

**ENSP**

ECOLE NATIONALE DE  
LA SANTE PUBLIQUE

**RENNES**

PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE

**SECURITE TRANSFUSIONNELLE ET  
INSPECTION  
DES PRODUITS SANGUINS LABILES.**

**DAHAN Anne Muriel**

# **SOMMAIRE**

## **LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS UTILISÉES : 5**

### **I – INTRODUCTION 6**

### **II – DÉFINITIONS. 7**

1- ACTIVITÉS TRANSFUSIONNELLES. ....	7
2- APHÉRÈSE.....	7
3- BIOTHÈQUE. ....	7
4- BONNES PRATIQUES TRANSFUSIONNELLES. ....	7
5- DÉLEUCOCYTATION.....	7
6- DÉPÔT DE SANG D’UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ.....	7
7- FENÊTRE SÉROLOGIQUE. ....	7
8- HÉMOVIGILANCE. ....	7
9- PRÉPARATION DES PRODUITS SANGUINS LABILES.....	8
10- PRODUITS SANGUINS LABILES ( PSL ). ....	8
11- PRODUITS SANGUINS STABLES. ....	8
12- QUALIFICATION BIOLOGIQUE DU DON.....	8
13- SANG TOTAL.....	8
14- SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE. ....	8
15- TRAÇABILITÉ.....	8

### **III – HISTORIQUE ET MISE EN PLACE DU CADRE**

#### **LÉGISLATIF. 9**

1. LA TRANSFUSION SANGUINE : LE SENTIMENT DE POUVOIR SAUVER DES VIES GRÂCE À LA SOLIDARITÉ ENTRE LES HOMMES.....	9
2. LA RÉGLEMENTATION ET LE CONTRÔLE AVANT 1993 : LE PRODUIT SALVATEUR PEUT DEVENIR UN PRODUIT MORTEL.....	9
3. LA PÉRIODE 1993-1998 : LA PROGRESSION FULGURANTE DE LA SÉCURITÉ TRANSFUSIONNELLE. ....	11
3.1. <i>La loi d’août 1993 et ses textes d’application – La refonte totale du système de transfusion sanguine.</i> .....	11
3.1.1. Les Établissements de Transfusion Sanguine.....	11
3.1.2. L’Agence Française du Sang.....	12
3.1.3. Le comité de sécurité transfusionnelle. ....	12
3.1.4. Les partenaires de la transfusion sanguine.....	13
3-1-4-1. Le laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies ( LFB ). ....	13
3-1-4-2. L’Institut National de la Transfusion Sanguine ( INTS ). ....	13
3.2. <i>D’autres textes viennent renforcer l’impact de la loi.</i> ....	13
3-2-1. Les Bonnes Pratiques Transfusionnelles.....	14
3.2.1.1. De prélèvement ( Arrêté du 22 septembre 1993 ). ....	14

3.2.1.2. De préparation des PSL ( Arrêté du 7 février 1994 ).....	14
3.2.1.3. De qualification biologique du don ( Arrêté du 4 janvier 1995 ).....	14
3.2.1.4. De distribution ( Arrêté du 4 août 1994, modifié par l'arrêté du 23 septembre 1994 ). .....	15
3.2.2. Les dépôts de sang dans les établissements de santé.....	15
3.2.3. Liste et caractéristiques des PSL ( arrêtés des 27 septembre et 15 novembre 1993 ).....	16
3.2.5. L'hémovigilance et la traçabilité ( décret du 24 janvier 1994 ). .....	17
4 – LA LOI N° 98-535 DU 1 <sup>ER</sup> JUILLET 1998 ET SES DÉCRETS D'APPLICATION – UN NOUVEAU DÉFI POUR LA TRANSFUSION SANGUINE.....	18
4.1. <i>Etablissements de transfusion sanguine – Etablissement Français du Sang : une seule et même entité</i> .....	19
4.2. <i>L'inspection devient totalement extérieure au monde de la transfusion</i> .....	19
5 – DERNIÈRES MESURES PRÉVENTIVES MISES EN PLACE EN TRANSFUSION SANGUINE. ....	19
6 – RÉFÉRENTIELS UTILISÉS AU 13 AVRIL 1999 PAR LES INSPECTEURS DES P.S.L. (ANNEXE N° 2 ). .....	20

## **IV – ORGANISATION ACTUELLE : UNE RESTRUCTURATION PROGRESSIVE. 20**

1 – ADMINISTRATIVE. ....	20
1-1. <i>En France</i> .....	20
1.1.1. Avant la création de l'EFS au 1 <sup>er</sup> janvier 2000.....	20
1.1.2. Après la création de l'EFS.....	20
1.1.3. Les pharmaciens de la transfusion sanguine.....	21
1.2. <i>La transfusion sanguine en Europe : des systèmes hétéroclites</i> .....	21
2 – TECHNIQUE.....	23
2.1. <i>La chaîne de la transfusion sanguine : un chemin semé d'embûches</i> . ....	23
2.1.1. L'accueil du donneur.....	23
2.1.2. Le prélèvement.....	23
2.1.3. La préparation des P.S.L.....	24
2.1.4. La qualification biologique du don.....	24
2.1.5. La distribution. Conservation et transport.....	25
2.1.6. La transfusion.....	27
2.2. <i>Les activités annexes à la transfusion</i> . ....	27
2.3. <i>Le système d'assurance qualité ( SAQ )</i> .....	28
2.4. <i>La gestion des accidents – L'hémovigilance.- La traçabilité</i> .....	29
3 – L'INSPECTION. ....	30
3.1. <i>Le corps des inspecteurs des Produits Sanguins Labiles</i> . ....	30
3.2. <i>Déroulement d'une inspection</i> .....	30
3.3. <i>Les suites de l'inspection</i> .....	32

## **V – STATISTIQUES ET RISQUES SANITAIRES. 33**

1 – LES ACCIDENTS DE TRANSFUSION SANGUINE.....	33
1.1. <i>Les accidents d'ordre immunologique</i> .....	33
1.2. <i>Les accidents d'ordre infectieux</i> .....	34
2 - LES PRINCIPAUX DYSFONCTIONNEMENTS ET LES FAILLES DU SYSTÈME.....	35

## **VI – PERSPECTIVES . 35**

1 - LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE .....	35
2 - L'AVENIR PRÉVISIBLE DE L'INSPECTION DES PSL .....	36

## **VII – CONCLUSION. 37**

## **ANNEXES 38**

ANNEXE N° 1 : LISTE DES PRINCIPAUX PRODUITS SANGUINS LABILES HOMOLOGUÉS .....	42
ANNEXE N° 2 : RÉFÉRENTIELS UTILISÉS PAR LES INSPECTEURS DES PSL ÉTABLIS AU 13 AVRIL 1999.....	44
ANNEXE N° 3 : LES MISSIONS DE L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG. ....	47
ANNEXE N° 4 : LES OUTILS QUALITÉ DÉVELOPPÉS PAR L'AGENCE FRANÇAISE DU SANG. ....	50

## **BIBLIOGRAPHIE 45**

<u>OUVRAGES</u> .....	45
<u>PUBLICATIONS</u> .....	46
<u>QUELQUES SITES INTERNET</u> : .....	47

## **TEXTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES. 48**

## **NOTE DE SYNTHÈSE 53**

## **Liste des principales abréviations utilisées :**

- ADM : Agence du médicament
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AFS : Agence française du sang
- CGR : Concentré de globules rouges
- CSP : Code de la santé publique
- CSTH : Comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance
- DDASS : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
- DGS : Direction générale de la santé
- DIE : Direction de l'inspection et des établissements ( de l'AFSSAPS )
- DRASS : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
- EFS : Etablissement français du sang
- ES : Etablissement de santé
- ERTS : Etablissement régional de transfusion sanguine
- ETS : Etablissement de transfusion sanguine
- FIT : Fiche standardisée d'incident transfusionnel
- GBEA : Guide de bonne exécution des analyses
- GIP : Groupement d'intérêt public
- IHR : Immunohématologie des receveurs
- INTS : Institut National de la Transfusion Sanguine
- LABM : Laboratoire d'analyses de biologie médicale
- LFB : Laboratoire de Fractionnement et des Biotechnologies
- MCJ : Maladie de Creutzfeld-Jacob
- PFC : Plasma frais congelé
- PSL : Produit sanguin labile
- RAQ : Responsable assurance qualité
- SAQ : Système d'assurance qualité
- STOTS : Schémas Territoriaux d'Organisation de la Transfusion Sanguine

## I – Introduction

Le sang et ses dérivés constituent un domaine des produits de santé particulièrement sensible qui, aujourd'hui, est placé sous haute surveillance, et suscite une très grande méfiance, de la part des professionnels de santé, des patients, du gouvernement, mais aussi des médias. Le drame du sang contaminé a marqué un tournant capital dans la prise de conscience de la nécessité de donner une place prépondérante à la santé publique, et a déclenché une véritable « mobilisation générale » de tous les acteurs de santé, publics et privés.

La loi d'août 1993, et l'ensemble des mesures qui lui ont succédé, ont changé radicalement l'organisation de la transfusion sanguine en France. Le renforcement de la tutelle et la création de l'Agence du médicament ( ADM ) et de l'Agence française du sang ( AFS ), disposant d'un nouveau corps d'inspecteurs médico-techniques spécialisés, accompagnant la restructuration des établissements de transfusion sanguine ( ETS ) et la mise en place d'un système d'assurance qualité ( SAQ ) dans chacune de leurs unités, ont permis d'améliorer en peu de temps considérablement la sécurité transfusionnelle.

Malheureusement, le risque zéro n'existe pas, et une autre tragédie, celle dite de la « vache folle », devait remettre en question un équilibre encore fragile. La loi de juillet 1998 sépare les fonctions de contrôle et d'évaluation des fonctions de gestion des établissements de transfusion sanguine. L'Agence française du sang devient l'Etablissement français du sang ( EFS ) au 1<sup>er</sup> janvier 2000. C'est l'EFS qui assure dorénavant la gestion de l'ensemble des établissements de transfusion sanguine, dont les plateaux techniques vont être regroupés. Parallèlement, les inspecteurs de l'ensemble des produits de santé sont rassemblés au sein d'une même structure, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ( AFSSAPS ), et vont être amenés de plus en plus à collaborer, entre eux, mais aussi avec les services déconcentrés, et le ministère. Cette transversalité accrue nécessite un temps d'adaptation, et un changement dans les méthodes de travail, pour permettre un partenariat efficace et utile.

Le but de ce rapport d'études est d'appréhender :

- D'une part, la chaîne transfusionnelle et la progression remarquable de la sécurité transfusionnelle, qui a joué un rôle moteur dans la prise en charge de la sécurité sanitaire dans son ensemble.
- D'autre part, le travail réalisé par les inspecteurs des produits sanguins labiles, restés jusqu'ici un peu en marge des autres corps d'inspection du ministère de la santé, leur champ de compétences, le rôle qu'ils ont joué dans l'amélioration de la qualité de la chaîne transfusionnelle, et les perspectives quant à leur changement de tutelle et à leur intégration à la direction de l'inspection de l'AFSSAPS.

## **II – Définitions.**

### **1- Activités transfusionnelles.**

Ce sont les 5 activités principales pratiquées dans les établissements de transfusion sanguine : prélèvement, préparation et contrôle de qualité, qualification biologique du don et immunohématologie des receveurs de transfusion, distribution. C'est le décret n° 97-1104 du 26 novembre 1997 pris en application de l'article L-668-9 du code de la santé publique qui définit les qualifications requises pour exercer ces activités.

### **2- Aphérèse.**

Le prélèvement par aphérèse permet d'obtenir sélectivement un produit sanguin à l'aide d'un séparateur de cellules sanguines par centrifugation. Sont effectués en utilisant cette technique des dons de plasma ( plasmaphérèse ), de plaquettes et de leucocytes.

### **3- Biothèque.**

Lieu de conservation d'échantillons biologiques. En transfusion sanguine, la constitution de ces biothèques, en application du décret d'hémovigilance du 24 janvier 1994, permet la réalisation d'enquêtes ascendantes et descendantes, la validation de tests anciens et nouveaux, l'évaluation du risque résiduel ( fenêtre sérologique ), la traçabilité scientifique de nouveaux marqueurs. La France est le premier pays à se doter d'un tel outil.

### **4- Bonnes pratiques transfusionnelles.**

Chacune des étapes de la transfusion sanguine est aujourd'hui régie par des règles de bonnes pratiques élaborées par l'Agence Française du Sang ( aujourd'hui par l'AFSSAPS ) et agréées par le Ministère de la Santé. L'article R-668-20 du code de la santé publique les rend obligatoires. Depuis 1997, l'Agence Française du Sang diffuse aux établissements de transfusion sanguine des outils d'évaluation reprenant chaque item des bonnes pratiques.

### **5- Déleucocytation**

Technique d'épuration des globules blancs employée afin de réduire le risque de transmission de virus et de bactéries contenus dans les globules blancs.

### **6- Dépôt de sang d'un établissement de santé.**

Tout lieu où sont conservés, sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien les produits sanguins labiles ( PSL ) homologues et autologues prêts à l'usage thérapeutique, à l'exception des PSL déjà attribués pour lesquels la durée de conservation entre l'attribution et l'acte transfusionnel n'excède pas 6 heures ( sauf intervention chirurgicale de longue durée ).

### **7- Fenêtre sérologique.**

Période précédant l'apparition des marqueurs sérologiques ( anticorps, antigènes ) au moment de la primo-infection. Au cours de la fenêtre sérologique, les résultats de dépistages sérologiques sont négatifs. Il en résulte un risque résiduel pour les dons effectués durant cette période.

### **8- Hémovigilance.**

Système de veille et d'alerte comportant un ensemble de procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs.

## 9- Préparation des produits sanguins labiles.

Une fois prélevé, le sang est séparé en ses différents composants par l'établissement de transfusion sanguine : globules rouges, plaquettes et plasma ( produits sanguins labiles ).

## 10- Produits Sanguins Labiles ( PSL ).

Ils regroupent les produits cellulaires ( concentrés de globules rouges, concentrés plaquettaires et granulocytaires ) et les plasmas ( destinés soit à au fractionnement pour la production de médicaments dérivés du sang, soit à un usage thérapeutique direct ) obtenus à partir d'un seul donneur. Ces produits sont de durée de conservation courte ( labile ) : 5 jours maximum pour les plaquettes, 42 jours maximum pour les globules rouges, 1 an pour le plasma congelé.

## 11- Produits Sanguins Stables.

Ils sont préparés industriellement à partir d'un pool de donneurs de plasma humain. Ils constituent les médicaments dérivés du sang ( MDS ). C'est pourquoi, depuis janvier 1995, ils font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ( AMM ) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation ( ATU ).

## 12- Qualification biologique du don.

Analyses biologiques et tests de dépistage obligatoires et préalables à la distribution et à l'utilisation des produits sanguins labiles. Il s'agit d'un processus analytique conduisant à partir de l'échantillon de sang à définir le statut du don testé.

## 13- Sang total.

Sang veineux prélevé aseptiquement et recueilli dans un récipient autorisé, clos, contenant un volume approprié de solution anticoagulante et de conservation, stérile et apyrogène. Les indications en sont aujourd'hui très restreintes, et ses différents composants sont désormais séparés.

## 14- Sécurité transfusionnelle.

Elle est définie par la circulaire DH/DGS/38/47 du 15 janvier 1992 comme l'ensemble de moyens visant à réduire ou à éliminer les risques immunologiques et infectieux liés à la transfusion de produits sanguins. Elle ne saurait se limiter aux analyses biologiques et aux tests de dépistage pratiqués sur le don de sang. Elle concerne l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant du donneur au receveur.

## 15- Traçabilité.

Capacité à reconstituer de manière exhaustive et fiable le lien entre le donneur, les dons, les produits, et les patients ayant reçu ces produits.

