué la mort d'un enfant et de ne pas lui avoir porté assistance alors qu'il était en danger.
- trois contre le LNS, l'AFH et le comité consultatif d'éthique pour non assistance à personne en danger et mise en vente de substances falsifiées et corrompues, nuisibles à la santé de l'homme.

Au mois de Mai 1988, Mme Sabine Foulon, Premier Juge d'Instruction à Paris est saisie de ces plaintes (17).

Au cours des années qui vont suivre d'autres victimes adopteront la même démarche : dépôt de plaintes avec constitution de parties civiles contre X.

Ainsi, durant les mois d'Octobre et Novembre 1991 :

- Le Docteur Garetta et le Docteur Allain sont poursuivis pour infraction aux articles 1 et 2 de la loi du 1er Août 1905 (Annexe 2)
- Le Docteur Netter et le Professeur Roux sont poursuivis pour non assistance à personne en danger.

Le 27 Mars 1992, Mme Foulon clôt son instruction.

Le 22 Juin 1992, débute la première audience du procès des principaux responsables de la transfusion sanguine devant la 16^{ème} chambre correctionnelle du Tribunal de Grande Instance de Paris.

Ce procès aura lieu jusqu'au 5 Août 1992.

Le 22 Octobre 1992, le Conseil Régional de l'ordre des médecins d'Ile-de-France notifie au Dr Garetta sa radiation et au Docteur Bahman Habibi sa suspension pour une durée de 3 ans.

Le Docteur Garetta fait appel de cette décision.

Enfin, le 23 Octobre 1992, la 16^{ème} chambre correctionnelle condamne le Docteur Garetta à 4 ans d'emprisonnement et 500 000 francs d'amende, le Docteur Allain à 4 ans d'emprisonnement dont 2 avec sursis et le Professeur Roux à 4 ans d'emprisonnement avec sursis.

Le Docteur Netter est relaxé.

Remarque: ce jugement risque d'être révisé car un deuxième procès est prévu.

PARTIE D - Réalisation de l'audit de qualité

L'audit de qualité envisagé dans l'étude qui va suivre porte sur le circuit de distribution des produits sanguins entre le CTS et l'hôpital A. Michallon de Grenoble.

La réalisation de cet audit semble se justifier par la publication de plusieurs circulaires ministérielles relatives à l'utilisation des produits sanguins. Notamment la circulaire DH/DGS/3B/47 du 15 janvier 1992 relative au suivi de la sécurité transfusionnelle entre les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soin (Annexe 6).

Elle précise que "les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soins doivent prendre des dispositions pour assurer un contrôle permanent des produits sanguins du donneur au receveur et améliorer ainsi la sécurité de la transfusion sanguine".

Le paragraphe 4 de cette circulaire souligne la nécessité de "maîtriser les circuits de distribution des produits sanguins:"

- ◆ dans les centres et postes de transfusion sanguine où la distribution doit se faire selon un circuit élaboré et bien défini, afin qu'ils puissent intervenir à tout moment, tout au long de la chaîne, si jamais un produit suspect doit être retiré.

- ◆ dans les établissements de soins où les produits sanguins doivent bénéficier d'une gestion adaptée à leur caractère périssable et fragile, ce qui suppose une prévision correcte des besoins, en quantité et en qualité.

De même, les circuits internes des produits sanguins doivent être suffisamment précis pour que tout produit suspect puisse être retiré.

Tout ceci implique que les établissements fixent explicitement des règles internes de circulation, que les lieux de conservation soient peu nombreux et prédéterminés, avec des équipements de conservation qualitativement et quantitativement satisfaisants."

- ◆ la collaboration entre les établissements:

Le sang et les produits du sang doivent être transportés dans des récipients correspondants aux températures de stockage légales.

La qualité et la sécurité des produits transfusionnels reposant à la fois sur les centres de transfusion et les établissements de soins, ces deux établissements

doivent déterminer entre eux des règles générales de distribution, de stockage, d'utilisation et de suivi des produits sanguins.

La remise en distribution des produits sanguins, retournés au centre de transfusion, n'est convenable que si les produits ont été maintenu en permanence dans la fourchette de température légale.

Après avoir précisé les conditions de réalisations de l'audit de qualité, nous indiquerons les résultats obtenus lors d'enquêtes, leur interprétation et éventuellement les actions correctives à envisager pour améliorer la qualité du circuit de distribution existant actuellement.

I. MATERIEL ET METHODE:

I.1. Organisation de l'audit de qualité:

Préalablement à l'audit proprement dit, il est nécessaire de procéder à des étapes préliminaires:

- fixer la situation de départ c'est-à-dire définir les rôles de chacun,
- initialiser le processus d'audit; cette étape consiste à déterminer l'objectif et le champ de l'audit,
- élaborer un plan d'audit.

I.1.1. Les acteurs de l'audit:

Les acteurs de l'audit se partagent trois rôles principaux: le client, l'audité et l'auditeur:

- ◆ **Le commanditaire:** Monsieur le professeur J. Calop
- ◆ **L'audité:** le circuit de distribution des produits sanguins entre le CTS de Grenoble et l'hôpital Michallon
- ◆ **L'auditeur:** Sophie Lemancel, externe en pharmacie, service de la CAMSP-CHRU Grenoble



I.1.2. Les objectifs et le champ d'audit:

◇ Les objectifs de cet audit de qualité sont triples:

- améliorer la sécurité des circuits de distribution du sang et de ses dérivés dans l'établissement,
- assurer un stockage idéal des produits sanguins au sein du CHU,
- sensibiliser le personnel aux problèmes existants, pour tenter de diminuer le gaspillage et permettre ainsi une meilleure gestion de ces produits.

L'objet de cet audit de qualité est d'évaluer un système et non de vérifier les capacités ou les performances d'individus. Cette évaluation doit permettre d'améliorer la sécurité des actes transfusionnels.

◇ Cerner le champ d'audit consiste à lister toutes les fonctions et activités concernées par l'audit de qualité envisagé:

Deux établissements sont concernés: - L'hôpital A. Michallon,
- Le CTS de Grenoble.

I.1.3. Le plan de l'audit:

- Date et lieu de réalisation: - du 1er février 1992 au 30 septembre 1992 (8 mois)
- au CHRU de Grenoble (service de la CAMSP)
- Description du système de distribution existant,
- Observations des activités et réalisation d'enquêtes,
- Synthèse des observations suivant les éléments du système qualité,
- Propositions éventuelles d'actions correctives,
- Rapport d'audit.

I.2. Etat des lieux:

Cet état des lieux consiste à analyser le circuit de distribution des produits sanguins existant entre le CTS et l'Hôpital A. Michallon (Annex 7).

Comme nous l'avons vu précédemment, deux établissements sont à considérer: le CTS et l'hôpital A. Michallon.

I.2.1. Le centre de transfusion sanguine:

Le CTS, point de départ de toutes transfusions sanguines, a différentes fonctions:

◆ Prélèvement du sang des donneurs:

Cette collecte est réalisée sous contrôle médical; elle est précédée d'une analyse méticuleuse des caractéristiques physiques et biologiques du donneur. Celui-ci est soumis à un examen médical qui comprend un interrogatoire sur les antécédents médicaux (allergie, maladies infectieuses, vaccination...) et une prise de tension.

A la suite de cet examen le donneur est jugé apte ou inapte à donner son sang.

Le prélèvement proprement dit est réalisé dans un système de trois poches plastiques en circuit fermé (système clos protégeant le sang des contaminations bactériennes) et dans trois tubes différents servant aux analyses.

Chaque prélèvement est identifié par un numéro code barre (numéro d'identification)

◆ Examens biologiques:

Une fois le sang prélevé, débute une série d'examens biologiques.

Schématiquement, trois types de recherches sont effectués:

- détermination du groupe sanguin,
- recherche d'anémie,
- recherche de maladies transmissibles telles que les hépatites B, C, le SIDA, la syphilis, les virus HTLV et CMV.

◆ La préparation des produits sanguins:

La qualité biologique du sang prélevé étant vérifiée, la séparation de l'unité de sang en ses différents composants est réalisée; ainsi, les GR, les plaquettes et le plasma sont obtenus par des centrifugations successives à partir d'un don.

Ces produits sanguins font donc l'objet d'une préparation individuelle qui permet d'obtenir une unité de produit à partir d'un don de sang.

◆ La distribution:

Elle se fait sous contrôle informatique.

Les indications portées sur la poche sont:

- date du prélèvement,
- date de fin de validité,
- le groupe sanguin ABO et le facteur rhésus,
- numéro d'identification du prélèvement.

La délivrance des produits est faite par une infirmière:

- vérification de la carte de groupe du malade,
- saisie informatique du client, du code service et du receveur,
- le numéro d'identification des poches délivrées est noté sur la carte de demande à l'aide des étiquettes autocollantes,
- édition d'une fiche de distribution servant au contrôle de la saisie.

Pendant la journée, les produits sanguins sont délivrés au CTS.

Par contre, pour les commandes de nuit, le CTS possède une annexe au sein de l'hôpital; cette annexe (=l'antenne) ne dispose que de PFC, d'albumine et de poches de GR. Lors de demande de plaquettes, de GR ayant subi un traitement particulier (irradié, déleucocyté...) ou autres produits, le brancardier doit se rendre au CTS.

Chaque matin, une personne du CTS renouvelle le stock de l'antenne.

I.2.2. L'hôpital A. Michallon:

La demande de produits sanguins au sein du CHRU n'est pas centralisée; en effet, plusieurs démarches sont possibles pour passer une commande auprès du CTS:

- le pool des coursiers au rez-de-chaussée de l'hôpital,
- les coursiers internes aux blocs,
- les infirmières des services,

I.2.2.1. Le pool des coursiers:

Situé au rez-de-chaussée de l'hôpital, son rôle est capital dans la demande des produits sanguins.

Son mode de fonctionnement est le suivant:

Les services de soins descendent une carte de demande au pool des coursiers. Il est important (afin d'éviter toutes sources d'erreurs) que ces cartes soient soigneusement remplies: nom, prénom et date de naissance du malade, service demandeur, type et quantité de produits commandés, nom du médecin prescripteur, date et signature.

Quand il y a un certain nombre de demandes, un coursier se rend au CTS avec la carte de groupe et la carte de demande. Sur présentation de ces deux justificatifs une infirmière du CTS délivre les produits concernés au coursier.

Le coursier effectue alors la livraison des produits dans les différents services:

- le transport: le coursier, généralement à pied, transporte les produits sanguins à l'aide de sacs plastiques,
- réception de la commande: au niveau des services de soins, le sang est le plus souvent réceptionné par une infirmière ou une aide soignante qui le range au réfrigérateur.

Si le personnel du service est occupé, le coursier prévient quelqu'un de l'arrivée de la commande et dépose les produits sur la paillasse. Ceux-ci restent alors hors du réfrigérateur jusqu'à ce qu'une personne s'en occupe.

Remarque: en général, la commande de produits sanguins se fait le jour même. Ceci à l'exception du service d'orthopédie traumatologie qui commande les poches de concentrés globulaires la veille de l'intervention.

1.2.2.2. Les coursiers des blocs:

Les blocs opératoires fonctionnent indépendamment des services de soins.

Deux types d'organisation peuvent être notés selon le bloc opératoire concerné:

- L'aile constituée des blocs digestif, vasculaire, cardiaque, urologie et orthopédie disposent d'un pool de coursiers unique. En cas de besoin, les coursiers sont informés et se rendent au CTS. Le transport des produits sanguins délivrés se fait alors selon les mêmes modalités que précédemment (1.2.2.1)

- Les autres blocs (neurochirurgie, ORL, chirurgie générale et infantile, chirurgie maxillo-faciale) se déplacent individuellement. Chaque bloc dispose de son propre coursier; celui-ci se rend au CTS pour la commande de produits sanguins et ensuite, la livraison s'effectue toujours dans les mêmes conditions.

I.2.2.3. Le personnel des services de soins:

En cas d'une demande à caractère urgent, les infirmières ou aides soignantes vont directement chercher les produits au CTS sans passer par le pool des coursiers.

I.3. Pratique de l'audit de qualité

Au cours de l'audit, un certain nombre d'observations et d'enquêtes ont été réalisées afin d'appuyer commentaires et interprétations sur des données chiffrées. L'ensemble des résultats obtenus est répertorié dans la partie résultats (II).

II. RESULTATS:

II.1. Enquête menée au pool des coursiers du rez-de-chaussée de l'hôpital:

"Evaluation de la demande de produits sanguins au pool des coursiers"

Etude réalisée au CHRU de Grenoble sur une période d'une semaine (du 16 au 22 mars 1992).

II.1.1. Type et nombre de produits commandés en fonction de l'heure de la course: (Figures 15 à 21)

