

**Université René Descartes, ParisV
Président :Pr P.Daumard**

DEA d’Ethique Médicale et Biologique

Directeur : Pr.Christian Hervé

Promotion 2002-2003

Titre du mémoire :

**DEVENIR DES BIOTHEQUES
TRANSFUSIONNELLES « DONNEURS »EN FRANCE :
Quel devoir de garde ?
Pour quelle durée ?
Quelles conséquences pour le donneur ?**

**Présenté par :
Lucile Bellier**

Directeurs de mémoire : Dr.G. Moutel, Dr. JJ. Cabaud.

REMERCIEMENTS :

Je voudrais remercier en premier lieu le Professeur Christian Hervé pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et m'avoir donné l'opportunité de suivre cette formation.

Je remercie particulièrement le docteur Grégoire Moutel qui a dirigé efficacement ce mémoire.

Je tiens à remercier le Professeur Patrick Hervé, pour m'avoir autorisé à réaliser cette étude dans différents établissements de transfusions sanguine.

Je remercie le docteur JJ. Cabaud qui a co-dirigé ce mémoire.

Je remercie énormément Nathalie Duchange, et le docteur Eric Hergon, qui m'ont soutenu et judicieusement conseillé toute cette année.

Je remercie particulièrement Mr Guinier, pour son accueil et l'intérêt qu'il a manifesté pour mon étude et toute l'équipe du centre, ainsi que Mr Danic pour l'aide qu'il m'a apportée à plusieurs reprises.

Merci au Professeur JJ. Lefrère pour l'aide qu'il m'a apporté.

Merci à madame Hossenlopp, ainsi qu'à Mme Fialaire-Legendre, qui m'ont permis de valider mes questionnaires.

Je remercie tous les responsables de biothèques –biobanque, les professionnels que j'ai sollicités pour mes entretiens, les personnels des centres, ainsi que les donateurs qui ont répondu à mes questionnaires.

Merci enfin à toutes les personnes du laboratoire d'éthique médicale, un merci tout particulier à Stéphanie Charlot pour sa vitalité, ainsi qu'à Mme Depret- Rius .

Pour finir, je remercie ceux qui ont contribué à rendre cette année enrichissante : mes camarades de DEA.

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	3
II-PROBLEMATIQUE	5
II-1 Discussion de la pertinence du délai des « 5 ans » de conservation	5
II-2 Devenir de la biothèque :hypothèses et conséquences qui en découlent.....	6
II-3 Retour d'information,communication des résultats au public ,et limites de ce retour. 7 d'information.	7
II-4 Protection des personnes.....	8
II-5 Incidences logistiques.....	8
III-METHODOLOGIE	9
III-1 :Description de l'étude :.....	9
- Etude à travers les textes de la pertinence du délai des 5ans de la garde.	
-Etude pilote de faisabilité en deux volets :	
-Entretiens semi directif avec dix professionnels;	
-Questionnaires sur un panel de 107 donneurs répartis en 5 centres ayant accepté de participer à l'étude.	
III-2 Choix méthodologiques :.....	9
-Les types de questionnaires choisis	
-Validation du guide d'entretien et des questionnaires donneurs;	
-Critères d'inclusion des professionnels;	
-Choix de la population donneurs;	
-Description du guide d'entretien;	
-Description du questionnaire à destination des donneurs;	
IV-RESULTATS	11
IV-1 Des contradictions à travers les textes,concernant le délai de garde	11
IV-2 Résultats de l'étude pilote :.....	12
IV-2 a Résultats des entretiens avec les professionnels.....	13
IV-2 b Résultats des questionnaires donneurs.....	26
V-DISCUSSION	38
V-1 Discussion des résultats sur les entretiens des professionnels :.....	38
V-1a opportunité de prolonger la garde au-delà des 5 ans.	
V-1b procédures d'information, de consentement des donneurs, et garanties en cas de prolongation.....	39
V-1c modalités d'accès aux échantillons des équipes de recherche et valorisation par les équipes de recherches des échantillons.....	42
V-1d retour des résultats et modalité de divulgation des résultats de la recherche au public.....	44