## 16- Transfusion sanguine – Homologue – Autologue.

La transfusion sanguine consiste à administrer le sang ou l'un de ses composants ( globules rouges, plaquettes, granulocytes, plasma, protéines ) provenant d'un ou plusieurs sujets sains, appelés « donneurs », à un ou plusieurs sujets malades, appelés « receveurs ». Elle est alors dite homologue. La transfusion autologue est une technique qui consiste à transfuser à un malade ses propres composants sanguins, prélevés soit en ETS dans les jours et semaines précédant un acte chirurgical programmé ( transfusion autologue programmée ), soit au sein du bloc opératoire en début d'intervention ( transfusion autologue péri-opératoire ).



### **III – Historique et mise en place du cadre législatif.**

1. La transfusion sanguine : le sentiment de pouvoir sauver des vies grâce à la solidarité entre les hommes.

1628 : Harvey démontre l'existence de la circulation sanguine, et justifie l'usage de la saignée pour soulager le malade et permettre à la nature de remplacer le sang prélevé.

1658 : Dom Robert des Gabets expose les principes de la transfusion sanguine, et des expériences ont lieu en 1667 de chien à chien en Angleterre, puis à Paris.

1668 : Première expérience de transfusion sanguine sur l'homme avec du sang d'agneau.

1670 : Interdiction émise par le Parlement de pratiquer la transfusion sanguine sur l'homme, suite à des décès.

19<sup>e</sup> siècle : Affrontement entre deux systèmes de pensée, droit et médecine, sur le principe de la responsabilité médicale. Peu à peu se précise dans l'état de droit la responsabilité scientifique et morale du médecin, excluant sa responsabilité juridique.

1901 : Découverte des systèmes ABO et des agglutinines naturelles associées.

1914 : Pratique de transfusions de bras à bras durant la première guerre mondiale, puis utilisation d'un appareil à transfuser permettant de prélever à travers la peau.

1920 : Diffusion progressive de la transfusion et apparition simultanée du problème de l'approvisionnement : appel à des donateurs dits universels, rémunérés.

1923 : Création du premier centre de transfusion à Paris.

1940 : A la faveur de la deuxième guerre mondiale, l'idée du bénévolat fait son chemin.

Après la guerre, l'extension des transfusions impose la mise en place d'une organisation cohérente et réglementée. La loi du 21 juillet 1952 marque le début de la transfusion sanguine en tant que service public.

2. La réglementation et le contrôle avant 1993 : le produit salvateur peut devenir un produit mortel.

La loi de 1952 et ses décrets d'application organisent le tissu transfusionnel, et énoncent quelques grands

principes : le monopole médical concernant le prélèvement, l'agrément ministériel nécessaire aux établissements pratiquant la préparation, le dépôt et la distribution des produits sanguins et à leurs directeurs. Le bénévolat est souhaité, mais non formellement imposé.

Un décret du 16 janvier 1954 et 2 arrêtés ministériels créent la commission nationale consultative de transfusion sanguine, qui émet un avis sur l'agrément des centres de transfusion sanguine, et détermine les conditions techniques auxquelles ils sont soumis.

Le contrôle des activités sur place peut être exercé par des personnes qualifiées, désignées par arrêté interministériel. Au niveau régional, un médecin conseiller régional de transfusion sanguine est chargé de conseiller les médecins inspecteurs des directions régionales des affaires sanitaires et sociales (DRASS) et des directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS) pour toute question touchant à la transfusion. Il peut être chargé d'enquêtes ou de missions auprès des centres de transfusion sanguine. Ces centres exercent une mission de service public et sont placés sous le contrôle du ministre de la santé. Un IGAS peut, à la demande du préfet ou du ministre, intervenir en mission d'inspection.

Quatre catégories d'établissements sont prévues : centres départementaux, postes de transfusion locaux, centres de dessiccation du plasma, centres de fractionnement du plasma. L'ensemble des établissements dépend d'un bureau de la Direction générale de la santé (DGS), aux moyens limités.

On dénombre alors 185 sites de transfusion sanguine distincts, 138 entités juridiques indépendantes les unes des autres, ayant 7 statuts différents. Les techniques pour tester ou pour transformer le sang en différents produits varient d'un centre à l'autre.

Ce système, qui se révélera, on le sait, défaillant, fonctionnera jusqu'en 1992. Le « poolage » de milliers de dons, regroupés pour le fractionnement industriel, a été à l'origine de contaminations massives par le virus du SIDA. Le manque de cohésion, l'hétérogénéité totale des pratiques, la recherche d'un équilibre financier, la faiblesse politique et structurelle de la tutelle et les déficiences de communication entre les différents échelons : autant d'éléments susceptibles d'expliquer l'incomplète observance de la circulaire ministérielle de juin 1983, indiquant les critères de sélection des donneurs [ 11 ]. Les médecins, contrairement à ce que préconisait cette circulaire, ne pratiquaient pas le dépistage clinique (entretien personnel et examen) qui aurait permis de repérer les donneurs suspects. L'isolement institutionnel et intellectuel du monde de la transfusion et la conviction forte du bien-fondé de la transfusion ont conduit à une surprescription, qui aurait engendré des contaminations nettement plus nombreuses que dans les autres pays [ 7 ].

Ce n'est qu'en 1985 que le dépistage des anticorps anti-HIV est rendu obligatoire sur chaque don de sang. Jusqu'alors, seules la syphilis (1947) et l'hépatite B (1971) sont dépistées. Suivront les transaminases ALAT (1988), l'hépatite C (1990), et le virus HTLV (1991).

La notion de sécurité transfusionnelle est abordée pour la première fois dans la circulaire DH/DGS/3B n°47 du 15 janvier 1992 relative au suivi de la sécurité transfusionnelle entre les établissements de transfusion sanguine et les établissements de santé (ES), qui jette les bases de la future organisation de la

transfusion sanguine en France et de la traçabilité. On y note l'apparition du dossier transfusionnel, qui devient un élément du dossier médical du patient, rempli au chevet du malade par le personnel. Le 1<sup>er</sup> juillet 1992, un arrêté ministériel crée l'Agence française du sang sous la forme d'un groupement d'intérêt public d'action sanitaire.

### 3. La période 1993-1998 : la progression fulgurante de la sécurité transfusionnelle.

#### 3.1. La loi d'août 1993 et ses textes d'application – La refonte totale du système de transfusion sanguine.

Dénoncée sur le plan administratif, condamnée sur le plan juridique, la carence de l'Etat dans l'exercice de son pouvoir de tutelle sur le service public de la transfusion sanguine trouve ici, au moins le législateur en a-t-il fait le pari, son antidote [ 11 ]. D'une part, on crée un établissement public spécifique de la transfusion, d'autre part, on le dote de pouvoirs de contrôle conséquents.

La loi pose les principes d'une organisation nouvelle de la transfusion sanguine, et comporte 6 thèmes principaux :

- Les principes éthiques du don du sang : bénévole, anonyme, gratuit, volontaire, réalisé après consentement du donneur.
- La création de l'Agence Française du Sang, organisme de régulation et de coordination nationale, disposant d'un nouveau corps d'inspection.
- L'établissement et le respect de Bonnes pratiques transfusionnelles.
- La création d'un réseau national de surveillance : l'hémovigilance.
- La restructuration et la planification sous forme de Schémas Territoriaux d'Organisation de la Transfusion Sanguine (STOTS).
- La création du Laboratoire de Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

Cette loi marque un souci sécuritaire fort : une tutelle renforcée du ministère de la santé, une autonomie opérationnelle de l'AFS, l'indépendance de ses membres à l'égard des établissements de transfusion sanguine, et surtout un pouvoir de contrôle fort sur ceux-ci. Elle établit une transition entre une situation où les donneurs de sang et leurs représentants exerçaient une forte influence à une prise en compte plutôt du receveur et de sa sécurité. Le donneur devient un simple fournisseur de matière première devant répondre à des exigences croissantes de sécurité.

##### 3.1.1. Les Etablissements de Transfusion Sanguine.

Les 185 anciennes structures sont remplacées par 44 nouveaux ETS, groupements d'intérêt publics (GIP) ou associations loi 1901 (sauf pour l'ETS de l'AP-HP et le CTS de l'armée), agréés par l'Etat pour une durée de 5 ans. Ils exercent une mission de santé publique dans le cadre du service public de la transfusion sanguine, et ont le monopole de la collecte du sang, de la préparation, la qualification biologique du don et la

distribution des PSL, sous la direction et la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien. Ils ont également vocation à développer toutes les activités liées à la transfusion sanguine, dites activités annexes ou connexes, sur autorisation.

Les importations et les exportations sont soumises à autorisation au cas par cas de l'Agence française du sang. L'obligation de se doter de bonnes pratiques est officialisée.

Chaque établissement de santé public ou privé doit choisir un établissement de transfusion sanguine fournisseur unique, dont il communique le nom au préfet de région. De même, les ETS doivent indiquer à l'Agence française du sang les établissements de santé qu'ils approvisionnent. Un ES ne peut céder qu'à titre exceptionnel un produit sanguin à un autre établissement de soins, à la condition qu'ils aient le même établissement de transfusion sanguine distributeur, lequel doit en être informé.

La loi a permis de donner une cohérence à l'organisation territoriale, en amenant les ETS et les ES à travailler en réseau, grâce à l'élaboration des Schémas Territoriaux d'Organisation de la Transfusion Sanguine (STOTS).

Les activités de préparation et de contrôle virologique et immunohématologique ont été regroupées dans un nombre réduit d'établissements, répondant aux exigences de la sécurité transfusionnelle.

### 3.1.2. L'Agence Française du Sang.

Elle est transformée en établissement public d'Etat à caractère administratif, sous la tutelle du ministère de la santé et de sa direction générale de la santé (DGS). Ses compétences embrassent l'ensemble du champ transfusionnel. Elle est chargée de définir la politique transfusionnelle, de veiller à sa bonne application par les ETS, de coordonner et de contrôler l'activité et la gestion de ceux-ci. Elle a pour objet d'ancrer la transfusion sanguine dans l'organisation générale du système de santé, en faisant de ce service public un véritable réseau.

L'AFS est guidée dans ses choix médico-scientifiques par un conseil scientifique.

Elle réalise un contrôle national de qualité, délégué à l'Agence du médicament.

### 3.1.3. Le comité de sécurité transfusionnelle.

Il est institué auprès du ministre chargé de la santé et est investi de missions d'évaluation, de proposition et d'alerte ayant pour objectif la recherche d'une sécurité maximale. Il peut se saisir, ou être saisi par le ministre ou le président de l'AFS de toute question relative à la sécurité transfusionnelle et émettre des recommandations. Sa compétence couvre tout le champ transfusionnel.

### 3.1.4. Les partenaires de la transfusion sanguine.

#### 3-1-4-1. Le laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies ( LFB ).

La loi de 1993 sépare les activités de fractionnement du plasma des activités transfusionnelles. De plus, la directive européenne CE 89/381, transposée en droit français le 1<sup>er</sup> janvier 1993, attribue le statut de médicament aux produits issus du fractionnement. Le LFB ( GIP ) est le seul laboratoire habilité à fractionner le plasma français.

Il est soumis à la législation pharmaceutique et au contrôle de l'inspection de la pharmacie. Il fabrique une gamme actualisée et sécurisée de médicaments dérivés du sang, répartis en 4 familles : coagulation, anesthésie-réanimation, immunologie et biomatériaux. En outre, il développe des médicaments de substitution issus des biotechnologies.

#### 3-1-4-2. L'Institut National de la Transfusion Sanguine ( INTS ).

Constitué par l'arrêté du 31 mars 1994, c'est un GIP fondé par l'AFS, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés ( CNAMTS ), et le ministère de la santé, chargé de mettre en œuvre des actions déléguées par l'AFS dans trois domaines de compétences : la référence ( prestation de biologie spécialisée auprès des ETS ), la recherche et la formation ( enseignement post-universitaire et formation continue ).

#### 3-1-4-3. Les autres partenaires.

- La fédération française des donneurs de sang bénévoles ( FFDSB ), qui collabore activement avec les ETS dans le cadre de la promotion du don, de l'information des donneurs et de l'organisation des collectes.
- La société française de transfusion sanguine ( SFTS ), société savante à caractère médical et scientifique. Elle adhère à la société internationale de la transfusion sanguine ( SITS ) regroupant l'ensemble des sociétés savantes de transfusion dans le monde.
- L'association pour le développement de la transfusion sanguine ( ADTS ), ayant pour objet le développement des activités des ETS, et l'édition de la « Gazette de la transfusion sanguine ».
- L'association pour la coopération internationale en transfusion sanguine ( ACITS ), œuvrant pour le développement international de la transfusion sanguine.

### 3.2. D'autres textes viennent renforcer l'impact de la loi.

Ils complètent les principes énoncés par la loi. Ils concernent : les bonnes pratiques transfusionnelles, les dépôts de sang dans les ES, la liste et les caractéristiques des PSL autorisés, l'inspection des ETS, l'hémovigilance, les conditions d'agrément des ETS et de leurs directeurs, le statut des ETS et la réorganisation territoriale avec regroupements d'activités, la formation et la qualification des personnels.

### 3-2-1. Les Bonnes Pratiques Transfusionnelles.

De nouvelles garanties sanitaires sont exigées à tous les stades de la chaîne du sang, de la collecte à la distribution.

#### 3.2.1.1. De prélèvement ( Arrêté du 22 septembre 1993 ).

Elles mettent l'accent notamment sur les exigences de qualification et de formation du personnel ( le prélèvement ne peut être fait que par un médecin ou sous sa responsabilité ), d'information du donneur, et de la sélection des donneurs sur la base d'un entretien pré-don.

L'activité de prélèvement répond à un ensemble de normes très strictes concernant les locaux, où l'accueil, les cabines d'entretien médical, la zone de prélèvement, avec distinction entre transfusion homologue et autologue, et la zone de repos et collation doivent être isolées les unes des autres, notamment pour assurer la confidentialité lors de l'entretien médical.

Elles décrivent enfin la procédure de prélèvement dans ses différentes étapes et composantes ( hygiène du personnel, installations, prise en compte de l'information médicale, préparation du site de phlébotomie, prélèvement, surveillance du donneur, information post-don, incidents...).

#### 3.2.1.2. De préparation des PSL ( Arrêté du 7 février 1994 ).

Elles posent les bases d'un contrôle de qualité portant sur toutes les étapes du processus de séparation des PSL. Elles sont destinées à garantir que les produits sanguins labiles sont préparés, contrôlés et conservés selon des normes de qualité adaptées à leur destination. Elles précisent que la réalisation de l'objectif de maîtrise de la qualité engage la responsabilité de l'ETS.

#### 3.2.1.3. De qualification biologique du don ( Arrêté du 4 janvier 1995 ).

Le principe législatif du dépistage obligatoire des maladies transmissibles est absolu, et concerne tous les produits sanguins, quelle que soit l'origine de leur collecte. Le sang et ses composants ne peuvent être utilisés que si les résultats des tests de dépistage prévus au 5° de l'article D.666-4-1-I du CSP sont négatifs ou conformes aux normes fixées par arrêté du ministre chargé de la santé ( arrêté du 24 mars 1995 ).

La liste des contrôles biologiques réalisés systématiquement sur chaque don est fixée par voie réglementaire, le décret n° 95-195 du 16 février 1995, qui détermine également les conséquences à tirer des résultats obtenus.

Deux types de dérogations sont prévues : la transfusion autologue ( arrêté du 29 novembre 1996 ) et certaines situations d'urgence, correspondant à des « nécessités médicales impérieuses », relatives à des

groupes sanguins érythrocytaires rares ( arrêté du 28 décembre 1995 ). La liste des examens obligatoires est également plus limitée en cas d'utilisation aux fins de préparation de produits intermédiaires et de médicaments, de réactifs, ou d'utilisation à des fins d'enseignement.

Les bonnes pratiques définissent un cadre à l'organisation des laboratoires assurant la qualification biologique du don, mais aussi des normes particulières pour chacune des analyses biologiques. Elles définissent des règles concernant le personnel, les locaux, le matériel, l'automatisation et l'informatisation, insistent sur la gestion des échantillons, les techniques et réactifs, la méthodologie et le contrôle de qualité. De leur application dépend la « qualification » des dons, c'est-à-dire l'assurance de la conformité des PSL à leurs caractéristiques réglementaires.