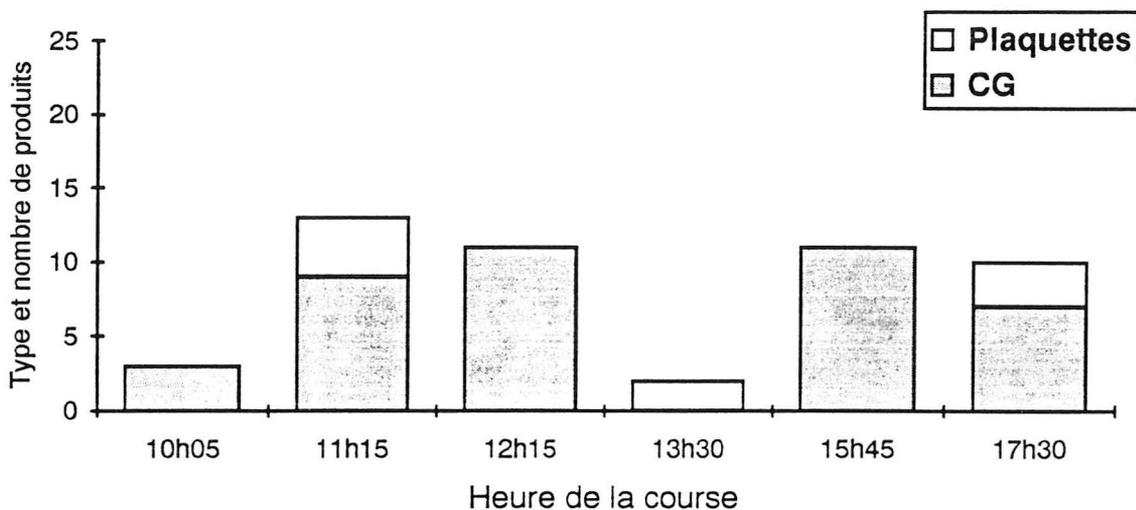


Figure 15: Journée du Lundi

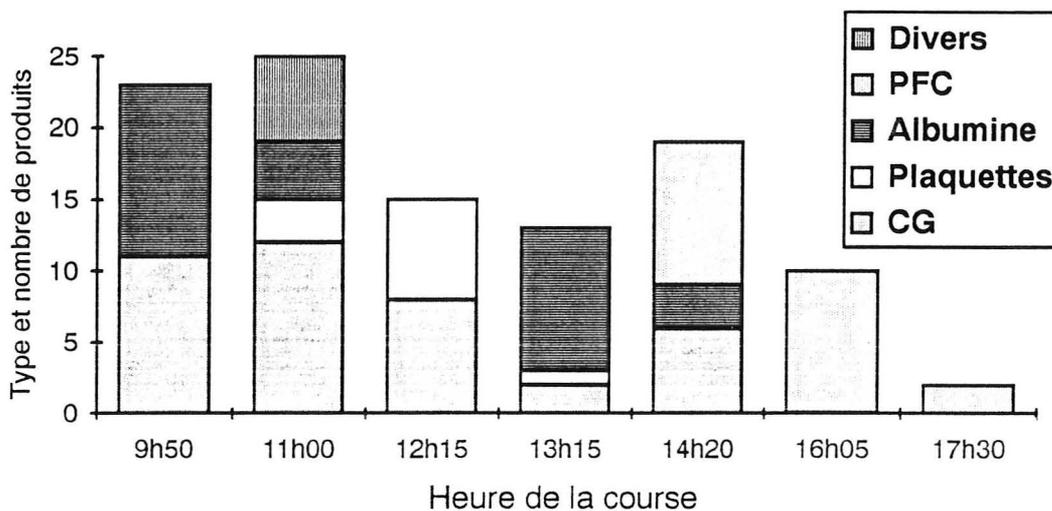


Figure 16: Journée du mardi

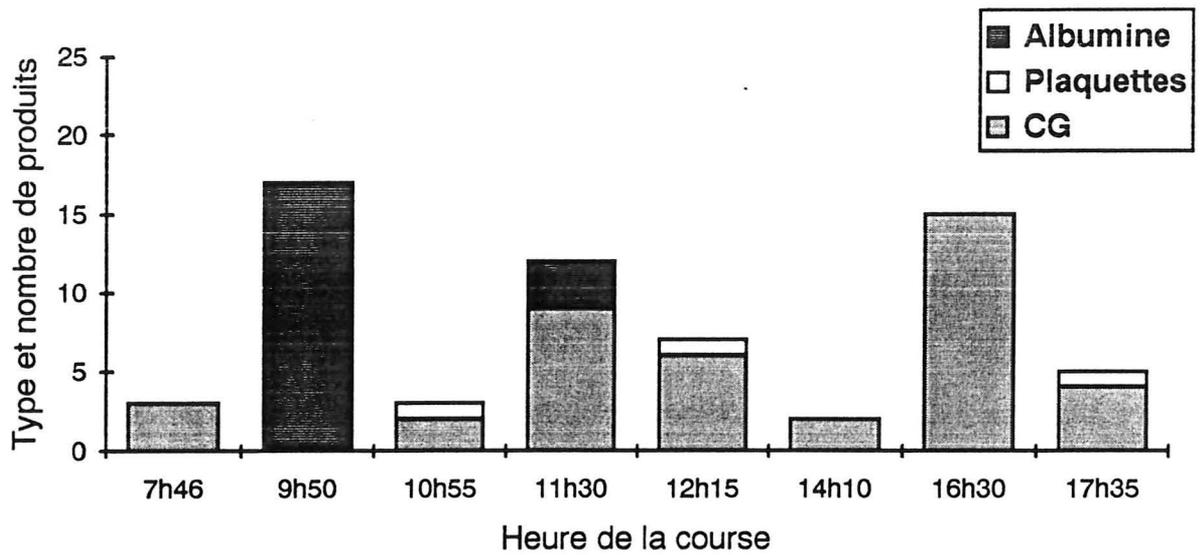


Figure 17: Journée du mercredi

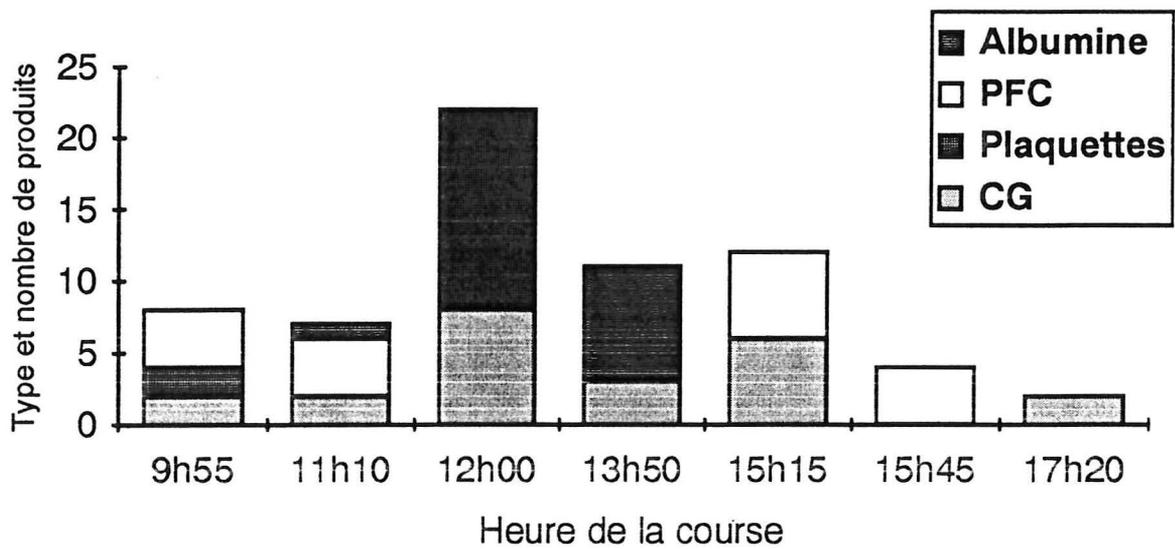


Figure 18: Journée du jeudi

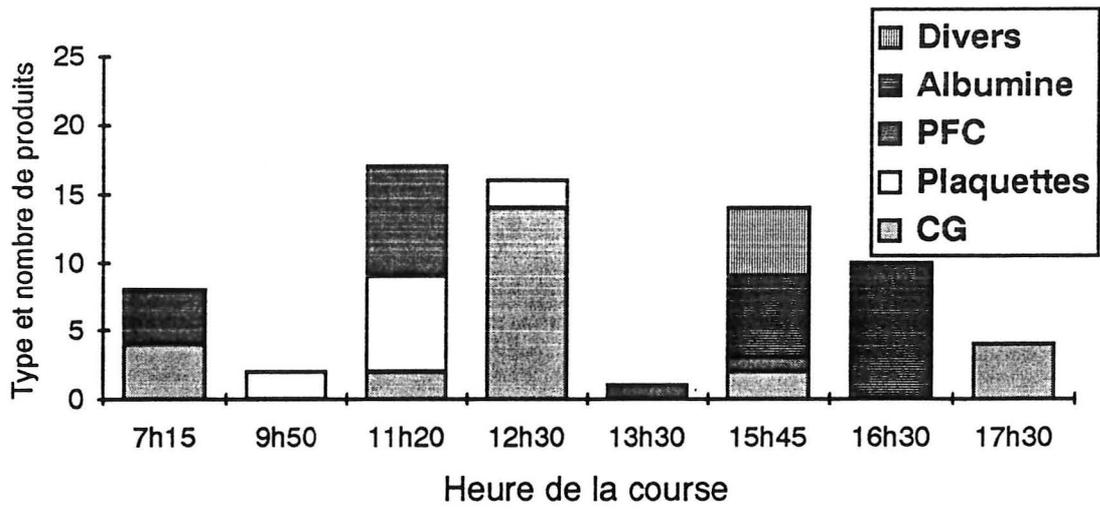


Figure 19: Journée du vendredi

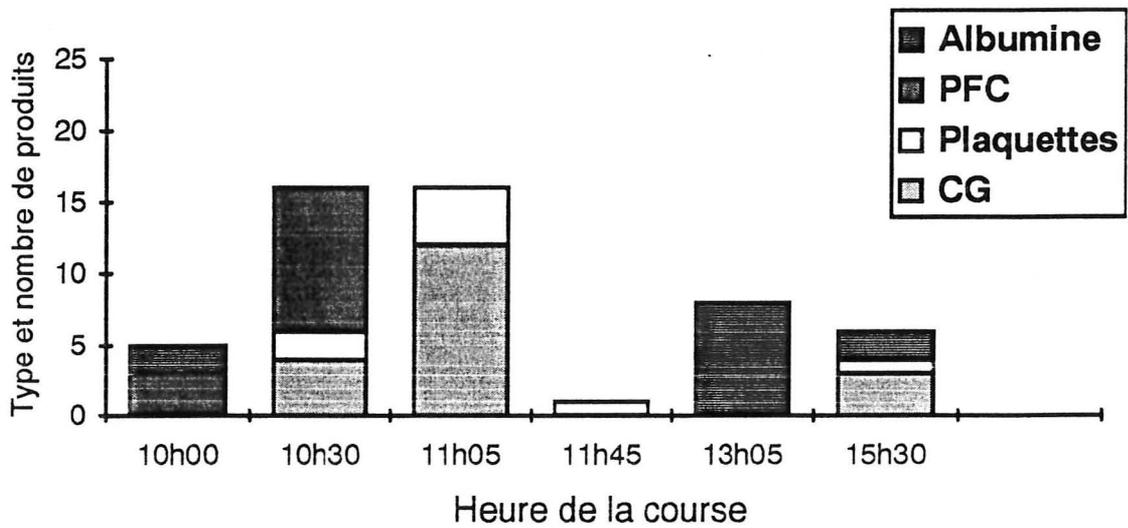


Figure 20: Journée du samedi

II.1.2. Nombre de demande en fonction de l'heure:

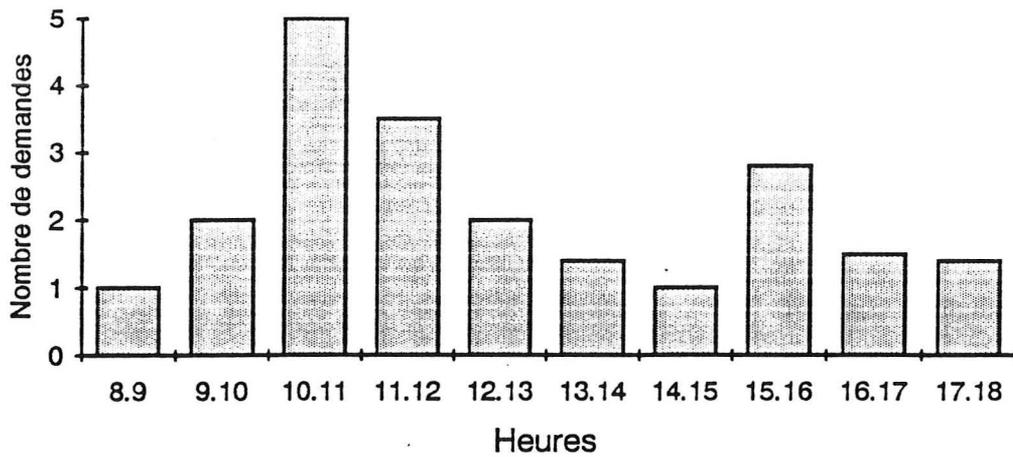


Figure 22: Evaluation moyenne du nombre de demande en fonction de l'heure

II.1.3. Estimation de la durée de la course:

La durée de la course correspond au temps qui s'écoule entre le moment où le coursier part du pool et le moment où il livre les produits dans le service.

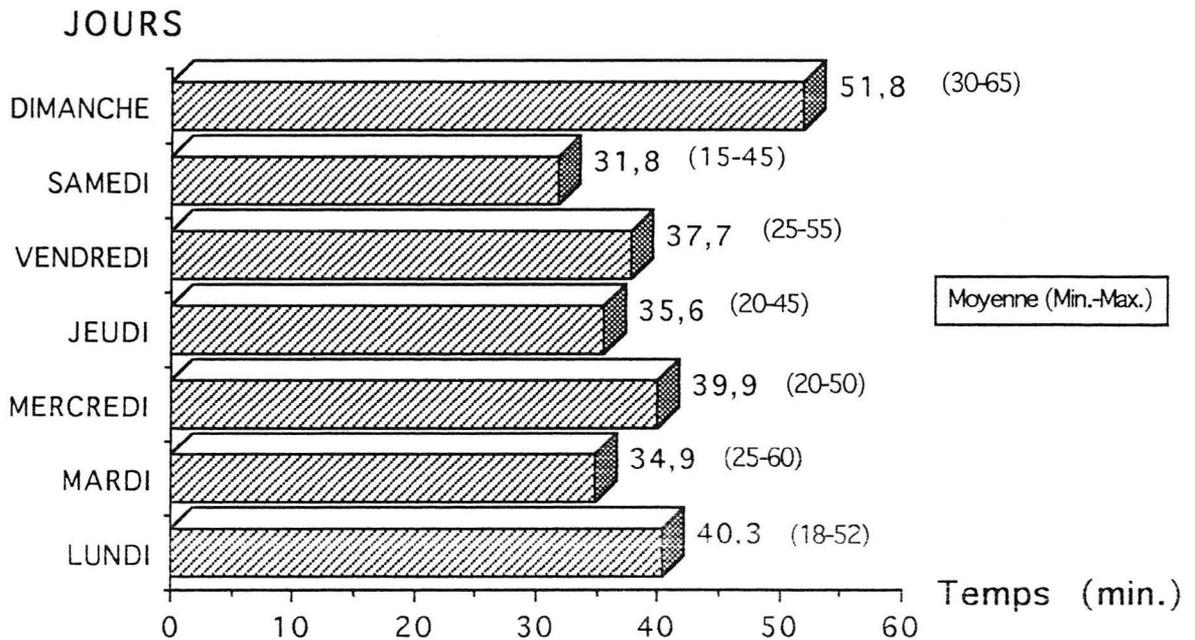


Figure 23: "Durée moyenne de la course"

II.1.4. Estimation du délai de livraison:

Le délai de livraison correspond au temps qui s'écoule entre le moment où le service passe la commande et le moment où les coursiers livrent les produits dans le service.

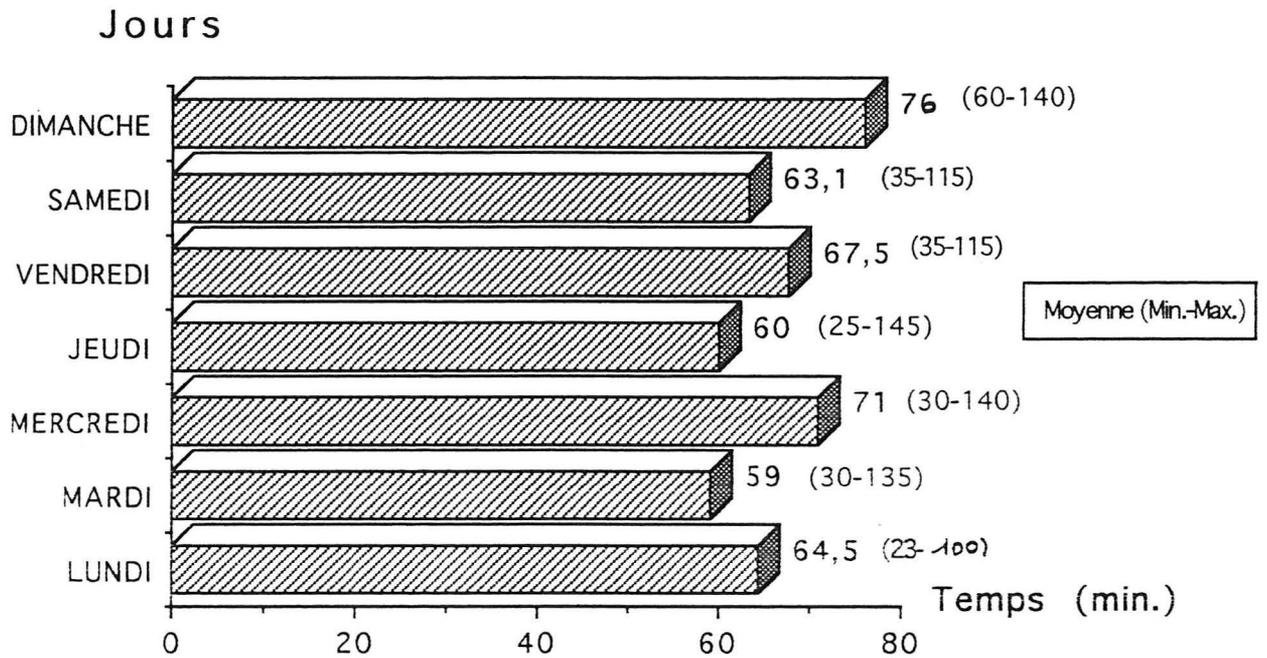


Figure 24: "Délai de livraison"

II.1.5. Evaluation du nombre de produits sanguins commandés par type de produit:

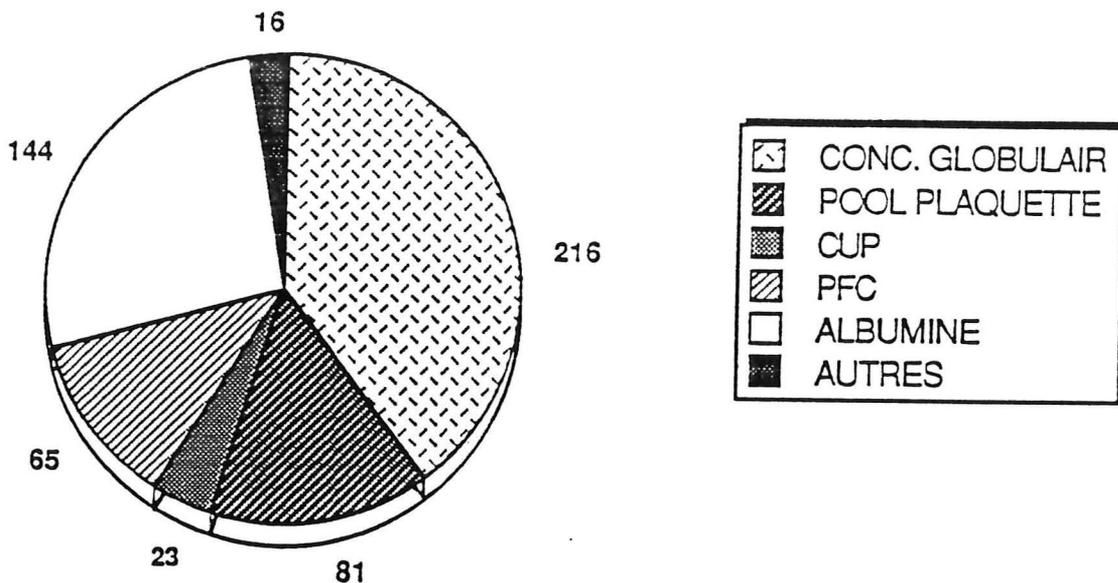


Figure 25: "Demande de produits sanguins au pool des coursiers"