V-2	Discussion des résultats sur les questionnaires donneurs.....	46
V-2a	Connaissance des procédures de mise en biothèque de leurs échantillons.....	46
V-2b	Volonté en terme de consentement et d'information en cas de prolongation de garde des échantillons.....	47
V-2c	Concept de valorisation et droit d'accès aux échantillons.....	47
V-2 d	Attentes en terme de retour sur les recherches	49
V-3	Synthèse : confrontation de la logique du don à celle de la recherche :.....	50
V-3a	Anonymat et suivi des donneurs.....	51
V-3b	Gratuité et valorisation.....	52
V-3c	Confrontation sur les concepts d'information et de consentement.....	54
V-3d	Confrontation sur le retour des résultats.....	55
V-3e	Faisabilité des règles éthiques compte tenu des enjeux logistiques	56
VI-	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	57
VII-	BIBLIOGRAPHIE	58
VIII-	ANNEXES.....	61
VIII-1	ANNEXE 1 : (TABLEAU 1).....	61
VIII-2	ANNEXE 2 : (TABLEAU 2).....	62
VIII-3	ANNEXE 3 : (TABLEAU 3).....	63
VIII-4	ANNEXE 4 : CRB.....	64
VIII-5	ANNEXE 5 : Guide d'entretien à destination des professionnels.....	65
VIII-6	ANNEXE 6 : Questionnaire à destination des donneurs.....	66

INTRODUCTION

Les banques d'échantillons biologiques ou biothèques sont des rassemblements de matériels biologiques potentiellement vecteurs d'informations génétiques associées à des fichiers, parfois informatisés, directement ou non identifiantes) Outils complémentaires de la recherche, leur domaine d'application est vaste :études épidémiologiques ,des enquêtes d'imputabilités, de recherche génétique (prédisposition à certains marqueurs génétiques.), cancérologie, nutrition , environnement , toxicologie , immunologie, médecine du travail , médecine légale, recherche clinique ...

les biothèques en transfusion sanguine :

En transfusion les biothèques, peuvent stocker des cellules, du plasma, du sérum. L'intérêt des sérothèques (biothèques de sérums),à été révélé en 1981, par le biais d'enquêtes rétrospectives. Au CDC D'ATLANTA sur les dons de personnes contaminées par le sida . Cette sérothèque a permis notamment de suivre l'évolution de la maladie et d'endiguer sa propagation.

Les accidents de conservations, les dérives, l'éparpillement des collections, l'hétérogénéité des techniques, on conduit à la nécessité d'élaborer une réflexion dès 1985 en France sous l'impulsion du Dr Charles Mérieux, afin de proposer des modalités homogènes de conservation, permettant une sécurisation, une qualité fiable de conservation des échantillons stockés.

Contexte historique de la constitution des biothèques transfusionnelles donneurs :

La transmission du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) par transfusion sanguine a eu lieu essentiellement de 1982 à 1984 à des hémophiles et des transfusés par des produits sanguins labiles (PSL).Alors que la DGS (Direction générale de la santé) avait émis une circulaire dès 1983 suite à la reconnaissance du risque par les experts proposant des mesures relatives à la prévention de l'éventuelle transmission du Sida par la transfusion sanguine, qui ne seront pas mises en place par les centres de transfusion sanguine .. Cette catastrophe sanitaire a entraîné une crise de la santé publique, et notamment de la transfusion sanguine des mesures sanitaires sont mises en place afin de ne pas voir se reproduire une telle catastrophe.

La Loi 93-5 du 4 janvier 1993 [1] relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, dite de « sécurité sanitaire » est promulguée, crée l'agence française du sang (AFS)et introduit: **l'hémovigilance et la traçabilité**,afin d'éviter qu'une telle catastrophe ne se reproduise plu , le principe de précaution est instauré.

L'hémovigilance se met en place en 1994, dans un souci de sécurité transfusionnelle et de transparence des autorités sanitaires; Le décret 94-68 du 24 janvier 1994,[2] défini les règles d'hémovigilance.

(Quelques définitions :

l'hémovigilance :« l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ces 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 thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition.»

la traçabilité :

« l'ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement l'ensemble des étapes allant de l'examen clinique du donneur à l'utilisation thérapeutique de cet élément ou produit du corps humain, en passant par le prélèvement, la transformation , la conservation, le transport, la distribution, la dispensation à un patient. La traçabilité permet

d'établir un lien entre le donneur et le receveur. Elle est établie à partir d'une codification préservant l'anonymat des personnes.)