#### 3.2.1.4. De distribution ( Arrêté du 4 août 1994, modifié par l'arrêté du 23 septembre 1994 ).

Elles imposent un contrôle rigoureux et permanent de la distribution des produits sanguins labiles et définissent les règles applicables à la qualification, la formation et aux responsabilités du personnel, ainsi que les normes en matière de locaux, de matériel et de transport des PSL. Une étroite collaboration entre ETS et ES est exigée afin de garantir au maximum la sécurité transfusionnelle.

Les modalités de la distribution proprement dite, à savoir, soit l'attribution, c'est-à-dire la délivrance au patient de PSL sur prescription médicale nominative, soit l'approvisionnement des sites et des dépôts, sont soigneusement décrites.

Elles prévoient également les mesures nécessaires à assurer la traçabilité des produits sanguins labiles et insistent sur l'importance du conseil transfusionnel, qui permet aux équipes cliniques de trouver auprès du médecin de l'ETS une véritable assistance en matière de prescription.

#### 3.2.2. Les dépôts de sang dans les établissements de santé.

Ils constituent le prolongement de l'ETS vers l'ES. Ils sont régis par la loi de 1993, complétée par l'arrêté du 8 décembre 1994, puis par les circulaires DGS/DHn°95-58 du 28 juin 1995 et DGS/DH/AFS n° 96-622 du 8 octobre 1996, relatives à la procédure d'autorisation des dépôts de sang dans les ES , et codifiés par l'article L-666-10 du CSP.

Les produits sanguins labiles destinés à une utilisation thérapeutique directe sont conservés dans les ETS, ou dans les ES autorisés à cet effet par le ministre chargé de la santé, après avis de la DDASS concernée puis de l'Agence française du sang. Ils doivent être placés sous la surveillance d'un médecin ou d'un pharmacien. Une convention-type doit être passée entre l'ETS et l'ES pour organiser la maintenance du dépôt et la surveillance des produits entreposés. L'établissement de transfusion sanguine veille à la sécurité des produits du dépôt, et réalise un inventaire et un contrôle régulier. L'établissement de santé doit

respecter, en ce qui le concerne, les bonnes pratiques de distribution des PSL, et doit assurer leur traçabilité.

Dans ces dépôts sont détenus essentiellement des produits sanguins du groupe O<sup>-</sup>.

### 3.2.3. Liste et caractéristiques des PSL ( arrêtés des 27 septembre et 15 novembre 1993 ).

Les PSL pouvant être préparés par les établissements de transfusion sanguine sont définis par une liste réglementaire ( article L.666-8 du CSP ), établie par règlement de l'Agence française du sang. C'est la commission d'évaluation et de validation des produits sanguins labiles qui est chargée de donner un avis d'inscription ou de retrait d'inscription de nouveaux PSL ainsi que toute autre modification de la liste et des caractéristiques des PSL.

Pour chaque produit, les règlements de l'AFS en précisent les caractéristiques essentielles : dénomination, définition, description, champ d'application, étiquetage, conditions et durée de conservation et éventuellement décongélation. La liste des principaux produits sanguins labiles aujourd'hui homologués se trouve en annexe n°1.

### 3.2.4. L'inspection ( arrêtés des 6 janvier 1995, 26 juin 1995, 29 janvier 1997 ).

Le rôle de l'Etat, à travers l'AFS, est de s'assurer que la qualité des PSL est bien maîtrisée, conformément à la réglementation en vigueur, et ce, par la mise en œuvre de procédures d'inspection. La loi vise donc, en créant un nouveau corps d'inspecteurs médico-techniques spécialisés au sein de l'AFS, à vérifier que les établissements de transfusion sanguine respectent toutes les règles qui garantissent la qualité des produits sanguins et la sécurité transfusionnelle. Ils sont notamment chargés de contrôler :

- Les conditions de préparation, conservation et délivrance des produits sanguins.
- L'application des bonnes pratiques transfusionnelles, et la mise en œuvre d'un système d'assurance qualité.
- La gestion administrative et financière des établissements.
- Les activités annexes et connexes, en collaboration avec les services déconcentrés.
- Les dépôts de sang dans les ES, en collaboration avec les services déconcentrés.
- L'application des décisions de suspension ou d'interdiction de distribution et d'utilisation des PSL..
- Ils réalisent les enquêtes liées à des incidents survenus chez des donneurs ou des receveurs.
- Ils recueillent toute information médicale, administrative, et financière nécessaire au contrôle d'activité des ETS.

Bien que discutable sur le plan des principes ( l'Agence cumulait ainsi un pouvoir quasi-réglementaire, la gestion d'une activité de service public et le contrôle des règles de fonctionnement de celle-ci ), l'institution de ce nouveau corps d'inspection répondait à un souci pratique ( meilleure connaissance du terrain, plus



grande disponibilité ) [ 13 ].

Ces inspecteurs devaient consacrer l'intégralité de leur activité professionnelle aux tâches qui leur étaient confiées. Ils constituaient donc un véritable corps d'inspection administrative, doté de pouvoirs de police judiciaire.

Le pharmacien inspecteur qui était alors responsable de l'inspection à l'Agence du médicament a, pendant 3 mois, exercé à mi-temps à l'AFS pour former aux techniques d'inspection les 2 premiers inspecteurs médico-techniques, recrutés dans le milieu de la transfusion.

Chaque nouvel inspecteur recruté suivait un stage d'une semaine dans un centre de transfusion sanguine, puis accompagnait les inspections de ses collègues, et assistait aux différents colloques sur la transfusion.

Les premières inspections, notamment avant la mise en place de l'agrément pour les ETS, ont plutôt réalisé un état des lieux et une évaluation de l' « état de l'art », avec notamment une identification des interrelations entre les différents acteurs. Les inspecteurs faisaient alors partie du monde de la transfusion, et jouaient un rôle moins de répression que d'aide à l'amélioration de la qualité. Ils ont réellement accompagné la mise en place et le suivi de la démarche qualité, travaillant de concert avec les acteurs de la transfusion sanguine, pour mener une réflexion permettant de faire évoluer les pratiques professionnelles. Faisant partie des groupes de travail préparant les bonnes pratiques, ils commençaient à les faire appliquer avant même leur parution. Ainsi, au fur et à mesure de leur mise en place, leur démarche a évolué progressivement de l'audit au contrôle, pour réellement basculer en inspection à la date d'agrément des ETS , le 24 mai 1995.

### 3.2.5. L'hémovigilance et la traçabilité ( décret du 24 janvier 1994 ).

Le décret du 10 janvier 1994 définit d'une part, des règles de pharmacovigilance particulières applicables aux médicaments dérivés du sang, et d'autre part le dispositif d'hémovigilance, c'est-à-dire l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation des PSL, et d'en prévenir l'apparition.

Ce dispositif comprend ainsi un système de déclaration obligatoire des effets indésirables ou inattendus, appelés incidents transfusionnels, observés chez les malades transfusés. Si les incidents immédiats sont facilement décelés, d'autres effets indésirables ne peuvent être détectés que par un suivi des malades. C'est pourquoi une circulaire ( DGS/SB n°96-504 du 31 juillet 1996 ) recommande une surveillance biologique des receveurs.

Un correspondant d'hémovigilance est nommé dans chaque ETS ( médecin ou pharmacien ), et dans chaque ES public ou privé distribuant plus de 100 PSL par an ( médecin ). Un comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance ( CSTH ) réunit dans chaque établissement public de santé les deux correspondants d'hémovigilance, les directeurs des deux établissements et des représentants du

personnel. Il se situe donc à l'interface ETS-ES, et ses décisions s'imposent au directeur de l'établissement.

Au niveau des DRASS, un coordonnateur régional d'hémovigilance ( CRH ), médecin praticien hospitalier ayant une expérience en transfusion sanguine, assure la cohérence du système, et établit des statistiques.

Le Centre national d'hémovigilance de Bordeaux effectue quant à lui les études épidémiologiques jugées prioritaires pour le développement des actions d'amélioration de la sécurité transfusionnelle.

C'est l'AFS qui assurait jusqu'à la création de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé la mise en œuvre du dispositif. L'AFS et l'ADM s'informaient mutuellement de tout incident transfusionnel susceptible d'être lié à l'administration d'un PSL ou d'un PSS. L'AFS transmettait au ministre chargé de la santé les informations de nature épidémiologique.

### 3.2.6. Les textes européens.

En Europe occidentale, la transfusion sanguine est bien souvent encore confiée à des organismes à but lucratif. Pourtant, la directive européenne CE/89/381 impose la prise en compte de 3 points fondamentaux : le bénévolat, l'autosuffisance, l'assimilation des produits stables plasmatiques à des médicaments.

Le Conseil de l'Europe a développé un programme de transfusion sanguine autour de 3 accords ( 1958, 1962, 1976 ) dont le but est d'assurer la disponibilité et l'autosuffisance de sang et de produits sanguins de bonne qualité. Ces accords sont contraignants pour les états qui les ont ratifiés, contrairement aux recommandations, dont les plus importantes sont la R(88)4 et la R(95)15 comportant une annexe technique sur les lignes directrices pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins. Cette annexe est régulièrement mise à jour par un comité d'experts ( 1998 :4<sup>ème</sup> édition ). Cette dernière recommandation et son annexe sont aujourd'hui généralement adoptées comme norme européenne [ 5 ].

La construction européenne risque de voir prochainement coexister deux textes de recommandations sur la transfusion sanguine en Europe, le premier émanant du Conseil de l'Europe, le second en préparation à l'Union européenne ( projet de « directive européenne établissant des normes élevées de qualité et de sécurité pour la collecte, la transformation, le stockage et la distribution du sang total, de ses composants et de ses précurseurs dans le but d'assurer un haut niveau de protection de la santé humaine dans la communauté », en phase de finalisation ).

## 4 – La loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 et ses décrets d'application – Un nouveau défi pour la transfusion sanguine.

Cette loi coupe l'AFS en deux et confie la mise en place des actions d'évaluation, d'inspection et de vigilance à une nouvelle agence, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et les missions de planification et de gestion administrative et financière à l'Etablissement français du sang.

#### 4.1. Etablissements de transfusion sanguine – Etablissement Français du Sang : une seule et même entité.

Cette loi prévoit la constitution avant le 31 décembre 1999 d'un opérateur unique de la transfusion sanguine en France, l'EFS, regroupant au sein du secteur public de la santé l'actuelle Agence française du sang et les 43 ETS civils. Les établissements de transfusion sanguine deviennent des services déconcentrés de l'Etablissement français du sang. Les fonctions de production et de contrôle sont ainsi totalement séparées, pour garantir un véritable service public de la transfusion sanguine unifié.

La loi prévoit de faire des ETS des « établissements locaux sans personnalité morale de l'EFS ». Ils ne peuvent plus ester en justice, n'ont plus de patrimoine propre, plus de budget propre, plus de personnel propre. Ils doivent être agréés par l'AFSSAPS, à la demande de l'EFS dans des conditions techniques, médicales et sanitaires définies par un décret en Conseil d'Etat pris après avis de l'EFS et de l'AFSSAPS ( article L-668-2 du CSP ). Les directeurs des établissements de transfusion sanguine reçoivent une délégation du président de l'Etablissement français du sang pour la gestion de leur ETS.

#### 4.2. L'inspection devient totalement extérieure au monde de la transfusion.

Le sénateur Claude Huriet, rapporteur de la mission d'information sur les conditions de renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité des produits thérapeutiques, trouvait déplorable que le pouvoir économique et le pouvoir d'inspection sur les ETS soient confiées à la même structure [ 12 ]. Les fonctions de police sanitaire et de développement économique du secteur devaient être dissociées, la nouvelle agence n'agissant plus qu'en fonction des seules préoccupations sanitaires. La loi énonce ainsi une volonté d'éviter tous les risques de dérive commerciale, le producteur ne pouvant être son propre contrôleur. Elle confie à l'AFSSAPS la mission de contrôler la conformité des PSL non seulement au sein des lieux de production ( ETS puis EFS ), mais aussi sur les lieux d'utilisation publics ou privés ( établissements de santé, cliniques... ). Le contrôle des PSL devient une mission à part entière de la nouvelle Agence et les contours de l'inspection sont mieux définis.

### 5 – Dernières mesures préventives mises en place en transfusion sanguine.

Depuis le 15 septembre 1997 est entrée en vigueur une mesure d'ajournement définitif du don des receveurs de produits biologiques non sécurisés ( toute injection, administration, greffe antérieure de produits ou éléments biologiques humains non sécurisés, y compris une transfusion antérieure ). C'est une mesure fondée sur le principe de précaution, visant la prévention d'un risque potentiel de transmission d'agents hypothétiques ou non encore identifiables.

Par ailleurs, depuis le 1<sup>er</sup> avril 1998, la déleucocytation des PSL ( épuration des globules blancs dans les produits sanguins ) a été systématisée. La France a été le premier pays à avoir mis cette mesure en place.

## **IV – Organisation actuelle : Une restructuration progressive.**

### 1 – Administrative.

#### 1-1. En France.

##### 1.1.1. Avant la création de l'EFS au 1<sup>er</sup> janvier 2000.

La loi de juillet 1998 prévoit que durant la période s'écoulant entre la nomination du directeur de l'AFSSAPS et celle du directeur de l'EFS, l'Agence française du sang exerce en tant que de besoin les missions de l'EFS.

Les missions de l'AFS transférées à l'AFSSAPS dès sa création ( décret du 4 mars 1999 ) sont :

- L'inspection médico-technique des ETS.
- L'agrément des ETS.
- L'élaboration des règlements ( liste et caractéristiques des PSL, bonnes pratiques transfusionnelles ).
- L'enregistrement des PSL.
- La mise en œuvre de l'hémovigilance. Les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance relèvent aujourd'hui de l'AFSSAPS ( décret d'application de la loi de juillet 1998 ).
- Le contrôle national de qualité est désormais déterminé par l'AFSSAPS, qui choisit des lots dans la liste des prélèvements effectués par l'ETS dans la semaine du contrôle. Si les résultats ne sont pas satisfaisants, elle mande des inspecteurs sur le site concerné.

##### 1.1.2. Après la création de l'EFS.

A la date de constitution de l'EFS, établissement public de l'Etat placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, le 1<sup>er</sup> janvier 2000, celui-ci succède à l'AFS d'une part, aux ETS d'autre part, notamment en ce qui concerne les activités et les moyens : l'Etablissement français du sang se voit transférer l'ensemble des activités exercées par les établissements de transfusion sanguine. Ses principales missions ont donné lieu à une nouvelle rédaction de l'article L. 667-5 du CSP, et sont reprises en annexe n° 3. Ce sont essentiellement des missions de pilotage, de vérification d'autosuffisance de produits sanguins et de consolidation des comptes.

Ses relations avec les ETS sont d'ordre contractuel ( durée probable 3 ans ), définissant des objectifs médico-techniques et la programmation des investissements. Cependant, le président de l'EFS porte la responsabilité juridique et financière.

Les établissements de transfusion sanguine devront voir leurs agréments renouvelés à partir de mai 2000. L'AFSSAPS, qui dorénavant est chargée de les délivrer, élabore actuellement une procédure d'agrément, semblable à celle qui s'applique aux établissements pharmaceutiques, et qui définit les exigences techniques auxquelles doivent satisfaire les ETS, et un délai de réponse de l'Agence ( 90 jours ) au-delà duquel l'agrément sera tacitement renouvelé.

Les plateaux techniques ( activités de préparation et de qualification ) des ETS actuels vont être regroupés au niveau régional en 18 établissements régionaux de transfusion sanguine ( ERTS ). L'arrêté du 30 novembre 1999, établissant les nouveaux STOTS, fait ainsi passer de 41 à 18 le nombre d'ETS<sup>1</sup>, correspondant à 18 plateaux de qualification en métropole, chargés des analyses sérologiques de 2 millions de dons, et 29 plateaux de préparation des produits sanguins, 178 sites de collecte et 160 sites de distribution auprès des centres hospitaliers restent, eux, toujours en place. La réalisation de ces projets nécessitera une participation et une adhésion, non seulement du personnel des ETS, mais également de l'environnement régional dans lequel s'intégrera le futur ERTS : CHU ( centres hospitalo-universitaires ), ES, DRASS, ARH (agences régionales d'hospitalisation ), associations de donneurs.