II.1.6. Evaluation du nombre de demande par services:

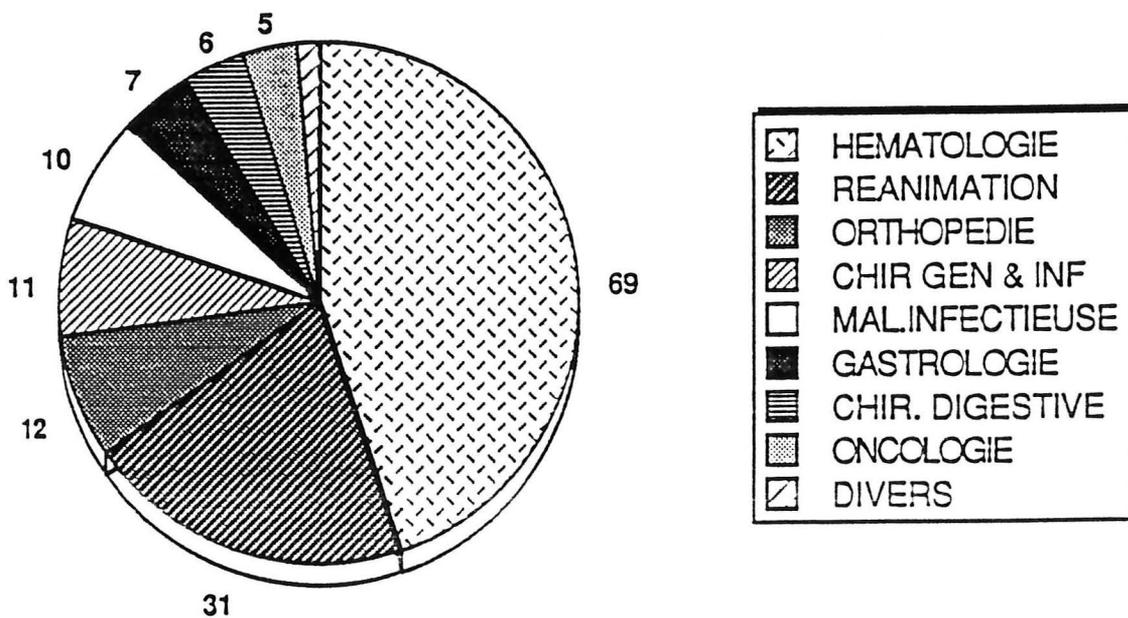


Figure 26: "Nombre de demande par service"

II.2. Enquêtes menées aux blocs opératoire:

Evaluation de la demande de produits sanguins aux blocs opératoires (2^e tranche).

Etude réalisée au CHU de Grenoble sur une période de 9 jours: les 27, 28, 29, 30 avril 1992 et les 4, 5, 6, 11 et 12 mai 1992.

II.2.1. Type et nombre de produits commandés:

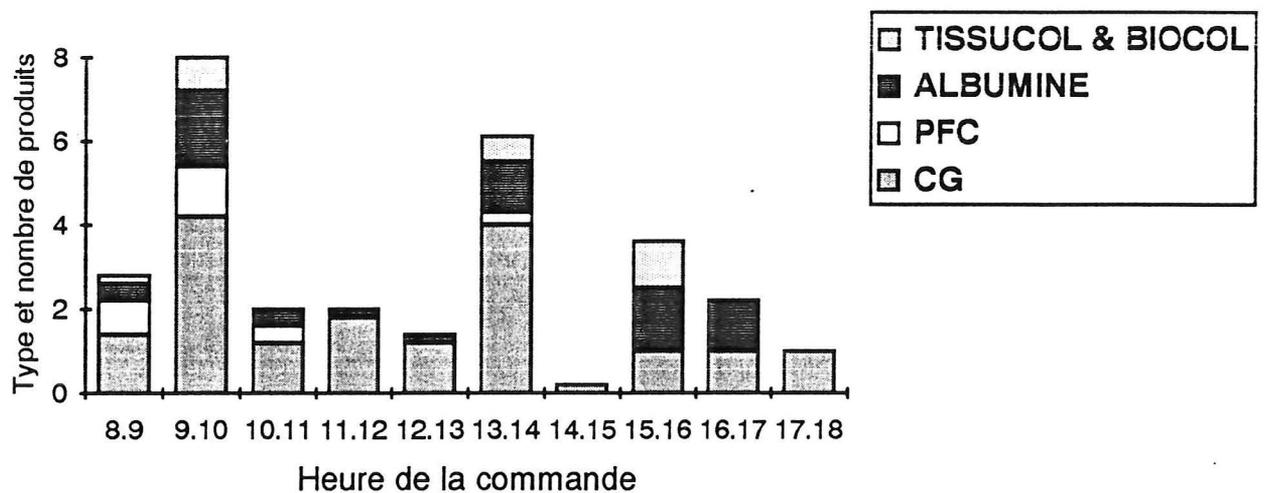


Figure 27: "Type et nombre de produits commandés en fonction de l'heure de la commande"

II.2.2. Délai de livraison:

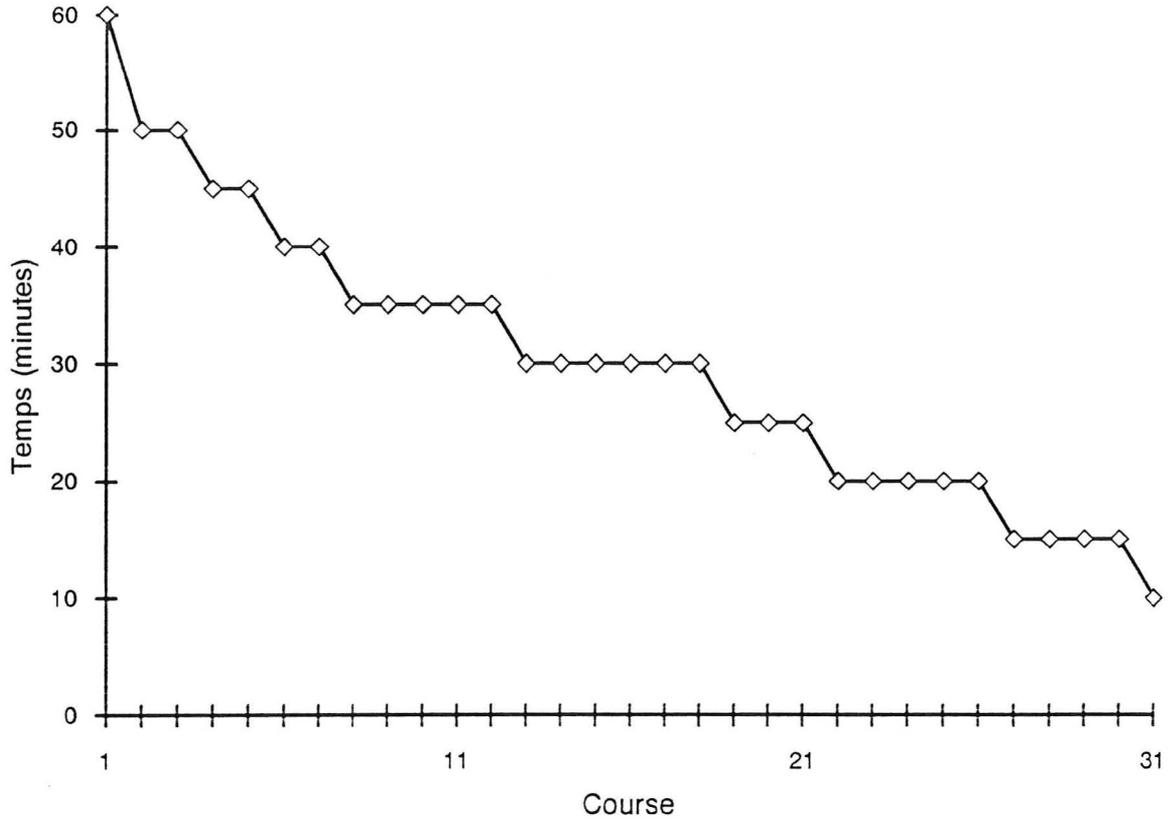


Figure 28: Les divers délais de livraison lors de courses effectuées par les coursiers des blocs

II.2.3. Type et proportion de produits commandés:

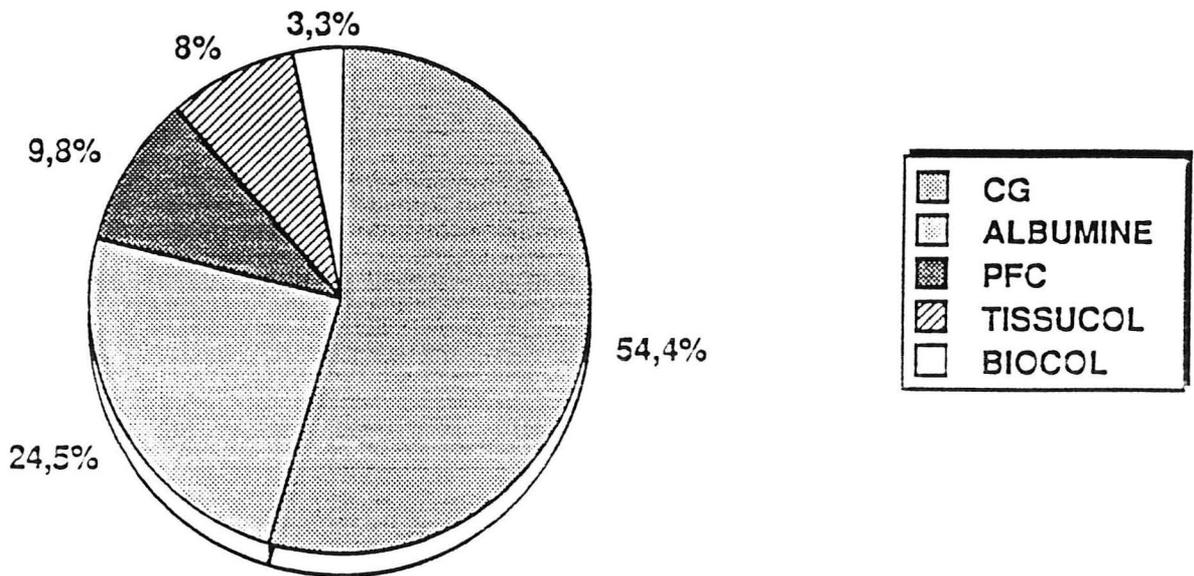


Figure 29: "Produits commandés: aspect qualitatif et quantitatif"

II.2.4. Les blocs demandeurs de produits sanguins:

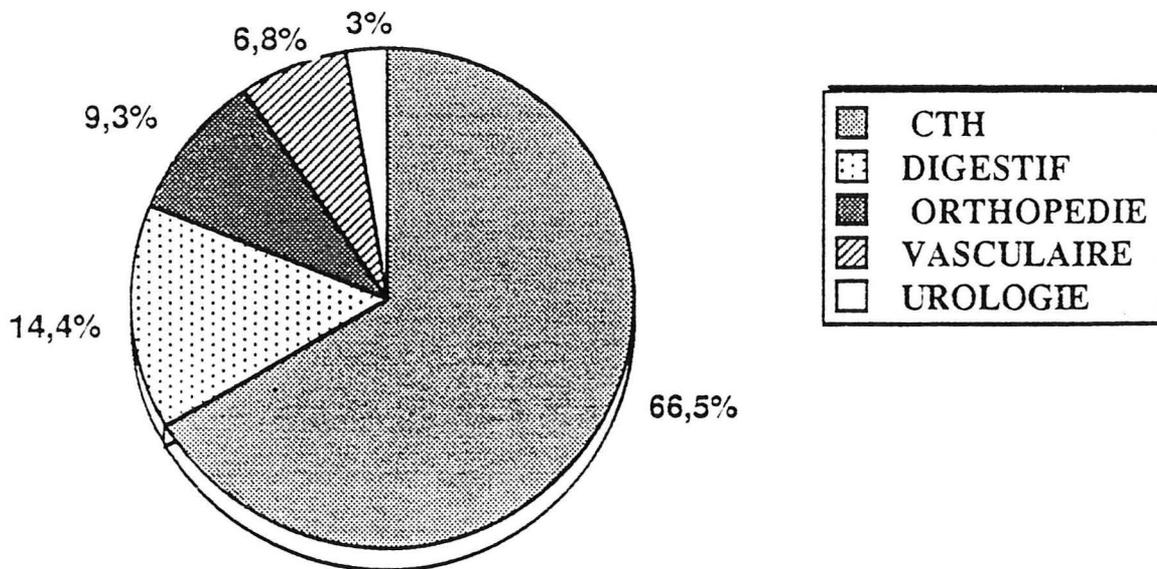


Figure 30: "Les blocs demandeurs de produits sanguins"

II.2.5. Etude des conditions de conservation des produits sanguins aux blocs:

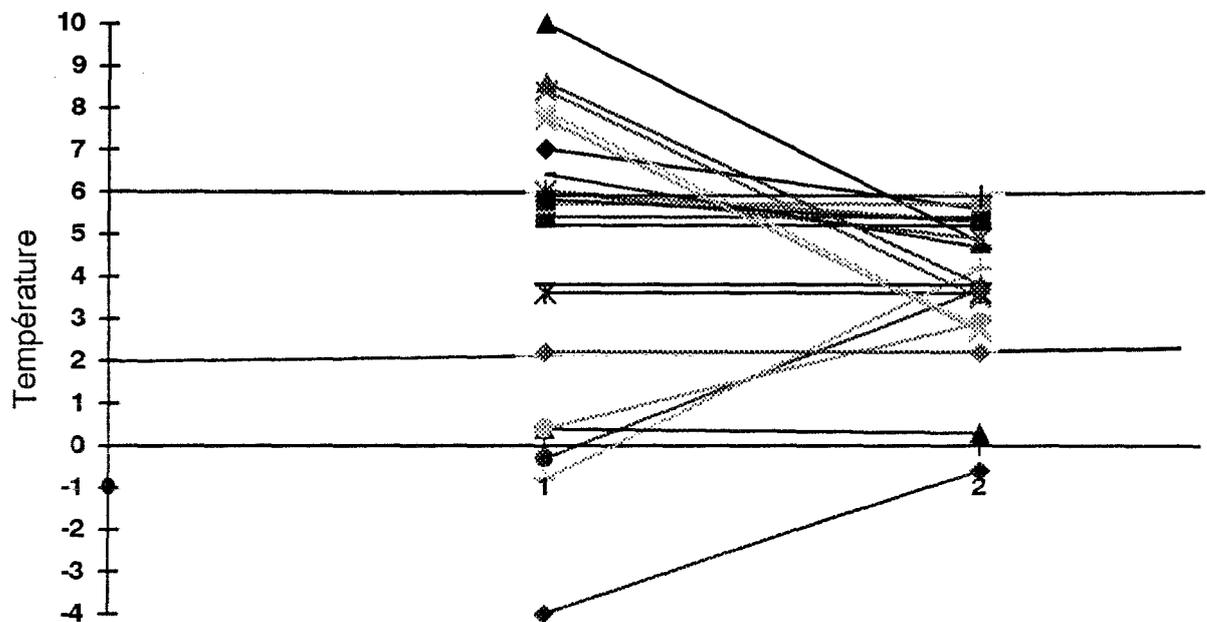
D'après le CTS, la majeure partie des poches de CG, retournées après non utilisation, proviendrait des blocs. Il est donc important de vérifier les conditions de stockage des produits sanguins dans cet ensemble opératoire.

Les réfrigérateurs des blocs, salles de transfert et salles de réveil ont ainsi été contrôlés: il est en effet important que leur température soit comprise entre + 2°C et + 6°C, pour assurer une bonne conservation de poches de CGR.

Le contrôle s'est réalisé en deux temps:

- un premier passage avec relevé des températures et réglage si nécessaire,
- un deuxième passage pour vérifier la température des réfrigérateurs ayant été réglés.

