

Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins

SP 4 47
1185

NOR : MESP9830157C

(Texte non paru au *Journal officiel*)

Date d'application : immédiate.

Textes de référence ou modifiés : circulaire DGS/SB n° 96-504 du 31 juillet 1996 relative aux médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus ultérieurement atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Le secrétaire d'Etat à la santé à Mesdames et Messieurs les préfets de région (direction régionale des affaires sanitaires et sociales [pour attribution]) ; Mesdames et Messieurs les préfets de département (direction départementale des affaires sanitaires et sociales [pour attribution]) ; Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales d'hospitalisation (pour information) Depuis 1994, dans le cadre du renforcement de la sécurité sanitaire, des mesures de rappel de médicaments dérivés du sang et de produits sanguins labiles ont été mises en place à plusieurs reprises, et des enquêtes de traçabilité ont été conduites pour identifier les receveurs de produits sanguins. Dans certains cas, les mesures intervenaient alors que des patients avaient déjà reçu les produits en cause. S'est donc posé le problème de l'information des patients concernés, notamment en cas de risque théorique (maladie de Creutzfeldt-Jakob).

Le directeur général de la santé avait indiqué par circulaire du 31 juillet 1996 que les rappels de lots de médicaments dérivés du sang fabriqués à partir de plasmas dont l'un des donneurs a déclaré, postérieurement à son don, une maladie de Creutzfeldt-Jakob étaient une mesure de précaution et que dans l'état des connaissances, il n'y avait pas d'argument justifiant l'information systématique des patients ayant reçu les produits provenant des lots retirés. Des consultations ont été conduites depuis, notamment celles de l'académie de médecine et du comité consultatif national d'éthique. Elles me conduisent à confirmer la position prise précédemment. En effet, le comité consultatif national d'éthique souligne que « l'information sur le risque potentiel que comportent certaines thérapeutiques est d'une autre nature que l'information sur le traitement lui-même, quand elle ne repose pas sur des faits scientifiquement établis. Dès lors qu'un risque est connu, scientifiquement démontré, l'information du malade s'impose. Si le risque est virtuel, théorique, cette information n'a pas de justification éthique car elle pourrait être ressentie comme une menace inconnue, diffuse, qui peut inciter à des comportements irrationnels dangereux pour le malade lui-même et pour la société. C'est le cas actuellement pour les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ».

Dans ce contexte, il m'est apparu nécessaire que les malades et les acteurs du système de santé puissent bénéficier d'une meilleure information. Quatre mesures doivent être mises en place à cette fin : l'information systématique a priori des patients sur le traitement qui leur est proposé

; l'information systématique des professionnels sur l'état des connaissances scientifiques ;
l'information systématique des médecins prescripteurs en cas de mesure de rappel de produits,
l'information a posteriori des patients en cas de risque avéré.

1. L'information systématique a priori des patients sur le traitement qui leur est proposé

Les médecins prescripteurs de produits sanguins labiles et de médicaments dérivés du sang doivent informer systématiquement leurs patients de la nature des traitements ainsi que des risques avérés et des risques théoriques qui y sont liés. Cette information doit avoir lieu a priori, c'est à dire avant l'administration du produit et indépendamment de tout contexte d'alerte ou d'incident. Cette information préalable sera délivrée systématiquement, hors les cas où le patient n'est pas à même de recevoir et de comprendre l'information, au moment de la prescription ou lors de la consultation pré-anesthésique. Lorsque le patient est mineur, cette information est donnée en outre à l'un des détenteurs de l'autorité parentale. Elle donnera lieu à une information écrite en remettant une fiche d'information dont vous trouverez des modèles-types en annexe. La fiche expliquée par le médecin et remise au patient ne nécessite pas la signature du patient.

Les modèles-types sont au nombre de deux. L'un concerne les produits sanguins labiles utilisés en transfusion, l'autre les médicaments dérivés du sang. Ils comportent une définition des produits, des risques liés à leur utilisation, des mesures de sécurité prises et des mesures de rappel, en distinguant les mesures de précaution prises pour des risques théoriques, des mesures de rappel en raison d'un risque avéré pour les malades. Ces documents soulignent l'importance d'une surveillance des patients pour signaler tout effet indésirable ou inattendu qui pourrait survenir et rappellent la nécessité de la traçabilité des receveurs.

Pour faciliter cette action d'information, je vous demande de veiller tout particulièrement à ce que cette question de l'information des patients soit portée à l'ordre du jour des différentes réunions institutionnelles des établissements de santé et notamment de la commission médicale (ou de la conférence médicale d'établissement), du comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance et du comité du médicament lorsqu'ils existent.

2. L'information systématique des professionnels sur l'état des connaissances scientifiques

L'information des patients ne saurait être de qualité si elle n'est pas délivrée par des professionnels qui la maîtrisent parfaitement. Les professionnels concernés directement sont en premier lieu les médecins prescripteurs des établissements de santé et les médecins libéraux ainsi que les pharmaciens qui dispensent les médicaments dans les pharmacies hospitalières et, le cas échéant, les officines.

Sont concernés également par cette information, qu'ils soient en contact direct ou non avec les patients :

- les personnels des établissements de transfusion sanguine (ETS) et des dépôts de produits sanguins des établissements de santé (ES), et notamment les responsables et personnels impliqués dans la distribution des produits sanguins labiles et le conseil transfusionnel, ainsi que les responsables des centres de soins des ETS lorsqu'ils existent ;
- les acteurs de l'hémovigilance et de la pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang au regard des enquêtes d'imputabilité qu'ils conduisent dans les établissements.

A cette fin, l'agence du médicament et l'agence française du sang ont élaboré des notes sur l'état des connaissances scientifiques en matière de maîtrise des risques de transmission virale et sur le risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Vous trouverez ces notes en annexe.

De plus, des recommandations pour la pratique clinique intitulées « Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles » seront prochainement diffusées aux services des établissements de santé par l'ANAES. Les services déconcentrés de l'Etat en seront également destinataires.

3. L'information a posteriori en cas de mesure de rappel de produits a) L'information systématique des prescripteurs

L'agence française du sang et les établissements de transfusion sanguine pour les produits sanguins labiles et l'agence du médicament pour les médicaments dérivés du sang peuvent être amenés à procéder à des rappels de produits lorsqu'une information remet en question soit la sécurité et la qualité des produits soit leur conformité par rapport aux normes établies. Ces décisions de rappel ne peuvent être prises que lorsque l'information devient disponible, c'est à dire plusieurs semaines, mois voire années après la distribution des produits.