La constitution d'un opérateur unique de la transfusion sanguine et la concentration des plateaux techniques vont sans doute poser de réels problèmes humains : au niveau des donneurs, qui devront accepter de voir leurs poches distribuées hors de leur région d'origine ; au niveau des directeurs, qui perdront leur titre, leur autonomie ; au niveau des personnels, dont le nombre devrait rester le même (environ 8500 personnes), mais dont certains devront choisir entre changer de statut ou rejoindre leur corps d'origine. L'EFS présente des objectifs de restructuration rapide, prévoyant également l'uniformisation de l'outil informatique, une modification de l'outil administratif, etc., alors que beaucoup d'établissements travaillent encore à consolider les mutations issues de la loi précédente.

### 1.1.3. Les pharmaciens de la transfusion sanguine.

Leur statut est déterminé par le décret n° 95-565 du 6 mai 1995. Ils sont inscrits à la sous-section D<sub>s</sub> de l'ordre des pharmaciens. Ils peuvent être directeurs d'ETS, responsables de la surveillance des PSL et des dépôts de sang, ou correspondants d'hémovigilance au niveau des ETS ( mais pas dans les ES ) [ 26 ]. Les directeurs d'ETS sont nommés sur avis du président de l'Etablissement français du sang par la DGS, en fonction de critères très précis de diplômes et d'expérience, et après inscription sur une liste d'aptitude.

## 1.2. La transfusion sanguine en Europe : des systèmes hétéroclites.

La notion d'assurance qualité en transfusion sanguine est apparue dès le début des années 80 aux Etats-Unis comme en Europe sous l'impulsion de structures assurant le fractionnement du plasma.

---

<sup>1</sup> En fait, les établissements de transfusion sanguine, services déconcentrés de l'EFS, seront dorénavant dénommés «EFS *suivi du nom de l'interrégion correspondante* », mais pour faciliter la lecture du texte, nous continuerons à les désigner sous le nom d'ETS.

Au niveau du Conseil de l'Europe, la transfusion sanguine s'articule sur trois niveaux :

- Le comité de santé publique ( CDSP ) qui s'appuie sur les travaux des deux autres comités.

- Le comité d'experts sur la transfusion sanguine et l'immunohématologie ( SP-HM ) qui a un représentant de chacun des Etats membres du Conseil.

- Le comité restreint d'experts sur l'assurance qualité dans les services de transfusion sanguine ( SP-R-G5 ), qui élabore le guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins, annexe de la recommandation n° R(95)15 du Comité des ministres aux Etats membres.

Le Conseil de l'Europe vise à harmoniser les différentes politiques des états membres et à développer la prévention et l'éducation à la santé. Mais actuellement, l'Union Européenne constitue un patchwork d'organisations [ 9 ]:

- Certains pays d'Europe ( Autriche ) considèrent que les PSL sont des médicaments, et appliquent donc les Bonnes Pratiques de Fabrication ( BPF ).
- La France est le seul pays où l'entretien pré-don est réalisé obligatoirement par un médecin.
- Le système d'hémovigilance centralisée est également une spécificité française, mais commence à faire des émules au sein de l'Europe.
- Le concept d'opérateur unique de la transfusion sanguine permet à la France de se rapprocher aujourd'hui du Royaume-Uni, des Pays-Bas, de la Finlande et de la Suisse, où la transfusion et le fractionnement du plasma sont regroupés sous la même responsabilité, en évitant les conflits d'intérêts, constituant un pôle de référence « non-profit ».
- L'Allemagne importe chaque année 800 000 litres de plasma des Etats-Unis, mais également des pays les plus pauvres d'Afrique ou d'Amérique du Sud. Seul le don de sang total y est bénévole. Le fractionnement fait l'objet d'une concurrence entre de puissantes industries, mais également de petites officines de plasma, ne respectant pas toujours les bonnes pratiques...
- En Belgique, où l'on trouve le plus faible taux d'hémophiles contaminés par la VIH ( 6% ) de tous les pays développés, le don de sang est bénévole et gratuit, le nombre d'ETS est limité à 37, et l'activité de fractionnement se fait dans un centre unique à Bruxelles.
- En Italie, le don n'est bénévole et non rémunéré que depuis mai 1990. On compte environ 400 centres de collecte, certains étant privés. Les produits stables sont en grande partie importés.
- Au Royaume-Uni, la National Blood Authority ( NBA ) supervise 13 centres régionaux de transfusion sanguine, nombre qui devrait être réduit à 9 prochainement. Le don bénévole et gratuit est de tradition. Il n'existe aucune législation nationale en matière de transfusion, et seul le « gentleman agreement » régit son fonctionnement.

Ajoutons que dans la majorité des autres pays européens, la Croix Rouge représente un acteur

prépondérant, représentant le lien entre les ministères de la santé et les spécialistes de la transfusion sanguine.

On le voit, de gros efforts d'harmonisation sont nécessaires si l'on veut, à terme, arriver à une libre circulation des produits sanguins...

## 2 – Technique.

### 2.1. La chaîne transfusionnelle : un chemin semé d'embûches.

L'ensemble des personnels des ETS est soumis à des exigences particulières de qualification, propres à chaque activité, déterminées par un décret en Conseil d'Etat n° 97-1104 du 26 novembre 1997, pris en application de l'article L. 668-9 du code de la santé publique ( CSP ).

#### 2.1.1. L'accueil du donneur.

Après identification et mise à jour des documents administratifs, il est remis au donneur un document d'information sur le don.

A l'occasion de chaque don, le donneur fait l'objet de contrôles cliniques : entretien médical, examen général et mesure de la pression artérielle. Il s'agit d'une étape cruciale de la sécurité transfusionnelle ( circulaire DH/DGS/3B/47 du 15 janvier 1992 ) . Elle permet d'établir un climat de confiance réciproque entre le donneur et l'équipe de prélèvement.

L'entretien pré-don est le premier verrou de la sécurité transfusionnelle. Il est obligatoirement effectué par un médecin. Il est orienté plus spécialement sur le dépistage des maladies transmissibles, mais explore également tous les autres facteurs de risques. L'examen médical préalable au prélèvement a pour objet la recherche d'éléments susceptibles de compromettre la santé du donneur ou celle du receveur. Cette étape fait intervenir des facteurs humains tels que la maturité du donneur, le professionnalisme du médecin, le but dissimulé pour le donneur de connaître son statut sérologique. Ajoutons que le mode de transmission de certains agents ( hépatite C, agents transmissibles non conventionnels ou A.T.N.C. ) est encore méconnu, et l'on comprendra la difficulté de l'évaluation et du contrôle de qualité à cette étape [ 11 ].

#### 2.1.2. Le prélèvement.

Cette activité comporte l'opération de prélèvement proprement dite et la participation à la surveillance de son bon déroulement.

Le prélèvement est réalisé par du personnel qualifié, selon des procédures écrites. Une fiche de prélèvement est systématiquement établie.

La contamination bactérienne du sang ne peut survenir qu'au moment du prélèvement, car la suite du processus se passe en circuit fermé avec connexions stériles. Il est donc important que la procédure d'asepsie lors du prélèvement, précise les modalités d'inspection de la peau du donneur, de désinfection avec un produit efficace ( polyvinylpyrrolidone iodée ), et selon une méthode précise, en deux temps.

Certains systèmes permettent de prélever les 7 premiers millilitres de sang dans une poche de dérivation destinée aux analyses.

La poche destinée à recueillir le prélèvement comporte le numéro du lot, et le numéro unique du don est collé juste avant la fin du prélèvement.

La grande majorité des prélèvements de sang total est effectuée en-dehors des ETS par des équipes mobiles, travaillant chaque jour dans des locaux mis à disposition par des mairies, entreprises, administrations et lieux d'enseignement, ou dans des véhicules appartenant aux ETS. Ces lieux de collecte mobile doivent disposer de zones séparées, permettant de préserver la confidentialité, et d'un équipement minimal, notamment informatique.

Le prélèvement est suivi d'une collation, permettant d'assurer la surveillance des suites immédiates du don, de donner une information post-don, destinée à faire prendre conscience au donneur de l'importance du signalement de toute anomalie ( un numéro d'appel doit être disponible 24 heures sur 24 ), et de recueillir d'éventuelles questions ou remarques sur le don.

### 2.1.3. La préparation des P.S.L.

Une première séparation aboutit à l'isolement du « buffy-coat » ( couche leuco-plaquettaire ), le plasma et les globules rouges se répartissant de part et d'autre. Les buffy-coat sont mélangés ( 6 par poche ) et recentrifugés par connexions stériles, pour donner des poches de plaquettes. Celles-ci sont maintenues sous agitation permanente à 24°C.

Les poches reçoivent alors une nouvelle étiquette comportant ; nature, date et numéro du don, anticoagulant utilisé, groupe, phénotype, numéro de téléphone du centre, identification du préleveur. Des étiquettes détachables pour l'hôpital sont également apposées ( traçabilité ).

Cette étape permet une approche plus industrielle, offrant des possibilités de standardisation du travail. Mais l'origine biologique du produit sanguin entraîne des difficultés quant à la maîtrise de la qualité : fragilité qui impose de travailler rapidement la matière première avant même de la contrôler, notion de lot différente de celle du médicament, puisqu'un lot =une poche.

### 2.1.4. La qualification biologique du don.

Elle est effectuée parallèlement à la préparation des PSL. Là aussi, c'est une activité d'ordre industriel, où



l'automatisation et l'informatisation ont permis de diminuer les facteurs de risque liés à l'intervention humaine.

Il s'agit d'analyses biologiques ( détermination des groupes sanguins, recherche des anticorps pouvant avoir une incidence clinique, détection des anticorps anti-A et anti-B immuns, dosage de l'hémoglobine ou détermination de l'hématocrite ), et de tests et analyses relatifs au dépistage des maladies transmissibles. Des examens complémentaires sont prévus dans certaines situations par les articles D. 666-4-1 et D. 666-4-3 du CSP.

Les tests biologiques obligatoires sur chaque don sont d'une part des tests directs recherchant des anticorps ou des antigènes antiviraux, et d'autre part des tests indirects, reflet de conséquences d'une potentielle infection virale. Les recherches d'antigènes et d'anticorps reposent essentiellement sur des analyses immunoenzymatiques, type ELISA. En cas de résultat positif, des techniques de confirmation sont alors utilisées afin de valider le résultat et d'affiner la spécificité ( ex : Western-Blot pour les anticorps anti-VIH ).

Au niveau des réactifs est privilégiée la forte sensibilité par rapport à la spécificité, car la crainte d'un faux négatif, possible au cours de la fenêtre sérologique, est nettement plus redoutable qu'un faux positif. Les tests diffèrent de ceux qui sont utilisés par les laboratoires d'analyses de biologie médicale ( LABM ) dits de ville par leur seuil de sensibilité extrême et le concept de zone grise de résultats indéterminés, conduisant à la destruction des produits.

#### 2.1.5. La distribution. Conservation et transport.

Cette activité comporte la mise à disposition du médecin prescripteur des PSL, et le conseil transfusionnel, c'est-à-dire l'aide aux choix thérapeutiques, à la prescription, à la réalisation de l'acte transfusionnel, au suivi des receveurs et à l'application des conditions de conservation et de transport des PSL. L'objectif est de parvenir à ne transfuser que ce qui est strictement nécessaire, et le produit le plus adapté, et donc à participer à la prescription. Cela implique de veiller au respect de la compatibilité immunologique, de l'indication thérapeutique et de la mise en œuvre des règles d'hémovigilance prévues par les articles R.666-12-5 et R.666-12-6.

La distribution est constituée par l'expédition et le transport des produits sanguins vers les établissements de soins et les dépôts. Elle représente un point de fragilité du circuit. Les établissements de transfusion sanguine fournissent d'une part le LFB, qui réalise des audits annuels des ETS sur la base des bonnes pratiques et d'un cahier des charges, et d'autre part les ES, qui eux n'ont pas de démarche d'évaluation de leur fournisseur de produits. Les CSTH présents dans les établissements publics de santé constituent des lieux de régulation.

Les produits sont attribués au patient sur prescription médicale nominative, ou stockés dans des dépôts de sang, que l'ETS contrôle. Une fiche de distribution est établie. Elle comporte trois volets : un pour le dossier

patient, un gardé par le service, le dernier devant être retourné à l'ETS fournisseur, qui doit ainsi vérifier que la règle des 6 heures ( entre l'attribution et la transfusion ) a bien été respectée.

Les PSL doivent être conservés, circuler et être transportés de manière à préserver de façon optimale leur viabilité et leur activité. Le risque de contamination bactérienne diminue sensiblement lorsque des systèmes clos de séparation et de conservation sont utilisés.

Les conditions de conservation et de transport varient selon le type de PSL [ 10 ]:

⇒ Sang total : Conservation entre +2 et +6°C pendant 7 jours. Transport à maximum 10°C pendant 24 heures.

⇒ Concentrés de globules rouges ( CGR ) : Conservation entre +2 et +6°C pendant 21 jours quand ils ne contiennent pas d'adénine, 35 jours s'ils contiennent de l'adénine, 42 jours si une solution SAG-Mannitol est utilisée. Transport à maximum 10°C pendant 24 heures.

Les CGR peuvent être congelés, leur durée de conservation est alors pratiquement illimitée, mais en cas de décongélation, ils doivent être utilisés dans les 24 heures ( procédé coûteux ).

⇒ Concentrés de plaquettes standard ( CPS ) et concentrés de plaquettes d'aphérèse ( CPA ) : Conservation dans des conditions précises de pH, à température comprise entre +20 et +24 °C, sous agitation lente et continue, pendant 3 à 5 jours, selon la qualification de la matière plastique de la poche de conservation. Transport à température aussi proche que possible de la température de conservation. Les concentrés de plaquettes conservés par congélation perdent 50% de leur activité.

⇒ Plasma frais congelé ( PFC ) : Conservation à température inférieure ou égale à -30°C , pendant 1 an. La température de stockage doit être maintenue durant le transport, et, s'il est destiné au dépôt, l'hôpital de réception doit vérifier que les poches sont restées congelées pendant le transit. Il doit être injecté dans les 6 heures suivant sa décongélation rapide à +37°C.

Une attention particulière doit être portée à l'installation de stockage : les réfrigérateurs et congélateurs doivent être parfaitement entretenus, être à dégivrage automatique, et disposer de dispositifs d'enregistrement de la température et d'alarme. Il faut qu'ils soient aménagés de façon à séparer nettement les unités destinées à être mises en circulation, les unités sélectionnées pour certains patients ( y compris les dons autologues ), les unités conservées dans l'attente des résultats des tests, les unités périmées et rejetées. Dans les congélateurs, les produits plasmatiques et sériques non thérapeutiques sont également séparés des autres produits.

Les produits sanguins doivent être transportés au moyen d'un système qui a été validé afin de maintenir la température de stockage recommandée.

Les PSL retournés ne peuvent être remis en circulation aux fins de transfusion si la poche a été endommagée ou ouverte, si les produits n'ont pas été maintenus en permanence dans la fourchette de température adéquate, ou si l'on constate une fuite, un changement anormal de la coloration ou une hémolyse excessive.

La gestion du stock de ces produits rapidement périssables est extrêmement délicate : il faut pouvoir répondre immédiatement à des demandes de produits au statut immunologique très précis, mais il est inacceptable de laisser se périmer un stock aussi précieux. C'est pourquoi une coopération entre les différents acteurs fonctionne au sein d'une cellule d'approvisionnement. Le regroupement des plateaux techniques va sans doute aboutir à une gestion plus cohérente, les nouveaux ERTS centralisant l'ensemble des poches de la région.

#### 2.1.6. La transfusion.

La prescription doit être nominative identifiée, datée et signée. Le patient doit être informé par écrit.