Voici graphiquement les résultats obtenus:



Légende: 1 → température avant réglage
2 → température après réglage

Figure 31: "Relevés de température avant et après réglage"

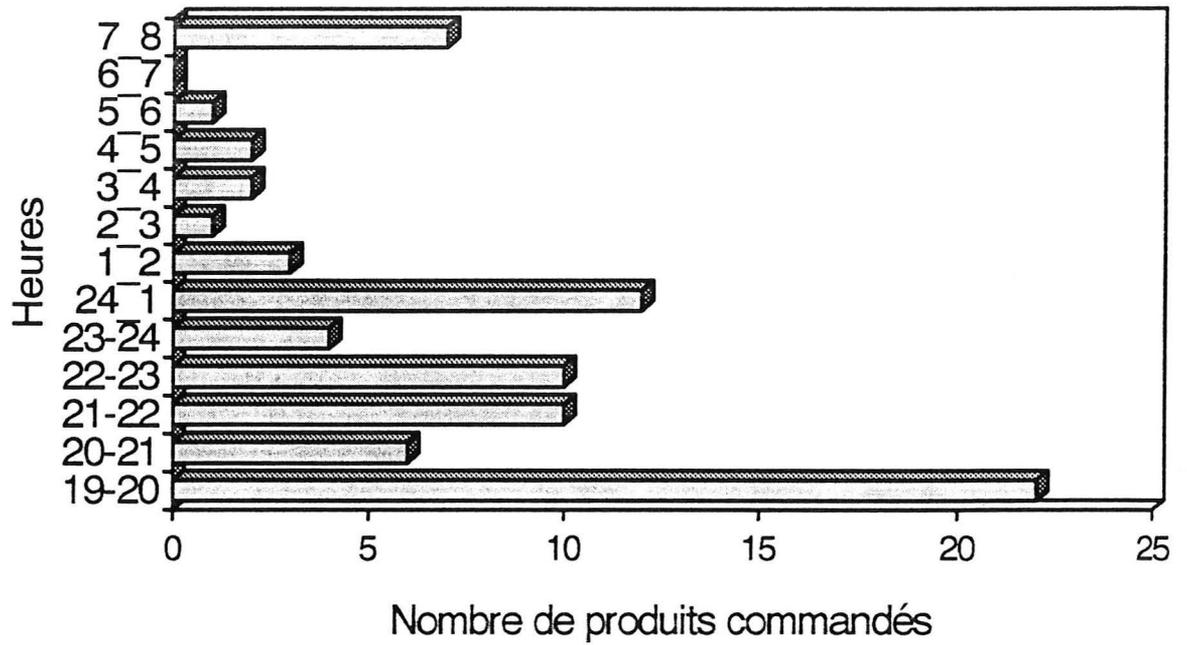
Tableau de valeurs: confère annexe 3

II.3. Enquête sur le service de nuit:

Evaluation de la demande de produits sanguins, la nuit, à l'antenne et au CTS

Durée de l'étude: 18 nuits

□ A L'ANTENNE:



□ AU CTS

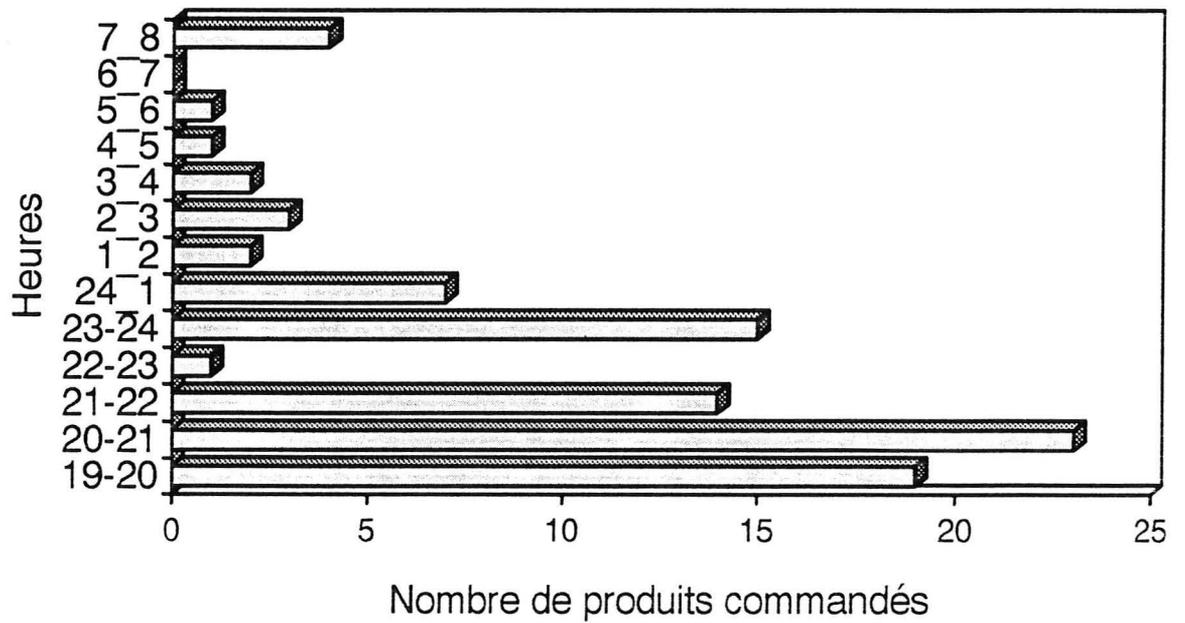
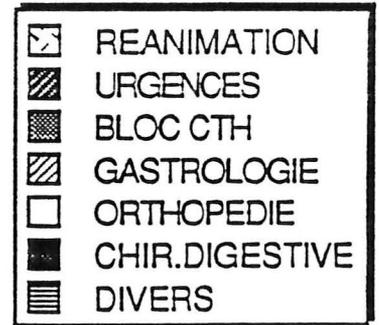
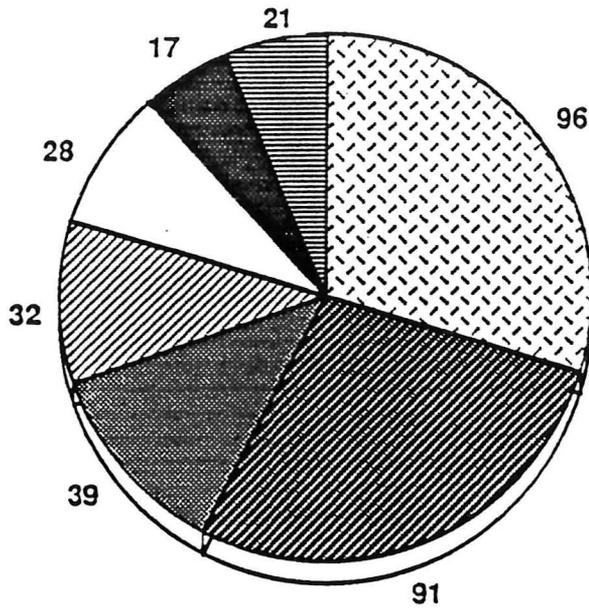


Figure 32: Nombre de demande en fonction de l'heure

◇ A L'ANTENNE



◇ AU CTS

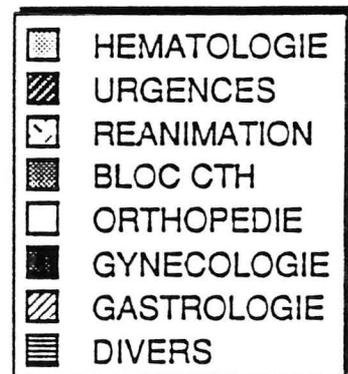
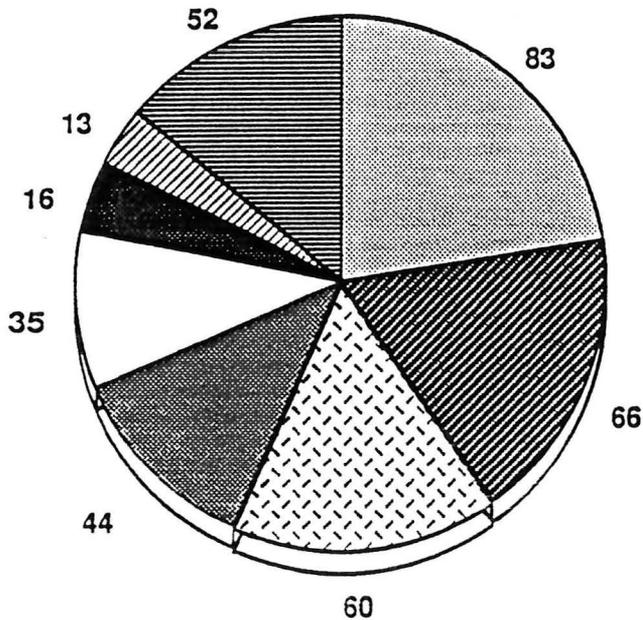
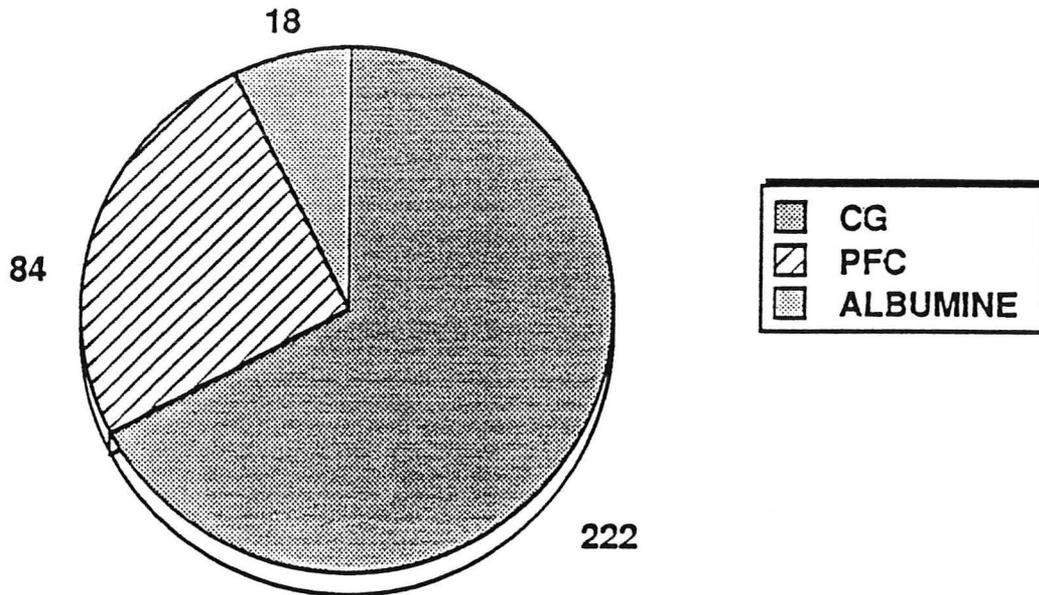


Figure 33: Quantité de produits sanguins commandés la nuit par service

◇ A L'ANTENNE



◇ AU CTS

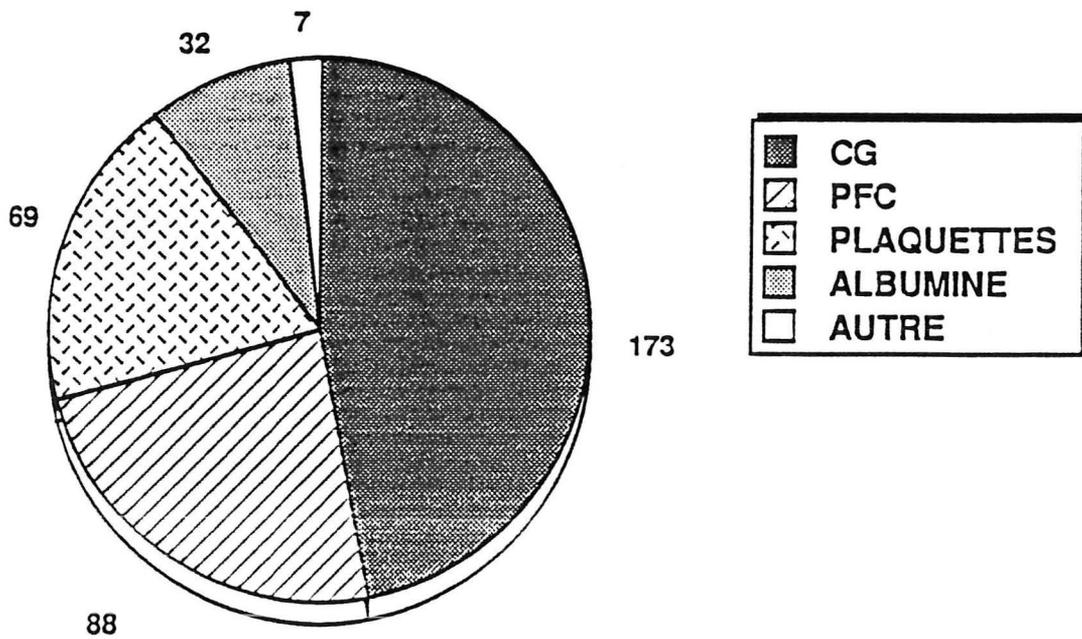


Figure 34: Demande de produits sanguins la nuit

III. INTERPRETATION ET DISCUSSION DES RESULTATS:

Un certain nombre de problèmes ressortent de cette série d'enquêtes. Sur chacun des problèmes mis à jour, nous allons procéder à l'analyse suivante:

- **Observation:** identification du problème à traiter
- **Recherche** de toutes les causes influant sur ce problème
- **Solutions:** Actions correctives à envisager pour remédier au problème soulevé
- **Actions:** Plans d'actions retenus

Remarque: L'ensemble des problèmes soulevés peuvent être représentés par le diagramme d'ishikawa (cf Annexe 5)

III.1. Problèmes liés au mode de transport des produits sanguins:

III.1.1. Problème n°1: rupture de la chaîne du froid

◆ **Enoncé du problème:**

Rupture de la chaîne du froid: certains dérivés sanguins (CGR et PFC) ne sont pas maintenus dans des conditions idéales de conservation durant leur transport.

◆ **Origines de ce problème:**

Utilisation de sacs plastiques:

Le coursier réalise les trajets entre le CTS et l'hôpital à pied et il transporte les produits sanguins dans des sacs plastiques.

L'utilisation de sacs plastiques comme moyen de transport des poches de CGR et du PFC n'est pas satisfaisante, particulièrement en été avec les fortes températures. Rappelons que les CGR doivent être conservés à +4°C (+/- 2°C); le plasma frais congelé, quant à lui, se conserve à - 30°C.

La durée de la course:

La course dure (figure 23) généralement 20 à 30 minutes. Mais parfois, en fonction des circonstances (attente au CTS, encombrement des ascenseurs), la durée de la course peut se prolonger jusqu'à 60 minutes. Autant de temps pendant lequel les produits sanguins sont hors du réfrigérateur.

Cette situation soulève le problème de rupture de la chaîne du froid: pendant combien de temps?, à quelle température?. Autant de paramètres non contrôlés qui conduisent le CTS à ne pas réutiliser systématiquement les poches de CG retournées, dans la mesure où il ignore totalement le circuit que ces poches ont pu effectuer et les conditions de conservation qu'elles ont subies (problème à relier à la notion de gaspillage: cf paragraphe III.1.2).

Ce problème se pose essentiellement pour les courses effectuées par les coursiers du pool du rez-de-chaussée de l'hôpital. En effet, au niveau des blocs, il semble que la durée de la course soit réduite: environ 15 à 20 minutes contre 20 à 30 minutes dans le cas des courses du pool du rez-de-chaussée.

Cette situation s'explique facilement par le fait que les coursiers des blocs sont au sein d'une structure unique, donc ils ne perdent pas de temps dans les ascenseurs et dans les services.

◆ **Solution envisagée:**

Afin de maintenir les poches de CGR à une température proche de leur température légale de conservation, une solution a été envisagée: remplacer les sacs plastiques actuellement utilisés par des sacs isothermes.

Avant d'entreprendre toute action corrective à ce niveau, il a fallu tester l'efficacité de ces sacs isothermes.

Conditions de réalisation de ces tests:

- ◇ caractéristiques des sacs isothermes testés:
 - sac camping gaz®

- capacité: 23 litres
- mode de fermeture: fermeture éclair
- bandoulière facilitant le transport

◇ mesure de la température des poches de CGR à l'aide d'une sonde thermique:

Au temps $t = 0$, la sonde est placée à l'extérieur de la poche pour la lecture de la température.

Au temps $t = 15$ minutes, $t = 30$ minutes, $t = 60$ minutes, la sonde est placée à l'intérieur de la poche: mesure de la température réelle du sang.