Deux types de rappel existent, le rappel lié à un risque avéré pour la santé des malades et le rappel de « précaution » qui concerne des risques théoriques tels que celui de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Ces rappels sont rares pour les produits sanguins labiles du fait de la durée brève de conservation des produits, mais sont effectués chaque fois que des produits sont encore conservés dans les établissements de santé, au niveau des services de soins ou des dépôts de produits sanguins.

Les pharmaciens peuvent être amenés à effectuer un rappel de médicaments au domicile du patient lorsque celui-ci dispose d'un stock d'urgence (cas des malades hémophiles exclusivement).

Dans un certain nombre de situations, les produits sanguins labiles ou médicaments dérivés du sang concernés ont déjà été utilisés. Dans ces cas, les médecins prescripteurs dont les patients ont reçu un produit sanguin labile ou un médicament dérivé du sang faisant l'objet d'une mesure de rappel sont systématiquement informés de la mesure et de son motif, soit par les établissements de transfusion sanguine, soit par les pharmacies. Cette information est nécessaire à la traçabilité des receveurs et à l'information individuelle des patients adaptée à chaque cas.

Les informations sur les motifs de rappel sont directement transmises aux prescripteurs des établissements de santé par les fournisseurs de produits : pharmaciens pour les médicaments dérivés du sang et établissements de transfusion sanguine pour les produits sanguins labiles. Les références des spécialités pharmaceutiques et numéros de lots de médicaments dérivés du sang faisant l'objet de rappel sont accessibles par minitel, code : 3617 AGMED, rubrique n° 3 « Retrait ». Ce serveur minitel ne mentionne pas les raisons du rappel, mais indique, le cas échéant, qu'il s'agit d'une mesure de précaution.

b) L'information a posteriori des patients

- Lorsque le risque identifié est avéré, les médecins doivent procéder à l'information systématique des patients.

Pour les produits sanguins labiles, cette situation s'avère rare. Elle peut se produire, par exemple, en cas de séroconversion virale chez un donneur (circulaire DGS/DH n° 96-499 du 6 août 1996), pour les PSL qui ne peuvent pas, en l'état actuel des techniques, faire l'objet de

traitement de sécurisation ou d'inactivation virale (seul le plasma frais congelé est actuellement sécurisé ou viro-atténué) ;

Concernant les médicaments dérivés du sang, cette situation ne s'est jamais produite jusqu'à présent depuis que les médicaments du sang ont une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce pourrait être le cas par exemple si un incident survenu au cours des étapes d'élimination/ inactivation virale du procédé de fabrication était mis en évidence pour un lot. - En revanche, lorsque le risque identifié est théorique, le principe d'une information systématique a posteriori de chaque patient n'est pas retenu, conformément à l'avis du comité consultatif national d'éthique. Cela concerne notamment :

- les produits sanguins labiles et/ou de lots de médicaments dérivés du sang ayant fait l'objet d'un rappel par mesure de précaution pour maladie de Creutzfeldt-Jakob chez un donneur de sang, celle-ci pouvant être découverte longtemps après le don ;
- les lots de médicaments dérivés du sang rappelés pour séroconversion virale VIH, VHB ou VHC découverte postérieurement au don chez un donneur de sang, car les techniques actuelles d'inactivation et d'élimination virale sont évaluées et validées, dans cette situation, pour éviter toute contamination ;
- les lots de médicaments dérivés du sang mis en quarantaine, notamment à la suite de décisions de suspension ou de retrait d'agrément dans les établissements de transfusion sanguine.

- Toutefois, le praticien devra tenir compte de la situation particulière de chaque patient et de sa demande. En particulier, il devra pouvoir répondre à la demande des patients qui ont des interrogations et formulent une demande d'information. Ceci est particulièrement vrai pour les patients hémophiles directement informés lorsqu'un rappel de lots concerne des produits en stock à leur domicile. Il est en effet des situations où une absence d'information peut être plus anxiogène qu'une information bien faite. C'est pourquoi le praticien doit disposer d'informations suffisamment précises (cf. 2°).

Bien entendu, la disponibilité d'un test de dépistage de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et l'évolution des connaissances scientifiques sur la transmission des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) seront de nature à modifier éventuellement cette position.

- Il est possible à tout moment de savoir si un médicament dérivé du sang a fait l'objet d'une mesure de sécurité sanitaire. En effet, il m'apparaît légitime que si un patient (et/ou son médecin traitant en ville) souhaite savoir s'il a été exposé à un risque lié à un produit faisant l'objet d'un rappel, la réponse puisse lui être donnée avec toutes les explications requises (cf. 3° a).

En ce qui concerne les produits sanguins labiles, le malade a reçu obligatoirement avant sa sortie un document sur les transfusions dont il a pu bénéficier, mentionnant les coordonnées de l'établissement de santé et du service où il a été transfusé auprès desquels les informations souhaitées peuvent être demandées.

4. Le renforcement de la traçabilité à long terme

Le dispositif de traçabilité déjà mis en place, aussi bien pour les produits sanguins labiles que pour les médicaments dérivés du sang, qui doit permettre de retrouver d'une part les receveurs en cas d'anomalie chez un donneur et d'autre part le ou les donneurs en cas d'anomalie découverte a posteriori chez un receveur, doit être renforcé. Il convient en effet qu'il soit adapté à des maladies pouvant avoir une très longue période d'incubation. Ainsi, il est demandé aux médecins prescripteurs d'enregistrer dans le dossier du patient l'information sur

l'administration de médicaments dérivés du sang rappelés ou la transfusion de produits sanguins labiles concernés par une maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) chez un donneur ainsi que les numéros des lots ou de produits correspondant.

Par ailleurs, il doit être possible de reconvoquer des patients transfusés ou traités par des médicaments dérivés du sang plusieurs années après leur traitement. Il est recommandé d'inscrire les traitements dans le carnet de santé et de demander aux patients de signaler à leur médecin leur changement de domicile. Les mesures susceptibles d'améliorer en outre l'efficacité du dispositif de traçabilité en vue de retrouver effectivement les patients dans le long terme sont à l'étude par mes services.

*

* *

Diffusion de la présente circulaire

A titre indicatif, je vous suggère de retenir le plan de diffusion suivant :

1° Pour les établissements de santé publics et privés, le directeur, les présidents de la CME, du comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance et du comité du médicament lorsqu'ils existent, le responsable de la pharmacie, à charge pour eux de veiller à ce que l'information parvienne aux départements et services utilisateurs et notamment aux départements et services d'hématologie, oncologie, anesthésie-réanimation, urgences, réanimation polyvalente, gynécologie-obstétrique, chirurgie, au dépôt de produits sanguins, etc.