L'infirmière s'assure de l'existence de la fiche transfusionnelle ou de la carte de groupe, et que la recherche d'agglutinines irrégulières ( RAI ) date de moins de 3 jours. Elle vérifie l'identité du patient et la concordance entre cette identité et la fiche transfusionnelle, la prescription, les produits délivrés et le bordereau de livraison. Elle doit réaliser avant la transfusion un contrôle ultime au lit du malade de son groupe et du groupe de chaque unité, poche par poche.

Il est recommandé de proposer au receveur de réaliser des sérologies pré- et post-transfusionnelles à 3 mois ( VIH,HCV,RAI, ALAT ) ( voir la circulaire DGS/DH n° 609 du 1<sup>er</sup> octobre 1996 ).

#### 2.2. Les activités annexes à la transfusion.

En application de l'article L-668-4 du Code de la santé publique et du décret du 22 mars 1995, elles sont autorisées de façon spécifique par l'AFS ( aujourd'hui l'AFSSAPS ), après avis de la commission d'organisation de la transfusion sanguine. Il s'agit d'activités de soins, de recherche, de fabrication et de distribution de réactifs, de préparation et conservation de tissus et cellules et de laboratoire d'analyses de biologie médicale. La liste de ces activités est répertoriée dans le décret n° 95-314 du 22 mars 1995.

Ces autorisations sont délivrées sans préjudice des dispositions propres à chaque activité : par exemple, les analyses biologiques de ville ne peuvent être exercées qu'après autorisation de la DDASS compétente.

Concernant l'immunohématologie des receveurs ( IHR ), elle fait partie des activités transfusionnelles, mais n'est réalisée que dans certains sites de distribution, et n'est rentable que si le laboratoire exécute d'autres types d'analyses. Les inspecteurs de l'AFSSAPS sont donc habilités à visiter ces laboratoires, mais ne peuvent contrôler que la partie strictement IHR.

### 2.3. Le système d'assurance qualité ( SAQ ).

L'arrêté ministériel du 29 juillet 1992 prévoyait déjà les conditions d'agrément des ETS, avec en particulier l'obligation de mise en œuvre d'un dispositif d'assurance qualité.

Les objectifs d'une démarche d'assurance qualité dans un ETS sont d'une part de garantir la sécurité transfusionnelle en termes de risques thérapeutiques à prévenir, connus ou émergents, et d'autre part d'assurer une qualité de PSL identique sur l'ensemble du territoire. Elle ne peut être mise en place sans une organisation rigoureuse, afin d'obtenir un système d'assurance qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé [ 11 ].

Le temps préalable au développement de démarches qualité systématiques au sein des ETS a été, sous l'impulsion des STOTS officialisés en 1995, le regroupement des sites jusque là autonomes au sein d'un nombre réduit d'établissements et une rationalisation des activités.

Des difficultés ont été rencontrées au niveau des équipes mobiles ( 77,24% de l'ensemble des prélèvements homologues, 18400 lieux de collecte ) : des réseaux de correspondants qualité recrutés localement, choisis par la direction générale et le responsable assurance qualité ( RAQ ) de l'ETS, ont été chargés de l'application des bonnes pratiques transfusionnelles et du SAQ défini par l'ETS. Un comité de pilotage, regroupant le directeur, le RAQ, les responsables de site et les contrôleurs qualité, s'assure de la cohésion du système et envisage au sein de groupes thérapeutiques les différentes actions à mener.

Les activités de préparation et de qualification sont aujourd'hui quasiment de type industriel, et posent peu de problèmes. Les plus grandes difficultés se rencontrent au niveau du prélèvement et de la distribution, faisant intervenir des comportements humains et des acteurs nombreux. De plus, le problème des interfaces avec les établissements de santé impose que la démarche qualité soit nécessairement partenariale.

Pour les laboratoires de qualification du don, l'AFS a développé des outils qualité [ 1 ]: les TEC, les guides méthodologiques, la procédure de réactovigilance ( voir annexe n° 4 ). L'AFS a élaboré un guide méthodologique de mise en œuvre du SAQ intégrant les Bonnes pratiques transfusionnelles, le GBEA, la norme ISO/CEI25. Une base de données réglementaires, élaborée par P.ROUSSEL, est diffusée aux ETS par l'INTS depuis l'été 1998 sous forme d'abonnement permettant des mises à jour 3 fois par an.

Depuis 1993, l'AFS et l'ADM ( aujourd'hui l'AFSSAPS ) réalisent également un contrôle de qualité externe ( art L-667-10 du Code de la santé publique ) sur les produits sanguins labiles préparés par les plateaux techniques des ETS. Le but est de vérifier les conditions de conservation au cours du transport, la conformité de l'étiquetage, et des caractéristiques des PSL. Les anomalies relevées sont qualifiées de mineures, donnant lieu à l'envoi d'un rapport, ou de majeures. Dans ce cas, une procédure de déclenchement systématique de l'inspection est en train d'être mise en place.

Des procédures pour la matériovigilance doivent également être appliquées, les conséquences d'un matériel défectueux pouvant être dramatiques. Dans le cadre d'une démarche qualité, la prévention passe par l'établissement d'un cahier des charges et d'un contrat qualité pour le choix des fournisseurs, et par la nécessité de disposer à tout instant de 2 lots par référence. La conduite à tenir en cas de découverte d'anomalie doit être déterminée : selon le degré d'urgence, on procédera à la mise en quarantaine du lot, au retour au fournisseur, à la mise en œuvre d'une alerte plus ou moins étendue avec si besoin rappel des produits sanguins. Pour l'heure, aucun correspondant de matériovigilance n'a été désigné dans les ETS.

La mise en évidence de non-conformités par les inspecteurs des ETS a été un facteur déterminant dans la progression de la démarche qualité des ETS [ 1 ].

Selon les inspecteurs, tous les ETS possèdent aujourd'hui, à des degrés divers, un système d'assurance qualité et ont désigné un responsable d'assurance qualité. Quelques-uns sont en démarche de certification ISO ( 2 sont certifiés ISO 9002 ) ou/et se sont engagés dans l'accréditation des laboratoires.

#### 2.4. La gestion des accidents – L'hémovigilance.- La traçabilité.

L'hémovigilance a pour objet de recueillir, d'évaluer et de diffuser l'information sur les effets inattendus ou indésirables des transfusions, et ainsi d'en prévenir l'apparition. Ce système est un élément de la sécurité transfusionnelle.

Actuellement, le réseau d'hémovigilance français est composé, pour tous les incidents, des correspondants d'hémovigilance ( médecins ou pharmaciens ) obligatoires au niveau des ETS et des ES, et du coordonnateur régional d'hémovigilance ( CRH ) ( médecin ) au niveau de la DRASS de la région dont dépend l'établissement transfuseur. Les incidents graves font intervenir également le médecin inspecteur départemental, et l'AFSSAPS pour tous les incidents pouvant impliquer d'autres receveurs ainsi que les incidents bactériens.

Quand un incident est susceptible d'être dû à l'administration d'un produit sanguin labile, il est signalé dans les huit heures au réseau d'hémovigilance sous la forme d'une fiche standardisée d'incident transfusionnel ( FIT ). Selon le niveau de gravité, elle peut être corédigée par les correspondants d'hémovigilance de l'ES et de l'ETS : il s'agit alors d'une FIT « alerte ». Les FIT sont transmises dans les 48 heures au coordonnateur régional, chargé de recueillir et d'analyser pour toute sa région les FIT , et à l'AFS ( aujourd'hui l'AFSSAPS ), chargée de piloter l'ensemble du système. Simultanément, les coordonnateurs procèdent à une enquête afin de retrouver le plus rapidement possible l'origine de l'incident.

L'AFSSAPS gère une messagerie nationale, le GIFIT, mais le support papier reste indispensable.

L'hémovigilance repose avant tout sur la notion de traçabilité, qui suppose de pouvoir suivre le produit sanguin du donneur à la transfusion en passant par la préparation des produits et leur distribution. Elle est imposée par la directive technique de l'AFS n°2 du 8 décembre 1994 relative à la traçabilité et publiée en application du décret d'hémovigilance du 24 janvier 1994. Elle fixe pour objectif d'affecter à chaque prélèvement un numéro de don unique en France. L'AFS a défini un standard public obligatoire pour les ETS et les établissements de soins. Ce numéro de 11 caractères (code à barres Monarch) comporte le numéro du prélèvement, des informations relatives à l'ETS ayant réalisé le prélèvement, et l'année de prélèvement. Ce numéro est inscrit sur le dossier du malade transfusé.

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 1998, tous les ETS et le LFB ont adopté cette numérotation, établissant un lien unique entre le receveur et le don. La France fait ainsi figure de pionnier au niveau européen et même international. De plus, les logiciels utilisés actuellement permettront l'adaptation à une éventuelle numérotation commune, si celle-ci devait être adoptée par la Communauté Européenne [ 1 ].

Tout document concernant la transfusion doit être conservé 40 ans par l'ETS (don, donneur, biologie, devenir) et par l'ES (identité, unité, ETS préparateur, prescripteur, responsable de l'administration au patient, circonstances de la transfusion, effets).

Les résultats d'une enquête de 1996 publiée par l'AFS [ 1 ] montrent que la traçabilité fonctionne bien, les seules difficultés survenant lorsque les donneurs changent d'adresse. L'entretien lors de l'accueil des donneurs doit donc insister particulièrement sur la nécessité d'informer le centre de toute modification du dossier administratif.

### 3 – L'inspection.

#### 3.1. Le corps des inspecteurs des Produits Sanguins Labiles.

L'AFS disposait avant la loi de juillet 1998 de 8 inspecteurs médico-techniques. Ils sont 4, dont 2 pharmaciens, à avoir choisi d'intégrer la direction de l'inspection et des établissements (DIE), département produits biologiques, unité produits sanguins labiles, de l'AFSSAPS. Actuellement ils sont au nombre de 5, médecins, pharmaciens, scientifiques, et 2 postes devraient être créés prochainement, pour faire face à leurs nouvelles missions. Ils sont tous habilités et assermentés.

#### 3.2. Déroulement d'une inspection.

Comme pour tout inspecteur habilité par l'AFSSAPS, l'inspection d'un site de transfusion sanguine est diligentée sur ordre de mission du directeur de l'Agence. Les inspections de routine portent sur la vérification

de la conformité des activités transfusionnelles aux référentiels en vigueur. La démarche qualité étant aujourd'hui relativement avancée dans de nombreux ETS, les inspections s'orientent de plus en plus sur des campagnes, recherchant des points précis dans les ETS visités sur une période déterminée. L'inspection peut également être demandée lorsqu'un problème particulier survient sur un site. Il arrive que ce soit le directeur de l'ETS lui-même qui, ne voulant pas être rendu responsable d'un dysfonctionnement, demande une inspection. L'inspection peut également faire suite à de mauvais résultats du site aux contrôles nationaux de qualité.

Toutes les inspections se font par binômes, avec roulement des paires, mais un seul inspecteur, désigné responsable de la mission, rédige le rapport. La volonté d'homogénéiser les pratiques, en évitant de suivre les marottes de chacun, explique cette façon de procéder.

Les inspecteurs utilisent plusieurs grilles ( une par activité ), qu'ils ont élaborées ensemble depuis la création de l'AFS, et qui sont régulièrement rediscutées et améliorées. Elles comportent d'une part, les points réglementaires à vérifier, et d'autre part, des questions ouvertes.

En routine, un rendez-vous est pris avec le directeur de l'ETS. Cependant, une unité mobile par site est parfois visitée de façon inopinée. Les services déconcentrés et les coordonnateurs d'hémovigilance sont toujours avisés, et certaines inspections peuvent se faire conjointement avec des médecins inspecteurs.

Une réunion d'ouverture avec le directeur de l'ETS ou le responsable du site, les chefs de service, l'assureur qualité de l'ETS, permet de contrôler : la mise à jour de l'organigramme, la liste et les qualifications des personnels, la liste des réactifs, le type d'activités réalisées, les autorisations spécifiques, les volumes d'activités, le plan des locaux et l'organisation des circuits. Les inscriptions des médecins et des pharmaciens à l'ordre et l'enregistrement de leurs diplômes sont vérifiés. L'assurance qualité, et notamment le contrôle de qualité sont également évalués.

Les dépôts de sang au sein des ES sont identifiés, les procédures de fonctionnement, les autorisations et les conventions étudiées, mais ces lieux de stockage des PSL seront contrôlés conjointement avec les services déconcentrés. Une étroite collaboration services déconcentrés – AFSSAPS est donc indispensable pour réellement maîtriser l'ensemble de la chaîne transfusionnelle.

Deux activités se trouvent à l'interface : le transport des PSL et l'informatique ( structure et fonctionnement ). Pour l'instant, ces activités restent dans le champ des inspections médico-techniques.

Lors de la visite, les inspecteurs contrôlent les points habituels vérifiés lors de toute inspection : les circuits, les procédures de nettoyage, la qualification et la maintenance des matériels, l'habillement, la qualité de l'air, des surfaces, de l'eau, la protection des données informatiques, la mise en œuvre de la démarche qualité, etc.

Ils insistent sur certains points particulièrement sensibles dans le domaine de la transfusion sanguine : l'enregistrement des températures, le suivi des dispositifs médicaux et des réactifs, la gestion des

périmés, l'élimination des déchets ( ils demandent notamment des preuves de la destruction des déchets identifiés ), la traçabilité.

D'autres éléments de la grille sont spécifiques à la transfusion sanguine : l'accueil et l'identification du donneur, la remise de documents, l'entretien médical, le maintien de la confidentialité, les exigences propres à chaque type de prélèvement ( homologue ou autologue, par aphérèse ) et à chaque type de PSL, l'emballage et le transport ( examen du camion de transport ) et le respect de la chaîne du froid, le conseil transfusionnel, les prescriptions. L'hygiène de la salle de collation et les dates de péremption des plats proposés aux donneurs sont vérifiées. La gestion des stocks et des retours, les conditions d'approvisionnement d'autres ETS, les procédures de rappel sont soigneusement étudiés.

L'inspection se termine par une réunion de synthèse avec les responsables du site transfusionnel et le directeur de l'ETS. Les services déconcentrés y sont invités.

### 3.3. Les suites de l'inspection.

Chaque inspection donne lieu à la rédaction d'un rapport « 3 colonnes » ( rapport, réponse du directeur, conclusion de l'inspecteur ), adressé au directeur de l'ETS. Les écarts et dysfonctionnements exigeant la mise en place d'actions correctives et palliatives, allant de la mise en œuvre immédiate à l'ajustement progressif, y sont détaillés. Ce rapport est toujours contradictoire, et le directeur fait part en retour de ses observations et des actions qu'il propose de mettre en œuvre.

Les rapports sont également adressés aux services déconcentrés lorsqu'ils sont complets ( 3 colonnes remplies ) excepté en cas d'urgence.

Les inspecteurs peuvent, si il y a un risque immédiat pour la sécurité transfusionnelle, demander au directeur de l'AFSSAPS de stopper la collecte, et depuis la loi de juillet 1998, effectuer des saisies ou consigner des produits. En cas de manquement grave, le directeur de l'AFSSAPS envoie une lettre de mise en demeure au directeur de l'ETS. Mais après la mise en place de l'EFS, les mises en demeure seront adressées au président de l'EFS : les conséquences en seront-elles différentes ?

En cas de mise en demeure, le président de l'Agence donne un délai d'un mois maximum pour remédier aux dysfonctionnements ou pour s'engager sur l'échéance de la mise en conformité. Une nouvelle mission est systématiquement diligentée sur le site afin de contrôler la mise en œuvre effective des mesures. Cela peut aboutir à un transfert d'activités, à l'arrêt momentané de certaines opérations, ou à la suspension de l'agrément.

En 1997, une enquête transfusionnelle réalisée dans un ETS ne pratiquant pas l'examen pré-don correctement a conduit à la reconvoction de 1800 donneurs, à la mise en quarantaine des PSL et des lots de médicaments dérivés, avec plainte au Conseil de l'Ordre et au Procureur de la République.