Le décret d'application en 1994 « décret n°94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance, précise qu'à la demande de l'AFS, l'Etablissement de transfusion sanguine recueille et conserve toutes les informations nécessaires à l'hémovigilance auxquelles il a accès » et impose « la conservation aux fins d'analyses ultérieures d'échantillons biologiques prélevés sur le don de sang » .

L'objectif immédiat pour la transfusion sanguine, en application du décret d'hémovigilance est donc **de conserver des échantillons biologiques de l'ensemble des donneurs de sang prélevés pour assurer les enquêtes ascendantes et descendantes, la validation des tests anciens ou nouveaux , l'évaluation du risque résiduel.**

La constitution des biothèques donneurs s'impose alors, comme faisant partie des processus mis en place dans un souci d'imputabilité,

Dans ce cadre une directive technique [3] de L'AFS: Agence Française du sang, (devenue l'EFS : Etablissement Français du sang depuis 2001), n°=3 du de l'Agence française du sang du 21 décembre 1998, précise les dispositions de mise en place des sérothèques ou biothèques transfusionnelles donneurs. Et fixe ainsi une durée de conservation « **au moins égale à 5 ans** ». La date de mise en œuvre de ces biothèques était fixée au premier janvier 1999.

La durée des **5 ans** sera donc à son échéance en 2004 pour la majorité d'entre elles. L'EFS (Etablissement Français du Sang : représente l'AFS depuis 2000) possède des paillettes de sérum congelées à visée d'hémovigilance, le devenir de ce support biologique soulève donc de nombreuses questions .

En effet, outre l'intérêt que revêt les différents types de biothèques, les enjeux éthiques de la constitution et de l'utilisation des banques en recherche ont été traités dans plusieurs études du laboratoire [4,5], l'intérêt particulier du matériel stocké dans les biothèques transfusionnelles donneurs sont qu'elles représentent, à un biais près (population « saine »), une représentation de la population de française sur un laps de temps de 5 ans. De plus la démarche initiale des donneurs n'est pas celle de participants à une recherche.

-Le statut des échantillons stockés :

Ils sont conservés sous forme de paillettes de sérum, un code permet de relier la paillette au fichier du donneur.

Les échantillons sont régis par:

-la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 [6] relative au don et à l'utilisation des produits du corps humain .

-par la loi 94-548 du 1^{er} Juillet 1994 [7] relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (et modifiant la loi 78 -17 du 6 janvier 1978) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

-par les principes éthiques qui régissent le don du sang (Art 1221-1 à 7) titre II du Livre II du CSP relatif au bénévolat, anonymat, du don, absence de profit, consentement pour le prélèvement, sécurité sanitaires.

II-PROBLEMATIQUE

L'EFS possède des biothèques de paillettes congelées, initialement constituées pour la recherche en cas de séroconversion d'un donneur ou d'un receveur. La directive n°3 de l'AFS du 21 décembre 1998 prévoit la conservation de ce matériel biologique humain pour une durée, à priori de 5 ans. Pour la première fois, on arrive à l'échéance des 5 années, ce qui amène la question du devenir de cette source de matériel biologique humain tant en ce qui concerne la politique d'hémovigilance que la politique de recherche :

est-il légitime de détruire ces biothèques ?

Pourquoi cette question?

Un changement de délai et d'utilisation de ces biothèques aurait de nombreuses conséquences scientifiques, en terme de santé publique, éthiques (protection des personnes), logistiques, financiers, législatifs.

L'objectif de cette étude est d'analyser les conséquences et les enjeux éthiques du devenir de cette biothèque, en particulier d'étudier les conséquences de la prolongation de la biothèque et de son éventuelle conversion en biothèque de recherche scientifique, d'analyser la confrontation entre les logiques du don et celles de la recherche .

Les points que nous souhaitons analyser sont les suivants :

II-1 Discussion de la pertinence du délai des "5 ans " de conservation :

Il apparaît que la légitimité du délai de 5ans pourrait être rediscutée en terme de santé publique. Il convient donc d'étudier les motivations et le rationnel qui ont fait choisir un tel délai, d'une part, par l'analyse des textes relatifs à l'hémovigilance, loi 93-5 la loi du n°93-5 du 4 janvier 1993, relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament crée l'agence française du sang, d'autre part l'entretien avec des personnes ayant participé à la réflexion de la mise en place des biothèques.