2° Pour les praticiens libéraux :

- le conseil régional et le conseil départemental de l'ordre des médecins, les associations de médecins libéraux et l'union régionale des médecins libéraux ;
- le conseil régional de l'ordre des pharmaciens.

Les établissements de transfusion sanguine et les coordonnateurs d'hémovigilance sont directement informés par l'Agence française du sang.

*

* *

J'appelle tout particulièrement votre attention sur la nécessité d'assurer la plus large diffusion à la présente circulaire, à laquelle j'attache une grande importance et qui permet de répondre aux très nombreuses sollicitations dont mes services sont les destinataires. Ceux-ci - direction générale de la santé, bureau SQ 4, docteur Am (Jullien), télécopieur : 01-40-56-40-26 - sont, bien entendu, à votre disposition pour vous apporter tout complément d'information.

Je vous serais obligé de bien vouloir me tenir informé, sous le présent timbre, de toute difficulté de mise en oeuvre.

Le secrétaire d'Etat à la santé,

Bernard Kouchner

TRANSFUSION DE PRODUITS SANGUINS LABILES INFORMATION SYSTÉMATIQUE DU PATIENT AVANT TRAITEMENT

La transfusion est indispensable à de très nombreux traitements en médecine et en chirurgie. Chaque année, en France, environ 2 500 000 dons de sang permettent de traiter plusieurs centaines de milliers de malades.

Qu'allez-vous recevoir ?

Les produits appelés globules rouges, plaquettes ou plasma frais congelé (exceptionnellement, globules blancs) sont des produits sanguins labiles. Ils proviennent des dons de donneurs bénévoles. Ils sont rigoureusement contrôlés et répondent à des normes obligatoires de sécurité et de qualité : sélection des donneurs, tests de dépistage sur chaque don, règles pour assurer la qualité sur toute la chaîne du donneur au malade. Le traitement qui vous est proposé est nécessaire à votre état de santé actuel. Votre médecin a bien étudié les bénéfices pour vous ainsi que les risques éventuels.

Quels sont aujourd'hui les risques connus de ce traitement ?

Comme tout traitement, la transfusion comporte des risques. Des réactions sans conséquences graves peuvent survenir pendant et après transfusion, comme de l'urticaire, ou des frissons et de la fièvre, sans cause infectieuse. Les autres risques sont aujourd'hui limités grâce aux mesures déjà prises. Il s'agit :

1° Des risques résiduels de contamination. Ils continuent de diminuer avec les progrès des connaissances et des techniques. Les estimations pour 1996 sont les suivantes :

- une infection par le virus de l'hépatite B pour 180 000 transfusions ;
- une infection par le virus de l'hépatite C pour 200 000 transfusions ;
- une infection par des bactéries pour plus de 200 000 transfusions ;
- une infection par le virus du sida pour un million de transfusions.

2° Des risques liés aux très nombreux groupes sanguins :

Le grand nombre de groupes sanguins différents d'une personne à l'autre impose de faire des examens obligatoires avant transfusion pour assurer votre sécurité : deux déterminations des groupes sanguins (A, B, O, AB et Rhésus) et une recherche d'anticorps irréguliers contre de nombreux groupes. Une dernière vérification sera effectuée à votre chevet en cas de transfusion de concentrés de globules rouges. Malgré toutes ces précautions, des anticorps irréguliers apparaissent chez certains malades (dans 1 à 5 % des cas généralement).

Pour dépister et traiter si nécessaire d'éventuelles complications le plus tôt possible, il est recommandé de surveiller les personnes transfusées. C'est pourquoi, votre médecin va vous proposer des tests de dépistage (du virus du sida et de l'hépatite C notamment) avant et trois mois après votre transfusion et, suivant votre situation, une recherche d'anticorps irréguliers après transfusion.

Dans tous les cas, vous serez informé des résultats d'examens qui auront été effectués. Si un résultat vis à vis d'un virus se révélait positif, une consultation et des contrôles vous seraient proposés.

Si des anticorps irréguliers apparaissaient après vos transfusions, il serait nécessaire de le signaler en cas de nouvelles transfusions, pour votre sécurité.

D'autres risques pourraient-ils survenir ?

Aucun cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob liée à la transfusion n'a été constaté à ce jour, dans le monde. Cependant ce risque théorique ou d'autres aujourd'hui inconnus ne peuvent être exclus.

Toutes les mesures, aujourd'hui possibles, de prévention de ces risques théoriques ont été prises, notamment dans la sélection des donneurs de sang et dans la préparation des produits. En outre, une surveillance nationale des incidents de la transfusion a été mise en place depuis

1994 (l'hémovigilance). Les recherches scientifiques sont très suivies. Si cela s'avérait nécessaire, des informations complémentaires vous seraient communiquées. Toutefois, si vous souhaitez obtenir des renseignements complémentaires sur le produit que vous avez reçu, vous pouvez vous adresser au médecin du service où vous avez été transfusé ou à la direction de l'établissement de santé concerné.

Conservez les documents que vous allez recevoir

Un document écrit comportant la date de vos transfusions, l'établissement et le service où vous avez été transfusé(e), le type et le nombre des produits sanguins labiles que vous avez reçus vous sera remis avant votre sortie de l'hôpital ou de la clinique. Conservez ce document avec soin et montrez-le à votre médecin traitant. Il en a besoin pour assurer votre suivi médical.

Il est utile de faire inscrire ce traitement sur votre carnet de santé et d'informer votre médecin traitant de vos changements de domicile ou de lieu de traitement.

Votre médecin est à votre disposition pour répondre aux questions que vous vous posez. N'hésitez pas à en parler avec lui.

MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG INFORMATION SYSTÉMATIQUE DU PATIENT AVANT TRAITEMENT

Votre médecin vous a prescrit un médicament dérivé du sang utile dans votre situation.

Qu'est-ce qu'un médicament dérivé du sang ?

C'est un produit fabriqué à partir du sang ou du plasma humain. Comme tout médicament, il n'est autorisé à être utilisé chez les malades qu'après évaluation, par l'agence du médicament, de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité et il est distribué par des pharmaciens. Comme tous les médicaments, il peut entraîner des effets indésirables dont vous pouvez parler avec votre médecin.