Récemment, une campagne de vérification portant sur la qualification des équipements de surgélation et de conservation au froid a donné lieu à plusieurs mises en demeure.

Depuis 1993, très peu de procès-verbaux ont été dressés, et il n'y aurait eu qu'un seul dossier adressé au procureur de la République. En effet, le choc du sang contaminé, et la structure non privée des ETS font que les directeurs ne veulent prendre aucun risque, et ont la volonté de se mettre en conformité avec la réglementation dans les meilleurs délais.

## **V – Statistiques et risques sanitaires.**

### 1 – Les accidents de transfusion sanguine.

La moyenne nationale des incidents transfusionnels déclarés est de 2,5 incidents pour 1000 produits distribués [ 1 ].

En dehors des accidents volémiques, la transfusion sanguine comporte 2 risques essentiels : d'ordre immunologique, et d'ordre infectieux.

#### 1.1. Les accidents d'ordre immunologique.

La transfusion est contre nature : il existe un polymorphisme génétique, surtout pour les leucocytes et les plaquettes. Il est donc indispensable de respecter la compatibilité entre les concentrés de globules rouges ou le plasma du donneur et le sang du receveur. Ce risque est le plus important et est souvent sous-estimé, passant au second plan par rapport au risque infectieux, expliquant le manque de mobilisation des prescripteurs et du personnel paramédical, et le fait que le nombre d'accidents de ce type diminue nettement moins rapidement.

Une étude relative aux accidents transfusionnels immunologiques réalisée par la SFTS et l'INTS en 1994 (1) indique que :

- Les accidents d'incompatibilité ABO sont les plus fréquents ( 1 pour 53000 unités ) et sont dus, pour un nombre important d'entre eux à des erreurs humaines : erreurs liées au prélèvement du receveur, au groupage du malade, à la prescription ( 15% de l'étude), erreurs de délivrance, de destination des produits ( 10% ), mais surtout vérification ultime au lit du malade mal ou non réalisée ou mal interprétée (50%).

- Les accidents liés aux allo-anticorps ( 1 pour 47000 unités ) sont souvent dus à un défaut de prescription ou à une mauvaise interprétation de la recherche d'agglutinines irrégulières chez le receveur.

---

<sup>1</sup> La Revue du praticien 1997,47

L'évaluation des pratiques professionnelles dans les services de soins, la formation du personnel médical et non médical, la formalisation du processus transfusionnel à travers des procédures, et d'une manière générale, la démarche qualité, si elle est bien avancée au niveau des ETS, doit absolument être accélérée au niveau des services de soins si l'on veut diminuer de façon notable ces accidents inacceptables. Le correspondant d'hémovigilance et le comité de sécurité transfusionnelle doivent initier et suivre cette évolution, et l'inspection l'accompagner.

## 1.2. Les accidents d'ordre infectieux.

Les produits sanguins peuvent transmettre des maladies bactériennes, parasitaires ou virales. Au premier rang des accidents, on trouve aujourd'hui les hépatites non A - non B, en particulier les hépatites C. Les accidents bactériens surviennent le plus souvent avec du sang conservé plus de 14 jours.

Malgré les progrès réalisés au stade de la sélection des donneurs et dans les techniques de dépistage, il subsiste des risques résiduels [ 10 ] :

- Les plus importants sont les risques liés à la fenêtre sérologique ( 1 pour 400 000 dons pour le VHC, 1 pour 170 000 dons pour le VHB, 1 pour 1 600 000 dons pour le VIH ). L'abaissement du seuil de détection des tests de dépistage permet régulièrement de réduire cette fenêtre et surtout, l'entretien médical revêt ici une importance particulière et constitue l'un des moments essentiels du processus du don du sang.

- Les risques émergents :

- La maladie de Creutzfeld-Jacob ( MCJ ) : aujourd'hui, les études disponibles ne rapportent aucun lien avéré entre l'apparition d'une MCJ et des antécédents de transfusion sanguine. Mais on retrouve sur des modèles animaux l'agent infectieux dans le sang au cours de la phase asymptomatique de la MCJ. C'est pourquoi, depuis 1992, sont exclues du don toutes les personnes ayant été traitées par des hormones hypophysaires d'origine humaine, ou ayant des antécédents d'intervention neurochirurgicale ou d'exploration cérébrale invasive, des antécédents de traitements par glucocérobrosidase extractive d'origine humaine, ou des antécédents familiaux de MCJ.

- Le virus TTV, à l'origine d'hépatites post-transfusionnelles d'étiologie inconnue : L'AFS et l'ADM (aujourd'hui l'AFSSAPS ), le réseau national de santé publique ( aujourd'hui l'institut de veille sanitaire ) et l'établissement français des greffes ont sur ce sujet constitué un groupe de travail, coordonné par la DGS, pour mettre en place des études et prendre, le cas échéant, les mesures nécessaires.

Quelle que soit la sécurité du processus transfusionnel, l'essentiel de ces risques est inhérent à l'origine humaine des produits. Aussi, lors de leur prescription est-il essentiel de mesurer les risques encourus par rapport aux bénéfices escomptés.

## 2 - Les principaux dysfonctionnements et les failles du système.

Les données de l'hémovigilance et de la littérature concernant les risques transfusionnels montrent des failles importantes dans ce qui constitue le prolongement naturel de l'établissement de transfusion sanguine : l'établissement de santé [ 11 ]. A ce niveau, malgré des progrès récents, grâce à l'ouverture des programmes d'assurance qualité ( PAQ ) [ 23,24 ], l'échéance de l'accréditation, et le retour des personnels des ETS ( en raison des restructurations successives ), sensibilisés à la démarche qualité, vers les ES, la qualité des pratiques professionnelles reste hétérogène. L'évaluation y est insuffisante, et il semblerait que l'inspection, qui, en raison de l'autorité institutionnelle et scientifique des praticiens, n'est intervenue jusqu'à présent que de façon ponctuelle, ait à l'avenir un rôle déterminant à jouer.

La principale lacune du système se situe sans doute au niveau du transport ETS-Dépôt-Service. Les produits sanguins labiles sont par définition extrêmement fragiles, et la chaîne du froid doit être respectée jusqu'au moment de la transfusion ( dans les 6 heures de la distribution ). Or aujourd'hui, le contrôle de cette chaîne n'est pas validé. De même, les retours des produits non utilisés aux ETS ne sont pas formalisés. Les bonnes pratiques de transport, préparés par l'AFS, en attente d'homologation par le ministre devraient combler cette lacune, mais les inspecteurs des PSL ne pouvant intervenir que sur les produits et les activités purement transfusionnelles des ETS, une réelle coordination AFSSAPS – Services déconcentrés apparaît ici absolument incontournable pour réellement contrôler en continu toute la chaîne transfusionnelle.

Dans les ETS, les dysfonctionnements le plus fréquemment relevés par les inspecteurs se situent plutôt au niveau du prélèvement et de la distribution, où l'intervention humaine est prépondérante par rapport aux activités de préparation et de qualification, qui aujourd'hui ont un caractère plus industriel.

A l'heure actuelle, trois points de faiblesse essentiels dans la chaîne peuvent être identifiés :

- L'intervention humaine.
- Les interfaces entre les 2 structures ETS et ES ( plus les laboratoires privés réalisant l'immunohématologie des receveurs ).
- Les transports, qui ne sont pour l'heure pas réglementés, à l'exception d'un arrêté du ministère des transports du 12 décembre 1994 concernant tous les produits potentiellement contaminés, et d'une recommandation de l'AFS du 17 juillet 1996.

## **VI – Perspectives .**

### 1 - Les espoirs de la recherche.

La priorité doit être donnée au développement des produits de substitution. L'objectif est d'éviter au maximum les transfusions car l'utilisation de produits d'origine humaine constituera toujours un risque. La

transfusion sanguine aborde actuellement les biotechnologies à travers le génie génétique et le génie cellulaire. Dans un avenir proche, la plupart des protéines actuellement d'origine humaine pourront être obtenues par les biotechnologies.

Des recherches sont en cours pour développer des substituts du globule rouge ( émulsions de fluorocarbures, hémoglobine humaine d'extraction ), mais ne semblent pas devoir changer l'avenir à court terme de la transfusion sanguine. Il semble que d'une part des cellules, d'autre part du plasma humain seront encore nécessaires dans une perspective à long terme.

Concernant la diminution des risques liés à la fenêtre de séroconversion, la piste à suivre est connue depuis longtemps, et est en train d'être mise en œuvre dans un nombre réduit d'établissements ( 7 sites pilotes ): l'amplification et la détection génique permettant de détecter directement les virus ( Dépistage Génomique Viral ou DGV ), qui se prête mal aux échelles et aux cadences du dépistage transfusionnel. Un test moléculaire de routine est en cours de développement ( test Chiron ) pour le dépistage de masse. Ce test a reçu en septembre dernier l'approbation de l'AFSSAPS, mais s'avère extrêmement coûteux [ 14 ].

## 2 - L'avenir prévisible de l'inspection des PSL..

La nouvelle structure lui permettra d'être libérée des contraintes imposées par le contrôle de gestion des ETS exercé par leur ancienne tutelle, l'Agence française du sang. En effet, précédemment, il arrivait que les inspecteurs soulèvent des problèmes auxquels l'AFS ne donnait pas suite en raison d'impératifs économiques.

La mise en œuvre de l'Etablissement français du sang devrait permettre d'améliorer l'organisation de l'assurance qualité au sein des ETS. On peut imaginer qu'il élaborera et diffusera des procédures générales favorisant l'harmonisation des pratiques. L'EFS disposera également d'auditeurs accrédités, qui effectueront une évaluation légère tous les ans, plus complète tous les 2 ans, de l'état d'avancement du système d'assurance qualité.

Des bonnes pratiques sont en cours d'élaboration par l'AFSSAPS en coordination avec l'AFS/EFS pour le transport des produits sanguins. Une nouvelle version des bonnes pratiques de prélèvement ont été émises récemment par l'AFS, et suscitent des projets de modification substantielles de la DGS et de l'AFSSAPS, pour les conformer aux recommandations de la Commission Européenne et du Conseil de l'Europe.

Le contrôle des PSL sera renforcé par un nombre de trains de contrôle augmenté, et dans le cadre de la déleucocytation des produits cellulaires, la vérification des systèmes utilisés par les plateaux techniques. L'AFSSAPS a fixé dans ses objectifs prioritaires d'entreprendre l'inspection du transport et de la conservation des PSL dans les lieux d'utilisation, et surtout d'accentuer la mise en confiance réciproque des inspections AFSSAPS et DRASS. La note d'orientation DAGPB/IGAS du 18 mars 1999, la circulaire du 11 mai 1999, et la création de groupes de travail DGS-AFSSAPS-Services déconcentrés ( circulaire du 29 juin

1999) devraient permettre une mutualisation des moyens, et une réelle efficacité sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle.

Par ailleurs, l'inspection des PSL est partie prenante dans la convention de reconnaissance mutuelle PIC avec l'Union Européenne, la Suisse, l'Australie, les ex-pays de l'Est, le Canada, mais n'a pas pour l'instant engagé de démarche de certification de l'inspection.

## **VII – Conclusion.**

On peut donc constater que la sécurité transfusionnelle a progressé de façon considérable ces sept dernières années, notamment grâce à :

- Des mesures de sécurité législatives et réglementaires .
- La mise en place des bonnes pratiques et le contrôle de leur application.
- L'assurance qualité.
- Le principe de précaution.

Les inspecteurs des produits sanguins labiles ont incontestablement joué un rôle important dans cette évolution, de par leur connaissance du monde de la transfusion et de ses acteurs, leur appréhension de l'ensemble du réseau sur le territoire national, et leur réactivité accrue du fait de leur spécialisation.

La démarche actuelle de l'AFSSAPS consistant à créer des unités d'inspection à compétence nationale, spécifiques de chaque produit de santé, si elle peut poser des problèmes quant aux déplacements fréquents des agents sur l'ensemble du territoire national, trouve ici la preuve de son efficacité, alors même que la nécessité d'une inspection plus généraliste à compétence régionale s'en trouve renforcée.

L'on pouvait regretter que l'inspection des produits sanguins labiles soit, avant la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998, totalement détachée des autres services d'inspection. Son intégration à la DIE de l'AFSSAPS va permettre une meilleure coordination des contrôles exercés sur l'ensemble des produits de santé. Notamment, concernant les produits biologiques, l'expérience acquise pourra être profitable à l'établissement de règles applicables à des domaines nouveaux, tels que les organes, tissus, cellules, ou les produits thérapeutiques annexes. De même, les interrelations DGS – AFSSAPS - Services déconcentrés, dont jusqu'à présent les services de l'Agence française du sang étaient exclus, vont dans le sens d'un véritable renforcement de la sécurité sanitaire.

En ce début de troisième millénaire, une conception nouvelle de la santé publique se dessine, visant à anticiper les risques inhérents à tout progrès scientifique. La nouvelle agence, aux compétences élargies et aux pouvoirs renforcés, dans un contexte de mondialisation, est chargée de relever ce défi, pour que les drames vécus durant la fin du vingtième siècle ne soient plus qu'un terrible souvenir...

## **ANNEXES**

**Annexe n° 1** : Liste des principaux produits sanguins labiles homologués.

**Annexe n° 2** : Référentiels utilisés par les inspecteurs des PSL établis au 13 avril 1999.

**Annexe n° 3** : Les missions de l'Etablissement français du sang.

**Annexe n° 4** : Les outils qualité développés par l'Agence française du sang.

## Annexe n° 1 : Liste des principaux produits sanguins labiles homologués.

- Le sang total : présenté sous forme d' « unité adulte », en poche de 400 à 500 ml. Sa principale indication est l'exsanguinotransfusion du nouveau-né.
- Le concentré de globules rouges ( CGR ) : présenté sous forme d' « unité adulte », en poche de 160ml. C'est le produit de base utilisé dans la correction du déficit en hématies. Il est séparé du plasma par centrifugation d'une unité de sang total, puis suspension dans une solution de conservation (chlorure de sodium, adénine, glucose ( SAG ), éventuellement additionnés de mannitol ( SAGM ) ).
- Le concentré de globules rouges « déleucocytés » : par filtration sur fibres textiles. Permet de diminuer l'alloimmunisation leucoplaquettaire et de minimiser certains risques viraux.
- Le concentré de globules rouges congelés : après addition d'un milieu cytoprotecteur (glycérol). Permet une conservation quasi-illimitée, mais c'est un procédé coûteux, qui conduit à limiter les indications ( groupes sanguins rares, par exemple ).
- Le concentré de globules rouges phénotypé : dont les antigènes de groupes sanguins ont été déterminés pour au moins 5 spécificités ( autres que celles définissant les antigènes ABO et D ). Indiqué en cas d'allo-immunisation transfusionnelle ou foetomaternelle.
- Le concentré de globules rouges déplasmatisé : dont le plasma résiduel est éliminé par des lavages successifs.
- Le concentré de plaquettes standard : extrait du sang total par double centrifugation. Présenté en poche de 40 et 60ml, et utilisé dans les thrombopénies.
- Le concentré de plaquettes d'aphérèse ( CPA ) : obtenu à partir du sang veineux d'un donneur à l'aide d'un séparateur de cellules, les composants sanguins non destinés à l'usage thérapeutique étant restitués au donneur. Présenté en poche de 200 à 650ml, et utilisé dans certains types de thrombopénies. Il peut être congelé à l'aide de glycérol ou de diméthylsulfoxyde ( DMSO ), mais avec une perte de rendement approchant 50%.
- Le concentré unitaire de granulocytes ( CUG ) : préparé également par apherèse. Présenté en une ou deux poches de 4-5ml. Ses indications sont devenues exceptionnelles.
- Les produits sanguins irradiés : soumis à une dose de rayonnement ionisant de 25 à 45 grays. Utilisés chez des receveurs en état d'immunodépression profonde.
- Les produits sanguins cellulaires à qualification « anti-CMV négatif » : recommandés chez les receveurs indemnes d'infection par le cytomégalovirus ( CMV ) dont les défenses immunitaires sont diminuées.
- Le plasma : Les principes d'utilisation des différentes formes de plasma frais ont été précisés par voie de circulaire ( circulaire du 23 septembre 1992 ).
  - Plasma frais congelé ( PFC ) : obtenu par centrifugation dans les 6 heures qui suivent le prélèvement et immédiatement congelé. Présenté en sac plastique de 200ml. Ses indications sont exceptionnelles ( énoncées par l'arrêté du 9 décembre 1991 ), et l'on doit lui préférer le plasma sécurisé.
  - Plasma frais congelé sécurisé : disponible sous plusieurs présentations
    - PFC sécurisé par quarantaine : le plasma est placé en quarantaine dans l'attente d'un nouveau don émanant de la même personne. Le constat de normalité des tests réalisés sur le second don autorise à délivrer le plasma recueilli lors du premier don.
    - PFC viroatténué par traitement solvant-détergent : ayant été soumis à un procédé chimique

d'inactivation virale.