Les nouvelles techniques de dépistages en transfusion, associées à une hémovigilance très développée en France, ont réduit d'autant plus les risques résiduels (risques non détectés , liés l'existence d'une période durant laquelle les marqueurs sérologiques ne sont pas détectables) pour le VIH et les Hépatites B et C. De plus, les maladies, dont les temps d'incubation peuvent dépasser les 5 ans, comme les prions, nécessiteraient une telle biothèque, et sa pérennisation. Les données et le contexte de santé publique ne sont plus les mêmes que lors de la création de la biothèque initiale; Dès lors, serait-il "éthique "de jeter une telle source d'informations potentielles dans ce domaine de recherche?

De plus dans un contexte actuel de revendication à l'information des malades,[8] (loi du 4 mars 2002 met en avant le droit des patients à être informés), de revendication à la transparence totale, détruire une source d'information future de receveurs porteurs d'un agent émergent serait alors contraire à l'objectif de cette loi.

Ne pourrait-on reprocher au gouvernement français d'avoir détruit un tel outil de recherches ? Quelles nouvelles responsabilités seraient induites par la prolongation ou la destruction de ces échantillons ?

II-2 Devenir de la biothèque: hypothèses et conséquences qui en découlent:

Comme tout matériel biologique humain, le potentiel contenu dans toute cellule humaine , renfermant l'ADN, source d'information génétique, ces sérothèques constituent , avec les fichiers qui leur sont associés un outil précieux, de recherches à divers niveaux : épidémiologique, scientifique etc

Ce matériel biologique précieux doit-il être détruit, compte tenu de l'apport scientifique qu'il représente sur le plan épidémiologique, de santé publique et du bénéfice collectif que la population pourrait en retirer ?

De plus, l'apparition des prions, le nouveau variant de la maladie de creutzfeld jacob, ont l'incubation dépasse les 5 ans et dont les modalités de transmission notamment par le sang, sont discutées [9,10], constituent un enjeu actuel et préoccupant de santé publique dans le domaine des maladies émergentes, pourraient être étudiés sur de tels outils que les biothèques, sur le plan du suivi de l'épidémie comme ce fut le cas lors de l'émergence du SIDA en 1983 par le CDC (Center for Disease control Atlanta), ou pour l'élaboration de test , de marqueurs de prédisposition etc...

Il conviendrait dans un premier temps de définir les notions médicales et scientifiques que rendrait accessibles une telle biothèque, et dans quelles structures de telles études pourraient se dérouler. Ceci permettrait à la fois de finaliser les pré-requis scientifiques qui aideraient à cerner le cadre éthique de la recherche, de définir quels types d'échantillons seraient à conserver (tranche d'âge, région donnée, etc.) et dans quelle proportion par rapport à l'ensemble des échantillons de la biothèque nationale, enfin de structurer la durée de stockage et les modalités d'accès aux échantillons.

Les hypothèses à envisager sont les suivantes :

- 1^{ère} hypothèse : destruction de la biothèque ;
- 2^{ème} hypothèse : utilisation de la biothèque à cinq ans en anonymisant d'emblée tous les échantillons : (pas de retour possible vers les patients) ;
- 3^{ème} hypothèse : conservation de la biothèque et prolongement à des fins d'hémovigilance ;
- 4^{ème} hypothèse : conservation de la biothèque et prolongement de celle-ci à des fins d'hémovigilance et d'autres types de recherches.

Pour ces deux dernières hypothèses, il conviendra d'analyser les avantages et inconvénients de l'anonymisation et du codage (clef de codage pour effectuer un retour possible) des échantillons en regard de la protection des personnes. Les hypothèses seront évaluées suivant Les logiques de santé publique, les personnes qui les régulent, et suivant les instances avec qui les acteurs de la transfusion sanguine doivent travailler, (CCPPRB, Comités d'éthique, AFFSAPS, comités d'hémovigilance...).