La sécurité vis-à-vis des maladies infectieuses est assurée par trois mesures qui s'additionnent :

- 1° La sélection des donneurs de sang ;
- 2° Les tests de dépistage effectués sur chaque don de sang ;
- 3° Le procédé de fabrication qui comporte des traitements d'élimination et d'inactivation des virus par des méthodes validées ainsi que des contrôles qui sont effectués à différents stades de la fabrication.

Un système dit de « traçabilité » permet de suivre ces médicaments, de chaque don de sang jusqu'à chaque malade qui reçoit ces médicaments et inversement, de chaque malade jusqu'aux dons de sang ayant servi à la préparation du médicament. Les pharmaciens qui délivrent ces médicaments sont tenus de conserver les noms des malades qui ont reçu chacun des lots.

Sécurité vis-à-vis des virus et autres agents infectieux

Les virus du sida et des hépatites B et C sont éliminés et ou inactivés au cours de la fabrication.

Certains autres virus, par exemple le virus de l'hépatite A, peuvent être partiellement résistants aux méthodes d'inactivation ou d'élimination utilisées lors de la préparation de certains médicaments comme les facteurs de coagulation. Aussi, il est recommandé de

vacciner contre l'hépatite A les malades qui reçoivent régulièrement des facteurs de coagulation.

Par ailleurs, aucun cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob lié aux médicaments dérivés du sang n'a été constaté à ce jour dans le monde.

Si vous vous posez d'autres questions, vous pouvez en parler à votre médecin.

Qu'est-ce qu'une mesure de rappel de lot d'un médicament ?

Comme pour tout médicament, l'agence du médicament peut être amenée à prendre des mesures de rappel de lots de médicaments dérivés du sang, c'est à dire à suspendre leur utilisation et à faire rappeler par le fabricant les produits en stock dans les pharmacies, les services des hôpitaux, ainsi que chez les malades qui en détiennent.

Deux types de rappels existent, le « rappel de précaution » et le rappel lié à un risque avéré pour la santé des malades.

1° Rappels « de précaution »

C'est une mesure de rappel prise à la suite d'une information nouvelle sur le donneur, prise par précaution dans la mesure où, en l'état des connaissances et des techniques du moment, la sécurité du produit n'est pas remise en cause.

A titre d'exemples :

- l'information peut porter sur un donneur dont le test de dépistage pour le virus du sida, de l'hépatite B ou de l'hépatite C est devenu positif après son don. Dans ce cas, bien que ces virus soient inactivés au cours de la fabrication des médicaments dérivés du sang, les produits peuvent être rappelés, par mesure de précaution ;
- il peut également s'agir de l'apparition, chez un donneur, d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob, postérieurement à son don. A ce jour, aucun cas de contamination par administration d'un médicament dérivé du sang n'a été rapporté ; toutefois, les produits préparés à partir du don de ce donneur sont rappelés, par mesure de précaution.

Cependant, la décision de rappel ne peut être prise que lorsque ces informations deviennent disponibles. C'est pourquoi, le rappel a souvent lieu quelques semaines ou mois, voire même années après la distribution du médicament par les pharmacies.

2° Rappel en raison d'un risque avéré pour la santé

Cette mesure de rappel est justifiée par le fait qu'un risque à utiliser le produit est détecté. Ces mesures existent déjà pour les autres médicaments et font l'objet de la diffusion d'une information par l'intermédiaire des médias (télévision, presse...), en plus de l'information destinée aussi bien aux médecins et aux pharmaciens qu'aux usagers.

Si un tel risque survenait pour un médicament dérivé du sang, les mêmes mesures, rappel et annonces dans les médias, seraient mises en place immédiatement.

3° Informations disponibles sur les produits rappelés

Un serveur minitel (3617 AGMED, rubrique 3, Retraits) permet de consulter en permanence la liste de tous les lots de médicaments rappelés.

Surveillance de l'utilisation immédiate et à long terme

De plus, il existe une surveillance permanente nationale de la sécurité d'emploi de tous les médicaments mis sur le marché (pharmacovigilance). Les effets indésirables ou inattendus survenant au cours d'un traitement médicamenteux sont déclarés par les médecins, enregistrés, analysés et des mesures sont prises chaque fois que nécessaire. Il est donc important de signaler à votre médecin tout effet indésirable que vous pourriez ressentir.

A l'avenir, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, il pourrait être important, par exemple en cas d'apparition d'un risque encore inconnu à ce jour, que vous puissiez être recontacté(e).

C'est pourquoi, il convient que votre médecin inscrive le traitement que vous allez recevoir sur le carnet de santé (ou sur le carnet d'hémophile) et que vous informiez votre médecin traitant de vos changements de domicile ou de lieu de traitement.

PRODUITS SANGUINS LABILES INFORMATION DESTINÉE AUX MÉDECINS PRESCRIPTEURS

Les produits sanguins labiles (PSL) sont exclusivement préparés en France à partir de dons consentis par des donneurs de sang volontaires et bénévoles prélevés par les établissements de transfusion sanguine (ETS) agréés par l'Agence française du sang (AFS). Ces PSL doivent être prélevés, préparés, qualifiés sur le plan biologique et distribués en conformité avec des règlements de bonnes pratiques élaborés par l'AFS et homologués par le ministre de la santé. Ces règlements font partie d'un système d'assurance de la qualité des produits. Les ETS font l'objet d'inspections régulières de l'AFS contrôlant le respect des normes sanitaires applicables à la transfusion.

La liste des produits sanguins labiles fixée par arrêté ministériel présente tous les produits à usage thérapeutique. Les caractéristiques de chacun de ces PSL sont également fixées par arrêté (loi du 4 janvier 1993).

Tout nouveau PSL ou toute modification du procédé de préparation d'un PSL, fait l'objet d'une évaluation préalable de sa qualité, sa sécurité et son efficacité par une commission spécifique. Cette évaluation permet, le cas échéant, l'inscription du produit sur la liste. Enfin, les indications et contre-indications des PSL font l'objet de recommandations édictées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé qui seront diffusées à l'ensemble des établissements de santé. Un conseil transfusionnel accessible aux prescripteurs vingt-quatre heures sur vingt-quatre est assuré par le médecin responsable de la distribution des PSL au sein de l'établissement de transfusion sanguine.

Hémovigilance

Tout médecin qui constate un effet inattendu ou indésirable lié ou susceptible d'être lié à l'usage thérapeutique des produits sanguins labiles, doit le signaler au correspondant d'hémovigilance de son établissement de santé ou de transfusion sanguine. Tout patient transfusé doit en être informé par écrit (décret du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance).