- PFC solidarisé : destiné aux malades devant recevoir des concentrés érythrocytaires et du plasma frais. Il est alors souhaitable d'utiliser des produits issus du même don, mais c'est une procédure difficile à gérer.



**Annexe n° 2 :** Référentiels utilisés par les inspecteurs des PSL. *[NON FOURNI]*

**Annexe n° 3 :** Les missions de l'Etablissement français du sang.

<b>L'AFS</b>	<b>L'EFS</b>
<b>Hier</b>	<b>Demain</b>
<b>Missions</b>	<b>Missions</b>
	Gérer le service public de la transfusion sanguine et ses activités annexes
Donner des avis sur les conditions techniques, sanitaires, médicales et de gestion auxquelles sont soumis les ETS.	Transféré à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le 31/12/98
Soumettre à l'homologation du Ministre les caractéristiques des PSL, la liste des PSL et les bonnes pratiques transfusionnelles.	Transféré à l'AFSSAPS le 31/12/98.
Donner un avis sur la tarification des PSL.	Transféré au ministère de la santé le 31/12/99
Promouvoir le don du sang dans le strict respect des principes éthiques.	Promouvoir le don du sang dans le strict respect des principes éthiques.
Préparer les STOTS	Elaborer, actualiser, mettre en œuvre les STOTS.  Assurer la qualité au sein des ETS et mettre en œuvre les bonnes pratiques.
Recueillir toutes les données relatives à l'hémovigilance.	Assurer la transmission à l'AFSSAPS et à l'Institut de veille sanitaire ( IVS ) des données relatives à l'hémovigilance.
Favoriser et coordonner l'activité de recherche des ETS et promouvoir la diffusion des connaissances scientifiques et techniques en transfusion sanguine.	Favoriser l'activité de recherche et promouvoir la diffusion des connaissances scientifiques et techniques en transfusion sanguine.
Tenir un fichier de donneurs et de receveurs de groupes sanguins rares et coordonner l'activité des laboratoires de référence.	Tenir un fichier de donneurs et de receveurs de groupes sanguins rares et coordonner l'activité des laboratoires de référence.
Participer à l'organisation et l'acheminement des secours en cas de catastrophe.	Participer à l'organisation et l'acheminement des secours en cas de catastrophe.
	Participer à la coopération scientifique et technique européenne et internationale de la France.

<i>Instances</i>	<i>Instances</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un conseil d'administration, dont le Président assure la direction de l'agence, composé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour moitié, de représentants de l'Etat</li> <li>- Pour l'autre moitié, de représentants des organismes d'assurance maladie, des associations de patients et de donateurs ainsi que du personnel de l'agence et de personnalités qualifiées, notamment des praticiens.</li> <li>- 2 représentants des établissements de santé, 1 représentant des ETS et 1 représentant des personnels de ces derniers siégeant avec voix consultative.</li> </ul> </li> <li>• Un conseil scientifique dont les membres sont nommés par arrêté du ministre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un conseil d'administration, dont le Président assure la direction de l'établissement composé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour moitié, de représentants de l'Etat.</li> <li>- Pour l'autre moitié, de représentants des organismes d'assurance maladie, des associations de patients et de donateurs, des établissements de santé, 2 représentants du personnel de l'Etablissement et de personnalités qualifiées, notamment des praticiens.</li> <li>- Le Président du conseil scientifique siégeant avec voix consultative.</li> </ul> </li> <li>• Un conseil scientifique dont les membres sont nommés par arrêté du ministre chargé de la santé.</li> </ul>
<i>Personnel</i>	<i>Personnel</i>
<p><b>80 personnes, soit :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des agents régis par le statut général de la fonction publique.</li> <li>• Des agents contractuels qui peuvent être recrutés sous contrat à durée indéterminée.</li> </ul> <p>Les qualifications et rémunérations des personnels des ETS sont fixées en Conseil d'Etat par décret.</p>	<p><b>8500 personnes, soit :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des agents régis par les titres II,III et IV du statut général des fonctionnaires, des personnels mentionnés aux 2° et 3° de l'article L. 714-27 ou des agents publics régis par des statuts particuliers en position de détachement ou de mise à disposition.</li> <li>• Des personnels régis par le code du travail dont les conditions d'emploi sont déterminées par une convention collective de travail approuvée par le ministre chargé de la santé.</li> </ul> <p>L'ensemble des personnels de l'EFS est soumis aux dispositions de l'article L. 793-6</p> <p>Les qualifications de certaines de ces catégories sont définies par décret en Conseil d'Etat.</p>

<b>Ressources</b>	<b>Ressources</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des subventions de l'Etat.</li> <li>• Une dotation globale versée dans les conditions prévues par l'article L. 174-2 du code de la sécurité sociale.</li> <li>• Des redevances pour service rendu</li> <li>• Des produits divers, dons et legs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les produits de cession des PSL.</li> <li>• Les produits des activités annexes.</li> <li>• Des redevances pour services rendus.</li> <li>• Des produits divers, dons, legs et subventions.</li> <li>• Des emprunts.</li> </ul>
<b>Les ETS</b>	<b>Les structures interrégionales de l'EFS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associations à but non lucratif régies par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1901.</li> <li>• Les GIP constitués entre des établissements publics de santé et entre un ou plusieurs établissements publics de santé et d'autres personnes morales de droit public ou privé</li> </ul> <p>Exercent une mission de santé publique dans le cadre du service public de la transfusion sanguine.</p>	<p>Des établissements locaux sans personnalité morale de l'EFS :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposant d'une délégation de gestion et/ou de compétence.</li> <li>• Dotés d'un conseil d'établissement.</li> </ul> <p>Dont le champ géographique et la planification des activités sont déterminés par l'EFS dans le cadre des STOTS.</p> <p>Agréés par l'AFSSAPS à la demande de l'EFS.</p> <p>Conservent le monopole des activités transfusionnelles et développent des activités annexes.</p>
<b>Les directeurs d'ETS</b>	<b>Les directeurs des structures interrégionales de l'EFS</b>
<p>Sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médecins ou pharmaciens inscrits sur une liste d'aptitude dans des conditions définies par décret.</li> <li>• Nommés par le conseil d'administration de l'établissement subordonné à un agrément délivré pour une durée limitée par l'AFS.</li> </ul>	<p>Sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médecins ou pharmaciens inscrits sur une liste d'aptitude dans des conditions définies par décret.</li> <li>• Nommés par le président de l'EFS pour une durée limitée et renouvelable.</li> </ul> <p>Leur acte de nomination précise la nature et la délégation qui leur est consentie.</p>

#### **Annexe n° 4 : Les outils qualité développés par l'Agence française du sang.**

L'Agence française du sang a développé pour les laboratoires de qualification biologique du don des outils qualité destinés à prévenir d'éventuels dysfonctionnements des opérations réalisées :

- Le TEC-VHC ( Témoin étalon commun pour le virus de l'hépatite B ) : L'Agence envoie trimestriellement aux laboratoires un échantillon positif en anticorps anti-VHC, qui est testé chaque jour. Les résultats sont envoyés à l'Agence par messagerie informatique. L'Agence adresse les comptes-rendus aux laboratoires, qui disposent ainsi d'un moyen de se situer chacun par rapport à l'ensemble. Le même processus est appliqué à des TEC-ALAT , le dosage des ALAT étant très important, dans la mesure où les bonnes pratiques de qualification biologique du don établissent un certain nombre de recommandations pour la mise en œuvre de cette analyse, ainsi qu'un seuil d'exclusion du donneur ( SED ).
- Les guides méthodologiques : ils sont élaborés par des groupes de travail incluant une société extérieure spécialisée dans l'assurance qualité des laboratoires. Ils apportent une aide méthodologique pour la rédaction et la mise en œuvre de procédures visant à garantir la qualification du matériel et la validation des méthodes ( exigence des bonnes pratiques ).
- La procédure de réactovigilance : diffusée aux ETS et régulièrement réactualisée. Elle prévoit, en cas de retrait d'un lot de réactif, trois types de mesures à prendre, selon le danger pour la santé publique que le lot retiré représente, pouvant aller jusqu'au recontrôle des dons qualifiés au moyen du lot défectueux.

## **BIBLIOGRAPHIE**

### **OUVRAGES**

- [ 1 ] AGENCE FRANCAISE DU SANG - *Rapport sur l'activité de transfusion sanguine* –Août 1996 – décembre 1997– La documentation française – Paris, 1998, 236 p.
- [ 2 ] AGENCE FRANCAISE DU SANG – *Caractéristiques des Produits Sanguins Labiles, bonnes pratiques de préparation* — La documentation française – Paris, Février 1994.
- [ 3 ] AGENCE FRANCAISE DU SANG – *Guide de mise en place d'un système qualité à l'usage des établissements de transfusion sanguine* – Version n° 1, juin 1998, diffusée aux ETS par note AFS 98126 du 19 octobre 1998.
- [ 4 ] AGENCE DU MEDICAMENT - *Rapport d'activité 1997* – La documentation française – Paris, 1998.
- [ 5 ] CONSEIL DE L'EUROPE – *Guide pour la préparation, l'utilisation, et l'assurance de qualité des composants sanguins* — 4<sup>ème</sup> édition – Editions du Conseil de l'Europe – Strasbourg, Janvier 1998
- [ 6 ] EPFA – EAPPI : *Quality and safety of plasma products* – Compte-rendu du 3<sup>ème</sup> symposium européen d'Amsterdam d'octobre 1996.
- [ 7 ] HAUT COMITE DE SANTE PUBLIQUE – *Problèmes de santé publique et d'organisation des soins liés à l'utilisation des produits humains et à leurs produits de substitution* — Paris, Novembre 1995 – 158p.
- [ 8 ] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE – *Programme d'assurance de la qualité pour les services de transfusion sanguine – Principes directeurs* – Genève, 1994.
- [ 9 ] ROUGER Philippe - « *La transfusion sanguine* » - Collection « Que sais-je ? » n° 3136 – Presses universitaires de France – Paris,1997 – 128p.
- [ 10 ] ROUGER Philippe - *La transfusion sanguine – Bases scientifiques, médicales et réglementaires* — Institut National de la Transfusion Sanguine – 2<sup>ème</sup> édition – 2 tomes – Paris, 1998. 488p.
- [ 11 ] ROUSSEL P. – *La mise en œuvre d'un système qualité en établissement sanitaire. Principes et méthodes à partir d'une démarche d'amélioration de la qualité en ETS* – Thèse de doctorat de l'université de Rennes – 1998 – 233p.

- [ 12 ] SENAT – *Rapport sur les travaux de la mission d'information sur les conditions de renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire* – Site internet [www.senat.fr](http://www.senat.fr). -1996.
- [ 13 ] Dictionnaire permanent Bioéthique et Biotechnologies – « *Sang humain* » - Editions Législatives – Paris, 1<sup>er</sup> février 1998 – Feuilles 16 – pp 2227 à 2278.

## **PUBLICATIONS**

- [ 14 ] BARGOIN V. – *Transfusion : des tests de dépistage moléculaire du VIH et du VHC* – Le quotidien du médecin – Paris, 7 décembre 1999.
- [ 15 ] BIETRY Michèle – *La transfusion française à l'agonie* – Le Figaro – Paris, 8 février 1999.
- [ 16 ] CHEVROLLE F., PIQUET Y. – *Qualité et transfusion sanguine* – AFS Info – Paris, octobre 1997, N°1.
- [ 17 ] GUIHENEUF Yannick – *Dérivés du sang : des voix s'élèvent pour inscrire l'éthique et la sécurité dans le traité de Maastricht* – Agence de Presse Médicale – Paris, 20 novembre 1997.
- [ 18 ] HARDY Jacques – *La réorganisation de la transfusion sanguine : commentaire de l'article de la loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998* – Bulletin de Droit Administratif – Paris, Novembre 1998 – n°11 – pp 4-7.
- [ 19 ] JACOTOT David – *L'inclusion des Produits Sanguins Labiles dans le régime du médicament* – Revue de Droit sanitaire et social – Paris, Juillet – septembre 1997 n°3 – pp 558 – 570.
- [ 20 ] LAPIERRE V. et col. – *Amélioration de la sécurité transfusionnelle à l'Institut Gustave Roussy : intégration de la prescription médicale et de la traçabilité des Produits Sanguins Labiles et des Médicaments Dérivés du Sang dans le système d'information* – Informatique et Santé – Paris, 1996 – n° 8 – pp 159-165.
- [ 21 ] LAURENT Sophie – *Une révolution dans la transfusion sanguine* – La Croix – Paris, 3 février 1999.
- [ 22 ] MONLEAUD Jacqueline – *Le sang s'est-il désacralisé pour devenir une chose au sens juridique ?* – Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens – Paris, Juillet 1997 – n° 355 – pp 231 – 234.

- [ 23 ] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DE LA VILLE –  
DIRECTION DES HÔPITAUX – *Mise en place de programmes d'assurance qualité  
dans les hôpitaux* - Paris, 2 janvier 1995.
- [ 24 ] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DE LA VILLE –  
DIRECTION DES HÔPITAUX – *Développement de programmes d'assurance qualité  
dans les hôpitaux* – Paris, 2 mai 1996.
- [ 25 ] NICOLET C. – *Le sang et les examens sanguins* – L'officiel – 1995,16 – pp.  
10-13.
- [ 26 ] POUZAUD François – *Produits sanguins : une voie nouvelle* – Le Moniteur des  
pharmacies – Paris,10 octobre 1998 – n° 2276 – pp 64-65.
- [ 27 ] ROUGER P., HERGON E. – *Transfusion de sang et de produits dérivés du  
sang* – La revue du praticien – Paris, 1997,47 – pp. 1499-1504.
- [ 28 ] WAUTIER Jean-Luc – *Transfusion du sang et de produits dérivés du sang* – La  
Revue du Praticien –Paris, 15 février 1999, n° 4 –pp 409-413.

#### **QUELQUES SITES INTERNET :**

- [www.etsp.org](http://www.etsp.org)
- [www.hbroussais.fr](http://www.hbroussais.fr)
- [www.hosmat.com](http://www.hosmat.com)
- [www.agmed.sante.gouv.fr](http://www.agmed.sante.gouv.fr)
- [www.senat.fr](http://www.senat.fr)
- [www.afs.fr](http://www.afs.fr)
- [www.ints.fr](http://www.ints.fr)
- [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
- [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- [www.ensp.fr](http://www.ensp.fr)
- [www.afssaps.sante.gouv.fr](http://www.afssaps.sante.gouv.fr)

## **TEXTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES.**

### **Lois :**

- Loi du 21 juillet 1952 relative à l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de ses dérivés.
- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993, relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments.
- Loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

### **Décrets :**

- Décret n° 54-65 du 16 janvier 1954, portant règlement d'administration publique pour l'application du livre VI du Code de la santé publique ( *art. L. 666 à l. 677* ) concernant l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de ses dérivés.
- Décret n°91-1185 du 18 novembre 1991, relatif à la liste des produits sanguins à usage thérapeutique.
- Décret n° 92-602 du 2 juillet 1992, modifiant le décret n° 54-65 du 16 janvier 1954 pris pour l'application du livre VI du Code de la santé publique concernant l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de ses dérivés.
- Décret n° 93-312 du 9 mars 1993, relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'Agence Française du Sang créée par l'article L-667-4 du Code de la Santé Publique, modifié par le décret n° 94-365 du 10 mai 1994.
- Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994, relatif aux règles de l'hémovigilance pris pour application de l'article L-666-12 du Code de la Santé Publique, et modifiant ce code.
- Décret n° 94-644 du 26 juillet 1994, relatif aux schémas et aux commissions d'organisation territoriale de la transfusion sanguine et modifiant le Code de la santé publique ( deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat).
- Décret n° 94-1008 du 22 novembre 1994, relatif aux conditions d'agrément des établissements de transfusion sanguine modifiant le Code de la santé publique ( deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat ).
- Décret n° 95-195 du 16 février 1995, relatif aux analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles effectués sur les prélèvements de sang et ses composants.
- Décret n° 95-314 du 22 mars 1995, relatif aux autorisations spécifiques nécessaires aux établissements de transfusion sanguine , en application de l'article L-668-4 du Code de la Santé Publique, et modifiant ce code.