II-3 Retour d'information, communication des résultats au public, et limites de ce retour d'information :

Le retour d'information devra être envisagé en fonction du modèle choisi :
Quel type d'information aura le public sur les résultats de la recherche ? (Faut-il un retour des résultats individuel ou collectif, quelles seront les conséquences de résultats informatifs pour les donneurs, et les droits de ces derniers qui en découlent, et les conséquences des éventuelles des différentes modalités de retour en termes de protection des personnes :)
De plus dans un contexte actuel de revendication à l'information des malades, (la loi du 4 mars impose de donner les informations globales sur les recherches effectuées, et plus généralement, pose une obligation d'information à posteriori concernant le droit de toute personne à être informée de son état de santé (art L. 1111-2 du code de la santé publique) : « lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. », La question sera alors de savoir en fonction du modèle choisi quel retour faire sur les résultats de la recherche, (les patients désirent-ils tous un retour de résultats ?) et dans quelle mesure le patient est capable de se l'approprier rationnellement.

Ce retour d'information, ne serait-il pas préjudiciable aux patients dans la mesure où l'information reçue serait déformée par le patient et anxiogène?

Le retour de résultats pose également question dans la gestion des risques en univers scientifique incertain :

Est-il pertinent de transmettre les résultats dans les recherches portant sur des maladies émergentes, où la pathogénicité n'est pas encore déterminée et si aucune thérapeutique n'est encore à proposer ? L'exemple de l'hépatite G, virus bénin, orphelin, dont on ne connaissait pas la pathogénicité, mais dont on a, dans certains centres, informé les receveurs pour lesquels le terme hépatite a créé un réel drame psychologique et qui considèrent encore être atteints d'une hépatite, de plus la destruction des stocks dans certains des centres auraient pu servir à certains receveurs, montre le manque de réelle coordination nationale, de stratégies définies réaction face à des procédures d'alerte et d'information du grand public.

Est-ce qu'un tel retour d'information pourrait poser problème à la logique du don (de sang), dans la mesure où les patients ne souhaiteraient pas participer à des études plus larges ? Ceci est important à évaluer tant l'autosuffisance (équilibre entre la demande et la quantité de sang des donneurs à disposition) reste fragile. Dans le système d'hémovigilance existant ou, dans une logique de recherche, il conviendra d'étudier quel retour d'information serait le plus adapté ainsi que d'évaluer son impact au niveau des donneurs et des receveurs et de le confronter, à la volonté des donneurs :

Veulent-ils ou non être informés, et si oui quels types d'informations sur les recherches désignatives?

Une logique de santé publique peut-elle prévaloir en décidant d'anonymiser les échantillons ? Comment dès lors, faire adhérer le public à une telle démarche ?

In fine, déterminer quelles garanties sont à assurer par les professionnels et la puissance publique (non-commercialisation, non-cession à l'étranger...), Pour assurer au mieux la protection des personnes sera un axe de recherche de ce point d'étude.

II-4 Protection des personnes

La nature de la relation du donneur et du médecin de collecte, est spécifique à la transfusion sanguine, en effet le donneur est « sain » n'est ni un patient, ni un malade, sa démarche relève d'un don bénévole pour aider un potentiel receveur mais n'est pas celle d'un participant à une recherche souvent patient, ou porteur de marqueurs de prédispositions à certaines maladies donc sensibilisé à la recherche et informé des dérives possibles d'utilisation des échantillons recueillis. La population des donneurs est très hétérogène, l'information à transmettre, doit donc tenir compte de la capacité à percevoir l'information reçue par le donneur, de la façon dont il se l'approprie, et de ce qu'il en retient.

Le point II-3 montre combien est au centre de la problématique la notion de protection des personnes qui fera l'objet d'un axe de cette recherche.

-Faut-il reconvoquer (et le peut-on) les donneurs dont les échantillons sont stockés, lors du passage vers la recherche, et leur demander leur consentement ?

La nature du consentement devra être établie suivant le type de stockage utilisé :

- stockage anonymisé des échantillons (sans lien retour possible vers le donneur)
- stockage nominatif (lien direct entre l'échantillon et le donneur)
- stockage codé des échantillons (clef de codage permettant un retour vers le donneur)

Les questions du retour des résultats, de la durée du stockage, des modalités de retour d'information collectif ou individuel, les modalités d'accès aux échantillons, de cession des échantillons, au plan national ou international sont à la source du respect la personne humaine et de la sauvegarde de sa dignité.