Ces correspondants d'hémovigilance sont chargés d'assurer la traçabilité et la notification de tout effet inattendu ou indésirable des produits sanguins labiles à l'AFS et aux coordonnateurs régionaux d'hémovigilance placés auprès des DRASS.

Ce dispositif repose sur la traçabilité des informations sur toute la chaîne depuis le prélèvement du donneur, la distribution du produit par l'établissement de transfusion jusqu'à son administration au malade au sein d'un établissement de santé.

L'analyse et l'exploitation des données d'hémovigilance sont prévues afin de prévenir la

survenance des effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des PSL.

La sécurité des PSL vis-à-vis des maladies infectieuses transmissibles

La sécurité des PSL vis-à-vis des maladies transmissibles repose sur deux maillons clefs de la chaîne transfusionnelle que sont, d'une part, les mesures de recrutement et de sélection des donneurs en amont du don et, d'autre part, la qualification biologique du don. Les tests de dépistage suivants sont obligatoires sur chaque don : Antigène HBs et anticorps anti-HBc, anticorps anti-VIH 1 et 2, anticorps anti-VHC, anticorps anti-HTLV I et II, dosage des Alanine-amino-transférases, sérodiagnostic de la syphilis. Les anticorps antipaludéens sont dépistés si nécessaire.

Depuis 1985, une surveillance épidémiologique des dons permet de suivre l'évolution des prévalences des marqueurs biologiques du sida, des hépatites B et C et de l'infection HTLV. Les taux de dons positifs pour l'Antigène HBs, les anticorps anti-VIH, les anticorps anti-VHC ont diminué de façon particulièrement significative depuis 1993 témoignant ainsi des progrès réalisés. Ces données sont utiles en outre pour le suivi des risques résiduels.

Risques résiduels infectieux liés à la transfusion de produits sanguins labiles

Risques liés aux virus pathogènes majeurs transmissibles par le sang

Les virus pathogènes majeurs transmissibles par les PSL sont le VIH, le VHB, et le VHC. En effet, ces virus responsables de portage chronique asymptomatique, sont transmissibles dans près de 90 % des cas. Le taux d'évolution vers une infection chronique est d'environ 5 à 10 % pour le VHB, 80 % pour le VHC et de 100 % pour le VIH.

Les virus HTLV sont transmissibles dans 30 à 60 % des cas et la probabilité de développer une pathologie de type neuromyélopathie liée à ces virus est inférieure à 5 %. Il n'a pas été décrit de transmission des virus HTLV par les produits plasmatiques.

Malgré les mesures préventives de sélection des donneurs et la performance des dépistages en laboratoire de ces agents infectieux qui ne cesse de progresser, il persiste un risque résiduel de transmission de ces agents par la transfusion. Ce risque est principalement lié à l'existence d'une fenêtre sérologique qui précède l'apparition des marqueurs sérologiques (Ag, Ac) au moment de la primo-infection. Au cours de cette fenêtre sérologique, les résultats de dépistages sérologiques sont négatifs alors que le sang du donneur récemment infecté est potentiellement infectieux.

Des modèles mathématiques basés sur l'incidence des infections transmissibles chez les donneurs de sang en France et sur la durée estimée des fenêtres sérologiques qui varient selon les infections virales, sont aujourd'hui la seule approche pour mesurer les risques résiduels devenus très faibles. Les estimations de ces risques résiduels liés à la fenêtre sérologique figurent dans le tableau suivant.

Infections virales
Risque résiduel lié à la fenêtre sérologique estimé sur la période 1994-1996

VHBMoyenne : 1 pour 180 000 dons

Limites : 1/560 000 à 1/66 000 dons

VHCMoyenne : 1 pour 200 000 dons

Limites : 1/530 000 à 1/97 000 dons

VIHMoyenne : 1 pour 1 million de dons

Limites : 1/10 000 000 à 1/295 000 dons

HTLVMoyenne : 1 pour 5 millions de dons

Limites : proche de 0 à 1/625 000 dons

Les plasmas frais congelés à usage thérapeutique font tous l'objet d'une procédure de sécurisation. Il s'agit soit du plasma viro-atténué par solvant-détergent obtenu à partir de mélange de 100 plasmas, soit du plasma unitaire sécurisé par une quarantaine de quatre mois

au terme de laquelle le donneur est recontrôlé pour tous les marqueurs viraux. Ainsi, les risques résiduels associés à la transfusion de plasmas frais congelés sont encore inférieurs à ceux des PSL cellulaires.

Risques liés aux autres virus transmissibles par le sang

D'autres infections sont susceptibles d'être transmises par la transfusion dans la mesure où de nombreuses infections systémiques comportent une phase de virémie. Cependant, le dépistage de ces infections n'est pas réalisé en routine en raison d'un risque de transmission très faible du fait d'une virémie très courte, de signes cliniques concomitants contre-indiquant le don, de l'absence d'outils de détection de l'agent lui-même, de la fréquence élevée d'adultes immunisés dans la population générale...

C'est le cas, par exemple, du parvovirus B 19, du virus de l'hépatite A qui sont responsables de virémie très courte et pour lesquels le taux d'adultes immunisés dépasse 50 %.

Le virus de l'hépatite G identifié en 1995 est également transmissible par les produits sanguins mais, à ce jour, aucune pathologie n'est associée à ce virus.

D'autres virus tels que les virus herpès (virus Epstein Barr, HHV6, HHV8) sont présents dans le sang mais la déleucocytation systématique des PSL cellulaires à compter du 1er avril 1998 réduit en théorie le risque de transmission de ces virus à localisation principalement intraleucocytaire. Il est à noter que le cytomégalovirus (CMV) qui est, parmi les virus du groupe herpès, celui qui joue le rôle le plus important dans les syndromes mononucléosiques post-transfusionnels, fait l'objet d'un dépistage afin de réserver des PSL « CMV négatifs » aux patients immunodéprimés (greffés).

Risques liés aux bactéries transmissibles par le sang

Des bactéries telles que *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Klebsiella oxytoca* et *Enterobacter aminigenus* peuvent être transmises par les PSL. En effet, le sang peut être prélevé chez un donneur au moment d'une bactériémie asymptomatique ou être contaminé au moment du prélèvement si les règles de désinfection de la peau ne sont pas respectées ou lors de la manipulation des produits sanguins en cours de préparation ou d'utilisation. L'administration de sang infecté peut entraîner des accidents post-transfusionnels de gravité variable pouvant aller jusqu'au choc endotoxinique bactérien et au décès du patient.