◇ Trois situations ont été testées:

Mesure de la température des poches:

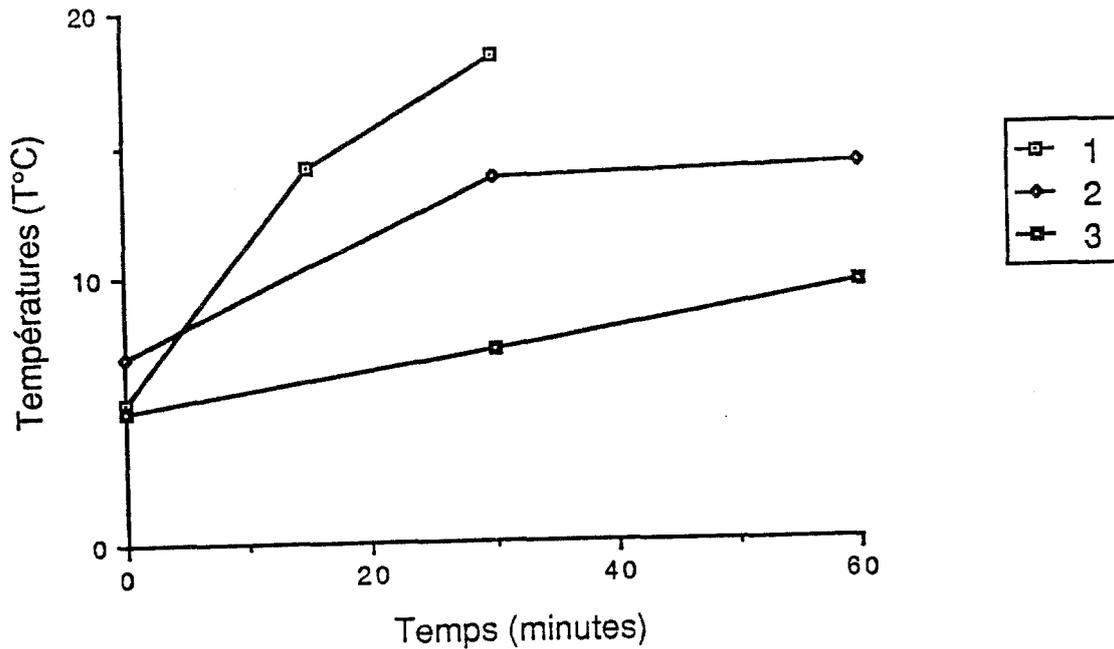
- après un transport des poches dans des sacs plastiques (situation actuelle).
- après un transport dans le sac isotherme.
- après un transport dans le sac isotherme préalablement placé à une température de $+ 4^{\circ}\text{C}$ et en présence de blocs de glace au fond du sac; il est important de séparer les poches de CGR de la glace afin d'éviter la congélation des GR.

Remarque: Les sacs isothermes sont ouverts périodiquement pour se placer dans des conditions identiques à la réalité (à savoir que le coursier ouvre le sac à son passage dans chaque service.)

Résultats obtenus:

CONDITIONS DE REALISATION	TEMPERATURE EXTERIEURE (T°C)	TEMPERATURE DES POUCHES (T°C)			
		T=0	T= 1/4 H	T= 1/2 H	T= 1 H
Transport des poches dans des sacs plastiques	25,8	5,3	14,1	18,3	
Transport des poches dans un sac isotherme (sans glace)	22	7		13,7	14,1
Transport des poches dans un sac isotherme (préalablement placé dans un réfrigérateur et en présence de glaces)	21,8	4,8	5,8	6,9	9,1
	25,8	5,1		7,4	10,1

Figure 35: Tableau des résultats



- 1- Transport des poches dans des sacs plastiques
- 2- Transport des poches dans un sac isotherme (sans glace)
- 3- Transport des poches dans un sac isotherme (préalablement placé dans un réfrigérateur et en présence de glace)

Figure 36: Test d'efficacité des sacs isothermes

Il apparaît d'emblée que la situation actuelle (transport des poches de CGR dans des sacs plastiques) n'est pas conforme aux exigences de la circulaire DH/DGS/3B/47, qui précise que le sang et les produits du sang doivent être transportés dans des récipients correspondant aux températures de stockage légales. En-effet, au bout d'une demi heure le sang est déjà à une température de 18,3°C.

Le cas numéro 2 permet une amélioration des conditions de conservation (après 30 minutes, la température du sang est de 13,7°C au lieu de 14,1°C) sans toute-fois être acceptable.

Dans le cas numéro 3, la température du sang après 30 minutes se rapproche des normes légales: 7,1°C.

Cette situation semble ainsi la plus adaptée au transport des poches de CGR.

Cependant, dans aucune des situations testées, la fourchette de températures légales de conservation n'est respectée.

S'est alors posé le problème suivant: quelle est la limite de température pour laquelle il n'y a pas d'altération des GR?, et pendant combien de temps cette température peut-elle être appliquée?

Il s'est avéré que peu d'études ont été réalisées à ce sujet. Les seules références bibliographiques rassemblées sur le problème de l'influence de la température sur la stockage du sang sont anciennes. Elles relatent des expériences réalisées sur du sang conservé en présence d'ACD (Adénine, Citrate, Dextrose), alors qu'actuellement la solution de conservation est constituée de SAG mannitol (chlorure de sodium, adénine chlorhydrate, glucose monohydrate, mannitol).

D'après Shields (31 bis), le fait de placer la sang à 22°C pendant les 24 heures qui précèdent la transfusion a peu de conséquences sur la survie des GR.

Il a comparé la survie des GR dans deux situations différentes:

- le sang conservé à +4°C,
- le sang chauffé à 22°C, 24 heures avant la transfusion.

Les résultats qu'il a obtenus sont les suivants:

	4°C	22°C pendant 24 heures avant la transfusion
7 jours	92%	87%
21 jours	84%	78%
28 jours	75%	62%

Figure 37: Taux de survie des GR en fonction des conditions de température

Les résultats de cette étude sont surprenants et remettent en cause l'utilisation des sacs isothermes pour le transport du sang.

Mais il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit d'expériences anciennes réalisées en présence d'une solution de conservation différente de celle utilisée actuellement.

En ce sens, je pense qu'il ne faut pas baser notre décision, concernant l'utilisation ou non des sacs isothermes, sur ces résultats.

Faute d'étude récente, il me semble préférable de se référer à la circulaire précitée qui stipule que "les produits sanguins doivent être transportés dans des récipients correspondants aux températures de stockage légales".

Les sacs isothermes testés ne répondent pas strictement aux exigences de la circulaire (+2°C à +4°C), d'où la question suivante: faut-il adopter une autre solution ou appliquer celle-ci malgré le fait qu'elle ne soit pas parfaite?

La suggestion d'utilisation de glacières rigides plus étanches a été rejetée: cette solution est jugée difficile à instaurer et risque de ne pas être suivie (système encombrant pour les coursiers, pas facile à porter...).

Une discussion avec les responsables du CTS a permis d'orienter la décision: une élévation de la température jusqu'à 10°C ne semble pas avoir de conséquences dramatiques sur les GR.

En fait, une élévation de température induit une augmentation du métabolisme des GR et donc une accélération de leur vieillissement. Or, la condition à respecter pour la transfusion d'un CGR est un taux de survie des GR de 80% au moins.

Cette condition serait respectée même si les poches de sang sont placées à une température de +10°C pendant un laps de temps court.

◆ Action corrective retenue:

Suite à une réunion avec les personnes concernées par le problème (les responsables du service économique, le Docteur Drouet, le Docteur Chenais et les surveillantes du pool) une décision a été adoptée pour tenter de limiter cette rupture de la chaîne du froid lors du transport.

Voici la solution retenue:

- 20 sacs isothermes d'une capacité de 17 litres et 20 pains de glaces sont achetés par le service économique. Ces sacs sont numérotés et identifiés par la mention "CHU de Grenoble".

- Le CTS est chargé de la gestion de ces sacs: ils sont entreposés dans une armoire réfrigérée (+4°C) au niveau du service de distribution du CTS (il en est de même pour les pains de glace).

- Lors d'une commande, les coursiers se rendent au CTS avec, comme d'habitude, la carte de commande et la carte de groupe. Les infirmières du CTS enregistrent la demande et délivrent les produits dans les sacs isothermes.

- A l'intérieur de ces sacs, le sang et les dérivés sanguins sont rangés de la façon suivante: - pain de glace au fond du sac,

- une plaque isolante,

- les poches de CGR au dessus de la plaque,

- en cas de commande de PFC, celui-ci est placé avec les pains de glace sous la plaque isolante.

- Une fois dans le service, le coursier range les produits au réfrigérateur.

- Les sacs sont ramenés au CTS lors d'une course ultérieure.

Dans un premier temps, cette action corrective ne concerne que les blocs opératoires et les services de réanimation.

Pourquoi avoir choisi de restreindre le champ d'utilisation de ces sacs isothermes? deux raisons peuvent être avancées:

- avant de généraliser la solution envisagée il est préférable de juger de son efficacité auprès de certains services.

- Normalement, lorsque les autres services (hématologie, chirurgie...) commandent du sang, ils sont censés l'utiliser tout de suite; tant que les produits commandés sont transfusés dans les 6 heures qui suivent la délivrance, le transport dans des sacs plastiques à température ambiante n'est pas gênant.

Par contre, pour les produits non transfusés immédiatement, qui seront stockés et réutilisés ultérieurement ou retournés au CTS, ce mode de transport (à l'aide de sacs plastiques) n'est pas satisfaisant.

Les services confrontés à ce problème de retour du sang sont essentiellement les blocs et les réanimations. C'est pourquoi ils sont les premiers concernés par cette action corrective.

III.1.2. Problème n°2: le gaspillage

◆ Enoncé du problème:

Le gaspillage: Il arrive que certaines poches commandées par les services ne soient pas utilisées; ces poches sont alors retournées au CTS qui sera amené à les jeter en cas de doutes sur leur état de conservation.

Toute poche mal conservée et jetée, étant facturée au service (421,08 francs TTC pour une poche de CGR et 86,70 francs pour une poche de PFC), on imagine rapidement les conséquences économiques d'un tel gaspillage.

◆ Origines du problème:

La lenteur du système:

Les délais de livraison moyens (figure 24) peuvent durer jusqu'à 67 minutes les jours de la semaine et jusqu'à 76 minutes le dimanche.

Ceci traduit clairement la lenteur du système. Ainsi, pour toute demande de sang à caractère urgent, il est souhaitable qu'une infirmière du service se déplace personnellement sans avoir recours au pool.

De cette lenteur du système découle une évidence: le gaspillage. En effet, la tendance actuelle est de majorer les commandes pour minimiser les risques; ce comportement résulte du délai trop important nécessaire pour obtenir les produits.

Pas de personne responsable du retour du sang non utilisé:

Par conséquent, certaines poches non transfusées au malade sont oubliées et sont retournées au CTS après leur date limite d'utilisation.

L'absence de réfrigérateur au pool des coursiers:

De ce fait, les poches non utilisées en transit par le pool restent à la température ambiante jusqu'à ce qu'un coursier se rende au CTS.

◆ Solutions envisagées:

Une limitation du gaspillage doit certainement passer par une sensibilisation de tout le personnel utilisateur de produits sanguins; essayer de leur faire comprendre la nécessité d'un retour des poches et du PFC non utilisés dans un délai court (24 heures maximum).

Il serait peut-être également souhaitable de rendre au sein d'un service des personnes responsables des produits sanguins. Ceci permettrait de réduire le nombre d'intervenants, donc de diminuer les intermédiaires et, par conséquent, de minimiser les risques d'erreurs et le gaspillage.

Enfin, la mise en place d'un réfrigérateur au pool des coursiers permettrait de stocker dans des conditions satisfaisantes les poches de sang non utilisées que les services ramènent au pool.

◆ Action corrective retenue:

Une demande d'achat d'un réfrigérateur a été faite auprès du service économique.

Cette demande a été accordée: ainsi, depuis le mois d'août 1992 le pool des coursiers dispose d'un réfrigérateur pour stocker les produits à retourner en attendant qu'un coursier se rende au CTS.

Cette mesure permettra de réduire l'une des sources de gaspillage.

III.1.3. Problème n°3: organisation des courses:**◆ Enoncé du problème:**

Absence de coordination au niveau des courses.

◆ **Origines du problème:**

Au niveau des services de soins:

Les figures 15 à 20 montrent le relatif encombrement des coursiers lors de certaines courses: jusqu'à 25 produits transportés.

Ceci est d'autant plus problématique que les coursiers réalisent les trajets à pied, avec des sacs plastiques (susceptibles de casser s'ils sont trop remplis!).

Ce problème est amplifié à certains moments de la journée: en effet, il y a un nombre de demandes important à la suite des heures de visites dans les services (à savoir entre 10 et 11 heures et 15 et 16 heures) (cf figure 22).

Au niveau des blocs opératoires:

Parfois plusieurs coursiers des blocs arrivent en même temps au CTS. Il semble dommage de mobiliser deux ou trois personnes alors qu'une seule pourrait réaliser la livraison.

◆ **Solutions envisagées:**

Pour remédier à ce manque d'organisation qui existe au niveau des courses, il serait peut-être souhaitable de centraliser les commandes et d'uniformiser le système.

III.2. Problème des conditions de conservation des produits sanguins aux blocs:

La majeure partie des poches de CGR retournées au CTS après non utilisation provient des blocs. Il est donc important de vérifier les conditions de stockage de ces produits dans cet ensemble opératoire.

◆ Enoncé du problème:

Les poches de CGR et le PFC ne sont pas conservées dans des conditions optimales de stockage.

◆ Origine de ce problème:

L'enquête menée aux blocs opératoires fait ressortir les résultats suivants (cf figure 31 et annexe 8): sur 22 réfrigérateurs contrôlés, 12 sont hors normes (température non comprise entre + 2°C et +6°C).

Cette anomalie ne provient pas d'un état défectueux des réfrigérateurs puisque après réglage, 20 d'entre eux sont conformes.

Cette anomalie peut s'expliquer de différentes façons:

- le non contrôle régulier de la températures de ces réfrigérateurs,
- introduction, dans les réfrigérateurs destinés au stockage des produits sanguins, de denrées alimentaires entraînant une ouverture fréquente de la porte de ces réfrigérateurs et par conséquent des variations de températures importantes,
- modifications de réglage effectuées par le personnel lui-même.

Le PFC, quant à lui, se conserve à une température de -30°C; or aucune unité opératoire, excepté l'URC (office 6 lits), ne dispose d'un congélateur qui permettrait d'atteindre cette température.

Dans la mesure où le PFC est utilisé tout de suite, cette situation ne pose pas de problème majeur. Mais en cas de stockage, ces conditions de conservation ne sont pas satisfaisantes.

◆ Solutions envisagées:

Elles consistent en la sensibilisation du personnel des blocs opératoires et en l'instauration de contrôles périodiques (tous les 3 mois) de la température des réfrigérateurs destinés au stockage des culots globulaires.

Pour la mise en oeuvre de cette mesure corrective, une note de service (cf annexe 4) destinée à toutes les unités des blocs opératoires à été proposée.

Cette note définit la procédure à suivre pour effectuer un contrôle périodique de la température et permettre ainsi la maîtrise de ce paramètre.

III.3. Problème lié au service de nuit:

◆ Enoncé du problème:

Le manque d'organisation dans les courses effectuées la nuit.

◆ Origine de ce problème:

D'après les résultats obtenus (cf figures 32 à 34) suite à l'enquête réalisée sur le service de nuit, il apparaît que certains services n'ont pas recours systématiquement à l'antenne de l'hôpital et se déplacent au CTS (alors qu'ils pourraient trouver les produits en question à l'antenne); Dans ce cas, pourquoi laisser deux postes de garde la nuit? (ce qui mobilise une personne inutilement).

Le soir, les coursiers sont obligés de passer par le hall Belledone du fait de la fermeture du hall Chartreuse; ceci rallonge considérablement le trajet de la course.

◆ Solutions envisagées:

- Possibilité d'installer un digicode à l'entrée du hall Chartreuse pour éviter que les coursiers ne fassent le tour par le hall Belledone la nuit.
- Revoir le fonctionnement et l'intérêt de l'antenne.

La majeure partie des actions correctives proposées, suite à cet audit de qualité visent à remédier aux principaux problèmes liés à la distribution des produits sanguins, et ont donc comme objectif une amélioration de la qualité du circuit existant.

Afin de s'assurer de l'efficacité et de l'application de ces actions correctives il est indispensable de réaliser un suivi d'audit.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mettre à jour un certain nombre de problèmes relatifs à la distribution des produits sanguins (plus particulièrement des poches de CGR et du PFC).

Il apparaît que la chaîne de distribution actuelle n'est pas fiable; ce manque de fiabilité peut s'expliquer facilement par:

- l'absence d'une attitude commune à tous les services,
- la diversité des intervenants,
- le manque de centralisation,
- l'absence de responsables chargés de l'acheminement du sang.

Au vue de la situation actuelle, certaines dispositions ont été prises, afin de remédier aux problèmes ponctuels et d'apporter ainsi une sécurité supplémentaire dans le transport du sang.

Mais, en aucun cas, nous ne pouvons considérer que ces dispositions se suffisent à elles mêmes; il s'agit en-effet de mesures palliatives, certes indispensables, mais non suffisantes pour régler le problème de la distribution.

A plus long terme, il serait donc souhaitable de reconsidérer le problème dans sa généralité.

Ainsi, afin d'instaurer plus de rigueur dans le mode d'approvisionnement des produits sanguins du CTS à l'hôpital, l'établissement de protocoles (définissant de façon précise, des règles en ce qui concerne la commande, la course, la livraison, le stockage et éventuellement le retour au CTS des produits sanguins) est certainement indispensable.