- Décret n° 95-491 du 27 avril 1995, fixant les conditions d'agrément et de nomination des directeurs des établissements de transfusion sanguine pris pour application de l'article L. 668-8 du Code de la santé publique, modifié par les décrets n° 95-924 du 17 août 1995 et n° 97-428 du 28 avril 1997.
- Décret n° 96-351 du 19 avril 1996, relatif aux réactifs mentionnés à l'article L-761-14-1 du Code de la santé publique.
- Décret n° 97-1104 du 26 novembre 1997, relatif aux qualifications de certains personnels des établissements de transfusion sanguine pris en application de l'article L. 668-9 du Code de la santé publique et modifiant ce code ( deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat ).
- Décret n° 99-142 du 4 mars 1999, relatif à l'Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et modifiant le Code de la Santé Publique ( deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat ).
- Décret n° 99-150 du 4 mars 1999, relatif à l'hémovigilance et modifiant le Code de la Santé Publique ( deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat ).
- Décret n° 99-151 du 4 mars 1999, portant dispositions transitoires pour l'application de la loi n° 98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 au service public de la transfusion sanguine et modifiant le Code de la Santé Publique(deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat)
- Décret n° 99-1143 du 29 décembre 1999, relatif à l'Etablissement Français du Sang et aux activités de transfusion sanguine et modifiant le Code de la santé publique ( deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat ).

### **Arrêtés :**

- Arrêté du 3 novembre 1986, relatif aux prélèvements de sang.
- Arrêté du 29 juillet 1992, fixant les conditions auxquelles doivent satisfaire les établissements de transfusion sanguine pour conserver le bénéfice de l'agrément prévu par l'article L-667 du Code de la Santé Publique.
- Arrêté du 31 mars 1993, portant création de l'institut national de la transfusion sanguine.
- Arrêté du 22 septembre 1993, portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de prélèvement et pris en application de l'article L. 668-3 du Code de la santé publique.
- Arrêté du 27 septembre 1993, portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif à la liste des produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du Code de la santé publique, modifié par l'arrêté du 23 décembre 1997..
- Arrêté du 15 novembre 1993, portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles et pris en application de l'article L. 666-8 du Code de la santé publique, modifié par les arrêtés du 5 avril 1994 et du 23 décembre 1997.
- Arrêté du 7 février 1994, portant homologation du règlement de l'Agence Française

du Sang relatif aux bonnes pratiques de préparation des produits sanguins labiles et pris en application de l'article L-668-3 du Code de la Santé Publique.

- Arrêté du 4 août 1994 modifié, portant homologation du règlement de l'Agence Française du Sang relatif aux bonnes pratiques de distribution et pris en application de l'article L-668-3 du Code de la Santé Publique.
- Arrêté du 23 septembre 1994 portant homologation du règlement de l'Agence Française du Sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles.
- Arrêté du 8 décembre 1994, fixant les clauses obligatoires de la convention entre un établissement de santé et un établissement de transfusion sanguine pour l'établissement d'un dépôt de sang et modifiant le règlement relatif aux bonnes pratiques de distribution homologué par arrêté du 4 août 1994.
- Arrêté du 4 janvier 1995 portant homologation du règlement de l'Agence Française du Sang relatif aux bonnes pratiques de qualification du don et pris en application de l'article L-668-3 du Code de la Santé Publique, modifié par l'arrêté du 22 juillet 1996.
- Arrêtés du 6 janvier 1995, du 26 juin 1995, du 29 janvier 1997, portant habilitation des inspecteurs de l'Agence Française du Sang, pris en application de l'article R-667-28 du Code de la Santé Publique.
- Arrêté du 24 mars 1995, relatif à certains tests de dépistage effectués sur des prélèvements de sang ou de composants du sang pris pour l'application des articles D.666-4-1, D.666-4-3 et D.666-4-4 du code de la santé publique, modifié par l'arrêté du 20 mars 1996.
- Arrêté du 28 décembre 1995, relatif aux conditions d'utilisation de prélèvements sanguins ou de composants du sang correspondant à des groupes sanguins érythrocytaires rares, pris pour l'application de l'article D. 666-4-2 du Code de la santé publique.
- Arrêté du 29 novembre 1996, relatif aux dérogations en matière d'analyses biologiques et de tests de dépistage sur les prélèvements de sang destinés à la transfusion autologue pris pour l'application de l'article D. 666-4-1-III du Code de la santé publique.

### **Circulaires :**

- Circulaire du 17 mai 1985, relative à la prévention des accidents transfusionnels et des accidents d'alloimmunisation.
- Circulaire DGS/3B/142 du 20 octobre 1985, relative au dépistage et à l'information des donneurs de sang porteurs d'anticorps anti-LAV et à l'utilisation de divers produits sanguins.
- Circulaire DGS/3B n° 400 du 17 mai 1989, relative à la prévention des maladies transmissibles par la transfusion sanguine.
- Circulaire DGS/3B/591 du 29 juin 1991, relative au dépistage du HTLV-I/HTLV-II sur les dons de sang.

- Circulaire DH/DGS/3B n° 47 du 15 janvier 1992, relative au suivi de la sécurité transfusionnelle entre établissements de transfusion sanguine et établissements de soins.
- Circulaire du 23 septembre 1992 relative au plasma frais congelé.
- Circulaire DGS/DH n° 58 du 28 juin 1995, complétée par les circulaires n° 96-23 du 17 janvier 1996 et n° 96-622 du 8 octobre 1996, relatives à la procédure d'autorisation des dépôts de sang dans les établissements de santé.
- Circulaire DGS n° 74 du 3 décembre 1993, relative à l'Agence Française du Sang, à l'organisation de la transfusion sanguine et au contrôle des établissements de transfusion sanguine.
- Circulaire DGS/AFS n° 96-23 du 17 janvier 1996, relative à la procédure d'autorisation des dépôts de sang dans les établissements de santé.
- Circulaire DGS/DH n° 96-499 du 6 août 1996, relative à la conduite à tenir en cas de découverte d'une séroconversion ou d'une sérologie positive chez un receveur de produits sanguins labiles ainsi qu'aux suites à donner aux demandes d'enquêtes des ETS sur les receveurs de PSL présentant un risque viral.
- Circulaire DGS/DH n° 96-609 du 1<sup>er</sup> octobre 1996, relative aux analyses et tests pratiqués sur des receveurs de produits sanguins labiles.
- Circulaire DGS/DH/AFS n° 97-57 du 31 janvier 1997 relative à la transfusion autologue en chirurgie.
- Circulaire du 12 janvier 1999, relative au respect de la réglementation en vigueur pour la détermination des groupes sanguins ABO.
- Circulaire DGS/SQ4/DH/AFS n° 99-140 du 5 mars 1999, relative aux transferts d'activités entre hôpitaux et établissements de transfusion sanguine.
- Circulaire DGS/DM/AFSSAPS n° 99-277 du 11 mai 1999, relative aux premières mesures d'organisation des relations entre l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et les services déconcentrés du ministère de l'emploi et de la solidarité.
- Circulaire DGS-DIR/DAGPB n° 99-374 du 29 juin 1999, relative à l'articulation des relations de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé avec les services déconcentrés.
- Note d'orientation DAGPB/IGAS N° 99-173 du 18 mars 1999 sur la stratégie et la méthodologie de renforcement des fonctions d'inspection déconcentrées dans le domaine sanitaire et social.

## **TEXTES EUROPEENS.**

- 1958 : Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine ( Traité européen n° 26 ).
- 1962 : Accord européen relatif à l'échange de réactifs pour la détermination des

groupes sanguins ( Traité européen n° 39 ).

- 1976 : Accord européen relatif à l'échange de réactifs pour la détermination des groupes tissulaires.
- Résolution (78)29 sur l'harmonisation des législations des Etats membres relatives aux prélèvements, greffes et transplantations de substances d'origine humaine.
- Recommandation n° R(80)5 concernant les produits sanguins pour le traitement des hémophiles.
- Recommandation n° R(81)14 du 11 septembre 1981 du Comité des ministres du Conseil de l'Europe sur la prévention des maladies infectieuses dans le cadre du transfert international de sang, de ses composants et de ses dérivés.
- Recommandation n° R(86)6 sur les lignes directrices pour la préparation, le contrôle de qualité et l'utilisation du plasma frais congelé.
- Recommandation n° R(88)4 du 7 mars 1988 du Comité des ministres du Conseil de l'Europe aux Etats membres sur les responsabilités sanitaires dans le domaine de la transfusion sanguine.
- Recommandation n° R(95)14 du 12 octobre 1995 du comité des ministres aux Etats membres sur la protection de la santé des donneurs et des receveurs dans le cadre de la transfusion sanguine.
- Recommandation n° R(95)15 du 12 octobre 1995 du comité des ministres aux Etats membres sur la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins et son annexe.
- Recommandation n° R(96)11 du 2 octobre 1996 du comité des ministres aux Etats membres sur la documentation et l'archivage destinés à garantir le suivi du sang et des produits sanguins, notamment dans les hôpitaux.
- Directive n° 89/381/CEE du Conseil du 14 juin 1989, élargissant le champ d'application des directives n° 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

## NOTE DE SYNTHÈSE

La **sécurité transfusionnelle** a été la préoccupation majeure de santé publique dans les années qui ont suivi la découverte de contaminations massives par le virus du SIDA par transfusion sanguine. Elle a fait l'objet de nombreuses mesures législatives et réglementaires, qui ont changé radicalement le paysage de la transfusion sanguine. La plus importante de ces mesures est la *loi du 4 janvier 1993*, dont les bases avaient été annoncées dans la *circulaire du 15 janvier 1992*.

Cette loi et ses décrets d'application instaurent :

- Une Agence chapeautant l'activité et la gestion de l'ensemble du champ transfusionnel : l'Agence française du sang ( AFS ) ( *décret du 9 mars 1993* ).
- Dépendant de cette Agence, un corps d'inspection médico-technique dédié à la transfusion sanguine ( *décret de 10 mai 1994* ).
- Un système de veille et de surveillance des incidents transfusionnels en un réseau comportant des échelons locaux, régionaux et nationaux : l'hémovigilance ( *décret du 24 janvier 1994* ).
- Une répartition cohérente des établissements de transfusion sanguine ( ETS ) par des schémas territoriaux d'organisation de la transfusion sanguine ( STOTS ) ( *décret du 26 juillet 1994* ).
- L'obligation pour ces ETS d'obtenir un agrément ( *décret du 22 novembre 1994* ), délivré après vérification du respect des bonnes pratiques transfusionnelles, qui seront publiées progressivement : prélèvement ( *arrêté du 22 septembre 1993* ), préparation des produits sanguins labiles ( PSL ) ( *arrêté du 7 février 1994* ), qualification biologique du don ( *arrêté du 4 janvier 1995* ), distribution ( *arrêté du 4 août 1994, modifié par l'arrêté du 23 septembre 1994* ).

Ce sont les **inspecteurs des PSL** qui ont été chargés, tout d'abord d'aider à la mise en place, puis de contrôler au niveau des ETS le respect de ces bonnes pratiques et l'avancement du système d'assurance qualité, imposé par l'*arrêté du 29 juillet 1992*. Ils ont ainsi, par leurs constats joué un rôle important dans l'amélioration de la sécurité transfusionnelle.

Cependant, ces agents étant sous la tutelle de l'AFS, leurs missions ne se limitaient pas au domaine sanitaire, mais comportaient un volet économique. Par ailleurs, certains maillons de la chaîne transfusionnelle, en particulier les interfaces établissement de santé ( ES )-ETS, les transports, les dépôts de sang, restaient incomplètement contrôlés, notamment du fait de l'isolement de l'inspection des PSL des autres corps d'inspection du ministère de la santé .

La *loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998*, dont l'objectif est de renforcer la veille et le contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme réunit au sein d'une même agence, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ( AFSSAPS ), les inspections de tous les produits de santé, dont celle des produits sanguins labiles.

La création de l'AFSSAPS ( *décret du 4 mars 1999* ), établissement public d'Etat sous tutelle du ministère de la santé, exprime la volonté de rassembler **en une chaîne cohérente ( DGS, AFSSAPS, Services déconcentrés )** la réglementation, la vigilance, l'évaluation et le contrôle de la totalité des produits de santé. L'inspection des PSL, d'une part, se recentre sur des objectifs de santé publique, d'autre part, s'intègre à cette chaîne, multipliant les opportunités d'échanges et d'actions conjointes, ainsi que le recommandent la *note d'orientation DAGPB/IGAS du 18 mars 1999*, la *circulaire du 11 mai 1999* et la *circulaire du 29 juin 1999*. L'objectif dans ce domaine est d'améliorer la sécurité et la qualité des PSL sur la totalité du processus transfusionnel.

Ce processus va de l'accueil du donneur et de l'examen pré-don, étape essentielle de la sécurité transfusionnelle, à la transfusion au malade receveur. Il comporte de multiples risques d'erreurs, pouvant être à l'origine d'incidents transfusionnels, notamment d'ordre immunologique ou infectieux. Les activités de prélèvement et de distribution, faisant intervenir des comportements humains, doivent faire l'objet d'une vigilance particulière. La révision des bonnes pratiques de prélèvement et l'élaboration de bonnes pratiques de transport, dont la publication est imminente, ainsi que la progression de la démarche qualité dans tous les ETS sont des

outils propres à y apporter une plus grande rigueur.

Les activités de préparation et de qualification biologique du don sont, elles, plus industrielles, mais demandent des moyens technologiques de plus en plus performants, impliquant la nécessité de regrouper les plateaux techniques des actuels ETS en un nombre plus réduit d'établissements. Pour faire face à ces nouveaux enjeux, et afin d'éviter que des préoccupations d'économie et de gestion ne viennent entraver cette démarche d'amélioration continue de la qualité, les activités et les moyens de la totalité des ETS sont transférés à un nouvel établissement public d'Etat, sous tutelle du ministère de la santé, qui se substitue à l'AFS : l'Etablissement français du sang ( EFS ) ( *décret du 29 décembre 1999* ). Celui-ci forme dorénavant avec les ETS, qui perdent leur personnalité morale, une seule et même entité.

Ainsi, un nouveau visage de la transfusion sanguine se dessine progressivement, se modelant également en fonction des travaux de l'Union européenne et du Conseil de l'Europe. Il reste cependant des **zones d'ombre**, sur lesquelles il faudra à l'avenir concentrer les efforts : il s'agit surtout des pratiques professionnelles au niveau des ES, qui demeurent souvent relativement hétérogènes. Il est impératif que la progression de la démarche qualité s'y intensifie, afin que tout malade pour qui une transfusion est inévitable puisse être assuré de recevoir un produit adapté, et dont la qualité a été maîtrisée et contrôlée depuis le don jusqu'à la transfusion, sans point de rupture.

L'amélioration de la sécurité transfusionnelle, et de la sécurité sanitaire en général, passe dorénavant par la mutualisation et la coordination, au niveau national, européen et international, pour que, à l'avenir, chacun tire pleinement profit des ressources de la science.