Risque vis-à-vis des agents transmissibles non conventionnels responsables des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST)

Les trois principales ESST sont la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), l'insomnie fatale familiale (IFF) et le syndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS). L'épidémiologie de ces maladies fait l'objet d'une surveillance nationale par le réseau national de santé publique. La MCJ, qui est la plus connue, a une incidence stable d'environ un cas par million d'habitants et par an. Parmi les formes classiques de MCJ, il existe des formes sporadiques, familiales et iatrogènes.

A ce jour, aucun cas documenté de transmission d'ESST par les PSL n'a été rapporté chez l'homme dans les conditions habituelles d'utilisation de ces produits thérapeutiques. Les études épidémiologiques disponibles ne rapportent aucun lien entre l'apparition d'une MCJ et les antécédents de transfusion sanguine.

Cependant, des données expérimentales obtenues sur des modèles animaux témoignent de la présence de l'agent infectieux dans le sang, et notamment les cellules mononucléées au cours de la phase asymptomatique des ESST. Ces données semblent indiquer que l'infectiosité du sang et de ses composants est vraisemblablement très faible.

L'agent du nouveau variant de la MCJ décrit en 1996 présenterait de grandes similarités cliniques et histologiques avec l'agent responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine, suggérant qu'il s'agit du même agent. Des données récemment publiées décrivent une répartition tissulaire différente de ce nouvel agent, variant notamment au niveau des amygdales et de la rate, évoquant une implication du système réticulo-endothélial. Ainsi, la possibilité d'un passage dans le sang de ce nouvel agent ne peut être écartée bien qu'aujourd'hui aucune donnée ne documente cette hypothèse.

Aucun outil diagnostique n'étant disponible à ce jour, la prévention de ce risque théorique de transmission repose sur l'étape de sélection des donneurs qui doit contre-indiquer le don chez les personnes présentant des facteurs de risque de développement des ESST.

Les contre-indications au don en prévention d'un risque possible de transmission des ESST par les PSL relèvent du principe de précaution. Mises en place en décembre 1992, elles ont été régulièrement réactualisées en fonction de l'évolution des connaissances. Elles comportent l'exclusion définitive du don de toute personne ayant été traitée par des hormones hypophysaires extractives d'origine humaine, les personnes présentant des antécédents de greffe de cornée et de dure-mère, des antécédents d'intervention neurochirurgicale ou d'exploration cérébrale invasive, des antécédents de traitement par la glucocérebroside extractive d'origine humaine et, enfin, des antécédents familiaux d'ESST.

Enfin, il est vraisemblable qu'en éliminant une grande partie des leucocytes la déleucocytation systématique des PSL cellulaires mise en oeuvre à partir du 1er avril 1998 pour améliorer la qualité, la tolérance clinique et la sécurité des PSL, contribue encore à réduire ce risque de transmission possible des ESST par transfusion.

Risques vis-à-vis d'agents transmissibles à ce jour inconnus

Depuis le 15 septembre 1997, une mesure de précaution de portée plus large a été mise en place, visant à rompre toute chaîne éventuelle de transmission entre personnes recevant produits biologiques vivants et à supprimer ses conséquences au plan collectif. La persistance possible d'agents infectieux dans l'organisme humain de façon asymptomatique pendant plusieurs dizaines d'années et l'hypothèse que la transmission d'individu à individu par voie sanguine pourrait contribuer au recyclage et à la sélection de souches pathogènes ont amené les autorités sanitaires à écarter du don de sang définitivement toute personne ayant des antécédents de transfusion ou de greffe d'organes, de tissus et de cellules homologues. Il est demandé aux prescripteurs et médecins traitant d'en informer leurs patients, tout en les rassurant, cette mesure ne visant pas un risque particulier au plan individuel (circulaire DGS/DH/AFS n° 97-662 du 30 septembre 1997).

Mesures de rappel des produits sanguins labiles

Les ETS peuvent être amenés à procéder à des mesures de rappel des PSL lorsqu'une information postérieure au don remet en question la sécurité et la qualité des PSL distribués. Ces mesures sont rares compte tenu de la durée de conservation courte de ces produits. Elles sont motivées le plus souvent par le principe de précaution. Elles peuvent survenir néanmoins dans plusieurs circonstances telles que :

- lorsqu'un donneur informe l'ETS d'une pathologie qui se développe quelques jours après le don ;
- lorsqu'un retrait de réactif par l'Agence du médicament intervient alors que les PSL qualifiés à l'aide de ce réactif n'ont pas encore été utilisés ;

- en cas de problème de matériovigilance sur un dispositif de prélèvement susceptible de remettre en cause l'intégrité de la poche contenant le produit sanguin.

Dans le cas où le donneur développe a posteriori une maladie de Creutzfeldt-Jakob, l'ETS procède au rappel de tous les PSL issus de ce donneur qui peuvent être encore en stock, notamment dans les établissements de santé (services de soins, dépôts). L'Agence du médicament et le Laboratoire français du fractionnement (LFB) sont systématiquement informés si du plasma a été orienté vers le fractionnement.

Si les PSL en cause ont été utilisés, l'ETS informe également les prescripteurs dont les patients ont reçu des PSL issus d'un donneur qui a posteriori développe une MCJ afin que les prescripteurs puissent consigner cette information dans les dossiers médicaux des patients et qu'ils puissent répondre à leurs demandes éventuelles d'information.

Il est nécessaire de conserver les informations relatives aux receveurs ayant reçu ces produits de façon à pouvoir les retrouver rapidement si des éléments nouveaux apparaissent, notamment sur les risques de transmission et les possibilités de diagnostic, en fonction de l'évolution des connaissances.

Agence du médicament
MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG
INFORMATION DU PRESCRIPTEUR ET DU PHARMACIEN

Les produits sanguins stables, soumis, par la loi du 4 janvier 1993, au droit commun des médicaments, sont devenus au 1er janvier 1995, des spécialités pharmaceutiques dénommées médicaments dérivés du sang.

Comme toute spécialité pharmaceutique, le médicament dérivé du sang n'est autorisé qu'après évaluation, dossier par dossier, de sa qualité pharmaceutique, de sa sécurité et de son efficacité, dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché de l'Agence du médicament.

La matière première de ces médicaments étant le sang ou le plasma humain, l'évaluation est également assurée par le groupe de sécurité virale de l'Agence du médicament, comme pour tout médicament d'origine biologique.

Sa distribution est assurée par des pharmaciens.