Ces protocoles doivent être communs à tous les services afin de tendre vers une uniformisation du système.

Une telle uniformisation présenterait de nombreux avantages, parmi lesquels:

- minimiser les risques d'erreurs,
- diminuer les pertes de temps,
- possibilité d'intervenir à tout moment, tout au long de la chaîne de distribution,
- rendre moins aléatoire la reprise des poches non utilisées par le CTS, dans la mesure où il connaît le circuit effectué et les conditions dans lesquelles il est réalisé.

Une telle réorganisation du circuit de distribution des produits sanguins ne serait envisageable qu'à la suite de nombreuses études permettant de définir les conditions exactes de sa réalisation, ses avantages et ses inconvénients par rapport au système actuel.

L'intérêt de cet audit de qualité est de tendre vers un circuit de distribution de qualité et donc d'augmenter la sécurité de l'acte transfusionnel.

L'application de cette méthodologie basée sur le concept d'assurance de la qualité doit s'appliquer à l'étape de "la distribution" mais également à l'ensemble des opérations qui précèdent la transfusion de sang à un malade.

Cette nécessité de qualité en matière de transfusion sanguine a d'ailleurs été largement prise en compte au CHU de Grenoble, vu qu'un projet de création d'une structure de qualité transfusionnelle est né ¹. Les objectifs de cette structure seraient de promouvoir la qualité transfusionnelle.

Ce projet entre donc parfaitement dans le cadre de l'audit de qualité présenté dans ce travail.

Tout comme dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, la transfusion sanguine doit tout mettre en oeuvre pour ne pas nuire au patient et donc éviter des tragédies comme celle ayant conduit à la mort ou à la séroconversion de plusieurs individus .

Connaître les risques savoir les évaluer et les éviter est indispensable en matière de santé; des audits de qualité et autres outils de la méthodologie de l'assurance de qualité sont des moyens précieux pour maîtriser ces risques et apporter au malade le maximum de sécurité.

¹ Dr. N. DROUET , le 16 février 1993

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AFNOR
in PME-PMI : la démarche qualité
Edition AFNOR, 1987
- (2) AFNOR
Systèmes qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en production et en installation
Norme ISO 9004 1987
- (3) AIDS - Hemophilia French Study Group
Immunologic and Virologie status of Multitransfused Patients : Role of Type and Origin of Blood Products
Blood, 1985, 66, (4), 896 - 901
- (4) ALLAIN J-P
New England Journal of Medicine, 1986, (315), 517 - 518
- (5) AUXEMERY C.
L'esprit et la lettre de l'audit de qualité dans l'application des BPF
Le Service Formation de KABI-LIMOGE
Edition N° 1, 1991
- (6) BAZIN R.
in Le Nouvel esprit qualité
Edition ESF, 1990 Paris
- (7) CAILLON P.
Au sein du réseau transfusionnel français, les centres à gestion hospitalière : réalités et perspectives
Mémoire hospitalier, 1988, Rennes, ENSP
- (8) CASTERET A-M
in L'affaire du sang
Editions La Découverte, 1992, Paris
- (9) CASTERET A-M
La tragédie des hémophiles
L'express, 1987 (4 au 10 Décembre) , 31 - 32
- (10) COLLET D. , LANSIER P. , OLLIVIER D.
in Objectif zéro défaut
Edition ESF, 1989, Paris

- (11) COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES
La réglementation des médicaments dans la Communauté Européenne
Guide des BPF - Volume IV
- (12) DREYFUS B.
in Hématologie
Flammarion Médecine-Sciences, 1984
- (13) EVAT, GOMPERTS, MAC DOUGALL
New England Journal of Medicine, 1985, (312), 483 - 486
- (14) GAUTIER B. , MULLER J.
in La qualité totale
Edition ESF, 1988, Paris
- (15) GENETET B.
Composants sanguins disponibles et règles immunologiques de la transfusion
sanguine, Chapitre XI
Technique et Documentation, Lavoisier, 1989
- (16) GOUDEMAM M.
La presse médicale, 1985, 14, (8), 452 - 455
- (17) GREILSAMER L.
in Le procès du sang contaminé
Le Monde Edition, 1992, Paris
- (18) HABIBI B.
Proposition du virus du SIDA par la transfusion et les produits sanguins.
Risques et stratégies préventives
Revue Epidémiologique et Santé publique, 1986, 34, 118 - 125
- (19) HEMOSTASE ET THROMBOSE
3^e Edition
Edition La Simarre, 1988, France
- (20) HERSAN C
in Vade mecum, Assurance Qualité
Edition Lavoisier, 1991, Paris
- (21) JONES P.
in "L'hémophilie et la vie"
Edition Frison Roche, 1992, Paris
- (22) LA BRUDE P. , JANOT C. , VIGNERON C.
Transfusion - Le sang conservé et les différentes formes de plasma utilisées en
thérapeutique
Le moniteur internat, 1987, (4), 41 - 53

- (23) LABRUDE P. , VIGNERON C.
Fractions plasmatiques: albumine, facteur de l'hémostase
Le moniteur internat, (20) , 67 - 77
- (24) MAXWELL M.
in Hématologie clinique
Edition Piccin Nuova Libreria, 1990, Tome 2
- (24bis) MENACHE D.
Jean-Pierre SOULIER
Revue Française de Transfusion et Immuno-hématologie, 1985, 28, (6), 565-70
- (25) MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SOLIDARITE NATIONALE
Secrétariat d'Etat chargé de la Santé
Direction de la Pharmacie et du médicament
Bonnes Pratiques de fabrication et de production pharmaceutique
2^e Edition, 1985
- (26) MITONNEAU H.
in Réussir l'audit de qualité
AFNOR, 1988
- (27) MONTLOIN A.
Les produits sanguins
Revue de l'infirmière, 1992, (6), 33 - 41
- (28) MULLER J-Y, AVENARD G. , MARTINI E.
in Les dérivés sanguins
Edition Frison Roche, 1992
- (29) OLLIVIER K.
Etude comparative de deux départements pharmaceutiques et recherche
d'optimisation
Thèse 1990, Grenoble
- (30) PINON F.
Principales caractéristiques des produits sanguins actuellement disponibles
La Revue du Praticien, 1989, 39, (20), 1745 - 9
- (31) ROUZIUX C.
Immunoglobulin G Antibodies to Lymphadenopathy
Associated Virus in Differently Treated French and Belgian hemophiliacs
Annals of Internal Medicine, 1985, 102, 476- 479
- (31bis) SHIELDS C.E.
Studies on stored whole blood; effect of temperature and mechanical
agitation on blood with and without plasma.
in Transfusion, (10), 155

- (32) THOMSON A.
Use and abuse of fresh frozen plasma
British Journal of Anaesthesia, 1992, 68 , (3) , 237 - 238
- (33) VEZON G.
Indications des produits sanguins
La Revue du Praticien, 1989, (20), 1752 - 1761
- (34) WAUTIER J-L
Transfusion de sang et de produits dérivés du sang
La Revue du Praticien, 1991, 41 , (23) , 2354 - 2356



REMARQUE: Annotations adoptées:

Pour les articles:

Nom Auteur - Initiales du prénom

Titre de l'article

Titre revue, Année, Tome, (Numéro), Première et dernière pages

Pour les ouvrages:

Nom Auteur - Initiales du prénom

in Titre de l'ouvrage

Editeur, Année d'édition, Lieu d'édition

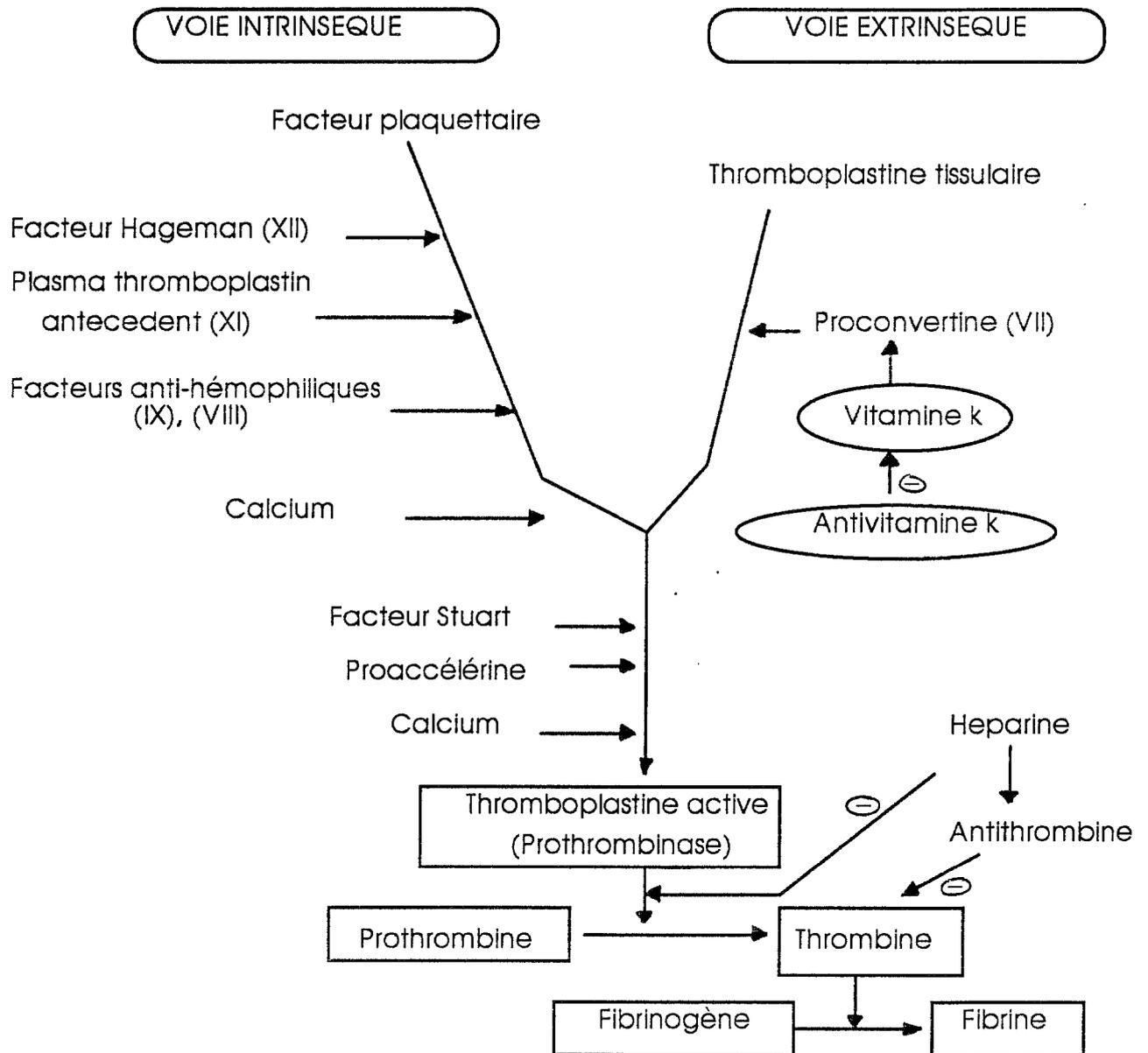
ABREVIATIONS ET SIGLES

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES UTILISES

Ac: Anticorps
AFH: Association Française des Hémophiles
AFNOR: Association Française de Normalisation
Ag: Antigène
BPF: Bonne Pratique de Fabrication
CCPA: Concentré de Complexe Prothrombinique Partiellement Activé
CDC: Center Control Disease
CDTS: Centre Départemental de Transfusion Sanguine
CEC: Coagulation Extra Corporelle
CGR: Concentré de Globules Rouges
CIVD: Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CMV: Cytomégalovirus
CNTS: Centre National de Transfusion Sanguine
CRTS: Centre Régional de Transfusion Sanguine
CSP: Concentré Standard de Plaquettes
CTS: Centre de Transfusion Sanguine
CUP: Concentré Unitaire Plaquettaire
DDASS: Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DGS: Direction Générale de la Santé
DRASS: Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
ETS: Etablissement de Transfusion Sanguine
FFDSB: Fédération Française des Donneurs de Sang Bénévoles
GB: Globules Blancs
GR: Globules Rouges
HLA: Human Leucocyte Antigen
Ig: Immunoglobulines
IGAS: Inspection Générale des Affaires Sociales
IM: Intra Musculaire
ISO: International Standardisation Organisation
IV: Intra Veineuse
LAV: Lymphadenopathy Associated Virus
LNS: Laboratoire National de Santé
MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report
PFC: Plasma Frais Congelé
PMA: Pharmaceutical Manufacturers Associations
PPSB: Prothrombine - Proconvertine - Facteur Stuart - Facteur anti-hémophilique B
SIDA: Syndrome d'Immuno-déficience Acquis
TS: Transfusion Sanguine
VIH: Virus d'Immuno-déficience Humaine

ANNEXES

"les voies de la coagulation"



FRAUDES

Loi du 1^{er} août 1905,

Sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services (L. n° 78-23 du 10 janv. 1978).

Art. 1^{er}. (L. n° 78-23 du 10 janv. 1978) Quiconque, qu'il soit ou non partie au contrat, aura trompé ou tenté de tromper le contractant, par

quelque moyen ou procédé que ce soit, même par l'intermédiaire d'un tiers :

— soit sur la nature, l'espèce, l'origine, les qualités substantielles, la composition ou la teneur en principes utiles de toutes marchandises,

— soit sur la quantité des choses livrées ou leur identité par la livraison d'une marchandise autre que la chose déterminée qui a fait l'objet du contrat,

— soit sur l'aptitude à l'emploi, les risques inhérents à l'utilisation du produit, les contrôles effectués, les modes d'emploi ou les précautions à prendre,

sera puni d'un emprisonnement de trois mois au moins, deux ans au plus et d'une amende de 1 000 F au moins, 250.000 F au plus ou de l'une de ces deux peines seulement.

2. (L. n° 78-23 du 10 janv. 1978) Les peines prévues à l'article 1^{er} sont portées au double :

1° Si les délits prévus audit article ont eu pour conséquence de rendre l'utilisation de la marchandise dangereuse pour la santé de l'homme ou de l'animal;

2° Si le délit ou la tentative de délit prévus à l'article 1^{er} ont été commis :

— soit à l'aide de poids, mesures et autres instruments faux ou inexacts;

— soit à l'aide de manœuvres ou procédés tendant à fausser les opérations de l'analyse ou du dosage, du pesage ou du mesurage, ou tendant à modifier frauduleusement la composition, le poids ou le volume des marchandises, même avant ces opérations;

— soit enfin à l'aide d'indications frauduleuses tendant à faire croire à une opération antérieure et exacte.

Annexe 3

Relevés de températures des réfrigérateurs au niveau des blocs opératoires - salles de transfert - salles de réveil

NUMERO DU REFRIGERATEUR	LOCALISATION	RELEVES DE TEMPERATURES					
		Avant réglage			Après réglage		
		Date	Heure	T°C	Date	Heure	T°C
1	Bloc digestif: Salle 1613	9/06	9 H 30	7°C	10/06	11 H 05	5,6°C
2	Bloc cardiologie: Salle 1607 Salle 1600 Salle 1605	9/06	9 H 55	5,4°C	10/06	13 H 45	4,8°C
3			10 H 35	10°C			
4			10 H 10	8,4°C			
5	Bloc vasculaire: Salle 1619 Salle 1623	9/06	11 H 00	3,6°C	10/06	13 H 30	3,7°C
6			11 H 20	-0,3°C			
7	Bloc orthopédie: Salle 1530	9/06	11 H 35	-0,8°C	11/06		4,2°C
8	Bloc urologie: Salle 1536	9/06	11 H 55	6,0°C	10/06	14 H 25	5,3°C
9	Chirurgie de la main	10/06	9 H 05	5,2°C			
10	Bloc neurochirurgie	10/06	12 H 35	-4°C	10/06	10 H 00	-0,6°C
11	Bloc CGI	10/06	12 H 25	5,7°C			
12	Bloc ORL	9/06	13 H 00	0,4°C	10/06	10 H 15	0,3°C

Annexe 3 (suite)

NUMERO DU REFRIGERATEUR	LOCALISATION	RELEVES DE TEMPERATURES					
		Avant réglage			Après réglage		
		Date	Heure	T°C	Date	Heure	T°C
13	Bloc CMF: Salle 1475 Côte septique	9/06	13 H 10	7,9°C	10/06	10 H 25	2,8°C
14			13 H 20	6,0°C	11/06		4,9°C
15	Bloc des urgences	10/06	9 H 20	0,4°C	11/06		2,9°C
16	Salles de réveil: 1	10/06	9 H 45	5,9°C	10/06	14 H 40	4,7°C
17			3	10 H 50			
18	Salles de transfert digestif	2/06	9 H 30	3,8°C			
19		9/06	11 H 45	2,2°C			
20	URC: Office 6 lits	10/06	14 H 50	5,8°C	11/06		5,3°C
21		10/06	15 H 10	8,6°C	11/06		3,8°C
22		10/06	15 H 30	7,7°C	11/06		2,6°C

Annexe 4

La Tronche, le 29 juin 1992

NOTE DE SERVICE:**Objet:** Conditions de conservation des produits sanguins

Suite au contrôle de la température des réfrigérateurs des blocs opératoires, salles de transferts et salles de réveil, il est apparu certains écarts par rapport aux normes de conservation des produits sanguins qui sont:

- Poches de concentrés globulaires: en réfrigérateur, température de +2°C à +6°C
- Plasma frais congelé: en congélateur, température de -30°C

Les réfrigérateurs hors normes ont été réglés et sont maintenant à une température convenable pour une bonne conservation des culots globulaires (entre 2°C et 6°C).