-Ne faudrait-il pas à l'avenir aborder ces questions lors du consentement au don, en y associant les consentements à la recherche. ?

Faut-il ou non soumettre ces recherches au cadre de la loi Huriet [11] ?

II-5-Incidences logistiques

Les modalités de stockage, la traçabilité, le respect des procédures de sécurité des échantillons et des données informatiques, le respect des procédures éthiques et du suivi des donneurs, nécessitent une logistique seule à même de permettre le déroulement d'une recherche de qualité.

Il conviendra donc in fine de regarder quels moyens doivent être mis en œuvre sur le plan logistique et budgétaire.

Compte tenu des enjeux décrits, nous explorerons la question de la légitimité de la garde de la biobanque, en focalisant le travail sur les objectifs secondaires suivants :

- Pertinence du délai des 5 ans (durée de conservation) ;
- Devenir de la biobanque;
- Protection des personnes -Information des donneurs ;
- Retour d'information et communication des résultats au public ;
- Confrontation entre la logique du don (de sang) et celle de la recherche ;.

III-METHODOLOGIE :

III-1 Description de l'étude :

La méthodologie se décompose en deux parties :

- ANALYSE DES TEXTES qui régissent la durée ;
- ÉTUDE PILOTE de faisabilité, (non exhaustive), réalisée en collaboration avec l'EFS, en deux volets :
 - Entretiens semi-directifs avec dix professionnels, 6 responsables de bibliothèques et 4 professionnels de la chaîne de la transfusion sanguine.
 - Questionnaires sur un panel de 107 donneurs répartis en 5 centres ayant accepté de participer à l'étude.

III-2 Choix méthodologiques :

-Les types de questionnaires choisis :

- Professionnels :

Nous avons fait le choix de l'**entretien semi-directif** afin de recueillir un maximum d'informations. De plus l'analyse qualitative des questionnaires a été réalisée de manière anonyme Le traitement été annoncé anonyme et confidentiel pour faciliter la franchise des réponses dans un milieu (la transfusion sanguine) très sensible ainsi les personnes ont toutes accepté d'être enregistrées, afin de pouvoir retranscrire l'intégralité des réponses.

Le choix de l'exploitation anonyme des résultats a aussi été réalisé afin de ne pas poser de problèmes d'identification des réponses, le devenir des bibliothèques n'étant pas déterminé

- Donneurs :

Nous avons fait le choix de **questions fermées** afin de limiter le temps demandé aux donneurs, et d'obtenir un maximum de répondants.

-Validation du guide d'entretien et des questions donneuses :

Avant de réaliser mes deux types de questionnaires, nous avons au cours de plusieurs entretiens avec des acteurs de l'EFS et de L'Ints, listé les questions qui leur posaient problème et celles suscitées au cours de ces discussions.

Un premier type de questionnaire a été établi au laboratoire puis soumis aux mêmes personnes de l'EFS et de L'Ints, ensuite une première validation a eu lieu par une linguiste de l'Ints et suite aux modifications apportées soumis encore à deux médecins de l'Ints qui ne l'avaient jamais vu.

Le questionnaire à destination des donneurs a ensuite été testé sur deux personnes de mon entourage pour m'assurer de la compréhension des questions.

-Critères d'inclusion des professionnels :

Les 10 professionnels interrogés sont répartis en deux sous-groupes :

- 6 responsables de bibliothèques –biobanques et
- 4 personnes impliquées dans les différentes phases de l'organisation de la transfusion sanguine en France.(Un médecin responsable des prélèvements, un médecin-conseil au service juridique, un professionnel de la banque de sang rare, un biologiste impliqué dans le marché de la paillette dès le début des bibliothèques)

L'étude menée auprès des donneurs est une étude pilote de faisabilité réalisée sur un panel de 107 donneurs répartis en 5 centres ayant accepté de participer à l'étude ;

Afin d'avoir accès à un panel de donneurs, j'ai sollicité et obtenu l'accord du directeur médico-scientifique de l'EFS, sous réserve de demander l'accord au cas par cas aux médecins de collecte sur les différents sites.