La sécurité vis-à-vis des virus et autres agents infectieux est un des critères d'évaluation du médicament dans le cadre de l'AMM.

La sécurité vis-à-vis des maladies infectieuses
est assurée par plusieurs mesures qui s'additionnent

1° Connaissance et maîtrise de la matière première :

- sélection des donneurs de sang par un entretien médical avec les donneurs au cours duquel des questions définies au niveau national et européen recherchent l'absence de facteurs de risque ;
- réalisation sur chaque don de sang de tests de dépistage des marqueurs viraux comportant au moins : anticorps anti-VIH 1 et 2, antigène HBs, anticorps anti-VHC et par le dosage des transaminases (ALAT). Les méthodes et les coffrets-réactifs employés pour chaque test font l'objet d'une autorisation de l'Agence du médicament et d'une réévaluation régulière (1).

Il existe, depuis 1985, une surveillance épidémiologique des prévalences des marqueurs virologiques chez les donneurs qui montre l'impact de ces mesures de sélection des dons sur la sécurité de la matière première (2).

De plus, sur chaque pool de plasma est recherchée la présence des anticorps dirigés contre les principaux virus. L'introduction de méthodes d'amplification génique à la recherche du matériel génomique du virus de l'hépatite C dans les pools de plasma est envisagée au niveau européen en 1999.

2° Le procédé d'extraction/purification qui inclut des étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale, dont la capacité a été validée notamment pour le VIH, le VHC, le VHB, à l'aide de virus modèles.

Le procédé de production de chacun des médicaments dérivés du sang doit inclure au moins une étape d'élimination et une étape d'inactivation virale.

Les étapes d'élimination/inactivation virale incluses dans le procédé de fractionnement sont spécifiques de chaque type de fraction obtenue. L'efficacité de ces étapes dépend de nombreux paramètres et fait l'objet d'études de validation virale obligatoires dont les résultats sont fournis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Malgré les différents niveaux d'efficacité des méthodes d'inactivation et d'élimination décrites dans le tableau suivant (++, +, -) il est impossible de définir des valeurs standard pour chaque étape, d'où la nécessité d'une évaluation produit par produit.

PROCÉDÉS D'ÉLIMINATION PROCÉDÉS D'INACTIVATION

Virus	Précipitation par l'alcool	Chromatographie	Filtration virale	Ultrafiltration	S/D	pH acide en présence de protéases	Pasteurisation		
Envelopés	VIH -1	+	+	++	+	++	++	+	+
VHB	+	+	++	+	++	++	++		
VHC	+	+	++	+	++	++	++		
Nus	VHA	+	+	++	+	-		+	+
								+	+
Parvovirus B 19	+	+	++ (15 nm)	+	-	+	+		
Autres agents	Agent de la MCJ	-	-	+	+	-	-	-	

3° Contrôles effectués sur les intermédiaires de production et/ou sur le produit fini, au regard de tous les virus connus. L'information donnée par ces contrôles est limitée par la sensibilité des méthodes utilisées.

Risques

La possibilité d'un risque résiduel, lié à l'existence d'une fenêtre sérologique au moment du don, est couverte par les étapes d'élimination/inactivation virale du procédé de fractionnement du médicament dérivé du sang.

Des études scientifiques ont montré que les virus enveloppés (virus du SIDA et des hépatites B et C) sont totalement éliminés et/ou inactivés par les étapes introduites au cours du procédé de fabrication (3,4).

Cependant, il persiste un risque vis-à-vis de certains virus non enveloppés (hépatite A, Parvovirus B19). Pour le Parvovirus B19, particulièrement résistant, l'efficacité de l'élimination et/ou de l'inactivation virale reste limitée, la seule étape relativement efficace sur ce type de virus étant la filtration sur filtres de porosité 15 nm (5).

Il est donc recommandé que les patients recevant régulièrement des facteurs de coagulation soient correctement vaccinés contre l'hépatite A.

Par ailleurs, le risque de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) (6) est considéré aujourd'hui comme théorique (7). Cependant, cette question reste en évaluation permanente compte tenu, notamment, de l'émergence en 1996 d'un nouveau variant de la maladie (8, 9).

Données épidémiologiques sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Jusqu'en 1996, les formes de la MCJ étaient sporadique, familiale ou iatrogène. Le taux de survenue de la forme sporadique, de un cas par million d'habitants, est resté stable depuis cinquante ans et aucun patient atteint de MCJ dans la communauté mondiale n'était un hémophile (10).

Une étude européenne - cas témoin n'a pas révélé de facteur de risque de MCJ associé à l'usage de sang et de ses dérivés (11).

L'étude de 27 patients hémophiles, largement traités par les produits sanguins pendant au moins quinze ans et décédés avec signes neurologiques, n'a diagnostiqué parmi eux aucun cas de MCJ (12).

Données expérimentales sur la transmission de la maladie

Le sang ou ses dérivés, issu d'animaux ou de sujets atteints de pathologie de type encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST) injecté(s) par voie IV à un animal sain n'entraîne pas de maladie (10).

Le sang ou ses dérivés issu d'animaux ou de sujets atteints de pathologie d'ESST injecté(s) par voie intra-cérébrale à un animal sain entraîne la maladie de façon erratique, avec des taux infectieux variables mais toujours faibles (13).

Nouveau variant de la MCJ

L'agent du nouveau variant de la MCJ, décrit en 1996, présente de grandes similarités cliniques et histologiques avec l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine, faisant proposer qu'il s'agit du même agent (14, 15, 16). Seules quelques données récentes décrivent une répartition tissulaire du nouveau variant différente de celle connue pour la MCJ « classique », notamment au niveau des amygdales (17) et de la rate (18).

Par ailleurs, des études effectuées chez l'animal suggèrent que le système réticulo-endothélial est impliqué dans la multiplication des agents des ESST et les lymphocytes dans leur transport (19, 20, 21).

Pour assurer la sécurité de fabrication et d'utilisation des médicaments dérivés du sang vis-à-vis des virus connus et des agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles, des

directives sont mises en place et revues régulièrement au niveau national et européen (22, 23), ainsi que mondial (24).

Mesure de rappel de lot

Comme pour tout médicament, l'Agence du médicament peut être amenée à prendre des mesures de rappel de lots de médicaments dérivés du sang, tant dans les pharmacies que chez les malades qui en détiennent.

Deux types de rappels existent, le « rappel de précaution » et le rappel lié à un risque avéré pour la santé des malades.