Afin de continuer dans ce sens et de permettre une stabilité optimale des produits sanguins, il serait souhaitable que les surveillants(es) de chaque service contrôlent tous les trois mois la température des réfrigérateurs. En cas de problèmes, elles peuvent faire appel à un spécialiste du froid, au service technique de l'hôpital (responsable: Monsieur BOUVIER, poste 64210). En annexe vous trouverez la conduite à tenir.

Le personnel ne doit pas apporter de modifications aux réglages des réfrigérateurs effectués par le frigoriste.

Il est rappelé que les réfrigérateurs des blocs opératoires sont exclusivement réservés au stockage des produits sanguins ou autres produits à usage médical, et non à la conservation de denrées alimentaires.

FICHE DE CONTROLE DE LA TEMPERATURE DES REFRIGERATEURS

Date du contrôle	Nom du service	Identification du réfrigérateur	Température relevée

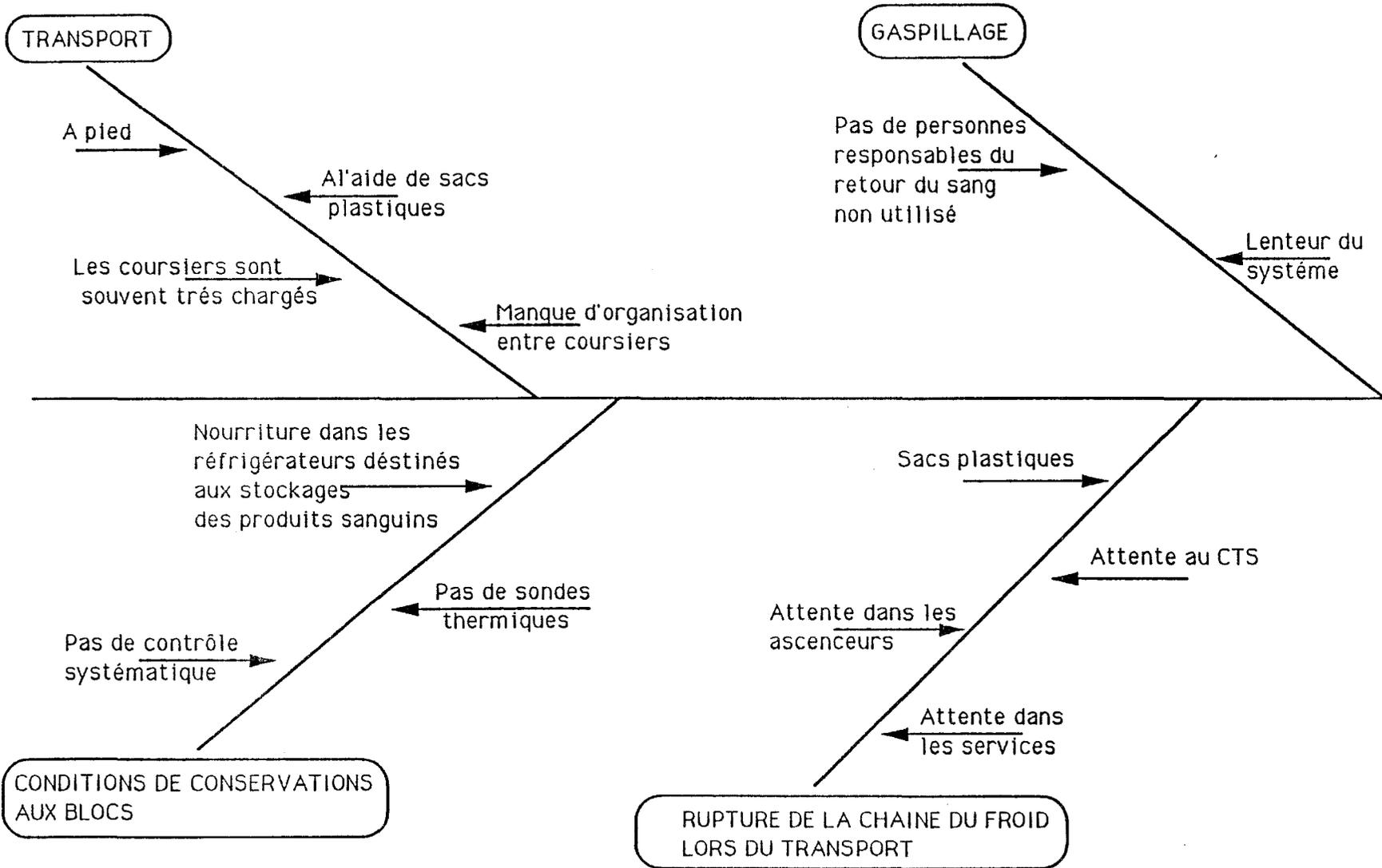
ANNEXE

CONDUITE A TENIR POUR LE CONTROLE THERMIQUE DES REFRIGERATEURS:

- Fréquence des contrôles: tous les **3 mois**.
- Moyen de mesure de la température: **sonde thermique**.

Le (la) surveillant(e) de chaque service pourra se procurer cette sonde auprès de Madame HALEC qui établira un calendrier de contrôle afin de permettre une bonne organisation entre les différents services.

Une fiche de contrôle sera remplie par le(la) surveillant(e) du service et retournée impérativement à Madame HALEC. Cette fiche sera ensuite transmise à Monsieur BOUVIER, responsable frigoriste, chargé du suivi de l'opération.



"Diagramme d'Ishikawa"

Annexe 5

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE L'INTEGRATION

REPUBLIQUE FRANCAISE

DIRECTION DES HOPITAUX

Sous-Direction des Affaires
Administratives et Financières

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Sous-Direction de l'Organisation
des Soins et des Programmes Médicaux
DH/DGS/

LE MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE L'INTEGRATION

LE MINISTRE DELEGUE A LA SANTE

à

MESDAMES ET MESSIEURS LES PREFETS DE
REGION

Directions Régionales

des Affaires Sanitaires et Sociales

(pour information)

Directions Régionales et

Interdépartementales de la Santé et de la
Solidarité (pour mise en oeuvre)

à

MESDAMES ET MESSIEURS LES PREFETS DE
DEPARTEMENT

Directions Départementales

des Affaires Sanitaires et Sociales

(pour mise en oeuvre)

à

MESDAMES ET MESSIEURS LES DIRECTEURS
DES CENTRES ET POSTES DE TRANSFUSION
SANGUINE

MESDAMES ET MESSIEURS LES DIRECTEURS
DES ETABLISSEMENTS DE SOINS PUBLICS
ET PRIVES

(pour mise en oeuvre)

CIRCULAIRE DH/DGS/3B/47 du 15 Janvier 1992 relative au suivi de la sécurité transfusionnelle entre les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soins.

Résumé : Les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soins doivent prendre des dispositions pour assurer un contrôle permanent des produits sanguins du donneur au receveur et améliorer ainsi la sécurité de la transfusion sanguine.

Mots-clés : Transfusion sanguine- Sécurité transfusionnelle - Conventions entre établissements de transfusion et établissements de soins - Enquêtes transfusionnelles ascendantes et descendantes.

Textes de référence : circulaires du 17 mai 1985, du 2 octobre 1985, du 28 aout 1987 et du 17 mai 1989

L'évolution de la thérapeutique transfusionnelle et la mise au point de nouveaux produits et de nouvelles techniques imposent une collaboration de plus en plus étroite entre les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soins publics et privés.

La présente circulaire a pour objet de préciser les rôles et les compétences des établissements de transfusion sanguine et des établissements de soins afin de favoriser leur collaboration, de mieux assurer la surveillance médicale des donneurs et des receveurs, et de faciliter le bon déroulement des enquêtes transfusionnelles en permettant la filiation donneur/receveur.

I - LA SECURITE TRANSFUSIONNELLE

Elle peut se définir comme l'ensemble des mesures visant à réduire ou éliminer les risques immunologiques et infectieux liés à la transfusion de produits sanguins. Elle doit être la préoccupation constante de tous les professionnels impliqués dans l'acte de transfusion, qu'il s'agisse des personnels des centres et postes de transfusion en vertu du monopole de ces établissements (collecte, préparation, conservation et distribution des produits sanguins), ou de ceux des établissements de soins (prescription, réception, injection des produits sanguins et suivi des receveurs). La sécurité transfusionnelle repose non seulement sur la bonne exécution de chacune de ces opérations mais également sur l'efficacité de leur coordination.

1) Sélection des donneurs

La sélection des donneurs apparaît comme la première étape de la sécurité transfusionnelle. Les responsables des centres et postes de transfusion doivent rigoureusement écarter du don de sang les personnes susceptibles de présenter un risque de transmission d'agents infectieux. Ils doivent en particulier continuer à mener leur action d'information sur le mode de transmission des maladies, à éliminer les collectes dans les lieux à risques et à veiller au caractère obligatoire et confidentiel, ainsi qu'à la qualité technique des entretiens. Chaque directeur d'établissement de transfusion sanguine se doit d'apprécier la qualité et la sécurité de ses collectes et de prendre les dispositions adéquates pour l'améliorer.

2) Respect des bonnes pratiques du contrôle des dons et de la fabrication des produits sanguins

L'ensemble des tests obligatoires (syphilis, antigène HBs, anti-HIV1-HIV2 (*), dosage des ALAT, anti-HBc, anti-HCV, anti-HTLV-I/HTLV-II,...) sur chaque don de sang constitue le deuxième niveau de garantie dans le maintien de la qualité des produits sanguins.

a) Les centres et postes de transfusion sanguine doivent utiliser des trousse de dépistage mixte anti-HIV1 et anti-HIV-2 qui caractérisent le type des virus en cas de séropositivité. Ils doivent prendre les dispositions nécessaires pour la collecte de cette information (lettres DGS du 25/9/1991 aux directeurs des établissements de transfusion sanguine).

Afin de garantir la qualité de leurs produits, les centres et les postes de transfusion doivent procéder aux contrôles de qualité et veiller à l'efficacité de la procédure de validation des dons afin d'écartier de la distribution tout produit non conforme.

3) Règles de prescription et d'utilisation des produits sanguins

a) la prescription médicale

Les produits ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Le prescripteur doit être clairement identifié (nom du médecin, adresse de l'établissement de soins). Les produits doivent être délivrés sous le conditionnement (unité enfant ou adulte pour les concentrés de globules rouges et le sang total) et avec le nombre d'unités prévus par la prescription médicale.

Les médecins doivent prescrire aux malades les produits les plus adaptés, en évitant toutes les indications qui ne sont pas strictement justifiées et en ne retenant que les produits et les techniques les plus sûrs. Par exemple, l'utilisation du plasma frais congelé est strictement réservée aux situations qui l'exigent de manière indiscutable (arrêté du 3 décembre 1991), c'est-à-dire les coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation, les hémorragies aiguës avec déficit global de facteurs de coagulation et les déficits complexes rares en facteurs de coagulation lorsque les fractions coagulantes spécifiques ne sont pas disponibles.

Chaque médecin qui a pratiqué une transfusion doit s'assurer que la nature et les numéros des produits effectivement administrés ont bien été répertoriés dans le dossier transfusionnel. Il doit par ailleurs tenir informé le patient de la transfusion, et le suivre.

b) la vigilance dans l'acte transfusionnel

La prévention des accidents transfusionnels et des accidents d'allo-immunisation repose sur un ensemble de dispositions et de techniques précises nécessaires à la sécurité d'une transfusion (groupage sanguin, recherche d'anticorps irréguliers, épreuve directe de compatibilité au laboratoire, détermination des phénotypes érythrocytaires, vérification ultime au lit du malade).

Chaque médecin doit veiller à ce que l'ensemble de ces opérations soient pratiquées suivant les règles en vigueur. Le prélèvement de sang d'un patient, la vérification de son identité et l'étiquetage des tubes doivent notamment être assurés en totalité par le même agent, auprès du patient. Avant chaque transfusion de sang total ou de concentrés de globules rouges, la vérification ultime des compatibilités ABO doit être réalisée au lit du malade par le médecin, ou l'infirmier dont il est responsable, qui pose la transfusion. Ce contrôle porte à la fois sur le sang à transfuser et sur le sang du receveur.

En outre, le décret n°84-689 du 17 juillet 1984 relatif aux actes professionnels à l'exercice de la profession d'infirmier précise que "l'infirmier est habilité à accomplir en présence d'un médecin responsable, pouvant intervenir à tous moments, les injections et les perfusions des produits d'origine humaine nécessitant un contrôle de compatibilité

obligatoire". L'enseignement de la transfusion sanguine est intégré dans le programme de formations des élèves infirmier(e)s au cours des trois années de formation. Il est aujourd'hui souhaitable que, dans le cadre de la formation permanente, une formation interne aux établissements de soins sur le thème des produits sanguins soit rendue obligatoire. Dans les établissements publics, ces stages relèvent de l'initiative de la direction, après avis de la commission médicale. Les établissements de transfusion proposeront leur collaboration à ces programmes de recyclage.

4) Maîtrise des circuits de distribution des produits sanguins

a) dans les centres et postes de transfusion sanguine

Les centres et postes de transfusion sanguine doivent prendre les dispositions nécessaires pour que la distribution de leurs produits sanguins, à l'intérieur et à l'extérieur de l'établissement, s'établisse sur des circuits élaborés et bien définis. Ils doivent pouvoir intervenir à tout moment, tout au long de la chaîne qu'ils contrôlent, pour qu'un produit suspect puisse être retiré de l'utilisation thérapeutique.

b) dans les établissements de soins

A l'intérieur des établissements de soins, les produits sanguins et notamment les produits labiles, doivent bénéficier d'une gestion adaptée à leur caractère fragile et périssable, ce qui suppose une prévision correcte des besoins, en qualité et en quantité. Les circuits internes des produits sanguins doivent être suffisamment précis pour que tout produit suspect puisse être, à tout moment, retiré de l'utilisation thérapeutique. Ceci implique que les établissements fixent explicitement des règles internes de circulation, que les lieux de conservation soient peu nombreux et prédéterminés, avec des équipements de conservation qualitativement et quantitativement satisfaisants.

Le personnel doit être informé du circuit des produits sanguins, des réserves consacrées à l'urgence, et des conditions et des délais d'utilisation des produits. Il doit être conscient de sa responsabilité et des risques encourus pour les receveurs.

Il va de soi que la date de péremption des produits doit être systématiquement vérifiée et que toute ouverture ou perforation d'un récipient contenant un produit sanguin conduit à utiliser le produit sans délai. Le constat d'une perforation antérieure ou l'ouverture accidentelle d'un récipient contenant un produit sanguin, de même que toute anomalie à l'examen d'un produit doivent entraîner son élimination et l'information immédiate de l'établissement de transfusion distributeur.

c) La collaboration entre les établissements

Le sang et les produits du sang doivent être transportés dans des récipients correspondant aux températures de stockage légales.

Les produits dont l'utilisation thérapeutique n'est pas immédiate doivent être conservés dans les conditions précisées par l'établissement distributeur. Ces conditions doivent figurer sur le conditionnement du produit ou sur la notice d'utilisation l'accompagnant.

- 5 -

La qualité et la sécurité des produits transfusionnels reposant à la fois sur les centres et postes de transfusion et les établissements de soins, il apparaît nécessaire que ces établissements déterminent entre eux, par convention, des règles générales de distribution, de gestion, de stockage, d'utilisation et de suivi des produits sanguins, chaque établissement mettant à la disposition de l'autre les techniques et les informations nécessaires à cette collaboration.

Les termes de l'accord devront spécifier les règles et conditions auxquelles les établissements devront se conformer pour assurer la sécurité des produits. Ces conventions ou agréments doivent prévoir, en particulier, les modalités de transport et de conservation des différents produits, et les obligations que chacune de ces modalités entraîne.

La remise en distribution de produits sanguins, cédés à un établissement de soins et retournés au centre de transfusion, n'est concevable que si les produits ont été maintenus en permanence dans la fourchette de température légale et les conditions de reprise prévues par accord strictement respectées. Elle engage la responsabilité du directeur du centre de transfusion.