-Le guide d'entretien à destination des professionnels :

L'entretien semi-directif, était mené suivant un guide d'entretien, les questions visant à répondre aux objectifs principaux suivants :

Partie A : pertinence de la durée de conservation de la biothèque donneurs ;

Partie B : Devenir de la biothèque nationale ;

Partie C : Protection des personnes – information des donneurs ;

Partie D : Retour d'information et communication des résultats au public ;

Dix entretiens ont ainsi eu lieu, après prise de rendez-vous, avec les personnes sélectionnées, qui ont accepté, d'une durée variable d'une heure à deux heures.

Les entretiens ont été retranscrits intégralement.

Une première lecture exhaustive des entretiens a permis de dresser la liste des grands thèmes évoqués.

Dans un deuxième temps, les thèmes ont été repris et classés dans une grille d'analyse en fonction des objectifs auxquels nous souhaitons répondre :

I-Pertinence des 5 ans.

II-Devenir de la biothèque :

-En cas destruction ;

-Conservation à visée d'hémovigilance, ou de recherches ;.

III-Questions éthiques soulevées par le devenir des biotiques:

-Protection des personnes (information, consentement, garanties, commercialisation) ;

-Retour d'information ;

-Valorisation et cession ;

-Logique du don confrontée à celle de la recherche.

-Les questionnaires donneurs :

Les questions se décomposent en 3 grandes parties autour des thèmes pour lesquels nous souhaitons avoir le point de vue des donneurs :

A-Evaluation des connaissances du stockage des échantillons et leurs souhaits face à une utilisation ultérieure des échantillons.

B-Désir en termes d'information , et modalités souhaitées pour leur protection

C-Attentes en termes de retour d'information

-107 questionnaires ont ainsi été réalisés, sur 5 sites de l'EFS répartis sur toute la France. Les réponses ont été traitées par epi-Data et Epiinfo.

Les résultats ont été analysés suivant les items suivants :

-Niveau de connaissance des procédures de mise en biothèque de leur échantillon;

-Volonté en termes de consentement et d'information ;

-Concept de propriété et de valorisation ;

-Attentes de retour sur les résultats de la recherche.

IV-RESULTATS

IV-1 DES CONTRADICTIONS A TRAVERS LES TEXTES

Après analyse des travaux parlementaires de la loi 93-5, il apparaît que le délai de conservation n'ait pas été évoqué.

Le décret du 24 décembre 1994 [2] relatif aux règles d'hémovigilance prévoit qu'à la demande de l'agence Française du sang, ' l'établissement de transfusion sanguine conserve, aux fins d'analyses ultérieures, des échantillons biologiques prélevés sur le don du sang. »

Seuls deux textes mentionnent une durée de conservation de ces échantillons ;
La directive technique n°= 3 de l'AFS du 21 décembre 1998 relative aux conditions de conservation, aux fins d'analyses ultérieures, d'échantillons biologiques prélevés sur le don de sang, prise en application de l'article R. 666-12 -11 du CSP (à l'origine de la création de bibliothèques transfusionnelles donneurs mentionne la durée de garde des échantillons de la manière suivante ;

« la durée de conservation des prélèvements doit être égale à 5 ans . En effet, c'est la durée nécessaire pour remplir les objectifs décrits en introduction de contrôle biologique pour la réalisation d'enquêtes ascendantes suite à un incident transfusionnel, ou de validation des tests de dépistage. »

Cependant un autre texte, l'arrêté du 4 août 1994 [12] : Art. V.3 mentionne que « la durée d'archivage des documents relatifs à la sécurité transfusionnelle et à la traçabilité (des produits sanguins labiles) est de « 40 ans. »

L'échantillon recueilli fait-il parti du dossier transfusionnel ?

Une réunion organisée par la Fondation Mérieux et la bibliothèque internationale d'Annemasse avec l'Agence française du sang a été tenue les 30 et 31 octobre 1996 à Veyrier du Lac. Elle avait pour but d'établir une réflexion sur les bibliothèques et à cette occasion « En tout état de cause, la durée de conservation fixée à 5 ans si elle n'est pas ambitieuse par rapport aux performances d'une conservation en azote liquide, est réaliste sur le plan financier et transfusionnel. »[13]

Le délai à 5 ans a été accepté par la Direction générale de la santé sous réserve d'une réévaluation au bout de Quatre ans d'application des bibliothèques transfusionnelles pour s'assurer que les objectifs fixés sont bien remplis 'Il apparaît donc, que cette durée serait réévaluée à quatre ans de mise en place des bibliothèques.