1° Rappels « de précaution »

C'est une mesure de rappel « de précaution », au vu d'une information connue postérieurement au don. Il s'agit d'une mesure de précaution dans la mesure où, en l'état des connaissances et des techniques du moment, la sécurité du produit n'est pas remise en cause.

Il est évident que le rappel ne peut être fait que lorsque l'information est disponible, c'est-à-dire après un délai de quelques semaines, voire années après la distribution du médicament. L'information porte, en général, sur une absence de conformité de la matière première.

A titre d'exemples :

- l'information peut porter sur la séroconversion, révélée après le don, d'un donneur au regard du virus du SIDA, de l'hépatite B ou de l'hépatite C (don pouvant correspondre à une fenêtre sérologique). Les connaissances scientifiques et la validation des procédés d'élimination/ inactivation permettent d'affirmer, dès lors que ceux-ci se sont déroulés de façon conforme, que le produit fini, issu d'une matière première comportant potentiellement une charge virale, ne contient plus de particule virale infectieuse.

En effet, les procédés d'élimination/inactivation virale sont précisément mis en place pour prendre en compte une potentielle charge virale dans le plasma de départ. Les études de validation mesurent, elles, cette capacité d'élimination/inactivation, sur une large gamme de virus.

- il peut également s'agir de l'apparition, chez un donneur, d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le risque de transmission par administration d'un médicament dérivé du sang n'est que théorique (cf. plus haut).

Dans ces situations de risque théorique ayant entraîné un rappel, l'information du patient n'a pas de justification éthique car elle peut être ressentie comme une menace inconnue, diffuse, qui peut inciter à des comportements irrationnels dangereux pour le patient lui-même et pour la société (25).

2° Rappel en raison d'un risque avéré pour la santé

Ces mesures de rappel, justifiées par le fait qu'il y a un risque à utiliser le produit, existent déjà pour les autres médicaments et font l'objet de la diffusion d'une information par l'intermédiaire des médias (TV, presse...), en plus de l'information destinée aux médecins ainsi qu'aux usagers.

Si un tel risque survenait pour un médicament dérivé du sang, les mêmes mesures, rappels et annonces dans les médias, seraient mises en place immédiatement.

3° Informations disponibles sur les produits rappelés

Un service minitel (3617 AGMED, rubrique 3, Retraits) permet de consulter en permanence la liste de tous les lots de médicaments rappelés.

Pharmacovigilance

Le décret du 6 mai 1995, relatif à la pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang, prévoit d'assurer leur traçabilité, depuis chaque don de sang jusqu'à l'administration au patient.

Il prévoit également un correspondant local de pharmacovigilance dans chaque établissement de soins, responsable de l'enregistrement et de la conservation des informations relatives à la délivrance et à l'administration du produit (pendant quarante ans) ; la déclaration immédiate de tous les effets indésirables (graves et non graves) au centre régional de pharmacovigilance. A l'avenir, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, il pourrait être important, par exemple en cas d'apparition d'un risque encore inconnu à ce jour, de recontacter certains patients.

Pour ce faire, il est demandé aux médecins d'inscrire ce traitement sur le carnet de santé ou le carnet d'hémophile.

RÉFÉRENCES

1. Mattlinger B. : La sélection biologique des dons de sang, Les virus transmissibles par le sang, John Libbey Eurotext, 1996 ; 17.
2. Pillonel et al. BEH n° 3/1996 dépistage des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France.
3. Horowitz et al. : Solvent/detergent-treated plasma : virus inactivated substitute for fresh frozen plasma. Blood 1992 ; 79 : 826.
4. Folléa G., Burnouf T. : modes de décontamination antivirale des produits sanguins labiles et des produits sanguins stables, Les virus transmissibles par le sang, John Libbey Eurotext, 1996 ; 18.
5. Burnouf-Radosevitch M. et al. : nanofiltration, a new specific virus elimination method applied to high-purity factor IX and factor XI concentrates. Vox Sang 1994 ; 67 : 132.
6. Dormont D. Les agents transmissibles non conventionnels ou prions. Virologie, 1997 ; 1 : 11.
7. Esmonde T.G.F., Will R.G., Slattery J.M., et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. Lancet 1993 ; 341 : 205.
8. Will RG, Ironside JW, Zeidler et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet, 1996 ; 347 : 921.
9. Chazot. G. et al. : New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26 year-old French man. Lancet 1996 ; 347 : 1181.
10. Ricketts M.N. et al. : Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood ? Emerging infectious diseases, 1997 ; 3 : 155.
11. Vand'uijn C.M., Delasnerie-Lauprêtre N, Zerze, I. : Creutzfeldt-Jakob Europe 93-95, case-control study. Annals of Neurology, 1998, in press.
12. Etude du Dr. Ewatt au CDC, en cours de publication.
13. Kimberlin R.H. : Current science on the tissue distribution of TSE USDA/APHIS and

FDA meeting on tissue distribution, inactivation and transmission of TSE of animals, 13-14 May 1996.

14. Epstein L., Brown P. : Bovine spongiform encephalopathy and a new variant form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 1996 ; 48 : 569.

15. Collinge J. et al : Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of « new variant » CJD. *Nature* 1996 ; 383 : 685.

16. Bruce M.E. et al : Transmission to mice indicate that « new variant » CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997 ; 389 : 498.

17. Hill A.F., Zeidler M., Ironside J. and Collinge J. : Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997 ; 349 : 99.

18. CPMP position statement on new variant CJD and plasma-derived medicinal products, CPMP/201/98, EMEA, 1998.

19. Blätter T. et al : PrP-expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain. *Nature* 1997 ; 389 : 69.

20. Brown P. : B lymphocytes and neuroinvasion. *Nature* 1997 ; 390 : 662.

21. Klein M.A., Frigg R., Flechsig et al : A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997 ; 390 : 687.

22. Trouvin J.H., Legras J.F., Burnouf T., Horaud F. : Les virus transmissibles par le sang, John Libbey Eurotext, 1996 ; 20.

23. Textes officiels sur les mesures prises concernant la maladie de Creutzfeldt-Jakob et l'encéphalopathie spongiforme bovine ; Guidelines Européennes (agence du médicament).

24. Emerging and other communicable diseases (EMC), report of a WHO consultation on medicinal and other products in relation to human and animal transmissible spongiform encephalopathies, Geneva, Switzerland, 24-26 March 1997, WHO/EMC/ZOO/97.3 - WHO/BLG/97.2.

25. Rapport du Comité consultatif national d'éthique du 1er octobre 1997 rendu public (ministère chargé de la santé).