II - SUIVI DE L'INFORMATION ET ENQUETE TRANSFUSIONNELLE

Les établissements de transfusion et les établissements de soins doivent posséder des systèmes d'enregistrement des informations qui permettent de suivre un produit ou une procédure depuis la première étape jusqu'à la dernière, du donneur au receveur, et de participer à l'hémovigilance.

Il n'y a que des avantages à ce que ces informations soient gérées par informatique, dans le respect des règles relatives à la confidentialité des informations médicales nominatives et à l'application de la loi du 6 février 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Il est grandement souhaitable que cette informatisation se fasse sur des systèmes compatibles entre établissements et qu'elle s'appuie sur le développement des codes à barre standardisés des produits sanguins, suivant les recommandations de la Société nationale de transfusion sanguine, ainsi que sur l'utilisation de codes à barre pour identifier les receveurs.

1) Rôle des centres et postes de transfusion sanguine

Les centres et postes de transfusion sanguine ont pris des dispositions pour recueillir les informations cliniques et biologiques sur les séroconversions post-transfusionnelles, tant en ce qui concerne les donneurs que les receveurs. Ils ont la charge, pour faciliter cet enregistrement, d'offrir des produits dont les numéros d'identification sont simples et les plus homogènes possibles d'un établissement à un autre.

La gestion de ces informations doit permettre :

- d'identifier un donneur à partir d'un numéro de produit sanguin : cette enquête, dite ascendante, doit, à la suite de la découverte chez un patient d'une affection transmissible par les produits sanguins, permettre de proposer tous contrôles et examens complémentaires éventuels du (ou des) donneur(s).

.../...

- de retrouver la destination des produits sanguins à partir de l'identité d'un donneur: cette enquête, dite descendante, doit, à la suite de la découverte a posteriori chez un donneur d'une affection transmissible par voie transfusionnelle, permettre de retrouver ses dons antérieurs et d'informer le médecin, ou l'établissement de soins, destinataire des cessions pour qu'il prenne toutes les dispositions nécessaires envers le receveur.

Ces deux types d'enquête conduisent à tenir à jour la liste des donneurs, des dons, des produits sanguins préparés (numéro, nature), des destinataires des cessions. Il est hautement recommandé que les centres de transfusion disposent d'une sérothèque qui permette pour chaque don de sang un contrôle biologique ultérieur.

2) Rôle des établissements de soins

a) Les dossiers transfusionnels

Les établissements de soins doivent établir une fiche transfusionnelle pour chaque patient qui bénéficie d'une transfusion sanguine. Ils ont la responsabilité de s'assurer que les produits sanguins effectivement reçus par chaque malade sont enregistrés à l'aide des numéros d'identification sur la fiche transfusionnelle. Cette information doit être recueillie au chevet du malade, au moment de l'acte transfusionnel, par le personnel qui effectue la transfusion. La fiche transfusionnelle est un élément du dossier médical du patient.

b) La centralisation des données de transfusion

Les établissements de soins doivent centraliser l'information contenue dans les dossiers transfusionnels, et cela en priorité pour les produits labiles. Cette information doit associer, à chaque produit sanguin transfusé (numéro et nature), l'identité du receveur effectif du produit et le centre de transfusion distributeur.

La collaboration, dans le respect des prérogatives de chacun, entre les établissements de soins et les établissements de transfusion apparaît évidemment souhaitable pour la création et la tenue du fichier des receveurs. Elle peut faire l'objet de convention particulière.

La centralisation de l'information doit permettre, d'une part de mener les enquêtes ascendantes et descendantes visées ci-dessus (paragraphe 1), d'autre part d'optimiser la gestion des produits sanguins, en permettant de déterminer les besoins courants de l'établissement en quantité et en qualité et d'évaluer les dépenses qui en résultent.

3) Missions communes

a) Devoir d'information entre établissements

Dès qu'un centre ou un poste de transfusion a lieu de croire qu'un produit délivré par ses soins comportait un risque pour le transfusé, il est tenu d'en informer aussitôt le destinataire de la cession en lui indiquant les produits suspectés, afin de déclencher une enquête descendante ou de bloquer un produit non encore transfusé.

- 7 -

L'établissement de soins qui diagnostique, chez un patient, une pathologie susceptible d'être corrélée à une transfusion doit en informer le centre ou le poste de transfusion fournisseur du produit sanguin, en lui spécifiant les références des produits administrés.

Chaque établissement est tenu de rechercher les informations nécessaires aux enquêtes ascendantes ou descendantes, qu'il soit ou non l'initiateur de l'enquête, et d'en transmettre les conclusions aux établissements concernés.

b) Information médicale

Chaque établissement doit faire en sorte, soit directement, soit par l'intermédiaire du médecin traitant, que le donneur ou le patient impliqué dans une enquête et dont il gère le dossier médical, bénéficie, dans un premier temps, des contrôles nécessaires et soit, par la suite, tenu informé de sa situation.

c) Secret médical

Afin de ne pas porter atteinte au secret médical, les établissements veilleront à ne se transmettre entre eux que le numéro, la nature, la date de livraison du produit sanguin suspecté pour mener leurs enquêtes. Les fichiers doivent être conçus de telle sorte que soient préservés l'anonymat du donneur, du receveur et le secret de l'observation médicale, tout en permettant une exploitation pour la réalisation des enquêtes ascendantes et descendantes.

Les médecins, qu'ils soient rattachés à des établissements de transfusion sanguine ou des établissements hospitaliers, sont, en effet responsables des informations qui relèvent du domaine de leur compétence, en vertu des articles 11, 12 et 13 du code de déontologie médicale qui prévoient notamment que "le secret professionnel institué dans l'intérêt des malades, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi. Le médecin doit veiller à la protection contre toute indiscretion de ses fiches cliniques et des documents qu'il peut détenir concernant ses malades."

III APPLICATION DE LA PRESENTE CIRCULAIRE

Je ne verrais que des avantages à ce que chaque établissement de soins mette en place une coordination centralisée de l'activité transfusionnelle, aussi bien médicale qu'administrative, qui s'inscrive dans une logique d'évaluation de la qualité des soins. A cette fin, je vous suggère de créer une instance appropriée qui sera notamment composée de représentants du corps médical, désignés par la commission (ou conférence) médicale et appartenant à des services gros prescripteurs, de représentants du personnel soignant, médico-technique et administratif et du directeur du centre de transfusion sanguine ou de son représentant. Les objectifs de cette coordination doivent être non seulement de mettre en évidence un consensus sur des standards de pratiques transfusionnelles (indications cliniques des transfusions, données cliniques et biologiques,...), mais aussi d'améliorer, dans sa globalité, le fonctionnement de l'ensemble de l'activité transfusionnelle au sein de chaque établissement de soins (pratique transfusionnelle, gestion des stocks, circuit de distribution, délais de péremption, besoins, coûts,...). Cette deuxième préoccupation doit notamment se traduire par des actions de sensibilisation et de formation en

.../...

- 8 -

faveur de l'ensemble des personnels qui interviennent, directement ou indirectement, dans l'acte transfusionnel.

En ce qui concerne les établissements de soins ayant une très forte activité transfusionnelle, des contrats d'objectif pourront être passés pour la réalisation desquels des moyens financiers exceptionnels seront attribués conformément aux instructions de la circulaire budgétaire pour 1992 au titre du programme d'amélioration de la sécurité transfusionnelle (annexe 6).

Je souhaite que les établissements rendent compte aux DDASS des mesures concrètes prises en application de ces dispositions. Il appartient au Médecin inspecteur de la Santé Publique de s'assurer de la bonne mise en oeuvre de cette circulaire et d'en rendre compte à l'Administration centrale. Cette synthèse départementale devra faire l'objet d'un double envoi, un exemplaire devant être adressé au bureau 3B de la Direction générale de la Santé, le deuxième au bureau A.F.5 de la Direction des hôpitaux.

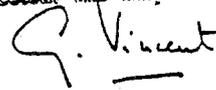
Dans la mesure et par délégation

Le Directeur Général de la Santé,



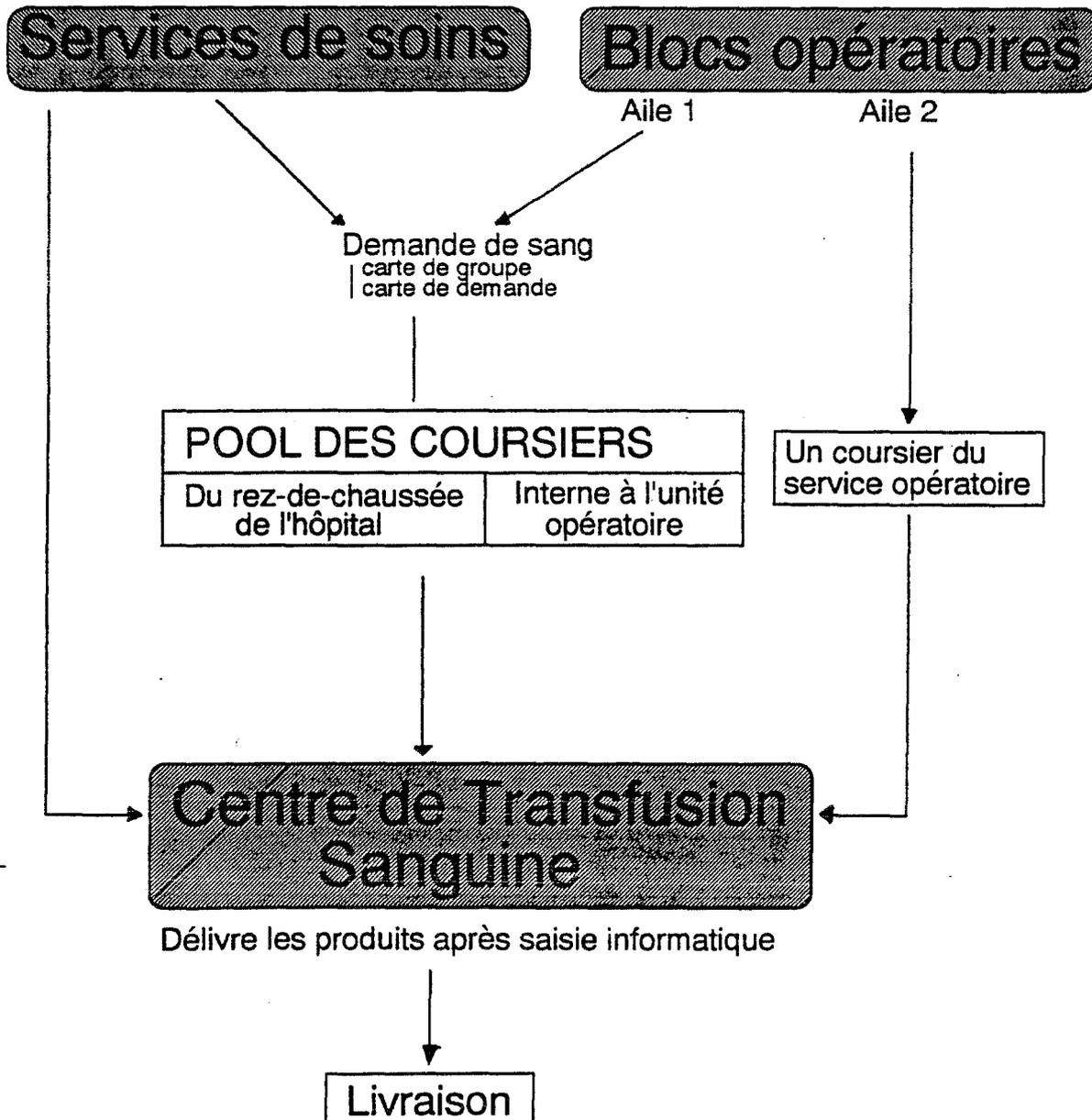
Jean-François GIRARD

Le Directeur des Hôpitaux



Gérard VINCENT

CIRCUIT DE DISTRIBUTION EXISTANT AU CHU DE GRENOBLE



AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : " AUDIT DE QUALITE
SUR LE CIRCUIT DE DISTRIBUTION DES
PRODUITS SANGUINS AU CHU DE GRENOBLE "

CANDIDAT : M^{elle} LEMANCEL Sèphie

VU

GRENOBLE, le 11 février 1993

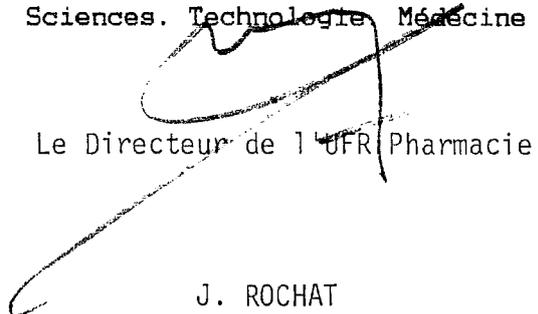


Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 11 février 1993

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences, Technologie, Médecine



Le Directeur de l'UFR Pharmacie

J. ROCHAT

**Sophie LEMANCEL - AUDIT DE QUALITE SUR LE CIRCUIT DE DISTRIBUTION
DES PRODUITS SANGUINS AU CHU DE GRENOBLE .**

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Au début des années 80, le monde de la transfusion sanguine et plus particulièrement celui des hémophiles a été frappé par une tragédie, rapidement intitulée par les médias "L'Affaire du Sang Contaminé".

Cette affaire est responsable, à ce jour, de la mort de quelques trois cents hémophiles et à la contamination de plus de mille deux cents d'entre eux.

Erreur médicale, morale, ? Scandale économique, politique ?

Il est sans doute encore trop tôt pour proposer une analyse objective du problème.

Cependant, un rappel des faits et de leur chronologie permet d'insister sur la nécessité d'une méthodologie basée sur le concept Assurance de Qualité en matière de transfusion sanguine, tout comme dans le domaine de la santé en général.

Cette méthodologie recherche systématiquement et en permanence les moyens à mettre en oeuvre pour augmenter la qualité du produit et dans le cas précis assurer la sécurité des malades.

L'audit de qualité est l'un des outils majeurs de cette méthodologie; son application permet de maîtriser certains problèmes, d'évoluer vers des actions plus sûres, d'améliorer les performances.

Ainsi, toujours avec comme objectif la sécurité de l'acte transfusionnel, un audit de qualité a été réalisé sur le circuit de distribution des produits sanguins entre le centre de transfusion sanguine et l'hôpital A. Michallon de Grenoble.

Un ensemble d'enquêtes, d'observations, de résultats nous ont conduits à envisager certaines actions correctives.

Mots clés : Qualité
 Audit de qualité
 Produits sanguins
 Transfusion sanguine
 Distribution

Jury : Président : Monsieur le Professeur J. CALOP

 Membres : Monsieur le Docteur N. DROUET
 Madame le Docteur F. CHENAIS

Adresse de l'auteur: [Données à caractère personnel]

**Sophie LEMANCEL - AUDIT DE QUALITE SUR LE CIRCUIT DE DISTRIBUTION
DES PRODUITS SANGUINS AU CHU DE GRENOBLE .**

Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Au début des années 80, le monde de la transfusion sanguine et plus particulièrement celui des hémophiles a été frappé par une tragédie, rapidement intitulée par les médias "L'Affaire du Sang Contaminé".

Cette affaire est responsable, à ce jour, de la mort de quelques trois cents hémophiles et à la contamination de plus de mille deux cents d'entre eux.

Erreur médicale, morale, ? Scandale économique, politique ?

Il est sans doute encore trop tôt pour proposer une analyse objective du problème.

Cependant, un rappel des faits et de leur chronologie permet d'insister sur la nécessité d'une méthodologie basée sur le concept Assurance de Qualité en matière de transfusion sanguine, tout comme dans le domaine de la santé en général.

Cette méthodologie recherche systématiquement et en permanence les moyens à mettre en oeuvre pour augmenter la qualité du produit et dans le cas précis assurer la sécurité des malades.

L'audit de qualité est l'un des outils majeurs de cette méthodologie; son application permet de maîtriser certains problèmes, d'évoluer vers des actions plus sûres, d'améliorer les performances.

Ainsi, toujours avec comme objectif la sécurité de l'acte transfusionnel, un audit de qualité a été réalisé sur le circuit de distribution des produits sanguins entre le centre de transfusion sanguine et l'hôpital A. Michallon de Grenoble.

Un ensemble d'enquêtes, d'observations, de résultats nous ont conduits à envisager certaines actions correctives.

Mots clés : Qualité
 Audit de qualité
 Produits sanguins
 Transfusion sanguine
 Distribution

Jury : Président : Monsieur le Professeur J. CALOP

 Membres : Monsieur le Docteur N. DROUET
 Madame le Docteur F. CHENAIS

Adresse de l'auteur:

[Données à caractère personnel]