Le texte qui stipule la durée de garde des échantillons sanguins est une directive interne, à valeur faible dans la hiérarchie des normes, de plus la formulation ambiguë « durée doit être égale à 5 ans » ne permet pas de statuer sur l'obligation d'une destruction.

Cette directive entre en contradiction avec l'arrêté du 4 août 1994, si l'on considère que l'échantillon fait partie du dossier transfusionnel à archiver.

En outre, on peut se demander quelle serait la pertinence de conserver un fichier sans l'échantillon associé pour effectuer les vérifications requises ?

IV-- 2 RESULTATS DE L'ETUDE PILOTE ;

IV-2 –a résultats des entretiens avec les professionnels

A-PERTINENCE DU DELAI

À la question **A1 : le délai était-il pertinent à l'époque où la décision a été prise ?**

Les avis sont partagés sur la pertinence du délai décidé compte tenu du contexte de l'époque. Il est à noter qu'un des responsables de bibliothèques répond qu'« il n'y a eu aucune étude de faite, qu'on ne sait pas pourquoi c'est 5 ans . »

Les dix professionnels interrogés pensent que l'argument déterminant ce choix des 5 ans fut celui du financement de la structure (conservation des échantillons, qualification, azote, personnels, matériels etc) sur une période qui paraissait réaliste d'un point de vue économique.

La majorité répond que c'était un compromis et qu'il l'était, si on tenait compte de la situation de départ et de quelque chose de réaliste.

À la question :**A2 le délai reste-il pertinent dans le contexte actuel ?**

La majorité (**9/10**) des personnes interrogées ont répondu **NON**,

Les raisons invoquées sont les suivantes dans l'ordre d'importance cité par les professionnels :

-la recherche de maladies émergentes comme les prions, dont la période d'incubation dépasse les 5 ans , nécessite de conserver au-delà de 5 ans ;

-Les enquêtes rétrospectives sur virus émergents, 5ans est une durée de conservation insuffisante

-Leur utilité est remise en question, d'un point de vue hémovigilance sur les marqueurs connus :elles ne servent presque plus compte tenu de la sélection des donneurs de plus en plus stricte, la mise en place du test DGV (diagnostique génomique viral) en 2001, qui réduit le risque résiduel (cf. définitions), « appartiennent à la dérive sécuritaire qui entraîne une superposition de procédés sécuritaires, à un coût exorbitant disproportionné par rapport au risque déjà très réduit ».

-C'est une « aberration par rapport à la conservation des paillettes en azote liquide qui permet de conserver les paillettes bien au-delà de 5 ans ».

-Pour l'aspect patrimonial ; il serait extrêmement intéressant de garder plus de 5 ans. Même si la population des donneurs possède un biais de recrutement par rapport à l'ensemble des Français ,: population « saine ».

Tableau récapitulatif des réponses :

	À L'EPOQUE DE LA DIRECTIVE			AUJOURD'HUI		
	OUI	NON	NSP	OUI	NON	NSP
TOTAL	4/10	5/10	1/10		9/10	1/10
RESPONSABLES	<p>2/6 : <u>raisons évoquées</u> : - compromis entre rien et faisabilité financière. •-Quand la directive a été acceptée par la DGS, ce délai devait être réévalué au bout de 3 ans</p>	<p>4/6 : .uniquement pour une question de volume et de coût •(dont 1 NON), aucune étude de faite</p>	1/6		<p>5/6 : NON : <u>raisons évoquées</u> : ne sert pas pour les virus connus, fait partie de la « <u>dérive sécuritaire</u> ».mais • durée insuffisante tant pour l'hémovigilance que pour l'épidémiologie sur (les pathologies émergentes (prions)) •conservation du matériel, l'azote liquide permet de conserver sur une période plus longue sans détérioration.</p>	<p>•1 /6 : faire L'évaluation aujourd'hui pour le dire</p>
AUTRES PROFESSIONNELS	2/4	1/4	1/4		4/4	

A3-Quel serait selon vous, les enjeux justifiant le maintien ou la destruction de la biothèque ?

RECENSEMENT DES ENJEUX JUSTIFIANT LE MAINTIEN OU LA DESTRUCTION DE LA BIOTHEQUE DONNEURS :

•Maintien :